

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерство здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**ГАЙДАРОВА
Асият Руслановна**

**Оптимизация тактики преиндукции родов с учетом экспрессии сигнальных
молекул инициации родовой деятельности**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор Баев О.Р.**

Москва - 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
1.1 История преиндукции/индукции родов	13
1.2 Методы преиндукции и индукции родов	17
1.3. Анатомия и физиология шейки матки.....	20
1.4 Ремоделирование шейки матки во время беременности и родов.....	22
1.5 Инициация родовой деятельности.....	25
1.6 Параметры оценки состояния шейки матки и предикторы успешной преиндукции родовой деятельности.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов	35
2.2 Методы исследования.....	41
2.3 Общеклинические методы исследования	43
2.4 Клинико-лабораторные методы исследования.....	45
2.5 Инструментальные методы исследования	45
2.6 Специальные методы исследования	47
2.7 Статистическая обработка данных	51
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ РОДОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИНДУКЦИИ/ИНДУКЦИИ	53
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	61
4.1. Определение предикторов успеха преиндукции/индукции родов мифепристоном... 	61
4.2 Сравнение схем преиндукции родов	80
4.3 Оценка влияния преиндукции/индукции родов на акушерские и неонатальные исходы.....	87
4.4 Оценка профиля экспрессии тканевых и экзосомальных мкРНК.....	109
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	120
ВЫВОДЫ.....	135
Практические рекомендации.....	136
АЛГОРИТМ ПРЕИНДУКЦИИ РОДОВ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В акушерской практике нередко возникает необходимость досрочного родоразрешения, с целью предупреждения ухудшения состояния матери и/или плода при сахарном диабете, внутривенном холестазае, артериальной гипертензии, инфекционных заболеваниях и осложнениях беременности (преэклампсия, перенашивание беременности, плацентарная недостаточность, резус-изосенсибилизация и др.) (Цахилова С.Г., 2021; Дикке Г.Б., 2020; Paralia N. et al., 2021). В связи с этим, для обеспечения безопасного материнства, рождения живого, здорового ребенка нередко приходится решать вопрос о необходимости досрочного родоразрешения (Пулатова А.В. и др. 2022). Поэтому нередко встает вопрос об родовозбуждении. На сегодняшний день индукция родовой деятельности является общепринятым акушерским методом, применяемым для улучшения перинатальных исходов (Радзинский В.Е., 2021). В течение последних десятилетий в отношении все большего числа беременных женщин во всем мире применяется индукция родов. В развитых странах вплоть до 25% родов проводятся в настоящее время с родовозбуждением (Einerson В. 2020). По данным Глобального обзора ВОЗ по материнскому и перинатальному здоровью, в который были включены 373 лечебных учреждения 24 стран и почти 300 тыс. родов, показано, что индукция родов производится в 9,6% случаев. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) частота индукции родов в США возросла более чем в 3 раза с 9,5% до 33% за период 1990-2023 гг.

Известно, что в успешном родоразрешении через естественные родовые пути важное значение имеет состояние («готовность») мягких тканей родового канала, в частности степень «зрелости» шейки матки (Беспалова О.Н., 2020). Наибольшее количество осложнений индукции родов наблюдается при «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейке матки. Оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп в настоящее время является методом, наиболее часто используемым для принятия решения о готовности к родам. В то же время, высокая степень зрелости шейки матки не всегда гарантирует успех индукции родов. В настоящее время

отсутствуют исследования, в которых была бы подтверждена взаимосвязь клинических признаков готовности к родам (оценка степени зрелости родовых путей по шкале Бишоп) и структурно-функциональных изменений миометрия на молекулярном уровне.

Отсутствие готовности к родам, неэффективное использование методов родовозбуждения может повышать риск осложнений, таких как кровотечение, гиперстимуляция матки, а также кесарева сечения и других нежелательных исходов (Nina K. et al., 2022). Нарушение сократительной деятельности матки вследствие неэффективного родовозбуждения может осложняться нарушением функционального состояния плода, а у каждого третьего новорожденного от матери с дискоординированной родовой деятельностью наблюдается гипоксическое и ишемическое поражение ЦНС. Эти данные подтверждают актуальность и важность своевременной и адекватной подготовки организма женщины к родам.

В то же время, только отдельные работы посвящены изучению вопроса прогнозирования исхода индуцированных родов. При этом наиболее важным исходом является частота успеха индукции, которая колеблется от 49% до 98% (Freret T. et al., 2021; Kruit H. et al., 2022; Shibata Y. et al., 2023). Столь значительный разброс в частоте успеха/неуспеха индукции родов обусловлен различиями когорт пациенток, разной степенью готовности к родам, применением разных методов родовозбуждения, а также критериев оценки.

Несмотря на то, что определение индукции родов носит общепринятый характер, критерии успешной и неудачной индукции родов не стандартизированы и на сегодняшний день не принято единое определение (Nuria Vanos et al., 2015). Некоторые исследователи, оценивая эффективность индукции родов, ориентируются на достижение зрелости шейки матки и начало родовой деятельности, другие – на продолжительность латентной фазы родов, одним из наиболее распространенных критериев является достижение активной фазы (открытие маточного зева на 5 см), суммирующим критерием может являться факт родоразрешения через естественные родовые пути (Grobman W. et al., 2019).

Разная степень зрелости шейки матки отражает различия в готовности организма беременной к родам. Однако в настоящее время остается неизученным вопрос об обосновании выбора того или иного метода или схемы индукции родов. Учитывая разные механизмы действия фармакологических и механических агентов, применяемых для родовозбуждения, для определения их эффективности необходимо использовать сопоставимые критерии. Такой подход обеспечит объективную оценку фармакоэкономической эффективности и безопасности этих агентов, что позволит оптимизировать тактику с учетом клинических характеристик пациенток. Однако в настоящее время нам не удалось обнаружить исследований, учитывающих данное положение.

Известно, что поддержание покоя миометрия и инициация его сократимости представляет тонко настроенный баланс между гормональными, воспалительными и физическими факторами, которые регулируют пути передачи сигналов между матерью и плодом (Цахилова С.Г., 2021; Mendelson, et al., 2009; Shynlova, et al., 2013, Каганова М. А, Спиридонова Н.В. 2022). Анализ транскриптома миометрия выявил 932 РНК, которые имели положительную и 153 - отрицательную корреляцию с продолжительностью родов (Chen L et al., 2022). Эти РНК вовлечены в процессы белкового метаболизма, транспорта и функции цитоскелета. МикроРНК (мкРНК) рассматривают в качестве ключевых игроков в молекулярных событиях, лежащих в основе перехода миометрия беременной из рефрактерного в состояние сократимости. Эти малые некодирующие молекулы являются эпигенетическими модуляторами значительного числа биологических процессов, и, что особенно важно, могут циркулировать во внеклеточных жидкостях в составе микровезикул, апоптотических телец и экзосом, выступая в роли медиаторов межклеточных взаимодействий и терапевтических мишеней (Jian Zhang et. al., 2015). В ряде работ была показана роль мкРНК в гормональном контроле состояния покоя и сократимости миометрия во время беременности и родов посредством регуляции соответствующих генов (Nora E. Renthal et. al., 2013). Предполагается, что mir-145, mir-223, mir-let-7a и mir-132 задействованы в цепи регуляторных изменений, обеспечивающих формирование эстроген-чувствительного фенотипа

миометрия, который предшествует инициации родов (Tyagi S et. al., 2022). Кроме повышения чувствительности к эстрогенам, важную роль играет активность окситоциновых рецепторов, на которую оказывают влияние факторы транскрипции ZEB, действующие в качестве мощных ингибиторов транскрипции окситоцинового рецептора (OXTR) и коннексина (GJA1). Повышенные уровни ZEB1 и ZEB2 могут увеличивать экспрессию miR-199a-3p и miR-214, которые нацелены непосредственно на простагландины (PTGS2), что приводит к подавлению их синтеза, и, наоборот, снижение уровней ZEB способствует синтезу простагландинов, а, следовательно, инициации сократительной активности миометрия. Вместе с тем, характер изменений экспрессии мкРНК в процессе индукции родов остается недостаточно изученным.

Учитывая вышеизложенное, актуальной задачей современного акушерства является разработка научно обоснованного подхода к выбору оптимальной схемы родовозбуждения на основе определения предикторов успеха с учетом клинических данных, особенностей используемого метода и молекулярных механизмов инициации родовой деятельности.

Цель исследования

Оптимизация тактики преиндукции/индукции родов на основе комплекса клинических данных и паттернов экспрессии тканевых и экзосомальных микроРНК матери и плода.

Степень разработанности темы

Исследования по исходам и предикторам успешной преиндукции родов основаны на использовании разных методов, потому они часто не сопоставимы. Недостатками имеющихся данных являются их противоречивость, низкая прогностическая ценность, необходимость привлечения смежных специалистов, поэтому по-прежнему существует потребность в разработке новых инструментов прогнозирования для облегчения принятия обоснованных решений, оптимизации ресурсов и минимизации потенциальных рисков неудачи.

В России широко распространена преиндукция мифепристоном, но относительно него нет научных работ, в которых изучались бы предикторы успеха преиндукции, а также ее влияние на акушерские и неонатальные исходы.

Переход миометрия из рефрактерного состояния в активное требует высоко скоординированной регуляции экспрессии генов, влияющих на структуру, сократительную способность миометрия и передачу сигналов. МикроРНК играет ключевую роль в модуляции воспалительных факторов, участвующих в инициации родовой деятельности. В связи с этим оценка их экспрессии может повысить информативность о «готовности» женского организма к родам, а также помочь в оптимизации тактики преиндукции родов.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ особенностей течения и исходов родов после проведения преиндукции/индукции;
2. Выявить предикторы успешной преиндукции родов и критерии выбора ее схемы;
3. Изучить профиль экспрессии экзосомальных мкРНК в плазме крови матери и пуповинной крови плода в зависимости от успеха преиндукции родов;
4. Оценить профиль экспрессии тканевых мкРНК, выделенных из плодных оболочек и миометрия родильницы в зависимости от успеха преиндукции родов;
5. На основе полученных результатов оптимизировать тактику преиндукции родов для повышения ее эффективности и безопасности.

Научная новизна

Проведена комплексная оценка экспрессии мкРНК в крови матери до и после индукции родов, а также в пуповинной крови, миометрии и плодных оболочках.

Показано, что динамика оценки зрелости шейки матки по шкале Бишоп клинически отражает изменения паттерна экспрессии мкРНК, регулирующих воспалительный и гормональный механизм инициации родовой деятельности. Выявлены различия экспрессии экзосомальной miR-181a-5p в крови беременной в зависимости от исхода индукции родов.

Установлено, что успешная индукция родов сочетается с повышением экспрессии let-7b-5p и снижением экспрессии miR-146a-5p в плодных оболочках, что отражает роль данных молекул в гормональной регуляции родового акта.

Выявленные изменения в уровне экспрессии экзосомальных мкРНК в плазме материнской крови расширяют представления о воспалительном и гормональном механизме развития спонтанной и индуцированной родовой деятельности.

Практическая значимость

Результаты работы свидетельствуют, что применение по показаниям современных методов преиндукции/индукции родов, обеспечивая профилактику акушерских и неонатальных осложнений, также способствует уменьшению частоты дистресса плода и оперативного родоразрешения.

Показано, клинические факторы не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью в прогнозировании исхода индукции родов (по критерию: «вагинальные роды или кесарево сечение»), что обусловлено вмешивающимся влиянием родового акта.

В то же время, паритет родов и степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп являются наиболее значимыми предикторами эффективности преиндукции родов по критериям «полное созревание шейки матки и начало родовой деятельности».

Показана необходимость дифференцированного выбора схемы и продолжительности процедуры преиндукции родов (короткая или длинная). При этом определяющим порогом является оценка по шкале Бишоп 4 балла и паритет родов. Для прогнозирования успешного влагалищного родоразрешения после индукции родов разработана модель на основе комплекса факторов.

Методология и методы исследования

Проведено обследование и родоразрешение беременных женщин в период с января 2020 по (май) 2023 года на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Всего в исследование, проведенное в два этапа, включено 736 женщин. На первом этапе произведён ретроспективный анализ 200 наблюдений, включающих в себя беременных со спонтанно начавшейся родовой деятельностью (n=100) и с преиндукцией родов (n=100). На втором этапе проспективно было проанализировано 536 наблюдений, из которых были сформированы 2 группы: I (285 женщин) – роды без преиндукции (группа контроля), II (251 женщин) – беременные с преиндукцией родов (основная группа).

Каждая из данных групп были разделены на 2 подгруппы. I группа разделена на Ia– беременные женщины со спонтанно начавшейся родовой деятельностью, Ib – пациентки, родоразрешенные путем операции кесарева сечения в плановом порядке. II группа: IIa – беременные пациентки, у которых преиндукция родов была эффективна, IIb – беременные пациентки, у которых преиндукция была неэффективной.

Все пациентки, включенные в наше исследование, были обследованы в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н " Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N60869).

Специальные методы обследования: кардиотокография плода, эхографическое исследование плода, доплеровское исследование маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков, трансвагинальное и трансперинеальное ультразвуковое исследование, оценка уровня экспрессии микроРНК методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией в:

- плазме крови матери;
- плодных оболочках;
- миометрии;
- плазме пуповинной крови плода.

Пациентками дано информированное согласие на использование данных обследования в научных целях. Получено разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (выписка из протокола заседания №11-17 от 06.12.2020) на проведение исследования в рамках научно-квалификационной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Первые предстоящие роды, рост беременной менее 167 см, многоводие и оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп менее 3 баллов являются факторами риска родоразрешения путем кесарева сечения при **индукции** родов. Однако они не обладают достаточным прогностическим значением из-за вмешивающегося влияния особенностей течения и ведения родов (клинически узкий таз, острая гипоксия плода).
2. Повторные роды, многоводие, предполагаемая масса тела плода менее 3820 граммов и оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп 4 балла и более являются предикторами высокой эффективности **преиндукции** родов мифепристоном, что необходимо учитывать при выборе ее схемы (короткая, длинная или комбинированная).
3. Дифференцированное применение современных методов преиндукции родов с учетом выявленных прогностических предикторов, обеспечивая профилактику акушерских и неонатальных осложнений, способствует уменьшению частоты дистресса плода на 28-54% и оперативного родоразрешения на 45-59%.
4. Инициированный преиндукцией родов паттерн экспрессии материнских и плодовых экзосомальных miR-181a-5p, miR-92a-3p и тканевых let-7b-5p, miR-146a-5p коррелирует с клиническими характеристиками эффективности преиндукции родов (изменение оценки по шкале Бишоп, продолжительность до достижения

эффекта), что отражает скоординированную передачу провоспалительных и гормонально модулируемых сигналов между компартаментами матери и плода.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе темы диссертации, постановке цели и задач, разработке дизайна исследования, отборе и систематизации данных научной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации и анализе клинико-анамнестических данных. Автором проводилось участие в подборе и обследовании пациенток, ведении их беременности, преиндукции родов, родоразрешении части пациенток, а также заборе биологического материала (забор крови матери, пуповинной крови, плодных оболочек и миометрия) с последующим его исследованием. Автором проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка и научное обобщение полученных результатов с последующим изложением в диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствует области исследования указанной специальности, и конкретно пунктам №1, №4, №5 паспорта «акушерства и гинекологии».

Апробация работы

Основные результаты данной диссертационной работы представлены на XVI-ом Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2022), XVII-ом Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2023), XVI-ом Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Санкт-Петербург, 2023), XXIV-ом Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2023), XVIII-ом Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2024). Обсуждение диссертации состоялось на межклинической конференции сотрудников родильного отделения (26 июля 2023 года) и заседании

апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (20 ноября 2023 года, протокол №13).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования были внедрены в практическую деятельность родильных отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Сухих Г.Т.).

Материалы и результаты исследования внедрены и используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) на базе ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По результатам исследования опубликовано 7 научных работ (3 тезиса и 4 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, определённых ВАК).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах и состоит из введения, пяти глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 238 источника, из них 25 работ отечественных и 213 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ИНИЦИАЦИЯ НАЧАЛА РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПРЕИНДУКЦИЯ/ИНДУКЦИЯ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 История преиндукции/индукции родов

В современном акушерстве наиболее часто выполняемой процедурой является индукция родов (ИР), подразумевающая под собой мероприятия, направленные на достижение зрелости шейки матки с целью родоразрешения через естественные родовые пути. Частота индукции родов в мире имеет тенденцию к увеличению за последние годы и на 2019 г в США составляет 29,4 %, [1], в Европе - от 6,8 до 33 % [2], [3], [4].

Принимая во внимание необходимость определенного времени для созревания родовых путей, что является предиктором, определяющим успех индукции родов, то целесообразно разделять понятия «преиндукции» и «индукции» родов [5].

Таким образом преиндукция родов (ПИ) – это действия, направленные на созревание шейки матки [3], а индукция родов (ИР) - индуцирование родовой деятельности при достижении зрелости шейки матки с целью родоразрешения через естественные родовые пути [1].

Преиндукция/индукция родов проводится при необходимости досрочного родоразрешения с целью предотвращения материнских и неонатальных осложнений [2], [6], при таких состояниях как тенденция к перенашиванию беременности (41 неделя и более) [7], [8], преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) [9], [10], [11], [12], многоводие [3], маловодие [13], гестационный сахарный диабет [3], хроническая артериальная гипертензия, гестационная артериальная гипертензия, задержка роста плода (ЗРП) [14], преэклампсия, внутрипеченочный холестаз беременных, гемолитическая болезнь плода, антенатальная гибель плода [3]. Имеются данные о проведении преиндукции родов при тазовом предлежании плода [15]. В некоторых странах практикуется

преиндукция родов по желанию самой пациентки, связанного с сокращением срока беременности или запланированной дате родов [16].

О способах раскрытия шейки матки писали еще со времен Гиппократов. Они использовались для прерывания беременности. Но по мере развития и совершенствования акушерства, различные способы расширения шейки матки были адаптированы для ее созревания с целью преиндукции родов. Достижение зрелости шейки матки тесно связано с успешной преиндукцией, что привело к многочисленным исследованиям, направленным на разработку фармакологических и механических методов созревания шейки матки [17].

Индукция родов была введена в акушерскую практику Томасом Денманом – ведущим лондонским акушером в 1780 г., который выступал за индукцию родов в случаях суженного таза (в то время потенциально смертельного состояния) методом амниотомии, описанном в своем учебнике [18]. Согласно литературным данным, в 1786 году «состоялся торжественный конклав ведущих медиков Лондона и его окрестностей, чтобы сообщить о нравственности, безопасности и полезности этой операции» [19]. Споры о индукции родов продолжались до 20 века, в то время как методы оставались ненадежными, особенно если роды вызывались преждевременно из-за узкого таза.

В 1810 году Джеймс Гамильтон предложил отслаивать плодные оболочки от нижнего сегмента матки с целью инициации родовой деятельности. Отслаивание плодных оболочек представляет из себя пальцевое отделение амниотических оболочек от нижнего сегмента матки, что приводит к выбросу простагландинов в материнский кровоток, количество которых коррелирует с площадью отслоенного плодного пузыря.

В 1845 году Эдвард Мерфи, профессор акушерства в Университетском колледже Лондона, писал: «Индукция преждевременных родов — одно из величайших достижений в современной практике. Практика в настоящее время очень широко распространена вызывать роды на седьмом месяце, когда мы убеждены, что живой ребенок не может родиться на девятом месяце». Он перечислил три метода индукции: 1) прямое раздражение матки (например, путем

введения тампона из губки), 2) введение спорыньи и 3) отслоение или прокалывание плодных оболочек [20]. Он был осторожен в отношении спорыньи, и не без оснований. Спорынья, грибок, который растет на ржи, продуцирует алкалоиды, способствующие сокращению матки. О его использовании для ускорения «затяжных родов» сообщалось в Европе в 17 веке. Он стал хорошо известен в США в начале 1800-х годов [21], но его неизбирательное использование привело к увеличению числа мертворождений. В 1935 году Dale и Chassar Moir из спорыньи выделили компонент эргометрин (называемый в США эргоновином), который до сих пор используется для профилактики и лечения послеродовых кровотечений [22].

В 1853 году Краузе описал использование бужа, вставляемого между плодными оболочками и стенкой матки с целью стимуляции родов. Бужи представляли собой эластичную резинку шириной около 0,5-1,0 см и длиной 30-45 см. Им рекомендовалась предварительная обработка бужа и профилактическая антибактериальная терапия [23].

За надувным мешком кольпейринтером, разработанным в 1851 году Карлом Брауном в Германии, последовал метрейринтер, разработанный в 1888 году Шампетье де Рибом во Франции. После предварительного расширения шейки матки с помощью расширителей Гегара резиновый баллон (емкостью 100-300 мл) вводился в нижний сегмент матки, за дистальный конец которого подвешивался груз весом 300-800 г. Сегодняшней версией данных баллонов является катетер Фолея [24].

В 1863 году Слоан выступил с докладом о гинекологическом применении морских водорослей (*Laminaria digitata*) с целью дилатации шейки матки за счет увеличения диаметра ламинарий, впитывающих жидкость из цервикального канала [25].

Поиск идеального механического расширителя продолжался, что привело к созданию механических расширителей из синтетического гидрогеля (Ламицель) [26]. Другой синтетический расширитель был описан в 1982 году - гидрофильный, мультиблочный кополимер полиакрилонитрила (Гипан). Одним из его

преимуществ была быстрота действия. Гипан увеличивается в 2-3 раза по сравнению с первоначальным диаметром за 2-4 часа [27]. В последующем на основе структуры Гипана был разработан Dilapan (Дилапан) (Gynotech, Мидлсекс, Нью-Джерси), в которое было добавлено центральное ядро, защищающее его от фрагментации. Это обеспечивает большее и более быстрое расширение шейки матки с большим радиальным усилием [28].

В 1895 году Оливером и Шафером впервые было обнаружено, что из задней доли гипофиза можно получить физиологически активное вещество. В 1905 году компания Parke Davis выделила экстракт задней доли гипофиза, названный «питуитрин». Несколько позже (в 1906 г.) Генри Дейл обнаружил, что питуитрин вызывает сокращения матки. Это открытие было подтверждено Уильямом Блэром Беллом в 1909 г. экспериментально, наблюдая за кроликами, введение питуитрина у которых вызывало сильные маточные сокращения. В том же году он ввел данное вещество в акушерскую практику для лечения слабости родовой деятельности и послеродовых кровотечений. Было естественно, что акушеры, более или менее неудовлетворенные существующими методами индукции родов, увидели в новом препарате возможность стимуляции родовой деятельности у женщин [29]. В 1928 году два компонента питуитрина, окситоцин и вазопрессин, были разделены в лабораториях Парка Дэвиса, который назвал их «питоцин» и «питрессин». Внутривенный питоцин использовался для стимуляции родов в Великобритании и США до конца 1940-х годов [30].

В 1953 году американский биохимик Винсент дю Виньо открыл аминокислотную последовательность окситоцина и осуществил его синтез, за что в 1955 году был удостоен Нобелевской премии по химии [31].

Р. Курзрок обнаружил в семенной жидкости вещества, вызывающие сокращение гладкомышечных волокон, что стало моментом открытия простагландинов в истории. Аналогичные результаты получил М.В. Голдблатт в 1933 году, и У. фон Эйлер в 1936 году ввёл термин «простагландины». Лишь в 1957 году была установлена природа простагландинов С. Берстремом и Я. Шеввалю, которые выделили из семенных желез барана два компонента: первый назвали

простагландином F (PGF_{2α}) – от способности растворяться в фосфатном буфере; второй – простагландином E (PGE₂), который получил название из-за способности растворяться в эфире. Немного позже, в 1964 году, Бергстромом и ВанДорпом были установлены C₂₀-полиненасыщенные жирные кислоты в качестве предшественников простагландинов, что в дальнейшем определило открытие образования различных простагландинов из одного предшественника – арахидоновой кислоты. Вскоре после этого, за 1972-1976 годы ученым удалось получить 10 простагландинов в чистом виде, с последующим установлением их структуры и биологических свойств, за что в 1982 году им была присуждена Нобелевская премия [32], [33].

1.2 Методы преиндукции и индукции родов

Современные методы преиндукции и индукции родов можно разделить на медикаментозные, механические и альтернативные методы [2].

Преиндукция родов

Медикаментозные:

1. Мифепристон (RU 486, антигестагенный препарат)
2. Динопростон (простагландин E₂)
3. Мизопростол (простагландин E₁, не зарегистрирован в РФ в качестве препарата, используемого для преиндукции родов)

Механические:

1. Баллон Cook
2. Катетер Фолея
3. Гигроскопические расширители
4. Отслоение плодного пузыря

Альтернативные:

1. Касторовое масло [34], [35], [36].
2. Иглокалывание [37]
3. Стимуляция сосков [38]
4. Половой акт [39] [40] [41] [42]
5. Гомеопатия [43]
6. Гипнотическая релаксация [44]
7. Масло примулы вечерней, эффективность которой не доказана [45]
8. Оксид азота (изосорбит моонитрат, изосорбита динитрат, нитроглицерин) [46].

Индукция родов:

1. Окситоцин
2. Амниотомия

Первый высокоэффективный антагонист рецепторов прогестерона был синтезирован в 1981 году исследователями из Франции получивший название RU 38486 и впоследствии сокращенный до RU 486, идентифицируемый в настоящий момент как **мифепристон**.

Мифепристон (RU 486) представляет собой синтетический стероид с антипрогестагенным действием, который обладает специфическим высоким сродством связывания с рецептором прогестерона (PR), таким образом конкурирует с прогестероном на уровне его рецепторов. Помимо мощного антипрогестинового действия, мифепристон также действует как антиглюкокортикоид (антагонист рецепторов глюкокортикоидов). Это действие оказывает влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводя к увеличению циркулирующего кортизола. В результате отмены ингибирующего действия прогестерона происходит усиление синтеза простагландинов и повышение к ним чувствительности миометрия [47], [48], [49].

Простагландины E1 (мизопропростол, Cytotec), **E2** (Динопростон, Препидил-гель, Цервидил, Predinil, Prostin и др.) (prostaglandina; от лат. prostata – предстательная железа, glandula – железа) – вызывают созревание шейки матки с

разрыхлением тканей и сокращение миометрия [50]. PGE2 и PGF2 α во время беременности продуцируются в плодных оболочках, децидуальной ткани и плаценте [51].

Многочисленные исследования оценили безопасность и эффективность **интрацервикальных баллонных расширителей** (катетер Фолея и баллон Cook), которые воздействуют путем прямого механического давления на шейку матки, что в свою очередь способствует местному высвобождению простагландинов. Применение в качестве метода преиндукции родов баллонных расширителей по сравнению с простагландинами связано с более низким риском гиперстимуляции матки и дистресса плода без существенных различий по частоте кесарева сечения [52], [53], [54], [55], [56], [57].

Гигроскопические расширители (Dilapan и ламинарии) – представляют собой осмотические расширители, которые помещаются в цервикальный канал. Принцип действия обусловлен поглощением жидкости из шейки матки и постепенным увеличением их в диаметре в течение 12-24 часов для достижения созревания шейки матки путем ее механического расширения [58]. Безопасность и эффективность Dilapan была показана в крупном популяционном исследовании, проведенном в 2015 году, в котором приняли участие 543 беременных женщин [59]. А аналогичный с баллонным расширителем профиль эффективности и безопасности был выявлен в рандомизированном исследовании 2019 года [60].

Отслоение плодного пузыря является методом, при котором врач производит отделение нижнего полюса плодного пузыря от нижнего сегмента матки у внутреннего зева. Данная процедура сопровождается местным выбросом простагландинов F2 α , фосфолипазы A2 и цитокинов [61].

1.3. Анатомия и физиология шейки матки

Чтобы понимать процесс созревания шейки матки и то, как работают различные методы преиндукции родов, важно иметь представление о составляющих компонентах шейки матки и ее строении.

Шейка матки представляет собой каудальную часть матки цилиндрической или конической формы, которая выступает и открывается во влагалище. Ее вход во влагалище - наружный зев. Дистальный конец шейки матки соединяется с телом матки, а отверстие цервикального канала, открывающееся в полость матки, называется внутренним зевом. Видимая часть шейки матки, выступающая во влагалище, называется влагалищной порцией шейки матки. Его длина составляет около 3 см, а ширина - 2,5 см, но эти размеры зависят от возраста, паритета и гормонального статуса. Стенка шейки матки имеет толщину около 1 см на всем протяжении. Поверхность эктоцервикса (часть шейки матки, выходящая во влагалище) покрыта плоским эпителием, тогда как эндоцервикс (слизистая оболочка канала шейки матки) с его железами и складками покрыт цилиндрическим эпителием. По сравнению с телом матки, которое по большей части представляет собой мышечный орган, шейка матки в основном состоит из волокнистой соединительной ткани [62].

Шейка матки является гладкомышечным органом, образованным соединительной тканью (стромой) с сосудами, а также мышечными и эластическими волокнами. Основными составляющими шейки матки являются матрично-клеточные белки, протеогликаны (укрепляют шейку матки), гликозаминогликаны (помогают смягчить шейку матки), и волокнистый компонент, преимущественно образованный фибриллярным коллагеном. Кроме того, в его состав, помимо коллагена (в основном I и III типа), отвечающего за жесткость и механическую функцию, также входят такие белки как эластин и ретикулин. Клеточный состав шейки матки в основном образован фибробластами и тучными клетками.

Соединительная ткань шейки матки может рассматриваться как некий композитный материал, в котором плотно упакованные коллагеновые волокна погружены в гелеобразное основное вещество, образованное протеогликанами и гликозаминогликанами. В более ранних исследованиях 1960-х и 1970-х годов были описаны три «коллагеновые зоны» в шейке матки, которые, как считается, обеспечивают прочность ткани. Прилежащие к цервикальному каналу и с наружной стороны шейки матки фибриллы ориентированы преимущественно продольно, т.е. параллельно каналу. В средней зоне волокна имеют ориентацию в окружном направлении. Предполагается, что эта зона предотвращает раскрытие шейки матки. Ориентация коллагеновых волокон определяет направления, в которых ткань лучше всего выдерживает механическое напряжение и растяжение [63], [64], [65], [66]. Недавнее исследование, проведенное Yao W at al. показало, что эти коллагеновые «зоны» не такие отчетливые, как считалось ранее, а коллагеновый каркас имеет сложное строение с переплетающимися между собой зонами, которые зависят от месторасположения в шейке матки (т.е. расположение волокон во внутреннем зеве отличается от наружного зева) [67].

Концентрация и организация коллагена в шейке матки отвечает за изменения ее механических свойств, наблюдаемых во время беременности. Эластические волокна и гладкие мышцы вносят меньший вклад в строму шейки матки. Эластин локализован в определенных областях шейки матки и не распределен по всей строме (во внутреннем зеве выявлено больше эластических волокон, чем коллагеновых). Протеогликаны, представляющие собой дерматансульфат, гепарансульфат и хондроитинсульфат, имеют отрицательный заряд, поэтому связывают большое количество воды. Дерматансульфат является наиболее важным стабилизатором консистенции шейки матки, поскольку он ортогонально располагается на поверхности коллагеновых волокон [62].

Во время нормальной беременности шейка матки выполняет несколько важных функций. Во-первых, она служит барьером, отделяющим влагалищную бактериальную флору от полости матки. Цервикальная слизь проявляет антибактериальную активность, защищая плод от восходящих инфекций [68].

Слизь представляет собой сложный вязкоупругий гель, образующийся на поверхности цилиндрического эпителия и выполняющий роль первой линии защиты от патогенных агентов внешней среды [69]. Эндоцервикальный эпителий является основным источником цервикальной слизи. Эндоцервикальная слизь мигрирует по цервикальному каналу в полость влагалища, где смешивается с веществами, секретруемыми эпителием влагалища, клеточным детритом и влагалищной микробиотой, образуя цервиковагинальную слизь, являющуюся экологической нишей, играющей важную роль в поддержании местного гомеостаза и барьера слизистой оболочки влагалища [70], [71]. Во время беременности в цервикальном канале образуется слизистая пробка, которая изолирует почти стерильную матку от влагалища и тем самым защищает плод от воздействия патогенов. Следовательно, иммунные и вязкоупругие свойства цервикальной слизи необходимы для предотвращения проникновения бактерий в полость матки [72].

Во-вторых, помимо вышеизложенного, шейка матки обеспечивает механическое сопротивление для обеспечения нормального развития и роста плода. Эта функция модулируется половыми стероидными гормонами и достигается за счет анаболических процессов при ремоделинге коллагена и протеогликанов. По мере увеличения срока беременности пучки коллагена, гладкой мускулатуры и фибробластов меняют свою архитектуру в ответ на увеличивающуюся нагрузку при увеличении размеров плода [73].

1.4 Ремоделирование шейки матки во время беременности и родов

В течение последних 3–4 недель беременности происходит существенное ремоделирование внеклеточного матрикса, подготавливающее шейку матки к сглаживанию и раскрытию с целью обеспечения родов. Этот процесс, называемый созреванием шейки матки, контролируется различными биологически активными веществами и включает катаболические процессы, ведущие к деградации коллагена, но лежащий в основе биохимический механизм до сих пор полностью не ясен [74], [75].

Ремоделирование шейки матки в рамках подготовки к родам начинается на ранних сроках беременности, которое R. Word и соавт. условно делят на отдельные фазы, называемые размягчением шейки матки, созреванием, раскрытием и послеродовым восстановлением. Между фазами нет четко обозначенных границ, они протекают синхронно и метахронно (**Рисунок 1**) [76]. Период размягчения является фазой с преобладанием прогестерона [77]. Созревание шейки матки и раскрытие являются ускоренными фазами ремоделирования, которые охватывают конец беременности и роды. Это эстроген-доминантная фаза ремоделирования [7], [8].

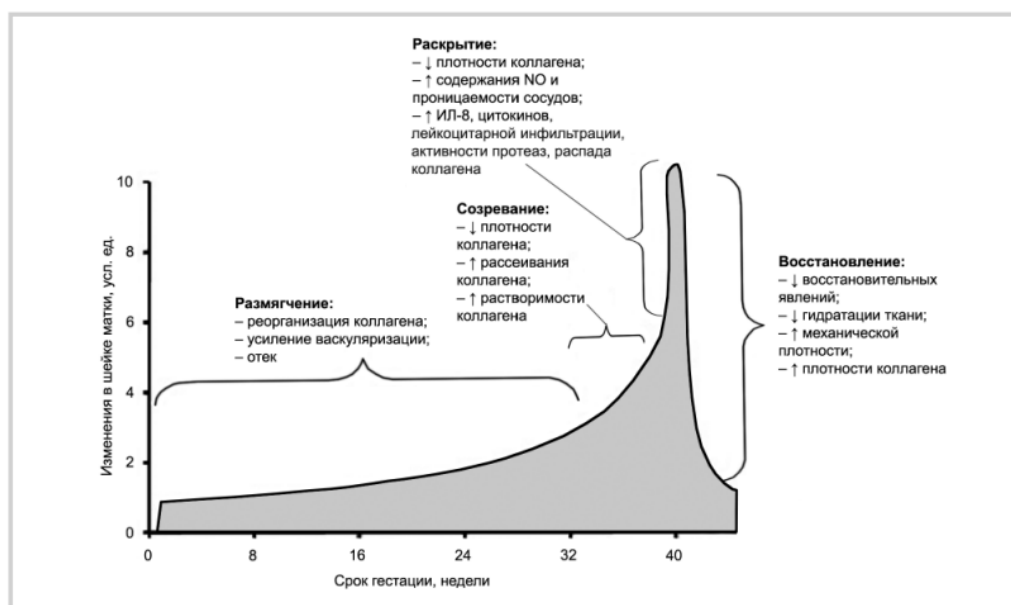


Рисунок 1 – Изменения, происходящие в шейке матки во время беременности по R. Word и соавт.

С наступлением беременности увеличивается васкуляризация шейки матки и происходит секреторная трансформация фибробластов. Медиаторы, такие как простагландины и интерлейкин-8 (ИЛ-8 или нейтрофильный хемотаксический фактор), вызывают миграцию нейтрофилов из сосудов в строму, где последние инициируют локальные реакции воспалительного типа с высвобождением в межклеточное пространство провоспалительных цитокинов [78] и матриксных металлопротеиназ (ММП). Известно, что металлопротеиназы секретируются

фибробластами и играют ключевую роль в деградации компонентов внеклеточного матрикса [79]. Интересно, что в процессе размягчения шейки матки также принимают участие гладкомышечные клетки. Было высказано предположение, что апоптотические мышечные клетки продуцируют цитокины, которые стимулируют фибробласты к продукции MMP [80]. Эта биоактивная среда способствует разрушению коллагеновых фибрилл. Общее содержание коллагена уменьшается, тогда как его растворимость увеличивается. Возрастает общее количество гликозаминогликанов, причем наибольшие значения наблюдаются с началом родовой деятельности. Во время родов повышенная растяжимость шейки матки достигается за счет повышения концентрации гиалуроновой кислоты, вызывающей отек тканей, и снижения концентрации дерматансульфата [81].

Укорочение шейки матки начинается с внутреннего зева, где происходит расширение цервикального канала, придающее ему воронкообразный вид [82]. Считается, что внутренний зев расширяется первым, так как подвергается наибольшему напряжению тканей, чем наружный [83]. Во время родов, по мере укорочения шейки матки, верхняя ее часть с внутренним зевом смещается латерально и становится неотличимой от нижнего сегмента матки. Раскрытие шейки матки происходит постепенно: при каждом сокращении миометрия шейка матки расширяется, но в промежутке между сокращениями большая часть растяжения восстанавливается [84]. Раскрытию шейки матки способствует её вязкоупругое поведение, что происходит пассивно, когда подлежащая часть плода прижимается к ней во время схваток. Сразу после рождения волокна коллагена уменьшаются и разделяются на фибриллы, а шейка матки становится мягче. Возвращение к изначальной форме шейки матки происходит в течение 1 месяца после родов. [62].

1.5 Инициация родовой деятельности

Своевременное начало родов – это состояние физиологического воспаления, обусловленное взаимодействием гормональных и механических факторов.

Ремоделирование шейки матки достигается за счет сложной серии молекулярных событий, в значительной степени регулируемых стероидными гормонами (прогестероном и эстрогеном [85], [86], [87], [88], [89]), а также пептидными гормонами, такими как релаксин (RLX) [90], [91].

Среди гормональных влияний прогестерон (P4) играет доминирующую роль для поддержания нормальной беременности. И не менее важны молекулярные события, предшествующие началу родовой деятельности, которые «отключают» функцию P4 на поздних сроках беременности, с целью обеспечения созревания шейки матки [92]. Влияние P4 на ремоделирование шейки матки демонстрируется способностью антагонистов рецепторов прогестерона вызывать созревание шейки матки (RU486) [93] и способностью агонистов (R5020) его предотвращать [94].

У многих видов млекопитающих роды инициируются «триггерным» сигналом, состоящим из нескольких одновременных событий, включая падение уровня P4 в сыворотке. Однако у людей эта триггерная модель инициации родов менее применима, поскольку в начале родов уровни P4 в сыворотке крови беременной женщины повышены [95]. Csapo et al. предложил теорию функциональной «отмены» прогестерона в 1965 году, чтобы объяснить, как снижение передачи сигналов от P4, необходимое для инициаций сокращений матки, может происходить без потери концентрации стероидного гормона. Теория предполагала, что вместо снижения концентрации прогестерона имел место «блок» передачи сигналов [96]. Это, в сочетании с открытием O'Malley, Sherman, и Toft's рецептора прогестерона (PR) в 1970 году [97] привело к идее, что данные рецепторы играют важную роль в начале родовой деятельности.

Критически важным для этой дискуссии было предположение O'Malley, что PR существует в двух изоформах [98], позже названных PR-A и PR-B. В настоящее время хорошо известно, что соотношение PR-A/PR-B имеет решающее значение для поддержания беременности и, что важно, увеличение этого соотношения в

миометрии необходимо для начала родовой деятельности [99]. Считается, что PR-B способствует расслабленному состоянию миометрия, тогда как PR-A способствует сократительной активности миометрия посредством запуска провоспалительных реакций [100]. Кроме того, PR-B является доминирующей изоформой на протяжении всей беременности, и последующее установление положительного соотношения PR-A/PR-B при родах связано с резким увеличением экспрессии PR-A [101].

PR-B функционирует на протяжении всей беременности, подавляя сократительную способность миометрия, и выполняет эту функцию путем связывания с прогестероном (P4). Механизмы, посредством которых комплекс P₄/PR поддерживает миометрий в состоянии покоя на протяжении большей части беременности, являются многофакторными. С одной стороны, комплекс P₄/PR может оказывать выраженное противовоспалительное действие, ингибируя активацию провоспалительных факторов транскрипции, таких как NF-κB (транскрипционный ядерный фактор) [102] и активирующий белок-1 (activating protein-1, AP-1) [103]. Ингибирование NF-κB происходит за счет повышения экспрессии ингибитора NF-κB – IκBα [104]. Помимо вышеизложенных данных, недавние исследования показали, что комплекс P₄/PR-B способствует увеличению экспрессии ингибитора транскрипции ZEB1, который связывается с промоторами сократительных генов коннексина-43 (CX43) и окситоциновых рецепторов (OXTR), подавляя их экспрессию на протяжении большей части беременности [105].

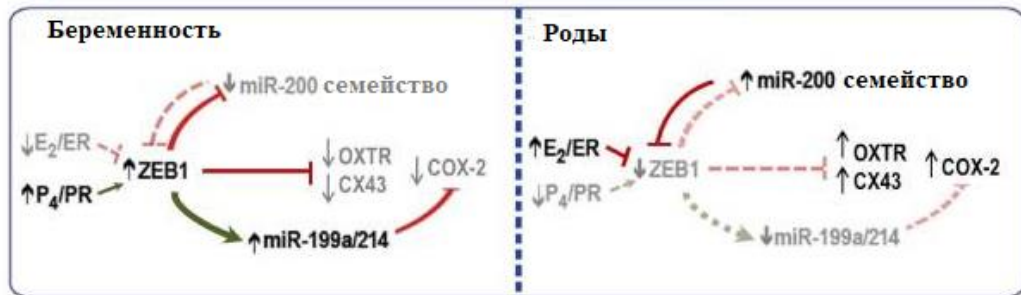
На протяжении многих десятилетий исследователи предлагали гипотезы, объясняющие функциональную отмену P4, в том числе посредством секвестрации кортикостероид-связывающим глобулином активного P4 [106], снижением уровня активного метаболита P4 [107], изменением соотношения изоформ рецептора прогестерона (PR) [108] или транскрипционных коактиваторов и/или репрессоров [109], падением функциональной активацией эстрогена [110], и воспалением, приводящим к NF-κB-опосредованной репрессии PR [111].

Эти коллективные находки привели к концепции, что роды инициируются согласованной серией биохимических механизмов, которые противодействуют способности комплекса P₄/PR регулировать гены-мишени в матке и шейке матки, поддерживающие миометрий в состоянии покоя. Эти механизмы могут включать регуляцию экспрессии коактиваторов и ингибирующих изоформ PR [112], [113], [114], антагонистическое взаимодействие PR с фактором транскрипции NF-κB [104], подъем экспрессии и активацию ферментов, метаболизирующих P₄ до неактивных продуктов [115]. Локальный метаболизм P₄ опосредован ферментом 20α-гидроксистероиддегидрогеназой (20α-HSD), катализирующий превращение P₄ в 20α-гидроксипрогестерон (20α-OHP), относительно слабый прогестин по сравнению с P₄ [95].

Коммуникация между матерью и плодом осуществляется с участием внеклеточных везикул, в частности, экзосом. Последние содержат уникальный клеточно-специфичный молекулярный груз донорской клетки, включая различные белки, РНК, липиды, а также мкРНК [116]. Последние являются малыми эндогенными некодирующими молекулами, длиной примерно 18-22 нуклеотида, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [117], и что особенно важно, могут циркулировать во внеклеточных жидкостях в составе микровезикул, апоптотических телец, экзосом, выступая в роли медиаторов межклеточных взаимодействий и терапевтических мишеней при плаценто-ассоциированных осложнениях [118].

В последнее время активно изучается роль мкРНК в патогенезе осложнений, возникающих во время беременности, преждевременных и самопроизвольных родах. Кроме того, они рассматриваются в качестве важных регуляторов, принимающих участие в переходе миометрия из рефрактерного в состояние сократимости [115, 119–121]. В частности, во время инициации родовой деятельности в миометрии повышается экспрессия членов семейства miR-200 (miR-200b / 200a / 429, miR-141 / 200c), которые ингибируют соответствующие гены-мишени - транскрипционные факторы ZEB1 и ZEB2 [120]. При этом, высокие уровни прогестерона во время беременности поддерживают повышенную

экспрессию ZEB1, что способствует подавлению экспрессии miR-200 и усилению экспрессии miR-199a-3p/miR-214. Последние принимают участие в поддержании состояния покоя миометрия путем подавления экспрессии COX2, поскольку COX2 катализирует синтез простагландинов в амнионе, активирующих сократительную способность матки с последующим инициированием родовой деятельности [120], [122]. Соответствующее снижение уровня прогестерона и функции прогестероновых рецепторов к моменту наступления родов, а также увеличение активности циркулирующего эстрадиола и рецепторов эстрогенов- α вызывает подавление экспрессии ZEB1 и индукцию экспрессии семейства miR-200, дополнительно ингибирующего уровни ZEB1 и ZEB2, а также снижение экспрессии miR-199a/miR-214 и повышению COX2, вызывая дальнейшее усиление воспалительной реакции [119] и активации генов, ответственных за сокращение миометрия - OXTR и GJA1. Кроме того, miR-200a принимает участие в усилении местного метаболизма прогестерона до неактивных продуктов и снижении функции прогестероновых рецепторов в миометрии во время перехода к началу родовой деятельности [115] (Рисунок 2).



E₂ – эстроген

P₄ – прогестерон

OXTR – рецептор окситоцина

COX2 – циклооксигеназа 2

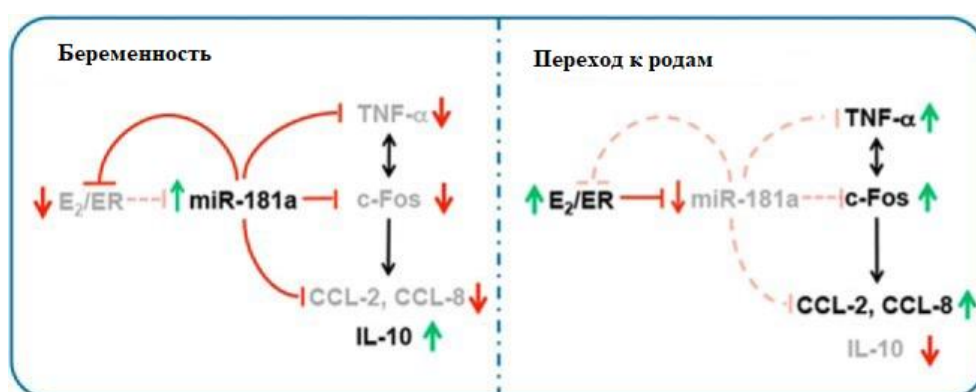
PR – прогестероновый рецептор

ER – эстрогеновый рецептор

CX43 – коннексин-43

Рисунок 2 - Регуляция состояния покоя и инициации сократимости миометрия с участием членов семейства miR-200 и miR-199a/miR-214 [119].

Одним из ключевых семейств мкРНК, которому отводится важная роль в регуляции воспалительных реакций в различных типах клеток, является miR-181 (miR-181a, miR-181b, miR-181c и miR-181d) [123]. Предполагается, что повышенная продукция эстрогена может активировать ряд провоспалительных механизмов в миометрии, частично опосредованных репрессией miR-181a. Снижение экспрессии miR-181a способствует повышению ER α , который является ее непосредственной мишенью. На поздних сроках беременности, по мере увеличения уровня фактора некроза опухоли (TNF- α) и других провоспалительных цитокинов, активации генов раннего реагирования (c-Fos), которые, в свою очередь, также повышают экспрессию провоспалительных и сократительных генов, являющихся мишенями miR-181a, её экспрессия значительно снижается (Рисунок 3) [124].



E₂ – эстроген

ER – эстрогеновый рецептор

TNF- α – фактор некроза опухоли

c-Fos – ген раннего реагирования

Рисунок 3. Регуляция состояния покоя и инициации сократимости миометрия с участием miR-181a [124].

В исследованиях Li Н. с соавторами была показана прямая зависимость между уровнем экспрессии эстрадиола (E₂), его ключевой мишени c-Fos, связанной с ним COX2, и miR-144 в амнионе [125]. Низкий уровень E₂, до наступления

доношенного срока беременности, приводит к подавлению экспрессии c-Fos, что, в свою очередь, способствует снижению экспрессии COX2 и miR-144. Усиленный воспалительный ответ, к сроку своевременных родов, вызванный сигналами как от плода, так и от матери, приводит к увеличению локального уровня E₂, который индуцирует повышение экспрессии miR-144 и COX2. При этом, с целью предотвращения преждевременных родов повышенная экспрессия miR-144 частично супрессирует COX2, что способствует небольшому подавлению секреции PGE₂ [125].

В ряде исследований, посвященных изучению молекулярных факторов инициации родовой деятельности, показана также роль других мкРНК, в частности, miR-143 [126], miR-34b/c, miR-338, что указывает на их потенциальное участие в гормональном контроле, регуляции покоя и сократимости миометрия во время беременности и родов [127].

1.6 Параметры оценки состояния шейки матки и предикторы успешной преиндукции родовой деятельности

Известно, что в последнее время частота индукции в мире имеет тенденцию к увеличению. Однако несмотря на широкую распространенность данной процедуры, все еще остается большое количество вопросов, по которым нет согласия в научной литературе. Так, современное мировое научное сообщество не может дать однозначного определения успешной и неудачной индукции родов.

Говоря о понятии неуспеха индукции родов, одни авторы берут за критерий продолжительность латентной фазы родов, используя интервал 15 часов в качестве порогового значения [128]. В других исследованиях было высказано предположение, что как меру успешной индукции родов следует рассматривать достижение активной фазы родов [129]. Согласно Monique G Lin et al. неудачная индукция определяется невозможностью достичь открытия шейки матки >4 см в течение 12-18 часов от начала введения окситоцина после вскрытия плодного пузыря [130]. Тем не менее, большинство авторов считают уместным рассматривать непосредственно результат, а не процесс, и предлагают считать

родоразрешение через естественные родовые пути в качестве основного исхода успешной индукции родов [131], [132].

Известным фактором успешной преиндукции родов является изначальная готовность родовых путей, которую обычно оценивают по шкале Бишоп, [133], [134]. Компоненты шкалы Бишоп отражают физиологические изменения, происходящие в шейке матки незадолго до родовой деятельности. Шейка матки, состоящая из волокнистой соединительной ткани, во время беременности подвергается интенсивному ремоделированию, что обеспечивает ее большую эластичность перед родами. Множество факторов, в том числе матриксные металлопротеиназы, гиалуроновая кислота, простагландины и механическое давление со стороны предлежащей части плода, увеличивают содержание воды, снижают концентрацию коллагена, реструктурируют его и внеклеточный матрикс, обеспечивая размягчение, сглаживание и расширение шейки матки [80].

Сильным предиктором успешной преиндукции считается паритет родов. Feghali et al. в своем исследовании показали, что у повторнородящих беременных женщин с индукцией родов высока частота родоразрешений через естественные родовые пути, по сравнению с первородящими [135], [136]. Не менее значимым является индекс массы тела (ИМТ) беременной, коррелирующий с успехом преиндукции. Известно, что ожирение снижает эффективность преиндукции, а также увеличивает продолжительность родов [136].

В поисках более точных предикторов успешной преиндукции родов со временем были предложены: проведение трансвагинального УЗИ, включающее измерение длины шейки матки, а также проведение эластографии [137], определение фетального фибронектина плода (fFN) из наружного зева шейки матки, фосфорилированного белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (phIGFBP-1), определение уровня активина А в материнской сыворотке, ультразвуковое измерение объема надпочечников плода.

Трансвагинальное ультразвуковое измерение длины шейки матки перед индукцией широко изучалось в прогнозировании успешной преиндукции. Pandis et al. в своем исследовании сообщили, что данный метод является полезным

предиктором влагалищных родов в течение 24 часов после инициации преиндукции [138]. В литературе описаны исследования, доказывающие преимущество ультразвукового исследования длины шейки матки над шкалой Бишоп в прогнозировании преиндукции родов [139], [140], [141], [142].

В дополнение к трансвагинальному измерению длины шейки матки была предложена эластография для количественной оценки эластичных свойств или мягкости шейки матки при прогнозировании исхода родов [143], [144], [145].

Фетальный фибронектин (fFN) представляет собой гликопротеин, обнаруживаемый во внеклеточном матриксе, окружающем вневорсинчатый трофобласт. Предполагается, что обнаружение фетального фибронектина во влагалище перед родами обусловлено изменениями плодных оболочек в нижнем сегменте матки, происходящими одновременно с процессами ремоделирования шейки матки до начала родовой деятельности. Нарушение хориодецидуального слоя при активации металлопротеиназ и начале разрушения межклеточного матрикса приводит к утечке фетального фибронектина через шейку матки во влагалище. Следовательно, обнаружение этого белка в цервикаловaginaльных выделениях связано с близостью начала родов. Несколько исследований оценивали роль определения уровня фетального фибронектина в прогнозировании индукции родов, а также частоте кесарева сечения и получили противоречивые результаты (Lockwood et al. [146], Garite et al. [147], Crane et al. [148])

Ahner et al. в своем исследовании пришли к выводу о том, что определение фетального фибронектина является маркером изменений в шейке матки и плодных оболочек, поэтому может использоваться в качестве предиктора успеха индукции родов. Такие же положительные результаты получил Garite et al. [147], которые сообщают, что обнаружение фетального фибронектина во влагалище предсказывает успешную индукцию родов независимо от оценки степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп.

Тем не менее, Reis et al. получили противоположные данные: авторы не смогли обнаружить прогностическую ценность fFN [149]. К тем же выводам

пришли и Sciscione et al. [150]. Аналогичные результаты получили Droulez et al. [151], Ojutiku et al. [152] и Roman et al. [153].

Напротив, Uygur et al. в исследовании, проведенном на 73 беременных женщин, которым проводилась индукция родов при оценке степени зрелости родовых путей по шкале Бишоп менее 5 баллов, показали, что иммуноанализ fFN является статистически значимым предиктором влагалищных родов в течение 24 часов после индукции. С другой стороны, данные, опубликованные в 2023 г. Adedeji MO et al., свидетельствуют о том, что содержание фетального фибронектина плохо коррелирует с созреванием шейки матки и продолжительностью индуцированных родов, а значит его не стоит использовать для прогнозирования успеха индукции [154].

Фосфорилированный белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (phIGFBP-1) синтезируется в децидуальной оболочке и его высокий уровень в цервико-вагинальной жидкости связан с созреванием шейки матки и повышенным риском преждевременных родов, поэтому постулируется, что phIGFBP-1 может также помочь в прогнозировании индукции родов [155], что и показали результаты исследований проведенные Riboni et al., в 2012 г. [156] и Rathore et al., в 2021 г. [157].

Гликопротеин активин А, продуцируемый децидуальной оболочкой, плацентой, плодными оболочками и широким спектром других тканей регулирует такие биологические функции, как клеточная дифференцировка, пролиферация, ремоделирование и морфогенез. Уровень материнского активина А увеличивается с течением беременности, достигая максимума во время родов, что позволяет предположить основной его источник в виде фетоплацентарной единицы. Функция активина А заключается в стимуляции высвобождения простагландинов и ИЛ -6 из клеток амниона, что подтверждает его важную роль в родовой деятельности [158]. Funghi et al. оценивали уровень активина А в материнской сыворотке и экспрессию плацентарной мРНК у 64 женщин со спонтанным началом родов и индуцированными родами. Исследователями было обнаружено, что при пороговом значении >4643 нг/мл

активина А в материнской сыворотке можно прогнозировать успешную индукцию родов - площадь под ROC-кривой составляет 0,858 (95%, ДИ: 0,714–0,947) [159].

Özdemir et al., опираясь на исследование, выявившее корреляцию между объемом надпочечников плода и преждевременными родами, предположили, что данный метод может стать одним из предикторов успеха индукции родов. Авторы показали, что в группе успешной индукции родов объем надпочечников был значимо выше по сравнению с группой неуспешной индукции [160].

Таким образом, несмотря на имеющиеся данные, по-прежнему существует потребность в разработке новых инструментов прогнозирования для облегчения принятия обоснованных решений, оптимизации ресурсов и минимизации потенциальных рисков неудачи.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов

В исследование, включающее в себя ретроспективный (200 женщин) и проспективный (536 женщины) этапы, вошли 736 беременных пациенток.

Медиана возраста исследуемых женщин составила 31 год (28; 34), веса – 72 кг (65; 79), тогда как роста – 167 см (163; 170). При этом медиана ИМТ на момент поступления составила 26 (24; 28). Важно отметить, что среди пациенток, вошедших в исследование, частота ожирения составила 14%.

Доля беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий, составила 7,0 %.

Структура и частота соматических заболеваний представлена в **таблице 1**.

При анализе соматических заболеваний среди исследуемых женщин наиболее распространенным является заболевание органов зрения (33,3%), в структуре которого наиболее часто встречается миопия слабой степени (20,6%). Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у обследованных пациенток чаще встречается варикозная болезнь, включающая в себя варикозное расширение вен нижних конечностей и малого таза. Наиболее распространенным заболеванием системы крови среди женщин, вошедших в исследование выявлена анемия, (8,0%), тогда как из пищеварительной системы – хронический гастрит, обнаруженный у 7,1% пациенток, из мочевыделительной системы - хронический цистит (9,4%). Курение во время данной беременности отмечалось у 3,5% пациенток, вошедших в исследование.

Таблица 1. Структура и частота соматических заболеваний

Системы организма (заболевания)	Общая частота/абс. число (%)
Органы зрения (миопия, астигматизм)	245/736 (33,3)
Дыхательная система (бронхит, бронхиальная астма)	30/736 (4,1)
Сердечно-сосудистая система (ХАГ, варикозное расширение вен н/к)	56/736 (7,6)
ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь желудка и/или 12 п/к, ЖКБ)	61/736 (8,3)
Эндокринная система (АИТ, гипотиреоз, гипертиреоз, ожирение)	199/736 (27,0)
Почки и мочевыделительная система (пиелонефрит, цистит, МКБ)	105/736 (14,3)

При анализе гинекологического анамнеза, представленного в **таблице 2**, частота первичного и вторичного бесплодия составила 8,0%. Среди оперативных вмешательств чаще обнаружено проведение лапароскопии по поводу гинекологических заболеваний, что составило 18,1%.

Изучение наследственного анамнеза показало, что 198 пациенток имеют наследственность, отягощённую по сердечно-сосудистым заболеваниям (26,9%), 173 пациенток (23,5 %) –эндокринологическим и 137 пациенток (18,6%) – онкологическим.

Таблица 2. Структура и частота гинекологических заболеваний и особенностей анамнеза

Заболевания и особенности анамнеза	Частота/абс.число (%)
Бесплодие в анамнезе	59/736 (8,0)
Лапароскопия (Ls)	133/736 (18,1)
Гистероскопия (Hs), раздельное диагностическое выскабливание (РДС)	74/736 (10,1)
Гистеросальпингография (ГСГ)	8/736 (1,1)
Миомэктомия	7/736 (1,0)
Резекция яичника	16/736 (2,2)

При изучении акушерского анамнеза было выявлено, что количество перво- и повторнородящих составило 503 (68,3%) и 233 (31,7%) соответственно. Данные исходов предыдущих беременностей представлены в **таблице 3**. Исходя из них, можно сказать о том, что 46 женщин имели отягощенный анамнез по самопроизвольному выкидышу в 6,3%, неразвивающейся беременности в 12,2%, внематочной беременности в 3,0% и искусственному аборту в 8,6%.

Таблица 3. Акушерский анамнез (исходы предыдущих беременностей)

Исходы	Частота/абс.число (%)
Самопроизвольный выкидыш	46/736 (6,3)
Неразвивающаяся беременность	90/736 (12,2)
Внематочная беременность	22/736 (3,0)
Искусственный аборт	63/736 (8,6)

Данные, полученные от изучения течения настоящей беременности, а также ее осложнений, представлены в **таблице 4**.

Таблица 4. Течение и осложнения настоящей беременности

Особенности течения и осложнения беременности	Частота встречаемости/абс.число (%)
Рвота беременных легкая или умеренная	247/736 (33,6)
Угроза прерывания беременности	132/736 (17,9)
Угроза преждевременных родов	32/736 (4,3)
Бессимптомная бактериурия	37/736 (5,0)
Гестационная тромбоцитопения	43/736 (6,1)
Отеки беременных	52/736 (7,1)
ОРВИ	206/736 (28,0)
Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2)	138/736 (18,8)
Многоводие	62/736 (8,4)
Маловодие	57/736 (7,7)
Внутрипеченочный холестаз беременных	6/736 (0,8)
Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН)	33/736 (4,5)
Гестационная артериальная гипертензия (ГАГ)	32/736 (4,3)
Гестационный сахарный диабет (ГСД)	118/736 (16,0)
Симфизиопатия	7/736 (1,0)
Маловесный плод к сроку гестации, задержка роста плода (ЗРП)	14/736 (1,9)
Низкая плацентация	7/736 (1,0)

Рвота беременных легкой или умеренной степени осложняла беременность 247 пациенткам, что составило 33,6 %. При выяснении особенностей течения данной беременности было выявлено, что 28% пациенток перенесли ОРВИ, тогда как новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную лабораторными методами исследования - 18,8% беременных. В 8,4% случаев беременность осложнялась многоводием, в 7,7% - маловодием. У 118 исследуемых женщин во время беременности был выявлен ГСД, что составило 16,0%. Допплерометрия маточных артерий, сосудов пуповины и средней мозговой артерии плода, проводимая беременным женщинам, вошедшим в исследование, выявила в 3,0% нарушения маточно-плацентарного кровотока, в 0,6% - плодово-плацентарного кровотока и в 0,6% - снижение церебро-плацентарного отношения.

При изучении лекарственных препаратов, принимаемых во время беременности, обращает на себя внимание прием препаратов железа с целью коррекции железодефицитной анемии и латентного железодефицита, что потребовалось большей половине исследуемых женщин (55,2%), каждая пятая беременная получала препараты прогестерона (микронизированный прогестерон, дидрогестерон) ввиду отягощенного акушерского анамнеза, а также с целью коррекции угрожающего выкидыша, угрожающих преждевременных родов, истмико-цервикальной недостаточности (Таблица 5).

Таблица 5 – Лекарственные средства, применяемые во время беременности в исследуемых группах

Лекарственные препараты	Частота встречаемости/абс.число (%)
Дидрогестерон	87/736 (11,8)
Микронизированный прогестерон	149/736 (20,2)
Низкомолекулярные гепарины (НМГ)	99/736 (13,5)
Антибактериальные препараты	46/736 (6,3)
Препараты железа	406/736 (55,2)

Из 736 обследованных пациенток 351 проводилась преиндукция родов, 380 беременных женщин поступили с самопроизвольно начавшейся родовой деятельностью, 5 пациенткам было произведено плановое кесарево сечение.

Показаниями к преиндукции родов послужили: тенденция к перенашиванию беременности 24,5%, анатомически узкий таз I степени сужения – 28,4%, ГСД – 13,7%, ХАГ – 2%, преэклампсия – 0,9%, ГАГ – 5,7%, маловодие – 1,4%, крупный плод и тенденция к рождению крупного плода – 19,7%, маловесный плод к сроку гестации – 0,9%, внутрипеченочный холестаз беременных – 0,6%, симфизит/сacroилеит – 1,1%, задержка роста плода (ЗРП) – 1,1%.

Сроки преиндукции родов варьировали от 37 до 41 недели, медиана – 40 недель, а сроки завершения преиндукции от 37 недель 1 дня до 41 недель и 3 дней, медиана которого составила 40 недель и 2 дня. Время от начала преиндукции до родоразрешения варьировало от 1 до 10 суток с медианой в 2-е суток.

Из общего числа исследуемых женщин у 556 беременных родоразрешение произведено через естественные родовые пути, у 180 – путем операции кесарева сечения (КС) (175 наблюдений – экстренное КС, 5 – плановое).

Показаниями к экстренному кесареву сечению явились: клинически узкий таз – 43,1 %, что явилось наиболее частым показанием, дистресс плода, занимающий второе место по встречаемости – 40,5%, слабость родовой деятельности – 8,6%, отсутствие эффекта от преиндукции родов – 4,3%, нарастание безводного промежутка и маркеров воспаления – 0,9%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – 1,7%, выпадение петель пуповины – 0,9%. Показаниями к плановому кесареву сечению послужили: периферическая хориоретинальная дистрофия сетчатки – 3 (60%), предлежание плаценты – 2 (40%). Эпидуральную аналгезию с целью обезболивания родов проводили в 70% наблюдений.

Во всех 736 наблюдениях родились живые доношенные дети с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте от 6 до 8 баллов (медиана 8 баллов), на 5-й минуте – от 7 до 9 баллов (медиана 9 баллов). Родилось 378 мальчика (51,4%) и 358 девочек (48,6%). Масса тела новорождённого в среднем составила 3483 г (406) (от 2420 г до

4922 г), медиана длины – 53 см (от 34 см до 59 см), медиана окружности головы новорожденного – 35 см (от 32 см до 40 см). Практически все дети (n=707) были госпитализированы в отделение физиологии новорожденных (ОФН), лишь 29 (3,9%) потребовалась помощь в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН).

2.2 Методы исследования

Диссертационная работа была выполнена на базе ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее Центр) (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих; главный врач – к.м.н. Николаева Анастасия Владимировна).

Клиническая работа выполнена в следующих отделениях Центра: 1 родильном отделении (1РО, руководитель отделения – д.м.н., профессор Баев О.Р.), отделениях патологии беременности (1ОАПБ – руководитель – к.м.н. Гладкова К.А., 2ОАПБ – руководитель – д.м.н. Тетруашвили Н.К.), 2 родильное отделение (2РО, руководитель – к.м.н. Ушакова И.А.).

Отбор пациенток производили на основании критериев включения и невключения.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациенток от 18 до 45 лет;
2. Одноплодная беременность;
3. Срок беременности 37 недель и более;
4. Подписанное информированное согласие (для проспективного этапа исследования);

5. Показания к индукции родов (кроме группы самопроизвольных родов и планового кесарева сечения).

Критерии невключения в исследование:

1. Пациентки моложе 18 лет и старше 45 лет;
2. Аутоиммунные заболевания;
3. Женщины, перенесшие трансплантацию органов;
4. Инфекционные заболевания (острые и хронические в стадии обострения);
5. Преждевременный разрыв плодных оболочек;
6. Анатомически узкий таз II-III степени сужения (для групп с преиндукцией родов и самопроизвольными родами);
7. Неправильное положение плода (поперечное, косое);
8. Тазовое предлежание;
9. Аномалии расположения плаценты (предлежание плаценты для группы преиндукции родов, врастание плаценты);
10. Предлежание сосудов пуповины;
11. Многоплодная беременность;
12. Рубец на матке;
13. Опухоли матки, препятствующие рождению плода;
14. Патология шейки матки (конизация шейки матки в анамнезе, выраженная рубцовая деформация, злокачественные новообразования);
15. Острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность и другие соматические заболевания матери в стадии декомпенсации);
16. Хориоамнионит;

17. Тяжелая преэклампсия/эклампсия;
18. Суб- и декомпенсированная плацентарная недостаточность, в том числе острая гипоксия плода по данным КТГ (до преиндукции родов), централизация плодового кровообращения по данным доплерометрии;
19. Пороки развития плода;
20. Родовозбуждение окситоцином;
21. Отказ от участия в исследовании (для проспективного этапа исследования).

2.3 Общеклинические методы исследования

Все пациентки, участвовавшие в исследовании, были детально обследованы в соответствии с Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (Зарегистрировано в Минюсте России 12 ноября 2020 г. N60869)».

Обследование участниц исследования включало в себя клинические, клинико-лабораторные, инструментальные и дополнительные методы исследования.

У пациенток производили тщательный сбор анамнестических данных, общий, акушерский и гинекологический осмотр. Особое внимание обращали на возраст беременной, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ) (расчет производился по формуле: вес (кг) разделить на квадрат роста в метрах), паритет родов, наличие соматических заболеваний, особенностей акушерско-гинекологического анамнеза, течение и исходы предшествующих беременностей и родов. Кроме того, были прояснены детали наступления и особенности течения данной беременности, определение ее точного срока, осложнения, материнские и неонатальные исходы. Установление срока беременности производили с учетом данных менструального цикла (продолжительности и регулярности) и даты последней менструации.

Полученный срок беременности сопоставляли с данными ультразвукового исследования (УЗИ), проведенного в сроке 11-14 недель беременности. Если разница между сроками, определенными по менструальному циклу, и результатами УЗИ, полученными в первом триместре, составляла более 5 дней, а во втором триместре более 10 дней, то предполагаемую дату родов определяли на основе результатов УЗИ. Имея результаты ультразвукового исследования в обоих триместрах, срок выставлялся по наиболее ранним данным УЗИ. При беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение), срок беременности высчитывали на основании даты подсадки эмбриона с учетом его возраста в днях.

Преиндукцию и последующую индукцию родов проводили согласно клиническим рекомендациям «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)» 2021 г [3]. Оценку степени зрелости родовых путей проводили с помощью модифицированной шкалы Бишоп (Bishop score) (Таблица 6).

Таблица 6 – Модифицированная шкала Бишоп (Bishop score)

Состояние шейки матки	Баллы				Оценка
	0	1	2	3	
Положение шейки матки	кзади	по центру/кпереди	-	-	
Консистенция шейки матки	плотная	умеренно размягчена	мягкая	-	
Длина шейки матки, см	>4	2-4	1-2	<1	
Открытие, см	<1	1-2	2-4	>4	
Положение головки	-3 над входом	-2 прижата	-1/0 малый/большой сегмент	+1/+2 в полости	
Общий балл по Бишоп					

Интерпретация:

Степень зрелости шейки матки	Незрелая	Недостаточно зрелая	Зрелая
Баллы по Бишоп	0-5	6-7	8-9 и более

Подготовку родовых путей к родам начинали при «незрелой» шейке матки (от 0 до 5 баллов по шкале Бишоп), родовозбуждение проводили при достижении «зрелых» родовых путей (от 8 баллов по шкале Бишоп и выше). На все методы и этапы преиндукции/индукции родов было получено информированное добровольное согласие пациента в письменном виде.

Все новорожденные после рождения были оценены по шкале Международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21, согласно которому диагноз «маловесный к сроку гестации» устанавливается в случае значения массы тела новорожденного равном значению менее 10 перцентиля для гестационного срока (по МКБ-10 P05.1). В случае значения массы тела ребенка, равном значению более 90 перцентиля для гестационного срока констатируется нарушение, классифицируемое международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10) как P08.1. - Другие крупновесные для срока. Дети, имеющие массу тела при рождении от 4500 г и более, считаются крупновесными новорожденными с чрезвычайно крупной массой (P08.0. Чрезмерно крупный ребенок).

2.4 Клинико-лабораторные методы исследования

Клинико-лабораторная часть исследования включала в себя проведение анализа крови на антитела к сифилису, ВИЧ, гепатиту В и С; определение группы крови и резус фактора, фенотипа системы резус; клинического и биохимического анализов крови, гемостазиограммы.

2.5 Инструментальные методы исследования

Всем женщинам, включенным в исследование, проводили ультразвуковое, доплерометрическое, а также кардиотокографическое исследований плода.

Ультразвуковое исследование производили приборами GE Voluson E6 (США), GE Voluson E8 (США), GE Voluson E10 (США), Samsung Medison Accuvix A30

(Южная Корея), Samsung Medison WS80 (Южная Корея), Samsung Medison WS 80A (Южная Корея), Toshiba Aplio XG (Япония) при одинаковых параметрах сканирования в течение беременности с определением фетометрических параметров, наличия врожденных аномалий плода и пороков развития, локализации плаценты, особенностей строения пуповины, объема и характера околоплодных вод, длины шейки матки.

Допплерометрическое исследование было проведено с помощью следующих приборов при одинаковых параметрах сканирования: GE Voluson E6 (США), GE Voluson E8 (США), GE Voluson E10 (США), Samsung Medison Accuvix A30 (Южная Корея), Samsung Medison WS80 (Южная Корея), Samsung Medison WS 80A (Южная Корея), Toshiba Aplio XG (Япония). Производили оценку состояния плодово-плацентарного, маточно-плацентарного кровотоков, кровотока в средней мозговой артерии в режиме пульсовой доплеровской волны, церебро-плацентарного отношения (ЦПО).

Кардиотокография. Функциональную оценку внутриутробного состояния плода во время беременности и родов проводились всем беременным, включенным в исследование на основании регистрации частоты сердцебиений плода и их изменений в зависимости от схваток, действия внешних раздражителей и активности самого плода. Во время записи кардиотокографической кривой производили оценку базального ритма плода, вариабельности, наличие акцелераций и децелераций, их характер и амплитуду, а также маточную сократимость. Оценка состояния плода в родах проводили согласно действующей международной классификации КТГ кривой по FIGO от 2015 года: нормальный, сомнительный и патологический тип КТГ.

2.6 Специальные методы исследования

Сравнение уровня экспрессии мкРНК осуществляли попарно между когортами «роды без индукции» (когорта I, n=10) и «индукция родов» (когорта II n=12). Когорта I была разделена на группы: беременных со спонтанными родами (группа Ia, n=5) и беременных, которым проводили плановое кесарево сечение до начала родовой деятельности (группа Ib, n=5). В когорту II вошли беременные с положительным эффектом от индукции (группа IIa n=5) и беременные с отсутствием такового (группа IIb n=7) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Распределение пациенток лабораторной части проспективного исследования по группам

Выделение и определение экспрессии микроРНК методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией

Забор венозной материнской крови на определение экзосомальных микроРНК производился однократно: для контрольной группы – при

госпитализации, для основной группы – дважды: перед преиндукцией родов и после индукции родов. Кровь забирали с соблюдением правил асептики в вакуумные пробирки с ЭДТА (S-Monovette 4.9 ml КЗЕ) в объеме 5 мл и тут же проводили ее обработку. Центрифугирование плазмы крови осуществляли в два этапа: первое центрифугирование – 20 минут при 300x g и температуре +4°C, затем осторожно переносили верхнюю плазменную фазу в чистую центрифужную пробирку 2 мл (с коническим дном) без нарушения промежуточного слоя лейкоцитов. Второе центрифугирование - 16,000 × g 10 минут +4°C. Перенос супернатанта производили в чистую пробирку 2 мл, не задевая осадка.

Хранение образцов плазмы крови перед этапом выделения и определения экспрессии микроРНК производили при температуре -75°C.

Забор пуповинной крови из артерии и вены пуповины производили во время операции кесарева сечения в две отдельные вакуумные пробирки ЭДТА (S-Monovette 4.9 ml КЗЕ) в объеме 5 мл между двумя зажимами, наложенными на пуповину. Обработку пуповинной крови производили аналогично венозной материнской крови.

Забор ткани (миометрий, плодные оболочки) осуществлялся в процессе операции кесарева сечения не позднее 10 минут после родоразрешения. Пробу миометрия забирали из верхней части разреза на матке в нижнем маточном сегменте. Полученный материал, забранный в криопробирку 2 мл LVL, сразу же помещали в жидкий азот, в котором транспортировали для дальнейшего хранения при температуре -80°C в холодильнике Thermofisher Scientific (США).

Выделение суммарной РНК из ткани миометрия и плодных оболочек, обогащение фракцией мкРНК

Перед выделением РНК образец гомогенизировали в «QIAzol Lysis Reagent» и далее выделяли суммарную РНК из 5-10 мг ткани набором miRNeasy Micro Kit (Qiagen) с последующей дополнительной очисткой суммарной РНК и обогащением фракцией мкРНК набором RNeasyMinElute Cleanup Kit (Qiagen) с использованием автоматической станции QIAcube (Qiagen). Все процедуры

проводили в соответствии с протоколами фирмы-производителя. Концентрацию РНК измеряли с использованием флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen). Проверку качества выделенных образцов мкРНК проводили на биоанализаторе NanoDrop One (Thermo Scientific). Образцы, входящие в диапазон соотношений молярных концентраций рибосомальных РНК (28S и 18S), равный 1.5-1.8, использовали для дальнейшего исследования.

Выделение экзосом из плазмы крови

Образцы крови женщины и пуповинной крови собирали в пробирки VACUETTE® с ЭДТА, затем центрифугировали в течение 20 минут при 300g ($t=+4^{\circ}\text{C}$), отобранную плазму повторно центрифугировали в течение 10 минут при 14000g. Отбирали супернатант в чистую пробирку и замораживали для последующего хранения при -80°C . Экзосомы выделяли набором miRCURY Exosome serum/plasma Kit (Qiagen). К 600 мкл плазмы добавляли 6 мкл тромбина, предварительно приготовленного в концентрации 500 Ед/мл. Инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут и далее центрифугировали при 10 000g в течение 5 минут. Затем переносили 500 мкл супернатанта в чистую 2,0 мл пробирку и добавляли 200 мкл буфера для преципитации, перемешивали и инкубировали в течение ночи ($t=+4^{\circ}\text{C}$). После инкубации центрифугировали при 500 g в течение 5 минут ($t=+20^{\circ}\text{C}$). Удаляли супернатант, повторно центрифугировали для удаления остатков супернатанта и добавляли к осадку 270 мкл ресуспендирующего буфера. Ресуспендировали в течение 5-15 минут на вихревом шейкере.

Выделение мкРНК из экзосом

МкРНК выделяли из 200 мкл буфера, содержащего предварительно выделенные экзосомы. Гомогенизировали в «QIAzol Lysis Reagent» (1 мл), затем проводили инкубацию, добавляли 200 мкл хлороформа и после 3-х минутной инкубации центрифугировали при 12 000 g ($t=+4^{\circ}\text{C}$). Отбирали до 600 мкл водной фазы в чистую пробирку и проводили последующее выделение мкРНК набором

miRNeasy serum/plasma kit (Qiagen) с использованием автоматической станции QIAcube (Qiagen).

Обратная транскрипция и количественная ПЦР в режиме реального времени

В реакционной смеси (10 мкл) (набор miRCURY LNA RT Kit), содержащей буфер 5x miRCURY RT SYBR® Green Reaction Buffer, 10x miRCURY RT Enzyme Mix и UniSp6 RNA Spike-in, проводили конвертацию мкРНК (до 5 нг/мкл образца из ткани и 1,2 мкл из экзосом) из каждого образца в кДНК, при $t=42^{\circ}\text{C}$ в течение 60 минут с последующей инкубацией при 95°C в течение 5 минут, охлаждением во льду и доведением объёма образца деионизированной водой (до 600 мкл для ткани, до 300 мкл для экзосом). UniSp6 RNA Spike-in используется в качестве внутреннего контроля эффективности синтеза кДНК и количественной ПЦР в режиме реального времени.

Для определения уровня экспрессии мкРНК в ткани миометрия, плодных оболочек и экзосом, выделенных из плазмы крови матери и пуповинной крови плода, проводили количественную ПЦР с использованием набора miRCURY LNA SYBR® Green PCR Kit (Qiagen) и праймеров miRCURY LNA miRNA PCR Assay, специфичных для исследуемых мкРНК: hsa-let-7a-5p (00205727), hsa-let-7b-5p (00204750), hsa-miR-9-5p (00204513), hsa-miR-26b-5p (00204172), hsa-miR-92a-3p (00204258), hsa-miR-146a-5p (00204688), hsa-miR-181a-5p (00206081), hsa-miR-301b-3p (00204390), hsa-miR-454-3p (00205663), hsa-miR-548g-5p (02114059).

Условия проведения реакции ПЦР: 2 минуты при $t=95^{\circ}\text{C}$ (инициация реакции); далее 40 циклов по 10 секунд при $t=95^{\circ}\text{C}$ (денатурация) и 60 секунд при $t=56^{\circ}\text{C}$ (отжиг с элонгацией) в амплификаторе StepOnePlus™ (Applied Biosystems). Этап построения кривых ($60-95^{\circ}\text{C}$). Сравнение уровня экспрессии мкРНК в контрольном и исследуемом образцах относительно референсных молекул (UniSp6 RNA Spike-in) проводили с использованием метода $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$.

2.7 Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.4 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполняли с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

Статистическую значимость различия уровня экспрессии мкРНК в исследуемых группах оценивали с помощью теста Уилкоксона-Манна-Уитни с использованием скриптов, написанных на языке R (<https://www.R-project.org/>). Для оценки связи экспрессии мкРНК с клиническими показателями беременных женщин использовали метод непараметрической ранговой корреляции Спирмена.

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ РОДОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИНДУКЦИИ/ИНДУКЦИИ

С целью анализа особенностей течения и исхода родов после проведения преиндукции/индукции родов, нами было проведено ретроспективное исследование данных историй родов 200 пациенток с 2017 по 2020 гг. на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. Кулакова Минздрава России, включающее в себя сравнение двух групп, одна из которых состояла из беременных женщин со спонтанно начавшейся родовой деятельностью (СРД, n=100), вторая – из женщин, которым проводилась преиндукция и последующая индукция родов по ряду соответствующих показаний (ПИ, n=100). Для однородности двух групп в исследование вошли только первородящие пациентки.

Анализ антропометрических показателей и возраста пациенток не выявил отличий между исследуемыми группами и представлен в **таблице 7**.

Таблица 7 - Антропометрические характеристики и возраст пациенток

Параметры	1 группа (СРД) n=100	2 группа (ПИ) n=100	p-value
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Возраст, лет	28 (26; 31)	29 (27; 31)	0,248
Вес, кг	70,0 (64,5; 76,0)	70,0 (61,8; 75,2)	0,584
Рост, см	167 (165; 170)	166 (163; 171)	0,302
ИМТ, км/м ²	26 (24; 28)	26 (24; 28)	0,783

Проведенное нами сравнение двух исследуемых групп показало сопоставимость их по экстрагенитальным заболеваниям и осложнениям данной беременности (**таблица 8**).

Таблица 8 - Частота экстрагенитальных заболеваний

Заболевание (нозология)	1 группа (СРД) n=100	2 группа (ПИ) n=100	p-value
	абс.число (%)	абс.число (%)	
Органы зрения (миопия, астигматизм)	35 (35,0)	30 (30,0)	0,450
Дыхательная система (бронхит, бронхиальная астма)	2 (2,0)	3 (3,0)	1,000
Сердечно-сосудистая система (ХАГ, варикозное расширение вен нижних конечностей)	0 (0,0)	2 (2,0)	0,497
ЖКТ (гастрит, язва двенадцатиперстной кишки)	7 (7,0)	7 (7,0)	1,000
Эндокринная система (АИТ, гипотиреоз)	15 (15,0)	17 (17,0)	0,700
Почки и мочевыделительная система (пиелонефрит, цистит, МКБ)	14 (14,0)	10 (10,0)	0,384

Показаниями к преиндукции родов послужили: тенденция к перенашиванию беременности (28%), анатомически узкий таз (27%), ГСД (14%), ХАГ (2%), ГАГ (7%), крупный плод (17%), поздняя задержка роста плода (ЗРП) (3%), умеренная преэклампсия (ПЭ) – 2% (**Таблица 9**).

Таблица 9– Показания к преиндукции родов в группе ПИ

Показание к ПИ	Частота (%)
Тенденция к перенашиванию беременности	28%
Анатомически узкий таз	27%
Гестационный сахарный диабет (ГСД)	14%
Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ)	2%
Гестационная артериальная гипертензия (ГАГ)	7%
Крупный плод	17%
Поздняя ЗРП	3%
Умеренная преэклампсия (ПЭ)	2%

Медиана срока беременности, при которой приступали в преиндукции родов составила 281 день (273; 285) - 40 недель 1 день (39,6; 40,5) беременности. В группе спонтанного начала родовой деятельности срок беременности составил - 278 дней (275; 282) – 39 недель 5 дней (39,2; 40,4), что явилось статистически значимым (**p=0,026**).

Подготовка шейки матки в группе ПИ осуществлялась различными методами и схемами (**рисунок 5**): преиндукция только применением мифепристона 200 мг - 20 наблюдений (20%) (1 Миф), интрацервикального баллонного расширителя - 21 наблюдений (21%) (1 Баллон), однократное введение интрацервикального геля с динопростомом 3 г - 10 наблюдений (10%) (1 Динопростон), комбинация мифепристона и динопростона – 35 наблюдений (35%) (Миф + Д), баллонный расширитель с продолжением преиндукции интрацервикальным гелем – 14 наблюдений (14%) (Баллон + Д).

Выбор метода и схем преиндукции родов учитывал наличие возможных противопоказаний и зависел от опыта врача.



Рисунок 5 - Распределение методов и схем преиндукции родов в группе ПИ

Нами был произведен анализ между исходной оценкой по шкале Бишоп до начала преиндукции родов и методами преиндукции. Полученные результаты представлены в **таблице 10**.

Таблица 10 – Оценка степени зрелости по шкале Бишоп в зависимости от метода и схемы преиндукции родов

		Оценка по шкале Бишоп до ПИ			p-value
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Методы и схемы ПИ	1 Миф	2	2 – 3	21	p = 0,121
	1 Баллон	3	3 – 4	19	
	1 Динопростон	3	3 – 3	10	
	Миф + Д	2	2 – 3	36	
	Баллон + Д	3	2 – 4	14	

Как видно из представленных выше данных, значимых отличий между степенью зрелости шейки матки в используемых схемах подготовки родовых путей к родам не было ($p = 0,121$).

Статистически значимых различий по необходимости проведения эпидуральной аналгезии родов (ЭА) также выявлено не было: в группе с самопроизвольно наступившей родовой деятельностью ЭА потребовалась в 65 наблюдениях (65%) и в 66 (66%) в группе преиндукции родов, ($p = 0,882$).

Были выявлены отличия между исследуемыми группами по исходам и осложнениям родов, представленные в **таблице 11**.

Таблица 11 - Структура и частота осложнений и исходов родов

Осложнения и исходы родов	1 группа (СРД) (n=100)	2 группа (ПИ) (n=100)	P- value
Дистресс плода, абс. (%)	12 (12,0)	19 (19,0)	0,171
Слабость родовой деятельности, абс. (%)	2 (2,0)	10 (10,0)	0,033
Вакуум-экстракция плода, абс. (%)	6 (6,0)	2 (2,0)	0,279
Кесарево сечение, абс. (%)	18 (18,0)	36 (36,0)	0,004

Показанием в влагалищному оперативному родоразрешению путем вакуум-экстракции плода послужил дистресс плода (острая гипоксия). Показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения представлены в **таблице 12**.

Таблица 12 - Структура показаний к кесареву сечению

Показания	1 группа (СРД) (n=100)	2 группа (ПИ) (n=100)	P- value
Дистресс плода	6 (6,0)	17 (17,0)	0,015
Слабость родовой деятельности	2 (2,0)	9 (9,0)	0,058
Клинически узкий таз	10 (10,0)	7 (7,0)	0,613
Выпадение петель пуповины	0 (0,0)	3 (3,0)	0,121

Как видно из полученных нами данных, группа ПИ значимо отличается высокой частотой слабости родовой деятельности и оперативным родоразрешением путем операции кесарева сечения, а также острой гипоксией плода, приведшей к абдоминальному родоразрешению.

Во всех наблюдениях родились живые доношенные дети с медианой оценки по шкале Апгар на 1-й минуте 8 (8; 8) баллов в группе самопроизвольных родов и 8 (7; 8) в группе преиндукции родов, что имело статистически значимые различия ($p = 0,025$), на 5-й минуте - 9 (9; 9) и 9 (8; 9) баллов соответственно, ($p = 0,054$).

Масса тела новорожденных в группе СРД составила 3320 (392) г (95% ДИ: 3242 – 3397) и 3502 (467) г (95% ДИ: 3409 – 3595) во второй группе, ($p = 0,003$), а длина тела новорожденного для группы СРД составила 52 см (50; 54), для группы ПИ – 53 см (51; 55), ($p = 0,028$). Различий по полу новорожденных не было.

Родившиеся дети в 94% и 93%, соответственно, наблюдались в отделении физиологии новорожденных (ОФН). Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) потребовалась 13 новорожденным, 6 из группы СРД (6,0%) и 7 новорожденным из группы ПИ (7,0%). Медиана продолжительности госпитализации (койко-дни) не имела статистических различий между двумя группами и составила в группе с самопроизвольным началом родовой деятельности 3 (3; 3), а для группы с преиндукцией родов 3 (3; 4) ($p = 0,270$).

Анализ неонатальных осложнений и заболеваний показал отсутствие различий между исследуемыми группами (таблица 13). Наиболее часто в неонатальном периоде отмечены осложнения со стороны системы крови, наблюдавшиеся у 7 (7,0%) и 9 (9,0%) новорожденных, соответственно, и инфекционно-воспалительные заболевания (8 (8,0%) и 6 (6,0%)).

Таблица 13 - Характеристика частоты заболеваний и осложнений в неонатальном периоде

Заболевания и осложнения у новорожденных	СРД (n=100)	ПИ (n=100)	p-value
	абс. (%)	абс. (%)	
Заболевания кожи (фунгус пупка, врожденный невус, неонатальная токсическая эритема)	7 (7,0)	5 (5,0)	0,767
Органы дыхания (ДН1, транзиторное тахипноэ новорожденного, апноэ новорожденного, асфиксия при рождении)	2 (2,0)	6 (6,0)	0,279
ЖКТ (некротизирующий энтероколит, желудочное кровотечение)	2 (2,0)	1 (1,0)	1,000
ЦНС (церебральные кисты, синдром угнетения ЦНС)	2 (2,0)	1 (1,0)	1,000
Система крови (врождённая анемия, гемолитическая болезнь новорожденных по АВ0 системе и резус-фактору, ДВС, неонатальная желтуха, преходящая неонатальная тромбоцитопения)	7 (7,0)	9 (9,0)	0,795
Сердечно-сосудистая система (стойкое фетальное кровообращение, межпредсердное сообщение, нарушение ритма сердца у новорожденного, ДМЖП, недостаточность кровообращения)	4 (4,0)	6 (6,0)	0,748
Инфекционно-воспалительные заболевания (кандидоз новорожденного, инфекция, специфичная для неонатального периода, инфекция мочевыводящих путей, другие уточненные респираторные состояния у новорожденного, врожденная пневмония)	8 (8,0)	6 (6,0)	0,783

Послеродовый период был осложнен у 20 (20%) родильниц из группы спонтанно начавшейся родовой деятельности и у 36 (36%) женщин в группе преиндукции родов (таблица 14). Наиболее часто встречалась анемия, что обусловлено более высокой частотой операции кесарева сечения.

Таблица 14 - Осложнения у родильниц в послеродовом периоде

Осложнения	СРД	ПИ	p-value
	(n=100)	(n=100)	
	абс. (%)	абс. (%)	
Анемия	17 (17,0)	29 (29,0)	0,044
Подапоневротическая гематома	3 (3,0)	2 (2,0)	1,000
Послеоперационное кровотечение	0 (0,0)	4 (4,0)	0,121

Таким образом, результаты ретроспективного анализа обнаружили высокую частоту слабости родовой деятельности, дистресса плода и оперативного родоразрешения в группе преиндукции родов, что, вероятно, обусловлено отсутствием учета степени готовности организма к родам, шаблонным применением методов преиндукции ввиду отсутствия четких критериев выбора схемы подготовки к родам.

В связи с этим имеется необходимость проспективного исследования для разработки дифференцированного подхода к выбору метода и схемы преиндукции родов с целью снижения частоты данных осложнений.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Определение предикторов успеха преиндукции/индукции родов мифепристоном

Следующим этапом нашего исследования после определения связи между преиндукцией родов и ее исходами явилось изучение предикторов успеха индукции родов путем проведения проспективного исследования, проведенного с 2020 по 2023 г на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. Кулакова Минздрава России.

Наиболее часто критериями успеха преиндукции родов считают степень «созревания» шейки матки, развитие спонтанной родовой деятельности, а критериями успеха индукции родов – частоту достижения активной фазы родов, влагалищного родоразрешения и кесарева сечения. Также используют *временные* параметры: интервал от начала мероприятий по подготовке шейки матки до начала родов, достижения активной фазы родов, родоразрешения.

Учитывая, что целью родовозбуждения является родоразрешение через естественные родовые пути нами проведен анализ для выявления факторов, оказывающих влияние на метод родоразрешения при проведении индукции родов.

С этой целью женщины, которые прошли индукцию родов, были разделены на две группы: 1-ая группа (ЕР): женщины, родоразрешенные через естественные родовые пути (n=205); 2-ая группа (КС) – родоразрешенные путем операции кесарева сечения (n = 34).

Средний возраст пациенток в первой группе составил 31 (5) лет, во второй группе – 30 (5) лет, $p = 0,357$. Обе группы также были сопоставимы по медиане веса: в первой группе 73,0 кг (65,0; 79,0), во второй группе 67,5 кг (63,0; 78,6), $p = 0,170$. Родоразрешение через естественные родовые пути отмечалась у более высоких женщин: в первой группе медиана **роста** составила 168 см (163; 170), тогда как во второй группе, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, медиана составила 163 см (158; 165), что явилось статистически значимым различием, $p < 0,0001$ (рисунок 6).

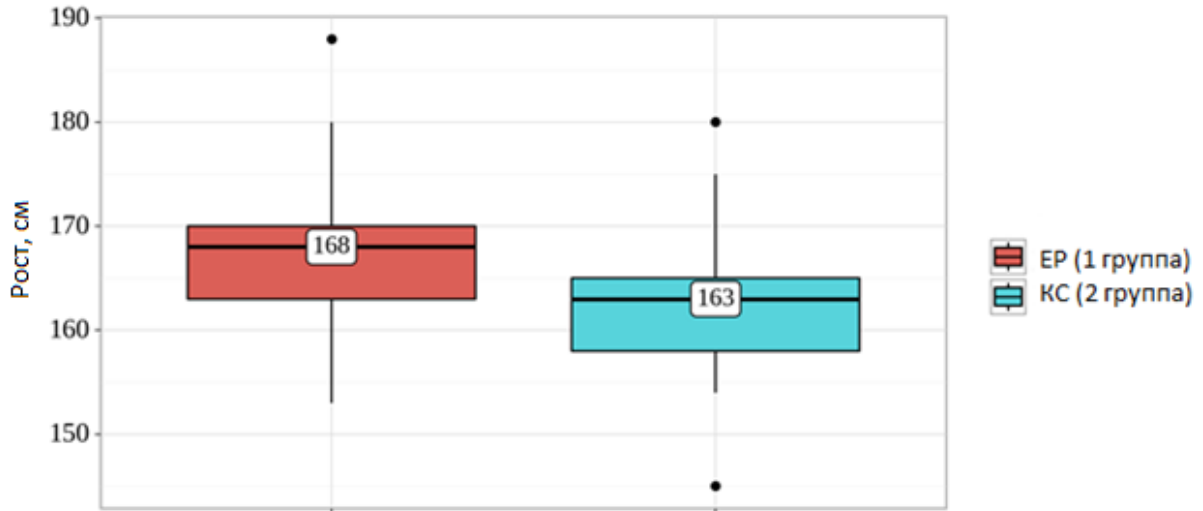


Рисунок 6 - Распределение пациенток в зависимости от роста

Нами не было выявлено различий в ИМТ: в группе EP медиана составила 26 (23; 28), в группе KC – 26 (24; 29), $p = 0,394$.

Различия между двумя группами были выявлены по **паритету родов**, в группе EP медиана составила 1 (1; 2) против 1 (1; 1), $p = 0,003$. В первой группе процент повторнородящих женщин составил 33,7 %, во второй группе – 8,8%, $p = 0,003$ (рисунок 7).

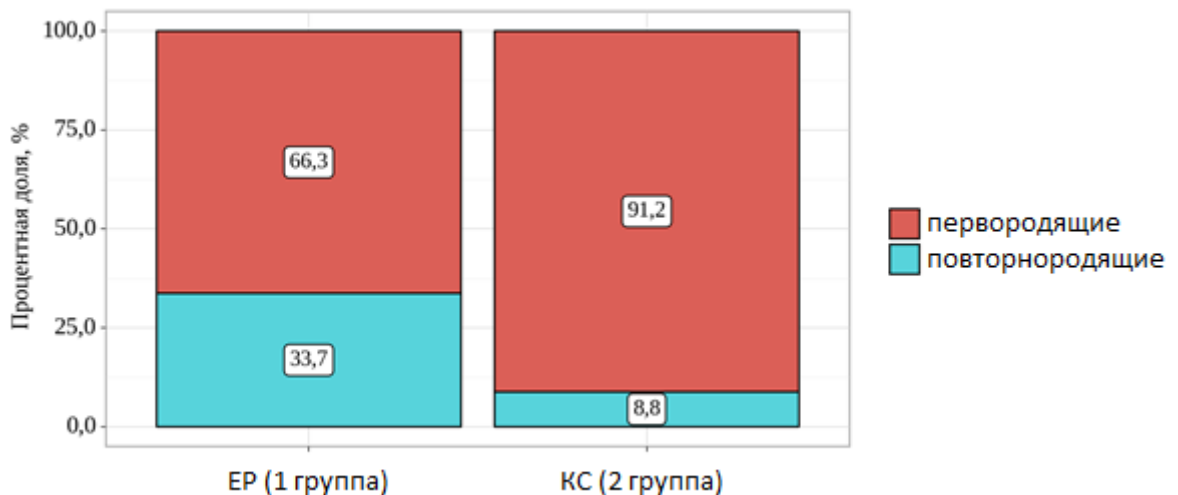


Рисунок 7 - Распределение первородящих и повторнородящих пациенток

Нами проведено сравнение обеих групп по соматическому и гинекологическому анамнезу, а также исходам предыдущих беременностей (таблица 15). Различий не обнаружено.

Таблица 15 - Частота экстрагенитальных и гинекологических заболеваний в группах

Тип заболевания		1 группа	2 группа	p-value
		EP (n=205) абс. (%)	КС (n=34) абс. (%)	
Соматические заболевания	ХАГ	6 (2,9)	0 (0,0)	0,598
	Ожирение	29 (14,3)	8 (23,5)	0,169
	Заболевания органов зрения	21 (10,2)	4 (11,8)	0,788
	Заболевания щитовидной железы	24 (11,7)	7 (20,6)	0,153
	Заболевания ЖКТ	19 (9,3)	2 (5,9)	0,518
	Заболевания мочевыделительной системы	14 (6,8)	2 (5,9)	0,838
	Варикозное расширение вен нижних конечностей	20 (9,8)	4 (11,8)	0,725
Гинекологический анамнез/исходы	Самопроизвольный выкидыш	8 (3,9)	1 (2,9)	1,000
	Неразвивающаяся беременность	21 (10,2)	2 (5,9)	0,424
	Искусственный аборт	19 (9,3)	0 (0,0)	0,064
	Внематочная беременность	6 (2,9)	0 (0,0)	0,598
	Бесплодие в анамнезе	20 (9,8)	1 (2,9)	0,194

Как видно из представленных ниже данных по течению настоящей беременности (таблица 16), были выявлены различия по гестационному сахарному диабету, диагностированному в 19% в группе ЕР и в 2,9% в группе КС, $p = 0,020$, а также по наличию многоводия: для 1-й группы в 7,8% наблюдений, во второй – в 23,5%, $p = 0,005$.

Таблица 16 - Течение и осложнения беременности в группах

		1 группа ЕР (n=205) абс. (%)	2 группа КС (n=34) абс. (%)	p- value
Течение и осложнения беременности	Рвота беременных	68 (33,2)	10 (29,4)	0,665
	Угроза прерывания беременности	34 (16,6)	7 (20,6)	0,566
	Угроза преждевременных родов	14 (6,8)	2 (5,9)	0,838
	Бессимптомная бактериурия	9 (4,4)	3 (8,8)	0,273
	Анемия во время беременности	16 (7,8)	3 (8,8)	0,839
	Внутрипеченочный холестаза беременных	2 (1,0)	0 (0,0)	1,000
	ГАГ	10 (4,9)	3 (8,8)	0,347
	ГСД	39 (19,0)	1 (2,9)	0,020
	Гестационная тромбоцитопения	15 (7,3)	1 (2,9)	0,344
	Отеки беременных	21 (10,2)	3 (8,8)	0,799

Продолжение таблицы 16

Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2)	20 (9,8)	3 (8,8)	0,864
Многоводие	16 (7,8)	8 (23,5)	0,005
Маловодие	18 (8,8)	2 (5,9)	0,572
Прием дидрогестерона	27 (13,2)	7 (20,6)	0,251
Прием микронизированного прогестерона	38 (18,5)	6 (17,6)	0,901
Прием ацетилсалициловой кислоты	14 (6,8)	3 (8,8)	0,675
Введение низкомолекулярных гепаринов	32 (15,6)	3 (8,8)	0,300

Сравнение групп относительно показаний для индукции родов показало различие лишь по ГСД – 36/205 (17,6%) против 0/34 (0,0%), ($p = 0,008$).

По остальным показаниям различий выявлено не было: тенденция к перенашиванию беременности (67/205 (32,7%) против 15/34 (44,1%), $p = 0,193$), анатомически узкий таз (57/205 (27,8%) в первой группе и 14/34 (41,2) во второй группе), $p = 0,114$), ХАГ (1/205 (0,5%) против 0/34 (0,0%), $p = 1,000$), ГАГ (9/205 (4,4%) в группе ЕР, 2/34 (5,9) в группе КС, $p = 0,659$), маловодие (5/205 (2,4%) против 0/34 (0,0%), $p = 1,000$), тенденция к рождению крупного плода (23/205 (11,2%), против 4/34 (11,8%), $p = 0,926$), крупный плод (19/205 (9,3%) против 6/34 (17,6%), $p = 0,139$), плод маловесный к сроку гестации (2/205 (1,0%) против 1/34 (2,9%), $p = 0,370$), внутрипеченочный холестаз беременных (2/205 (1,0%) для группы ЕР и 0/34 (0,0%) для группы КС, $p = 1,000$), симфизит (4/205 (2,0%) в 1-й группе и 0/34 (0,0%) во 2-й группе, $p = 1,000$), ЗРП (1/205 (0,5%) против 0/34 (0,0%), $p = 1,000$). У ряда пациенток имелось более одного показания к подготовке к родам и досрочному родоразрешению.

Обе группы были сопоставимы по срокам инициации индукции родов, медиана для первой группы составила 40 недель (39,2; 40,4) – 280 дней (275; 284), для второй группы – 40 недель 2 дня (39,5; 40,5) – 282 дня (278; 285), $p = 0,117$. Тогда как имелись различия по срокам завершения индукции: в группе ЕР медиана составила 40 недель 1 день (39,4; 40,5) – 281 день (277; 285), в группе КС – 40 недель 5 дней (40,1; 40,6) – 284 дня (281; 286), $p = 0,035$ (рисунок 8).



Рисунок 8 - Распределение групп по срокам завершения индукции родов

Обнаружены значимые различия в оценке состояния шейки матки по шкале Бишоп перед началом индукции родов между группами, имелась взаимосвязь между большим значением оценки по шкале и родами через естественные родовые пути: для группы ЕР оценка по шкале Бишоп составила 3 (2; 4), для группы КС – 2 (2; 3), ($p = 0,017$).

Нами выявлена достоверно меньшая продолжительность родов в группе ЕР, медиана которой составила 6,30 ч (5,30; 8,05), по сравнению с группой КС, где медиана 7,46 ч (6,29; 8,80), ($p = 0,014$).

Не было различий в необходимости эпидуральной аналгезии: 52,2% против 52,9%, $p = 0,936$.

Во всех наблюдениях родились живые доношенные дети со средней оценкой по шкале Апгар 8 (0) баллов (95% ДИ: 8 – 8) и 8 (1) баллов (95% ДИ: 8 – 8) соответственно на 1-й минуте жизни и 9 (0) баллов (95% ДИ: 9 – 9) и 9 (1) баллов (95% ДИ: 8 – 9) на 5-й минуте, $p = 0,29$ (рисунок 9).

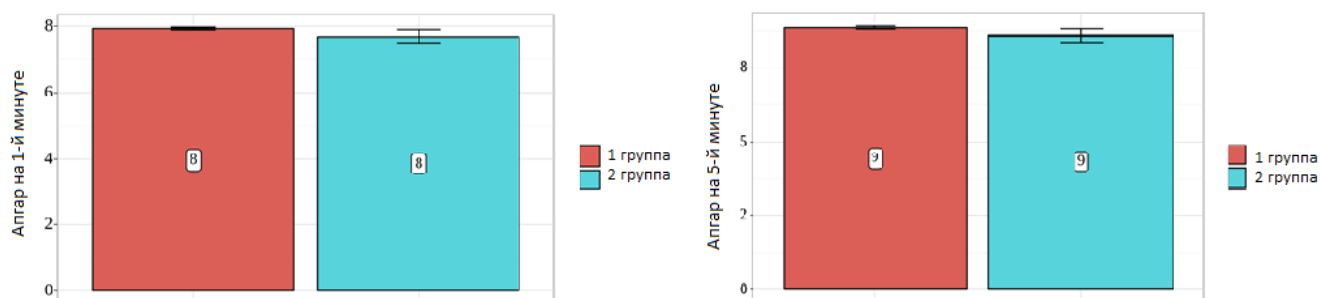


Рисунок 9 - Распределение оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни новорожденных

Новорожденные в группах не отличались по антропометрическим данным: средняя величина массы тела в ЕР составила 3527 г (400), в КС – 3608 г (411), ($p = 0,275$), медиана длины тела для 1-й группы 52 см (51; 54), для 2-й группы – 53 см (51; 55), ($p = 0,636$), а окружность головы новорожденного – 36 см (35; 36) против 36 см (35; 37), ($p = 0,218$).

С целью выявления значимых предикторов исхода индукции родов (влагалищные роды или кесарево сечение) нами был использован метод логистической регрессии (таблица 17). Было проведено пошаговое исключение предикторов, в ходе которого остались статистически значимые:

Таблица 17 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью родоразрешения через естественные родовые пути

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Рост беременной	1,132; 1,060 – 1,209	< 0,001*	1,119; 1,048 – 1,195	0,001*
Паритет родов	5,328; 1,570 – 18,084	0,007*	4,740; 1,346 – 16,693	0,015*
Количество околоплодных вод	0,233; 0,088 – 0,617	0,003*	0,254; 0,087 – 0,739	0,012*
Оценка по шкале Бишоп до ПИ	1,485; 1,076 – 2,050	0,016*	1,498; 1,073 – 2,092	0,018*

Для данных предикторов была построена ROC-кривая с целью выявления их прогностической значимости. Таким образом, нами были получены следующие данные: при **росте** менее 167 см с 57,1% чувствительностью и 79,4% специфичностью вероятно родоразрешение путем операции кесарева сечения (**p** = <0,001). Площадь под ROC-кривой составила $0,701 \pm 0,043$ с 95% ДИ: 0,617 – 0,786 (рисунок 10).

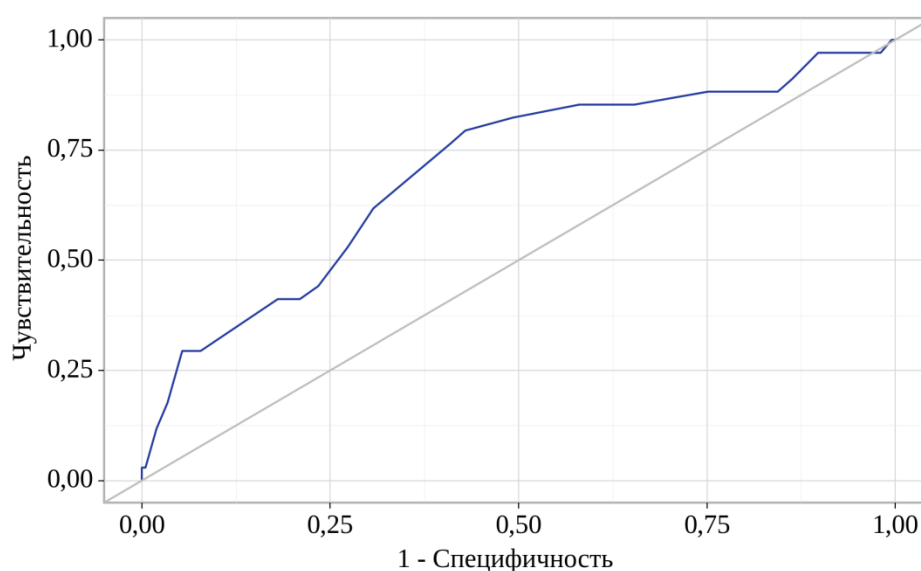


Рисунок 10 - Рост пациентки как фактор риска кесарева сечения после индукции родов

Проведена оценка **многоводия** как предиктора кесарева сечения после преиндукции родов (в группе ЕР в 7,8% наблюдений, в группе КС – в 23,5%, $p = 0,005$), анализ которого показал, что наличие данного фактора в 3,6 раз увеличивало риск абдоминального родоразрешения (95% ДИ: 1,416 – 9,328), $p = 0,005$.

При оценке по **шкале Бишоп** менее 3 баллов с 50% чувствительностью и 70,7% специфичностью вероятно кесарево сечение после индукции родов ($p = 0,017$). Площадь под ROC-кривой составила $0,623 \pm 0,048$ с 95% ДИ: 0,529 – 0,718 (рисунок 11).

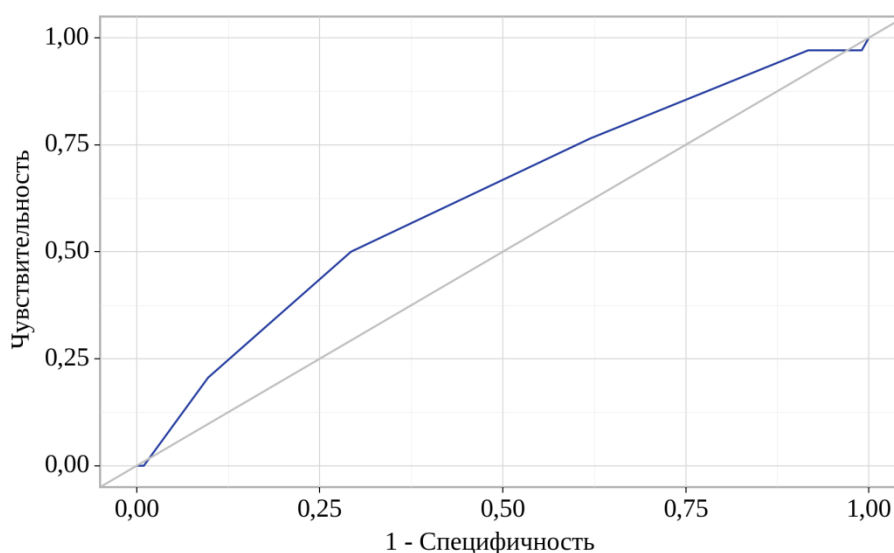


Рисунок 11 - Оценка по шкале Бишоп как фактор риска кесарева сечения после индукции родов

Таким образом, в группе женщин, у которых индукция родов завершилась абдоминальным оперативным родоразрешением значимо чаще встречались первородящие, с ростом менее 167 см, многоводием, оценкой зрелости шейки матки по шкале Бишоп менее 3 баллов.

На основе полученных данных методом логистической регрессии была построена модель прогноза вероятности родоразрешения через естественные родовые пути после индукции родов.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -18,098 + 0,112X_{\text{Рост}} + 1,556X_{\text{паритет родов}} - 1,372X_{\text{о/п воды}} + 0,404X_{\text{Бишопп до ПИ}}$$

где P – вероятность родов через естественные родовые пути, $X_{\text{Рост}}$ – Рост беременной (см), $X_{\text{паритет родов}}$ – (0 – первые роды, 1 – повторные роды), $X_{\text{о/п воды}}$ – количество околоплодных вод (0 – нормальное количество вод, 1 – многоводие), $X_{\text{Бишопп до ПИ}}$ – оценка по шкале Бишопп до ПИ

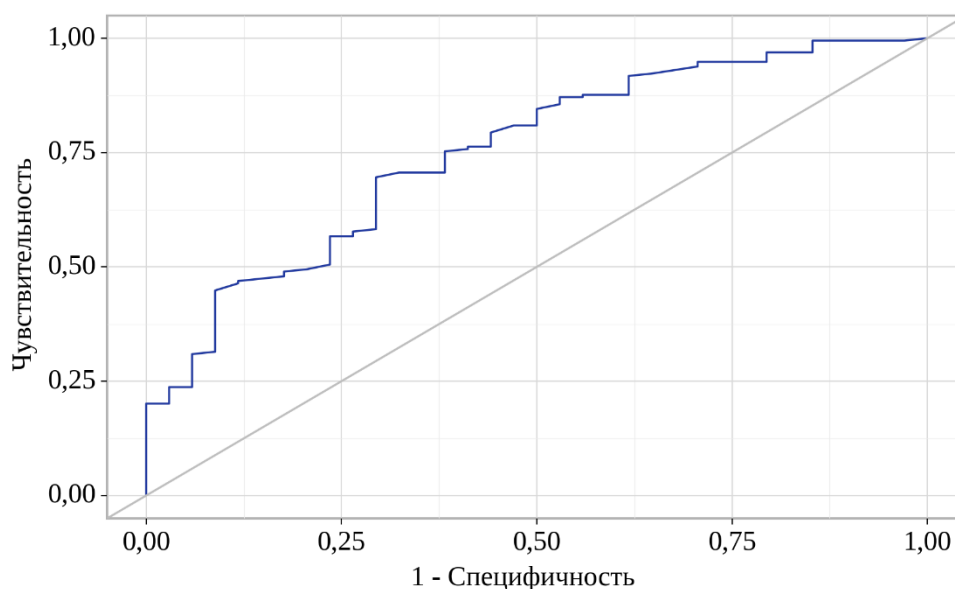


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности родов через естественные родовые пути после индукции родов

Площадь под ROC-кривой составила $0,752 \pm 0,039$ с 95% ДИ: 0,675 – 0,828. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рисунок 12).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,847. Родоразрешение через естественные родовые пути после индукции родов прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 69,6% и 70,6%, соответственно.

Таким образом, прогностическая модель успеха **индукции** родов на основе этих клинических факторов обладает только умеренным прогностическим значением, что, вероятно, обусловлено вмешивающимся влиянием особенностей течения и ведения родов (клинически узкий таз, острая гипоксия плода).

В связи с этим с целью выявления предикторов успешной **преиндукции** родов нами были проанализированы критерии: достижение полной зрелости шейки матки (оценка по шкале Бишоп 8 и более баллов) или развитие регулярной родовой деятельности в течение первых 24 часов после однократной дозы мифепристона 200 мг per os.

В исследование были включены 236 женщин, впоследствии разделенные на группы.

Подготовка родовых путей к родам у всех женщин начиналась при «незрелой» шейке матки (от 0 до 5 баллов по шкале Бишоп) с приема одной дозы мифепристона 200 мг. В случае «ответа» на первую таблетку в виде достижения степени зрелости родовых путей 8 баллов и выше по шкале Бишоп, либо же появления регулярной родовой деятельности, данную категорию женщин относили к первой группе (n=116). 2-ая группа – беременные женщины, которым потребовалось продолжение подготовки к родоразрешению с использованием второй дозы мифепристона и/или применением дополнительных методов преиндукции родов (n=123). Дополнительные методы преиндукции в зависимости от клинической ситуации включали прием второй таблетки мифепристона 200 мг, интрацервикальную установку баллонного расширителя, применение гигроскопических расширителей Dilapan S, интрацервикальное введение Динопростона 0,5 мг. При достижении зрелости родовых путей (от 8 баллов по шкале Бишоп и выше) с целью родовозбуждения проводили амниотомию.

Показаниями к преиндукции послужили: анатомически узкий таз (n=69), тенденция к перенашиванию беременности (41 неделя и более) (n=80), гестационный сахарный диабет (ГСД) (n=36), хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) (n=5), гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) (n=10), маловодие (n=5), тенденция к рождению крупного плода (n=27), крупный плод

(n=25), маловесный плод к сроку гестации (n=3), внутрипеченочный холестаз беременных (n=2). В ряде случаев у одной и той же пациентки на момент преиндукции родов имелось более 1-го показания.

Сравнение двух групп показало их сопоставимость по возрасту 31 (5) в обеих группах (p=0,32), весу 73,0 (64,0; 79,0) против 73,0 (65,8; 81,0) (p=0,39) и росту 167 (163; 170) против 168 (161; 170) (p=0,46). Значения медиан ИМТ также не имели различий в двух группах 26 (23;29) и 26 (24;28) (p=0,42).

Имелись статистически значимые различия по **паритету родов**: медиана первой группы составила 0 (0;1) и второй 0 (0;0) (**p=0,029**).

Было произведено сравнение обеих групп по отягощенному соматическому (ХАГ, ожирение, субклинический гипотиреоз, заболевания желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы) и гинекологическому анамнезу (наличие в анамнезе выкидышей, неразвивающихся беременностей, бесплодия), которое не выявило статистически значимых отличий. Исключением явилось наличие в анамнезе аборта, которое показало значимые различия между двумя сравниваемыми группами: 14/116 (12,1%) против 5/123 (4,1%) (**p=0,031**; 95% ДИ: 1,099 – 9,070) (таблица 18).

Таблица 18 - Частота соматических и гинекологических заболеваний в исследуемых группах

Тип заболевания	1 группа (n=116) абс. (%)	2 группа (n=123) абс. (%)	p- value
Соматические заболевания			
ХАГ	4/116 (3,4)	2/123 (1,6)	0,380
Ожирение	23/116 (19,8)	23/123 (18,7)	0,825
Миопия слабой степени	27/116 (23,3)	30/123 (24,4)	0,839

Продолжение таблицы 18

Заболевания щитовидной железы	16/116 (13,8)	15/123 (12,2)	0,713
Хронический гастрит	9/116 (7,8)	12/123 (9,8)	0,586
Заболевания мочевыделительной системы	13/116 (11,2)	12/123 (9,8)	0,882
Варикозное расширение вен нижних конечностей	13/116 (11,2)	11/123 (8,9)	0,729
Тромбофилические мутации	7/116 (6,0)	9/123 (7,3)	0,692
Гинекологический анамнез и исходы предыдущих беременностей			
Выкидыш	7/116 (6,0)	2/123 (1,6)	0,097
Неразвивающаяся беременность	11/116 (9,5)	12/123 (9,8)	0,942
Аборт	14/116 (12,1)	5/123 (4,1)	0,031
Бесплодие в анамнезе	10/116 (8,6)	11/123 (8,9)	0,929

В течение настоящей беременности имелись особенности, обращающие на себя внимание статистически значимыми отличиями групп, а именно по; перенесенной новой коронавирусной инфекцией: 16/116 (13,8%) против 7/123 (5,7%) (**p=0,041**); приему дидрогестерона: 10/116 (8,6%) в первой группе и 24/123 (19,5%) во второй группе (**p=0,020**); а также наличию многоводия в третьем триместре беременности: 17/116 (14,7%) против 6/123 (4,9%) (**p=0,016**) (таблица 19).

Таблица 19 - Течение и осложнения беременности в исследуемых группах

Течение и осложнения		1 группа (n=116) абс.(%)	2 группа (n=123) абс.(%)	p- value
Течение и осложнения беременности	Рвота беременных легкая и умеренная	34/116 (29,3)	43/123 (35,0)	0,28
	Угроза прерывания беременности	17/116 (14,7)	24/123 (19,5)	0,27
	Угроза преждевременных родов	9/116 (7,8)	7/123 (5,7)	0,61
	Бессимптомная бактериурия	6/116 (5,2)	6/123 (4,9)	1,00
	Анемия во время беременности	6/116 (5,2)	13/123 (10,6)	0,15
	Гестационная тромбоцитопения	5/116 (4,3)	10/123 (8,1)	0,288
	Отеки беременных	12/116 (10,3)	12/123 (9,8)	0,933
	Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2)	16/116 (13,8)	7/123 (5,7)	0,041
	Многоводие	17/116 (14,7)	6/123 (4,9)	0,016
	Маловодие	9/116 (7,8)	10/123 (8,1)	1,000
	Курение во время беременности	4/116 (3,4)	5/123 (4,1)	1,000
	Прием дидрогестерона	10/116 (8,6)	24/123 (19,5)	0,020
	Прием микронизированного прогестерона	21/116 (18,1)	23/123 (18,7)	0,83
	Прием ацетилсалициловой кислоты	7/116 (6,0)	10/123 (8,1)	0,61
	Введение низкомолекулярных гепаринов	18/116 (15,5)	17/123 (13,8)	0,77
Внутрипеченочный холестаз беременных	0/116 (0,0)	2/123 (1,6)	0,49	

Продолжение таблицы 19

ГАГ	8/116 (6,9)	5/123 (4,1)	0,40
ГСД	17/116 (14,7)	21/123 (17,1)	0,55

Говоря о сравнении двух групп относительно показаний к преиндукции родов, то мы не обнаружили в них различий: тенденция к перенашиванию беременности в первой группе 42/116 (35%), во второй группе – 38/123 (30,9%); анатомически узкий таз – 36/116 (30,0%) против 33/123 (26,8%); ГСД – 18/116 (15,0%) против 18/123 (14,6%); ХАГ – 2/116 (1,7%) против 3/123 (2,4%); ГАГ – в первой группе 4/116 (3,3%), во второй – 6/123 (4,9%); маловодие – 1/116 (0,8%) против 4/123 (3,3%); тенденция к рождению крупного плода – 16/116 (13,3%) в первой группе, 11/123 (8,9%) во второй; крупный плод – 16/116 (13,3%) против 9/123 (7,3%); маловесный к сроку гестации – 2/116 (1,7%) против 1/123 (0,8%); внутрипеченочный холестаза беременных – 2/116 (1,7%) против 0/123 (0%) ($p > 0,05$).

Срок инициации преиндукции родов в обеих группах составил 280 дней (275; 284) или 40 недель (39,2; 40,4). Медиана срока завершения преиндукции родов – 281 (276; 285) – 40 недель 1 день (39,3; 40,5) для первой группы, 282 (277; 286) – 40 недель 2 дня (39,4; 40,6) – для второй. **Оценка по шкале Бишоп** перед началом преиндукции в первой группе составила 4 (3; 4), во второй – 3 (2; 3), что явилось статистически значимым ($p < 0,001$) (рисунок 13).

С целью выяснения прогностической значимости исходной оценки по шкале Бишоп, в отношении успеха преиндукции родов, нами был выполнен ROC-анализ (рисунок 14).

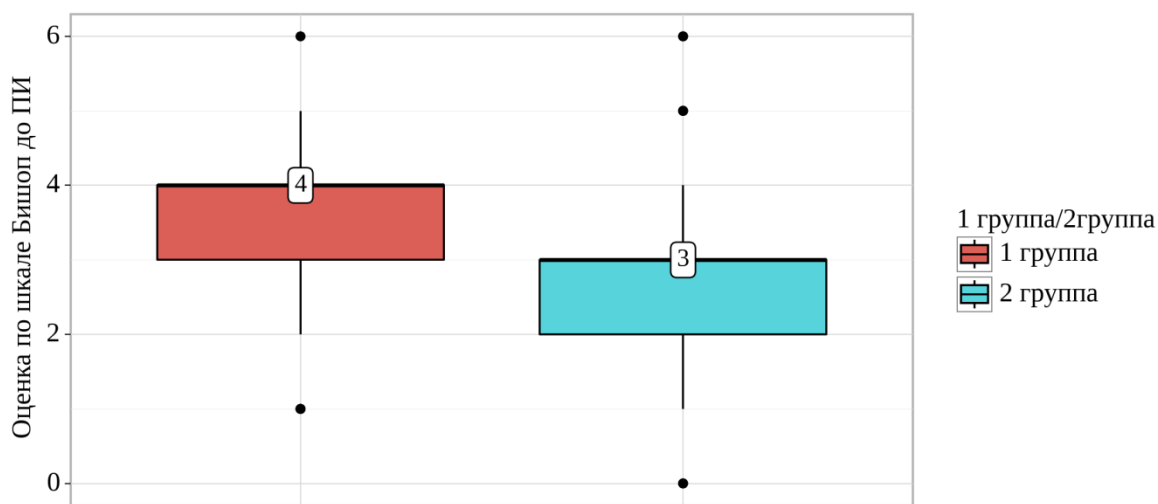


Рисунок 13 – Исходная оценка зрелости родовых путей по шкале Бишоп до преиндукции в зависимости от первой и второй групп

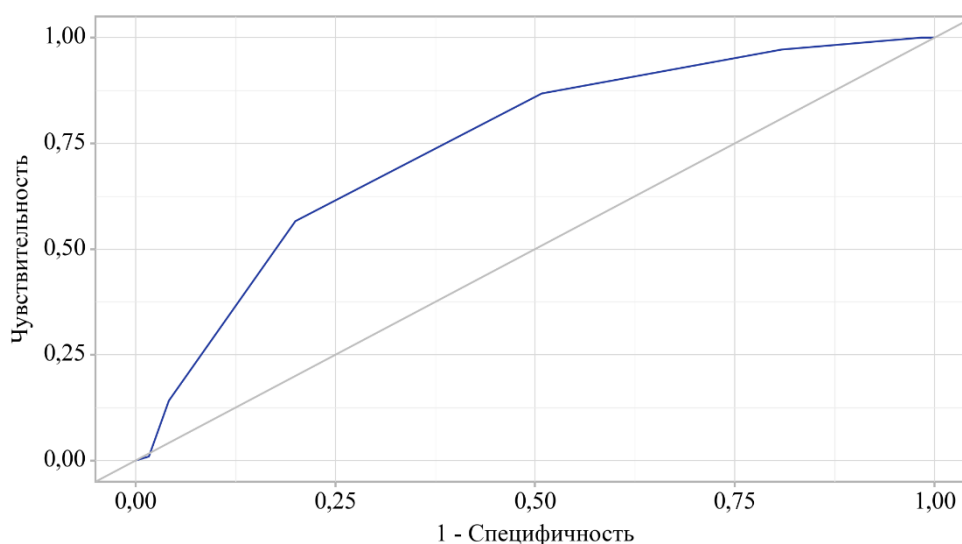


Рисунок 14 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности успешной преиндукции родов на однократное применение мифепристона от показателя "Исходная оценка по шкале Бишоп (до преиндукции)"

Площадь под ROC-кривой составила $0,744 \pm 0,033$ с 95% ДИ: 0,679 – 0,809. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение показателя в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 4,000. Чувствительность и специфичность данной модели составили 56,6% и 80,0%, соответственно (таблица 20).

Таблица 20 – Пороговые значения показателя "Оценка по шкале Бишоп до ПИ"

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
4,00	56,6	80,0	71,4	67,6

Достоверные различия были выявлены в количестве дней от начала до завершения преиндукции родов: медиана в первой группе, «ответивших» на 1 дозу мифепристона, составила 2 (2; 2), во второй группе - 3 (2; 3), **p <0,001**.

Данные, полученные о методе родоразрешения, показали, что частота родов через естественные родовые пути составила 103/116 (88,8%) в первой группе, 99/123 (80,5%) во второй группе, что не являлось статистически значимым ($p=0,075$). Отличий в продолжительности родов между двумя группами выявлено не было: медиана в первой группе составила 6 ч 25 мин (5,25; 7,43) против 6 ч 55 мин (5,78; 8,30) ($p = 0,158$). Обе группы были сопоставимы по осложнениям родов, частота кровотечений в обеих группах составила 1/116 (0,9%) и 1/123 (0,8%), $p = 1,00$. Обращает на себя внимание статистически значимые различия групп по произведенной эпизиотомии в связи с угрозой разрыва промежности: в первой группе 20/116 (17,2%), во второй – 43/123 (35%), **p = 0,001**.

Отличий по послеродовой кровопотере в исследуемых группах также выявлено не было – 250 (170; 300) мл и 250 (200; 312) мл, $p = 0,30$.

Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения не отличалась в исследуемых группах и составила 13/116 (11,2 %) в 1 группе и 21/123 (18,1 %) во 2-й группе. Показания к кесареву сечению в большинстве наблюдений были сопоставимы, кроме случаев клинически узкого таза, которые составили 3/116 (2,6%) и 13/123 (10,6%) соответственно ($p = 0,01$).

Частота оперативных влагалищных родоразрешений путем вакуум-экстракции плода между двумя исследуемыми группами также не показала значимых различий – 4/116 (3,4 %) против 4/123 (3,3%) соответственно, $p = 1,00$.

Во всех наблюдениях родились живые доношенные дети с медианой оценки по шкале Апгар 8 (8; 8), $p = 0,87$, баллов на 1-й минуте и 9 (9; 9) баллов на 5-й минуте в обеих группах, $p = 0,11$.

Масса тела новорожденных различалась и составила 3490 г (422) (95% ДИ: 3412 – 3567) в первой группе и 3596 г (375) (95% ДИ: 3528 – 3663) во второй группе, $p = 0,041$.

С целью выяснения прогностической значимости массы новорожденного, в отношении успеха преиндукции родов, нами был выполнен ROC-анализ (**рисунок 15**).

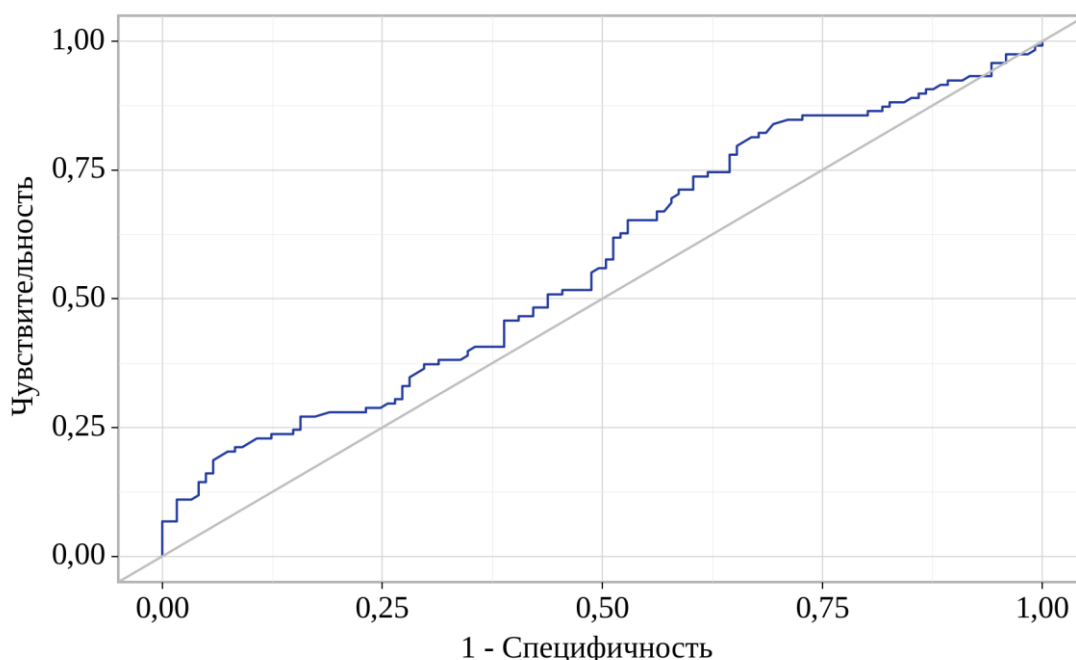


Рисунок 15 - ROC-кривая, характеризующая зависимость массы тела новорожденного от вероятности успешной преиндукции родов

Площадь под ROC-кривой составила $0,578 \pm 0,038$ с 95% ДИ: 0,503 – 0,652. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,044$).

Параметры длины и окружности головы новорожденных обеих групп не имели отличий. Также не было различий по полу новорожденного.

Пороговое значение показателя "масса тела новорожденного" в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3820.

Успех преиндукции прогнозировался при значении показателя "масса тела новорожденного" ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 51% и 51%, соответственно.

Таким образом, в группе женщин, у которых преиндукция родов мифепристоном оказалась высокоэффективной, значимо чаще встречались повторнородящие женщины, с многоводием, оценкой зрелости шейки матки по шкале Бишоп 4 балла и более и массой плода до 3820 г.

На основе полученных данных методом логистической регрессии была построена модель прогноза высокоэффективной преиндукции родов мифепристоном. Путем пошагового включения из всех выявленных предикторов в прогностическую модель были включены 2 параметра: паритет родов и исходная оценка степени зрелости по шкале Бишоп до преиндукции родов (**таблица 21**). Наблюдаемая зависимость успешной преиндукции родов от указанных предикторов описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,733 + 0,760x_{\text{паритет родов}} + 1,517x_{\text{Бишоп до ПИ}}$$

где P – успех преиндукции родов, $X_{\text{паритет родов}}$ – Паритет родов (0 – первые роды, 1 – повторные роды), $X_{\text{Бишоп до ПИ}}$ – исходная оценка по шкале Бишоп до преиндукции родов.

Таблица 21 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления показателя успешной преиндукции родов

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Паритет родов (повторные роды)	1,857; 1,054 – 3,267	0,032*	2,138; 1,062 – 4,302	0,033*
Оценка по шкале Бишоп до ПИ	4,376; 2,977 – 6,430	< 0,001*	4,557; 3,056 – 6,794	< 0,001*

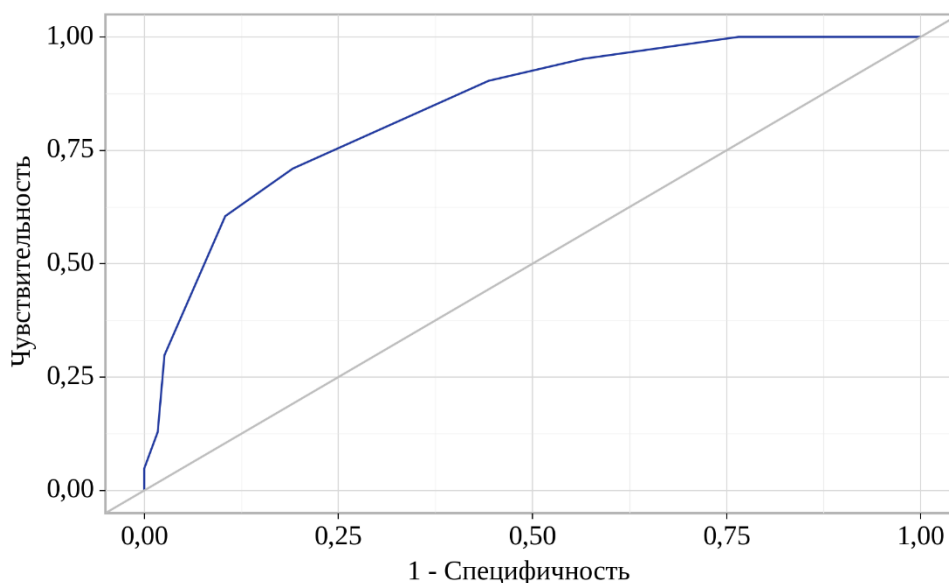


Рисунок 16 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности успешной преиндукции родов

Площадь под ROC-кривой составила $0,842 \pm 0,026$ с 95% ДИ: 0,792 – 0,892. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рисунок 16).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,640. Успех преиндукции родов прогнозировался при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 71,0% и 81,0%, соответственно.

С целью выявления различий, которые имеют значение для выбора схемы преиндукции родов нами проведен анализ в пяти группах, отличающихся методом преиндукции.

4.2 Сравнение схем преиндукции родов

С целью выявления различий, которые имеют значение для выбора схемы преиндукции родов, беременные были ретроспективно разделены на следующие группы: 1-я группа (1Миф) – пациентки, преиндукция которых заключалась в применении 1-й дозы мифепристона 200 мг per os ($n=117$); 2-ая группа (1М+Д) – применение 1 дозы мифепристона с последующим интрацервикальным использованием геля с динопростомом на следующие сутки ($n=29$); 3-ая группа

(2Миф) – беременные женщины, кому потребовалось применение второй дозы мифепристона 200 мг через сутки от применения первой (n=34); 4 группа (2М+Д)– применение 2-х доз мифепристона в первые и вторые сутки пребывания в стационаре с последующем введением интрацервикально геля с динопростомом (n=16); 5-ая группа (Миф+Комб)– использование мифепристона, интрацервикального баллонного расширителя и последующее интрацервикальное введение геля с динопростомом (n=43).

Нами не было выявлено различий по возрасту, весу и росту пациенток между группами, так же как по ИМТ (таблица 22, 23, 24, 25).

Таблица 22 - Распределение групп в зависимости от возраста пациенток

Группы	Возраст (лет)			p-value
	М (SD)	95% ДИ	n	
1Миф	31 (5)	30 – 32	117	0,128
1М+Д	31 (5)	30 – 33	29	
2Миф	30 (4)	29 – 32	34	
2М+Д	31 (5)	28 – 34	16	
Миф + Комб	33 (4)	31 – 34	43	

Таблица 23 - Распределение групп в зависимости от веса пациенток

Группы	Вес (кг)			p-value
	Me	Q ₁ ; Q ₃	n	
1Миф	73,0	64,0 – 79,0	117	0,372
1М+Д	70,6	64,0 – 74,0	29	
2Миф	75,0	67,0 – 84,9	34	
2М+Д	73,5	64,8 – 81,8	16	
Миф + Комб	72,0	65,5 – 80,5	43	

Таблица 24 - Распределение групп в зависимости от роста пациенток

Группы	Рост (см)			p-value
	Me	Q ₁ ; Q ₃	n	
1Миф	167	163; 170	117	0,506
1М+Д	166	160; 169	29	
2Миф	166	164; 170	34	
2М+Д	170	165; 172	16	
Миф + Комб	168	160; 174	43	

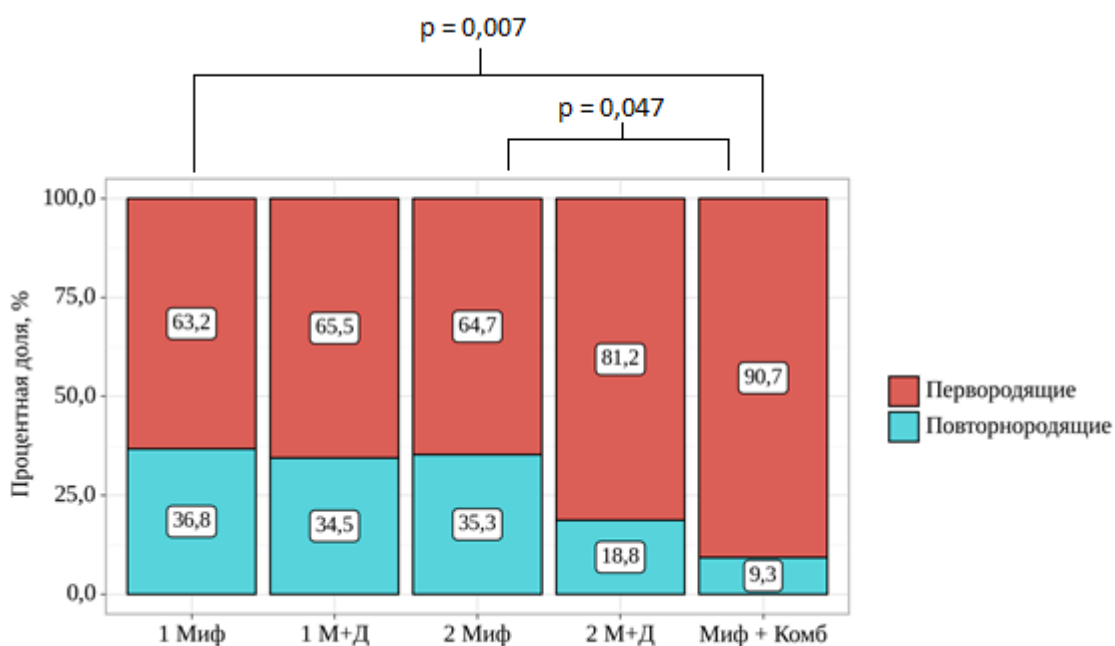
Таблица 25 - Распределение групп в зависимости от ИМТ пациенток

Группы	ИМТ (см/м ²)			p-value
	Me	Q ₁ ; Q ₃	n	
1Миф	26	23; 29	117	0,751
1М+Д	26	24; 28	29	
2Миф	27	24;30	34	
2М+Д	26	24; 28	16	
Миф + Комб	27	24; 27	43	

Были выявлены различия между группами по паритету родов, говорящие о более быстром ответе на преиндукцию, используя только мифепристон в качестве метода подготовки шейки матки в отличие от более продолжительной и/или комбинированной схемы преиндукции родов (**таблица 26**). Так, повторнородящих в группах с короткой схемой преиндукции родов было в 2-4 раза больше, чем в длинной или комбинированной (**рисунок 17**).

Таблица 26 – Распределение паритета родов между исследуемыми группами

Категории	N данных родов родов по счету			p-value
	Me	Q ₁ ; Q ₃	n	
1 Миф	1	1; 2	117	P Миф + Комб – 1 Миф = 0,006
1 М+Д	1	1; 2	29	
2 Миф	1	1; 2	34	
2 М+Д	1	1; 1	16	
Миф + Комб	1	1; 1	43	

**Рисунок 17 - Соотношение перво- и повторнородящих в группах**

При анализе соматического, гинекологического и акушерского анамнеза различий между группами выявлено не было.

Представляет интерес корреляция между исходной оценкой по шкале Бишоп до инициации преиндукции и методами преиндукции, требующимися для подготовки родовых путей к родам (таблица 27), (рисунок 18).

Таблица 27 - Оценка по шкале Бишоп до ПИ в группах

Группы	Оценка по шкале Бишоп до ПИ		p-value
	Me	Q ₁ ; Q ₃	
1Миф	4	3; 4	< 0,001 p 2 Миф – 1 Миф < 0,001 p 2 М+Д – 1 Миф < 0,001 p Миф+Комб – 1 Миф < 0,001 p 2 Миф – 1 М+Д = 0,023 p 2 М+Д – 1 М+Д = 0,017 p Миф+Комб – 1 М+Д < 0,001
1М+Д	3	3; 4	
2Миф	2	2; 3	
2М+Д	2	2; 3	
Миф + Комб	2	1; 3	

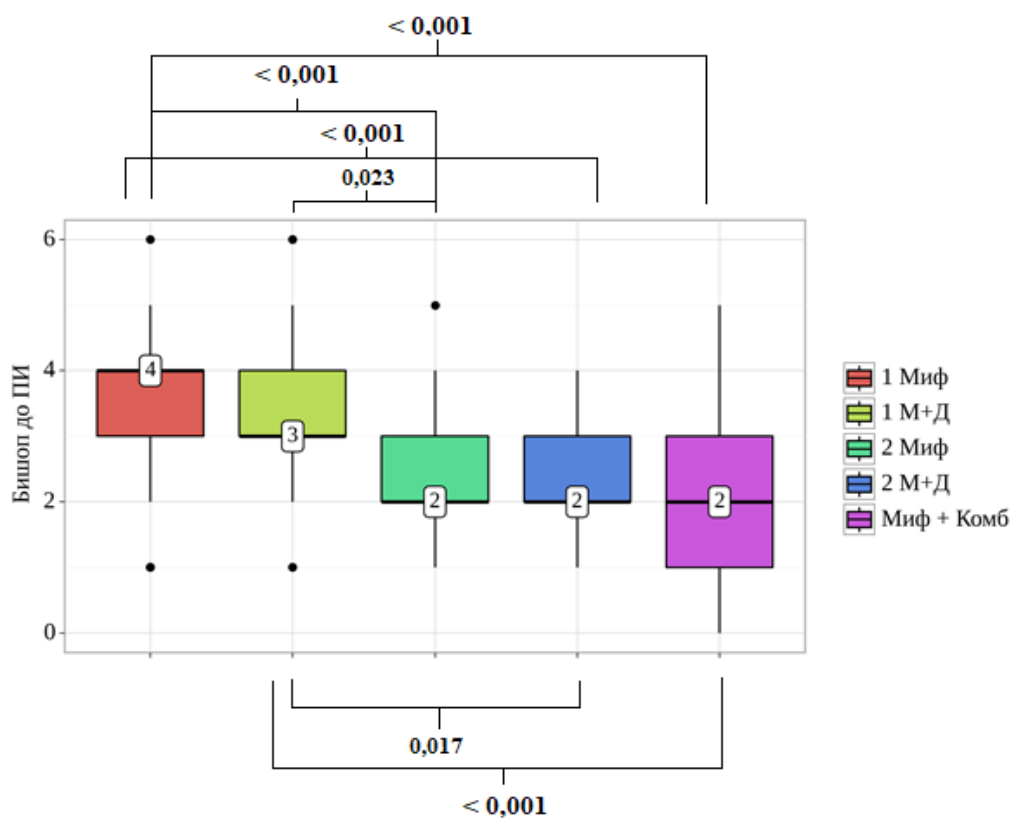


Рисунок 18 - Распределение баллов по шкале Бишоп в группах до преиндукции родов

Из данных, представленных выше, видно, что наиболее высокая медиана оценки по шкале Бишоп (4 балла) наблюдается в 1 группе – среди тех беременных женщин, которые быстрее «ответили» на преиндукцию родов однократным

применением 200 мг мифепристона. Медиана в 3 балла по шкале Бишоп наблюдалась во 2-й группе, где для достижения зрелых родовых путей в последующем потребовалась интрацервикальное введение динопростона на следующие сутки от приема 1-й дозы мифепристона.

В более длительных схемах преиндукции нуждались беременные женщины при меньших баллах по шкале Бишоп: 4-я и 5-я группы. Сравнение групп между собой по данному показателю показало существенные различия и явилось статистически значимым ($p < 0,001$).

Соответственно этому, различалось количество дней, потребовавшихся для подготовки родовых путей (таблица 28). Ожидается выявлено меньшее количество времени для преиндукции родов в группе 1 и 2 (их медиана составила 2-е суток (2; 2)), тогда как для групп 3, 4 и 5 – 3 суток.

Таблица 28 - Распределение количества времени (сутки), затраченного на преиндукцию родов

Группы	Время от начала ПИ до родов (сутки)		p-value
	Me	Q ₁ ; Q ₃	
1Миф	2	2; 2	$< 0,001$ $p_{2 \text{ Миф} - 1 \text{ Миф}} < 0,001$ $p_{2 \text{ М+Д} - 1 \text{ Миф}} < 0,001$ $p_{\text{Миф+Комб} - 1 \text{ Миф}} < 0,001$ $p_{1 \text{ М+Д} - 2 \text{ Миф}} < 0,001$ $p_{2 \text{ М+Д} - 1 \text{ М+Д}} < 0,001$ $p_{\text{Миф+Комб} - 1 \text{ М+Д}} < 0,001$
1М+Д	2	2; 2	
2Миф	3	3; 4	
2М+Д	3	3; 4	
Миф + Комб	3	2; 4	

Были отмечены различия также в необходимости проведения эпидуральной аналгезии. Анализ показал, что при преиндукции однократным применением мифепристона (1 группа, (1 Миф)) проведение эпидуральной аналгезии

требовалось в 41,9% наблюдений, тогда как в 5 группе (Миф + Комб) необходимость в ее применении возникала чаще (72,1% наблюдений), $p = 0,007$.

Различий в продолжительности родов (минут) и частоте дистресса плода выявлено не было. Обнаружена тенденция увеличения частоты кесарева сечения параллельно увеличению продолжительности подготовки шейки матки, однако различия не достигли статистической значимости (таблица 29).

Таблица 29 - Структура и частота кесарева сечения в группах

	Группы					p-value
	1 Миф n=117 абс. (%)	1 М+Д n=29 абс. (%)	2 Миф n=34 абс. (%)	2 М+Д n=16 абс. (%)	Миф + Комб n=43 абс. (%)	
Роды	104 (88,9)	26 (89,7)	28 (82,4)	13 (81,2)	34 (79,1)	0,483
КС	13 (11,1)	3 (10,3)	6 (17,6)	3 (18,8)	9 (20,9)	

Сравнение групп на предмет акушерских (мекониальный характер околоплодных вод, дефект последа, послеродовое кровотечение, разрывы мягких тканей родового канала), а также неонатальных осложнений (низкая оценка по шкале Апгар, госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных) не показало различий.

Медиана оценки по шкале Апгар на 1-й минуте для всех групп равна 8 баллов (8; 8) ($p = 0,750$), на 5-й минуте – 9 баллов (9; 9) ($p = 0,226$). Во всех наблюдениях родились живые доношенные дети с сопоставимыми между собой антропометрическими показателями (масса тела, длина, окружность головы новорожденного).

Таким образом, эффективные результаты преиндукции родов достигнуты во всех примененных схемах, что отражает высокий процент влагалищных родов (79-89%), отсутствие значимых материнских и перинатальных осложнений. Вместе с

тем, для достижения одинаково хороших исходов потребовалось применение разных схем индукции родов. При этом, главными различиями, определяющим выбор той или иной схемы, явились паритет родов и оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп. Пороговым прогностическим значением для оценки по Бишоп оказался уровень равный 4 баллам.

4.3 Оценка влияния преиндукции/индукции родов на акушерские и неонатальные исходы

Оценка общих результатов особенностей течения и исхода преиндукции родов (течение и продолжительность родов, методы родоразрешения, а также материнские и перинатальные осложнения) с учетом изначальной степени зрелости родовых путей и дифференцированного подхода в подборе схем и методов преиндукции была проведена путем исследования, включающего в себя 514 женщин из когорты проспективного исследования, впоследствии разделенных на 2 группы: 1-ая группа (контрольная) – 275 беременных со спонтанно начавшейся родовой деятельностью (СРД), 2-ая (основная группа) – 239 беременных женщин, которым проведена преиндукция родов (ПИ) с учетом выявленных предикторов успешной подготовки шейки матки к родам и дифференцированного к нему подхода.

Подготовку родовых путей к родам начинали при «незрелой» шейке матки (от 0 до 5 баллов по шкале Бишоп), родовозбуждение проводили при достижении «зрелых» родовых путей (от 8 баллов по шкале Бишоп и выше).

Преиндукцию при «незрелой» шейки матки начинали с приема таблетки мифепристона 200 мг. Через 24 часа при отсутствии достаточной «зрелости» родовых путей (оценка по шкале Бишоп 8 баллов и более), использовали дополнительные методы преиндукции, которые в зависимости от клинической ситуации включали прием второй таблетки мифепристона 200 мг (при оценке по Бишоп 3 балла и менее), интрацервикальную установку баллонного расширителя или применение гигроскопических расширителей Dilapan S (при оценке по Бишоп

4-5 баллов), однократное интрацервикальное введение динопростона 0,5 мг (при оценке по Бишоп 6-7 баллов). С целью индукции родов проводили амниотомию (при оценке по Бишоп 8 и более баллов).

Сравнение двух групп показало их сопоставимость по возрасту, весу, росту и ИМТ, данные представлены в **таблице 30**.

Таблица 30 - Антропометрические характеристики и возраст пациенток

Параметры	1 группа (СРД) n=275	2 группа (ПИ) n=239	p-value
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Возраст, лет	31 (27; 34)	31 (28; 34)	0,456
Вес, кг	72,0 (65,0; 79,0)	73,0 (65,0; 79,0)	0,542
Рост, см	167 (163; 170)	167 (162; 170)	0,460
ИМТ, км/м ²	26 (24; 28)	26 (24; 28)	0,783

Нами был проведен анализ анамнеза пациенток в двух группах. Согласно полученным нами данным (**таблица 31**), обе группы сопоставимы по частоте экстрагенитальных заболеваний, а также особенностям гинекологического анамнеза, статистически значимых различий между ними не выявлено.

Таблица 31 - Частота экстрагенитальных заболеваний исследуемых пациенток

Заболевание (нозология)	1 группа (СРД) n=275	2 группа (ПИ) n=239	p-value
	абс.число (%)	абс.число (%)	
Органы зрения			
Миопия слабой степени	54 (19,6)	57 (23,8)	0,247
Миопия средней степени	25 (9,1)	25 (10,5)	0,601
Миопия высокой степени	11 (4,0)	8 (3,3)	0,696
Дыхательная система			
Бронхит	7 (2,5)	12 (5,0)	0,138
Бронхиальная астма	5 (1,8)	1 (0,4)	0,223
Сердечно-сосудистая система, система крови			
Хроническая артериальная гипертензия	2 (0,7)	6 (2,5)	0,154
Варикозное расширение вен	22 (8,0)	24 (10,1)	0,410
ЖКТ			
Гастрит	21 (8,8)	21 (8,8)	0,864
Язвенная болезнь желудка и 12 п/к	2 (0,7)	3 (1,3)	0,667
Эндокринная система			
Аутоиммунный тиреоидит	7 (2,5)	12 (5,0)	0,138
Гипотиреоз	47 (17,1)	31 (13,0)	0,194
Ожирение	33 (12,0)	37 (15,6)	0,236
Почки и мочевыделительная система			
Цистит	29 (10,5)	26 (10,9)	0,903
Пиелонефрит	10 (3,6)	16 (6,7)	0,115

Отсутствие различий по данным гинекологического анамнеза отражено в таблице 32.

Таблица 32 - Структура и частота гинекологических заболеваний и особенностей анамнеза

Заболевания и особенности анамнеза	1 группа (СРД) n=275	2 группа (ПИ) n=239	p-value
	абс.число (%)	абс.число (%)	
Бесплодие в анамнезе	20 (7,3)	21 (8,8)	0,527
Лапароскопия (Ls)	47 (17,1)	44 (18,4)	0,696
Гистероскопия (Hs), раздельное диагностическое выскабливание (РДС)	26 (9,5)	25 (10,5)	0,704
Хромогидротубация, гистеросальпингография	3 (1,1)	3 (1,3)	1,000
Резекция яичника	3 (1,1)	6 (2,5)	0,315

При сравнении соотношения первородящих и повторнородящих, количества беременностей и их исходов, нами были выявлены различия лишь в количестве беременностей в анамнезе пациенток (медиана в первой группе составила 2 (1; 2) против 1 (1; 2) во второй группе, $p = 0,022$), а также частоте самопроизвольного выкидыша – 24/275 (8,7%) против 9/239 (3,8%), $p = 0,022$. Результаты представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Особенности акушерского анамнеза и исходы предыдущих беременностей

	1 группа (СРД) n=275	2 группа (ПИ) n=239	p-value
	Me [Q ₁ ; Q ₃]/ абс.число (%)	Me [Q ₁ ; Q ₃]/ абс.число (%)	
№ беременностей	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,022
№ родов	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,211
Первородящие	178 (64,7)	167 (69,9)	0,215
Повторнородящие	97 (35,3)	72 (30,1)	0,215
Самопроизвольный выкидыш	24 (8,7)	9 (3,8)	0,022
Искусственный аборт	27 (9,8)	19 (7,9)	0,459
Неразвивающаяся беременность	39 (14,2)	23 (9,6)	0,113
Внематочная беременность	9 (3,3)	6 (2,5)	0,794

Количество беременностей, наступивших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, составило 18 (6,5%) в первой группе, 16 (6,7%) - во второй, ($p = 0,946$).

Был проведен детальный анализ течения и осложнений текущей беременности. Результаты представлены в **таблице 34**.

Как видно из полученных данных, статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены лишь по ИЦН, перенесенной новой коронавирусной инфекции во время данной беременности и предполагаемой массе плода по данным ультразвукового исследования накануне родов, что в среднем составила 3257 (417) г (95% ДИ 3206 – 3309) в группе СРД и 3467 (412) г (95% ДИ 3414 – 3520) в группе ПИ, $p = <0,001$.

Таблица 34 - Течение и осложнения беременности в исследуемых группах

		1 группа (СРД) (n=275) абс. (%)	2 группа (ПИ) (n=239) абс.(%)	p- value
Течение и осложнения беременности,	Рвота беременных легкая или умеренная	95 (34,5)	78 (32,6)	0,648
	Угроза прерывания беременности	50 (18,2)	41 (17,2)	0,746
	Бессимптомная бактериурия	13 (4,7)	12 (5,0)	0,877
	Анемия во время беременности, абс.(%)	28 (10,2)	19 (7,9)	0,381
	Гестационная тромбоцитопения	17 (6,2)	16 (6,7)	0,813
	ИЦН	22 (8,0)	2 (0,8)	< 0,001
	ОРВИ	77 (28,0)	68 (28,5)	0,910
	Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2)	74 (26,9)	23 (9,6)	< 0,001
	Многоводие	18 (6,5)	24 (10,0)	0,149
	Маловодие	20 (7,3)	20 (8,4)	0,644
	Курение во время беременности	10 (3,6)	9 (3,8)	0,931
	Внутрипеченочный холестаз беременных	2 (0,7)	2 (0,8)	1,000
	ГАГ	9 (3,3)	13 (5,4)	0,226
	ГСД	39 (14,2)	40 (16,7)	0,423
	ЗРП	3 (1,1)	2 (0,8)	1,000
	Предполагаемая масса тела плода по данным УЗИ, г. M(SD)	3257 (417)	3467 (412)	<0,001

Прием лекарственных препаратов	Прием дидрогестерона	26 (9,5)	34 (14,2)	0,093
	Прием микронизированного прогестерона	60 (21,8)	44 (18,4)	0,337
	Прием ацетилсалициловой кислоты	19 (6,9)	17 (7,1)	0,928
	Введение низкомолекулярных гепаринов	35 (12,7)	35 (14,6)	0,527
	Прием антибактериальных препаратов	20 (7,3)	11 (4,6)	0,205

Наиболее частыми показаниями к преиндукции родов во 2-й группе послужили тенденция к перенашиванию беременности (41 неделя и более) у 82 женщин (34,3%) и анатомически узкий таз у 71 женщины (29,7%). Также показанием служили ГСД – 36 (15,1%), ХАГ – 5 (2,1%), ГАГ - 11 (4,6%), маловодие – 5 (2,1%), тенденция к рождению крупного плода – 27 (11,3%), крупный плод – 25 (10,5%), маловесный плод к сроку гестации – 3 (1,3%), внутripеченочный холестаза беременных – 2 (0,8%), симфизит/сакроилеит - 4 (1,7%), ЗРП - 1 (0,4%).

Медиана срока беременности, при которой приступали в преиндукции родов составила 280 дней (274; 282) - 40 недель (39,1; 40,2) беременности. В группе спонтанного начала родовой деятельности - 280 дней (275; 284) – 40 недель (39,2; 40,4) для второй группы, ($p = 0,054$). Достоверных различий по ним выявлено не было.

В 117 наблюдениях преиндукция проведена путем однократного приема мифепристона в дозе 200 мг, в 29 – однократный прием мифепристона дополняли последующим интрацервикальным введением динопростона, прием мифепристона двукратно с интервалом в сутки в дозе 200 мг потребовался 34 беременным, 16 пациенткам помимо двух доз мифепристона с целью продолжения подготовки родовых путей на третьи сутки интрацервикально вводили динопростон, 43

беременным понадобился более длительный и комбинированный этап преиндукции родов, включающий в себя прием мифепристона (однократно или двукратно), установление интрацервикального баллонного расширителя с последующим введением динопростона или амниотомии.

Закономерно нами были выявлены отличия по сроку беременности на момент родоразрешения: медиана для группы СРД составила 280 дней (274; 282) – 40 недель (39,1; 40,2), для группы ПИ - 282 дня (277; 285) – 40 недель 2 дня (39,4; 40,5), (**p < 0,001**).

Не было выявлено статистически значимых различий по проведению эпидуральной аналгезии в родах: в первой группе ЭА потребовалась в 157 наблюдений (57,1%) и 125 (52,3%) во второй, ($p = 0,276$). Различий в продолжительности родов между обеими группами выявлено не было: 6,78 часов (5,36; 8,25) – 418 минут (335; 505) против 6,40 часов (5,35; 8,10) – 405 минут (330; 495), ($p = 0,609$).

В группе СРД роды через естественные родовые пути произошли у 205 (74,5%) пациенток, родоразрешение путем операции кесарева сечения у 70 (25,5%) беременных женщин, тогда как в группе ПИ кесарево сечение потребовалось всего лишь 34 (14,2%) пациенткам, влагалищными родами завершились 205 (85,8%) наблюдений, что является статистически значимым (**p = 0,002**).

Осложнения родов представлены в **таблице 35**. Обращает на себя внимание различия групп по частоте, произведенной эпизиотомии в связи с угрозой разрыва промежности: в первой группе 37/275 (13,5%), во второй – 64/239 (26,8%), (**p < 0,001**).

Таблица 35 - Структура и частота осложнений родов

Осложнения	1 группа (СРД) (n=275) абс. (%)	2 группа (ПИ) (n=239) абс. (%)	p- value
Эпизиотомия	37 (13,5)	64 (26,8)	< 0,001
Дистресс плода*	35 (12,7)	22 (9,2)	0,205
Слабость родовой деятельности	6 (2,2)	3 (1,3)	0,514
Вакуум-экстракция плода	4 (1,5)	8 (3,3)	0,241
Послеродовое кровотечение	2 (0,8)	4 (1,5)	0,690

*-дистресс плода – изменения кардиотокографических данных, характеризующиеся как сомнительный или патологический тип кривой.

Анализ структуры показаний к родоразрешению путем операции кесарева сечения представлен в **таблице 36**.

Таблица 36 - Структура и частота показаний к родоразрешению путем операции кесарева сечения

Показания	1 группа (СРД) (n=275) абс. (%)	2 группа (ПИ) (n=239) абс. (%)	p- value
Острая гипоксия плода	32 (11,6)	12 (5,0)	0,007
Клинически узкий таз	29 (10,5)	16 (6,7)	0,123
Слабость родовой деятельности	6 (2,2)	3 (1,3)	0,514
Отсутствие эффекта от ПИ	-	2 (0,8)	-
Симфизит	1 (0,4)	0 (0,0)	1,000
ПОНРП	1 (0,4)	1 (0,4)	1,000
Выпадение петель пуповины	1 (0,4)	0 (0,0)	0,465

Как видно из полученных данных, частота острой гипоксии плода как показания к оперативному родоразрешению в группе СРД была достоверно выше и составила 32 (11,6%) случая против 12 случаев (5,0%) в группе ПИ, ($p = 0,007$), тогда как по другим показаниям различий нами выявлено не было.

Заслуживает внимание достоверно больший объем послеродовой кровопотери при родоразрешении через естественные родовые пути в первой группе (СРД), которая в среднем составила 282 (105) мл (95% ДИ 267 – 296), тогда как во второй группе (ПИ) - 244 (90) мл (95% ДИ 232 – 256), $p = <0,001$. При анализе кровопотери при абдоминальном родоразрешении достоверных различий выявлено не было: в группе СРД средний объем кровопотери составил 694 (71) мл (95% ДИ 677 – 711), в группе ПИ – 697 (192) мл (95% ДИ 630 – 764), $p = 0,915$.

Во всех наблюдениях родились живые доношенные дети с медианой оценки по шкале Апгар 8 (8; 8) баллов, ($p = 0,87$), на 1-й минуте и 9 (9; 9) баллов на 5-й минуте в обеих группах, ($p = 0,11$).

Имелись различия по массе тела новорожденных, которая в группе СРД составила 3431 (407) (95% ДИ: 3382 – 3479) г и 3538 (402) (95% ДИ: 3487 – 3590) г во второй группе, ($p = 0,003$), а также по окружности головки новорожденного: для группы СРД медиана окружности головки новорожденного составила 35 см (35; 36), для группы ПИ – 36 см (35; 36), ($p = 0,006$). Параметры длины тела новорожденных обеих групп не имели отличий. Также не было различий по полу новорожденного.

Все новорожденные были оценены по шкале Международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21, согласно которой часть детей были определены как «маловесный к сроку гестации», «крупновесный к сроку гестации» и «чрезмерно крупный ребенок». Как видно из представленных данных в **таблице 37**, различий по антропометрическим особенностям новорожденных между двумя группами выявлено не было.

Таблица 37 - Антропометрические особенности новорожденных

Антропометрические особенности новорожденных	СРД (n=275)	ПИ (n=239)	p-value
	абс. (%)	абс. (%)	
Маловесный к сроку гестации	8 (2,9)	3 (1,3)	0,234
Крупновесный к сроку гестации	45 (16,4)	44 (18,4)	0,541
Чрезмерно крупный ребенок	2 (0,7)	1 (0,4)	1,000

В группе с самопроизвольным началом родовой деятельности мекониальные околоплодные воды встречались в 12% (33/275), тогда как в группе преиндукции родов в 5% наблюдений (12/239), (**p = 0,005**).

Большинство рожденных детей в обеих группах наблюдались в отделении физиологии новорожденных (ОФН): 97,1% наблюдений в обеих группах. Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных потребовалась 9 новорожденным из группы ПИ (9/239), что составило 3,8%, и 7 новорожденным из группы СРД (7/275) – 2,5%. Структура и длительность госпитализации в отделения новорожденных представлены в **таблице 38**.

Таблица 38 - Структура и длительность (койко-дней) госпитализации в отделениях новорожденных

Отделение	СРД (n=275)	ПИ (n=239)	p- value	СРД (n=275) к/дней	ПИ (n=239) к/дней	p- value
	абс. (%)	абс. (%)		М (SD)	М (SD)	
ОФН	267 (97,1)	232 (97,1)	1,000	3 (1)	3 (1)	0,438
ОПН	21 (7,6)	16 (6,7)	0,680	1 (2)	1 (2)	0,964
ОХН	1 (0,4)	2 (0,8)	0,600	0 (0)	0 (2)	0,230
ОРИТН	7 (2,5)	9 (3,8)	0,456	0 (1)	0 (1)	0,248
Дней в стационаре				4 (2)	4 (3)	0,523

С диагнозом «Здоров» в 1-й группе наблюдались 155 новорожденных (56,4%), во 2-й группе – 145 (60,7%), что не имело статистически значимых различий между ними ($p = 0,323$). В нашем исследовании группа с преиндукцией родов не отличалась по частоте и структуре осложнений у новорожденных от группы женщин со спонтанно начавшейся родовой деятельностью (**таблица 39**).

Наиболее часто в неонатальном периоде отмечены осложнения со стороны системы крови, наблюдавшиеся у 34/275 (12,5%) и 23/239 (9,6%) новорожденных, соответственно, и сердечно-сосудистой системы (13/275 (4,7%) и 18/239 (7,5%)).

Таблица 39 - Характеристика осложнений в неонатальном периоде

Осложнения у новорожденных	СРД	ПИ	p-value
	(n=275)	(n=239)	
	абс. (%)	абс. (%)	
Заболевания кожи (фунгус пупка, врожденный невус, неонатальная токсическая эритема)	14 (5,1)	9 (3,8)	0,469
Органы дыхания (ДН1, транзиторное тахипноэ новорожденного, апноэ новорожденного, асфиксия при рождении)	5 (1,8)	7 (2,9)	0,560
ЖКТ (некротизирующий энтероколит, желудочное кровотечение)	2 (0,7)	2 (0,8)	1,000
ЦНС (церебральные кисты, синдром угнетения ЦНС)	7 (2,5)	8 (3,3)	0,610
Система крови (врождённая анемия, гемолитическая болезнь новорожденных по АВ0 системе и резус-фактору, ДВС, неонатальная желтуха, преходящая неонатальная тромбоцитопения)	34 (12,4)	23 (9,6)	0,324
Сердечно-сосудистая система (стойкое фетальное кровообращение, межпредсердное сообщение, нарушение ритма сердца у новорожденного, ДМЖП, недостаточность кровообращения)	13 (4,7)	18 (7,5)	0,183
Инфекционно-воспалительные заболевания (кандидоз новорожденного, инфекция, специфичная для неонатального периода, инфекция мочевыводящих путей, другие уточненные респираторные состояния у новорожденного, врожденная пневмония)	12 (4,4)	9 (3,8)	0,733

Осложнения в виде родового травматизма у новорожденных не имели различий между группами и включили в себя следующие показатели: кровоизлияния в кожу (4/275 (1,5%) и 2/239 (0,8%), $p = 0,690$), кровоизлияния в склеру (2/275 (0,7%) против 1/239 (0,4%), $p = 1,000$), кефалогематома (17/275 (6,2%) и 14/239 (5,9%), $p = 0,878$), перелом теменной кости (1/275 (0,4%) против 0/239 (0%), $p = 1,000$) и перелом ключицы (4/275 (1,5%) и 1/239 (0,4%), $p = 0,379$).

Анализ осложнений послеродового периода у родильниц также не выявил различий между группами и представлен в **таблице 40**.

Как видно из указанных ниже данных, наиболее частым осложнением послеродового периода является анемия, встречающаяся в 20,4% наблюдений в первой группе и в 18% - во второй, $p = 0,496$.

Таблица 40 - Осложнения у родильниц в послеродовом периоде

Осложнения	СРД	ПИ	p-value
	(n=275)	(n=239)	
	абс. (%)	абс. (%)	
Анемия	56 (20,4)	43 (18,0)	0,496
Инфекция мочевыводящих путей	1 (0,4)	0 (0,0)	1,000
Лихорадка неясного генеза	1 (0,4)	0 (0,0)	1,000
Посткатетеризационный тромбоз подкожной вены	3 (1,1)	0 (0,0)	0,252
Подапоневротическая гематома	6 (2,2)	4 (1,7)	0,758
Послеоперационный парез кишечника	0 (0,0)	1 (0,4)	0,465

Принимая во внимание вышеизложенные данные, а именно имеющиеся различия групп по некоторым показателям (наличие беременности в анамнезе, перенесенная коронавирусная инфекция, ИЦН, различия по срокам родоразрешения и массе новорожденного), для достижения однородности и сопоставимости обеих групп нами была произведена корректировка по перечисленным параметрам (удалены крайние значения). Был произведен

повторный статистический анализ данных с учетом корректировки с целью выявления влияния непосредственно преиндукции родов на исход родов в виде метода родоразрешения, а также акушерских и неонатальных осложнений.

После проведения корректировки 1-ая группа (СРД) включала в себя 134 беременных женщин (n=134), 2-ая группа (ПИ) – 138 (n=138).

Повторный статистический анализ показал результаты, представленные в таблицах (таблица 41, 42, 43).

Таблица 41 - Антропометрические характеристики и возраст пациенток

Параметры	1 группа (СРД)	2 группа (ПИ)	p-value
	n=134	n=138	
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Возраст, лет	30 (27; 34)	31 (28; 34)	0,410
Вес, кг	73,0 (65,0; 77,4)	71,0 (64,0; 79,0)	0,692
Рост, см	167 (164; 170)	167 (162; 170)	0,533
ИМТ, км/м ²	26 (24; 28)	26 (23; 28)	0,477

Таблица 42 - Частота экстрагенитальных заболеваний

Заболевание (нозология)	1 группа (СРД)	2 группа (ПИ)	p-value
	n=134	n=138	
	абс. (%)	абс. (%)	
Органы зрения			
Миопия слабой степени	25 (18,7)	37 (26,8)	0,109
Миопия средней степени	10 (7,5)	16 (11,6)	0,247
Миопия высокой степени	5 (3,7)	4 (2,9)	0,747
Дыхательная система			
Бронхиальная астма	0 (0,0)	1 (0,7)	1,000

Продолжение таблицы 42

Сердечно-сосудистая система, система крови			
Хроническая артериальная гипертензия	1 (0,7)	3 (2,2)	0,622
Варикозное расширение вен	15 (8,2)	15 (10,9)	0,456
ЖКТ			
Гастрит	12 (9,0)	12 (8,7)	0,940
Эндокринная система			
Аутоиммунный тиреоидит	3 (2,2)	8 (5,8)	0,218
Гипотиреоз	21 (15,7)	14 (10,1)	0,174
Ожирение	17 (12,7)	18 (13,0)	0,930
Почки и мочевыделительная система			
Цистит	13 (9,7)	19 (13,8)	0,298
Пиелонефрит	6 (4,5)	14 (10,1)	0,073

Таблица 43 - Структура и частота гинекологических заболеваний

Заболевания и особенности анамнеза	1 группа (СРД) n=134	2 группа (ПИ) n=138	p-value
	абс.число (%)	абс.число (%)	
Бесплодие в анамнезе	8 (6,0)	12 (8,7)	0,389
Лапароскопия (Ls)	14 (10,4)	25 (18,1)	0,071
Гистероскопия (Hs), раздельное диагностическое выскабливание (РДС)	10 (7,5)	11 (8,0)	0,875
Хромогидротубация, гистеросальпингография	0 (0,0)	3 (2,2)	0,247
Резекция яичника	1 (0,7)	3 (2,2)	0,622

Как видно из представленных выше данных, обе группы сопоставимы по антропометрическим показателям беременных женщин, а также по соматическому и гинекологическому анамнезам.

Помимо этого, группы также не имели различий по акушерскому анамнезу, исходу предыдущих беременностей и течению настоящей беременности (таблицы 44, 45).

Таблица 44 - Особенности акушерского анамнеза и исходы предыдущих беременностей

	1 группа (СРД) n=134	2 группа (ПИ) n=138	p-value
	Me [Q ₁ ; Q ₃]/ абс.число (%)	Me [Q ₁ ; Q ₃]/ абс.число (%)	
№ беременности	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,247
№ родов	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,642
Первородящие	90 (67,2)	95 (68,8)	0,767
Повторнородящие	44 (32,8)	43 (31,2)	0,767
Искусственный аборт	14 (10,4)	11 (8,0)	0,480
Неразвивающаяся беременность	17 (12,7)	13 (9,4)	0,390
Внематочная беременность	4 (3,0)	4 (2,9)	1,000

Таблица 45 - Течение и осложнения беременности в группах

		1 группа (СРД) (n=134) абс.(%)	2 группа (ПИ) (n=138) абс.(%)	P- value
Течение и осложнения беременности	Рвота беременных легкая и умеренная	48 (35,8)	49 (35,5)	0,957
	Угроза прерывания беременности	25 (18,8)	25 (18,1)	0,885
	Бессимптомная бактериурия	8,0 (6,0)	6 (4,3)	0,593
	Анемия во время беременности	16 (11,9)	9 (6,5)	0,122
	Гестационная тромбоцитопения	8 (6,0)	11 (8,0)	0,636
	Многоводие	9 (6,7)	12 (8,7)	0,541
	Маловодие	8 (6,0)	9 (6,5)	1,000
	Внутрипеченочный холестаз беременных	1 (0,7)	1 (0,7)	1,000
	ГАГ	6 (4,5)	9 (6,5)	0,597
	ГСД	18 (13,4)	23 (16,7)	0,456
	ЗРП	0 (0,0)	1 (0,7)	1,000
	Мекониальный характер околоплодных вод	19 (14,2)	8 (5,8)	0,021
Прием лекарственных	Прием дидрогестерона	13 (9,7)	24 (17,4)	0,064
	Прием микронизированного прогестерона	25 (18,7)	24 (17,4)	0,786
	Прием ацетилсалициловой кислоты	9 (6,7)	9 (6,5)	1,000

Продолжение таблицы 45

Введение гепаринов	низкомолекулярных	6 (4,5)	9 (6,5)	0,597
Прием препаратов	антибактериальных	6 (4,5)	6 (4,3)	1,000

Частота дистресса плода в группе СРД составила 12,7% против 5,8% (8/138) в группе ПИ. Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения 23,1% (31/134) против 9,4% (13/138) (таблицы 46, 47).

Таблица 46 - Особенности течения родов и метод родоразрешения

Осложнения	1 группа (СРД) (n=134) абс. (%)	2 группа (ПИ) (n=138) абс. (%)	P- value
Эпизиотомия	20 (14,9)	35 (25,4)	0,032
Дистресс плода	17 (12,7)	8 (5,8)	0,049
Слабость родовой деятельности	0 (0,0)	2 (1,4)	0,498
Вакуум-экстракция плода	3 (2,2)	4 (2,9)	1,000
Кесарево сечение	31 (23,1)	13 (9,4)	0,002
Послеродовое кровотечение	-	-	-

Таблица 47 - Структура и частота показаний к родоразрешению путем операции кесарева сечения

Показания	1 группа (СРД) (n=134) абс. (%)	2 группа (ПИ) (n=138) абс. (%)	p- value
Острая гипоксия плода*	15 (11,2)	4 (2,9)	0,008
Клинически узкий таз	12 (9,0)	9 (6,5)	0,452
Слабость родовой деятельности	2 (1,5)	1 (0,7)	0,618
ПОНРП	1 (0,7)	1 (0,7)	1,000

*-острая гипоксия плода – изменения кардиотокографических данных, характеризующиеся как патологический тип кривой.

Не было обнаружено различий в осложнениях послеродового периода у рожениц (таблица 48).

Таблица 48 - Осложнения в послеродовом периоде

Осложнения	СРД (n=134)	ПИ (n=138)	p-value
	абс. (%)	абс. (%)	
Анемия	32 (23,9)	21 (15,2)	0,071
Лихорадка неясного генеза	1 (0,7)	0 (0,0)	0,493
Подпапневротическая гематома	2 (1,5)	1 (0,7)	0,618

Также не было различий между новорожденными обеих групп в оценке по шкале Апгар и неонатальным исходам по частоте госпитализации в ОРИТН и осложнений (таблица 49, 50, 51).

Таблица 49 - Оценка новорожденных по шкале Апгар

Параметры	СРД (n=134)	ПИ (n=138)	p-value
	абс. (%)	абс. (%)	
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	8 (8; 8)	8 (8; 8)	0,473
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	9 (9; 9)	9 (9; 9)	0,496

Таблица 50 - Структура и длительность (койко-дней) госпитализации в отделениях новорожденных

Отделение	СРД (n=134)	ПИ (n=138)	p-value	СРД (n=134) к/дней	ПИ (n=138) к/дней	p-value
	абс. (%)	абс. (%)		М (SD)	М (SD)	
ОФН	129 (96,3)	135 (97,8)	0,496	3 (1)	3 (1)	0,918
ОРИТН	3 (2,2)	5 (3,6)	0,723	0 (0)	0 (1)	0,078
Дней в стационаре				4 (1)	4 (3)	0,835

Таблица 51 - Структура и частота осложнений и заболеваний у новорожденных

Заболевания	СРД (n=134)	ПИ (n=138)	p-value
	абс. (%)	абс. (%)	
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Заболевания кожи (фунгус пупка, врожденный невус, неонатальная токсическая эритема)	5 (3,7)	5 (3,6)	1,000
Дыхательная система (ДН1, транзиторное тахипноэ новорожденного, апноэ новорожденного, асфиксия при рождении)	2 (1,5)	5 (3,6)	0,447
ЦНС (церебральные кисты, синдром угнетения ЦНС)	3 (2,2)	4 (2,9)	1,000
Система крови (врожденная анемия, гемолитическая болезнь новорожденных по АВ0 системе и резус-фактору, ДВС, неонатальная желтуха, преходящая неонатальная тромбоцитопения)	17 (12,7)	11 (8,0)	0,201
Сердечно-сосудистая система (стойкое фетальное кровообращение, межпредсердное сообщение, нарушение ритма сердца у новорожденного, ДМЖП, недостаточность кровообращения)	4 (3,0)	7 (5,1)	0,541
Инфекционные заболевания (кандидоз новорожденного, инфекция, специфичная для неонатального периода, инфекция мочевыводящих путей, другие уточненные респираторные состояния у новорожденного, врожденная пневмония)	5 (3,7)	4 (2,9)	0,747

Таким образом, полученные данные показали, что преиндукция/индукция родов в доношенном сроке беременности не увеличивает частоту осложнений родов и послеродового периода, не ухудшает исходы для новорожденных. При этом ниже частота дистресса плода и оперативного абдоминального родоразрешения.

4.4 Оценка профиля экспрессии тканевых и экзосомальных мкРНК

В основе сложного механизма инициации родовой деятельности, объединяющего воспалительную реакцию в миометрии, передачу сигналов от плода и физиологическое старение плодных оболочек, лежат процессы и сигнальные пути, скоординированная регуляция которых осуществляется мкРНК. А способность секретироваться в составе внеклеточных микровезикул, апоптотических телец и экзосом, позволяет им выступать в роли медиаторов межклеточных взаимодействий. В этой связи нами были отобраны мкРНК, которые модулируют экспрессию ряда ключевых генов, в частности, транскрипционного фактора NFkB1, белка сурфактанта легких SFTPA1, простагландин синтазы (циклооксигеназы) PTGS2, прогестеронового рецептора PGR, вовлеченных в регуляцию вышеуказанных процессов.

В экзосомах, выделенных из крови беременных, пуповинной крови плода, а также в миометрии и плодных оболочках, оценивали экспрессию следующих мкРНК: let-7a-5p, let-7b-5p, miR-9-5p, miR-26b-5p, miR-92a-3p, miR-146a-5p, miR-181a-5p, miR-301b-3p, miR-454-3p и miR-548g-5p. Следует отметить, что ряд из них модулирует экспрессию, в том числе, фактора активации тромбоцитов PAF и белка, относящегося к семейству ядерных негистоновых белков HMGB1 (high-mobility group protein B1). Последний входит в число DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns), производных эндогенных молекул, количество которых увеличивается вследствие окислительного стресса и повреждения тканей. DAMPs в составе внеклеточных везикул, в частности, экзосом из стареющих плодных оболочек действуют как сигналы, исходящие от созревающего плода, инициируя стерильное

воспаление и способствуя увеличению воспалительной нагрузки в других внутриматочных компартментах, подготавливая их к родам.

Экспрессию экзосомальных мкРНК оценивали в крови беременных до индукции, через 24 часа после нее, а также пуповинной крови плода (артерия пуповины).

Попарное сравнение между группами Ia, Ib, IIa и IIb показало, что до индукции в группе IIb уровень экспрессии miR-181a-5p в крови был значимо меньше, чем в группе IIa ($p=0,03$) (рисунок 19).

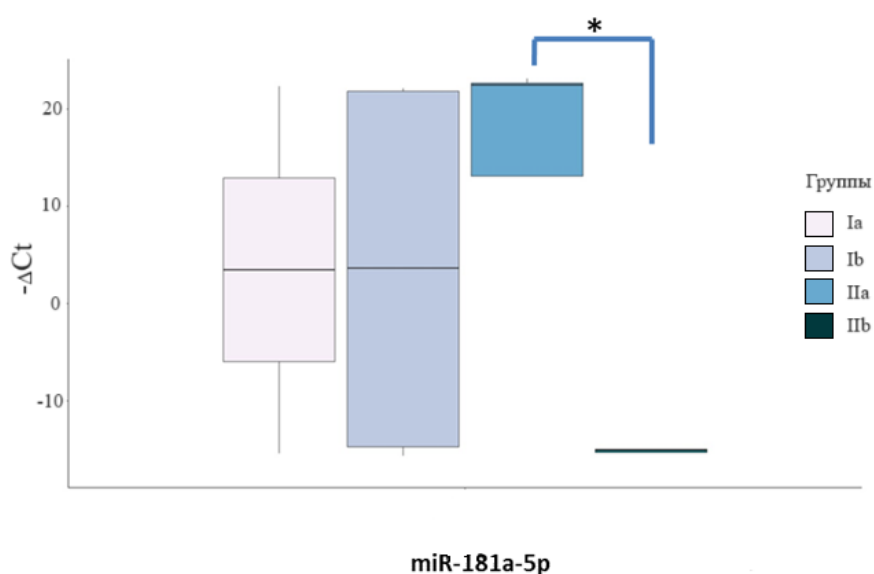


Рисунок 19 - Сравнительный анализ уровня экспрессии miR-181a-5p в экзосомах матери до индукции при сопоставлении групп беременных со спонтанными родами (Ia), кесаревым сечением (Ib), с положительным эффектом от индукции (IIa) и отсутствием эффекта (IIb). На диаграмме указаны медианы значений $-\Delta C_t$, первый и третий квартили, границы статистически значимой выборки, выбросы обозначены точками. * - уровень значимости $p \leq 0,05$.

Значимых изменений экспрессии экзосомальных мкРНК при сравнении образцов крови, взятой у беременных до индукции и через 24 часа после нее мы не обнаружили. В этой связи мы провели анализ внутри каждой группы IIa и IIb.

Результаты показали значимо более высокий уровень экспрессии экзосомальной miR-92a-3p в пуповинной крови относительно крови беременных, взятой до индукции, в группах IIa ($p=0,009$) и IIb ($p=0,03$). При этом, отмечено повышение экспрессии miR-181a-5p в экзосомах пуповинной крови относительно крови беременных, полученной до индукции в группе IIb ($p=0,01$) (рисунок 20) (таблица 52).

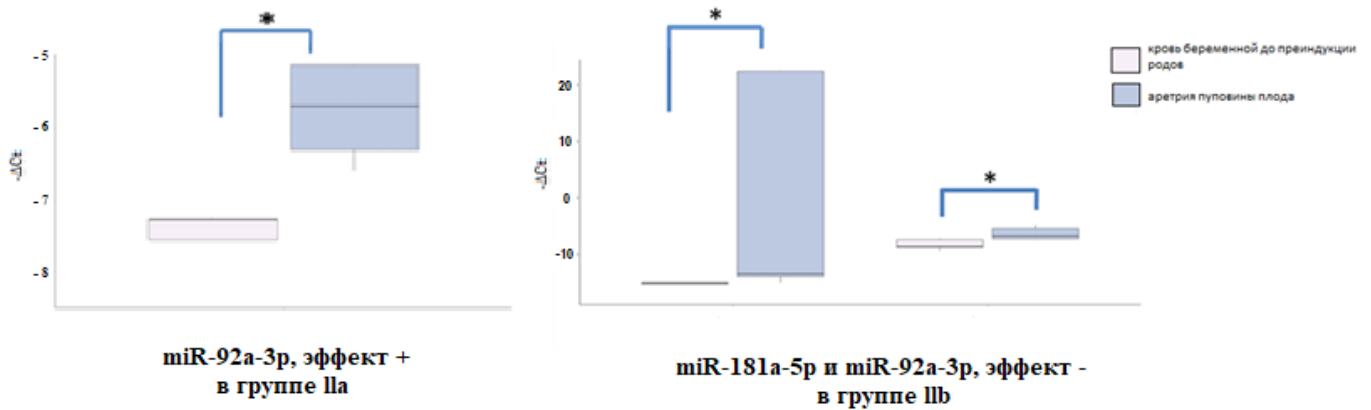


Рисунок 20 - Сравнительный анализ уровня экспрессии miR-92a-3p и miR-181a-5p в экзосомах матери до индукции и пуповинной крови плода в группах с положительным эффектом от индукции (IIa) и отсутствием эффекта (IIb). На диаграмме указаны медианы значений $-\Delta C_t$, первый и третий квартили, границы статистически значимой выборки, выбросы обозначены точками. * - уровень значимости $p \leq 0,05$.

Таблица 52 - Сравнительный анализ экспрессии экзосомальных мкРНК в группах женщин с положительным эффектом от индукции и отсутствием эффекта

мкРНК (Δ Ct)	Кровь матери до индукции	Пуповинная кровь (артерия пуповины)	<i>p</i> -value
IIa (эффект +)			
miR-92a-3p	7,2 (7,2; 7,5)	5,67 (5,1; 6,3)	0,009
IIb (эффект –)			
miR-92a-3p	8,5 (7,4; 8,77)	6,7 (5,4; 7,2)	0,03
miR-181a-5p	15,09 (14,9; 15,3)	13,4 (-22,4; 13,9)	0,01

Данные представлены в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, к Q1, Q3 – квартили. *p* ** - статистическая значимость. Значения экспрессии представлены в формате Δ Ct. Чем меньше значение Δ Ct, тем выше уровень экспрессии.

Экспрессия других мкРНК не показала значимых изменений в экзосомах. Однако, интересно, что некоторые из них, в частности, miR-454-3p и miR-548g-5p были обнаружены только в образцах пуповинной крови, но не в крови женщины. Следует отметить, что данные мкРНК регулируют экспрессию белка сурфактанта легких SFTPA1. По всей вероятности, отсутствие их экспрессии в крови беременных может быть связано с их секрецией плодом.

Сравнительную оценку экспрессии тканевых мкРНК, выделенных из плодных оболочек и миометрия беременных проводили в тех же группах беременных. Анализ попарного сравнения между группами Ia, Ib, IIa и IIb выявил значимо более высокий уровень экспрессии let-7b-5p в плодных оболочках в группе IIa относительно группы Ib (*p*=0,02) и группы IIb (*p*=0,01) (рисунок 21А). При этом,

в миометрии экспрессия let-7b-5p также значимо выше в группе IIa по сравнению с группой Ib ($p=0,05$) (рисунок 21Б), (таблица 53).

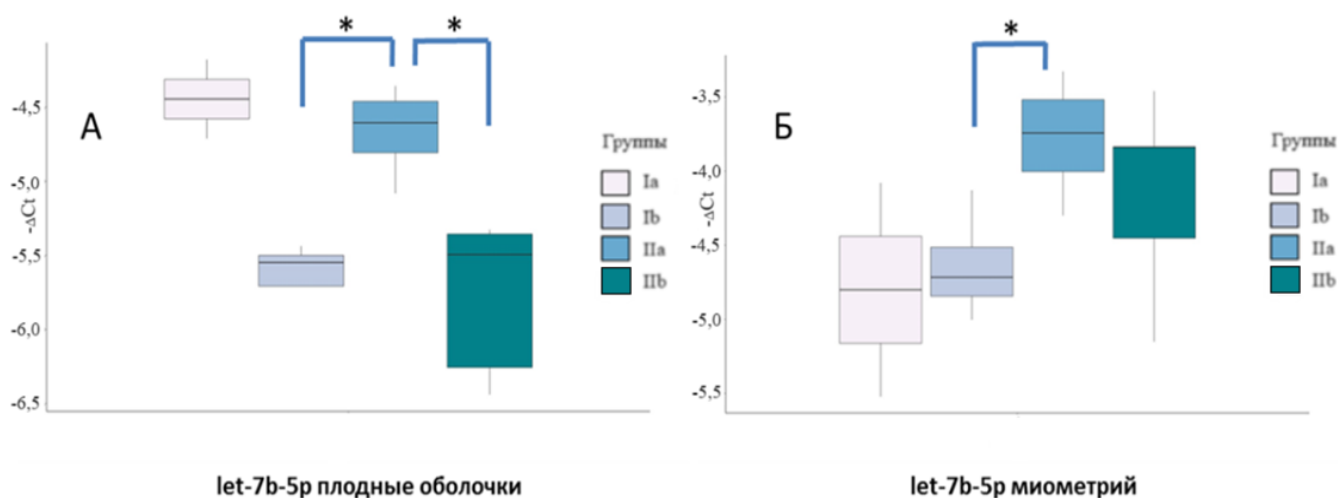


Рисунок 21 - Сравнительный анализ уровня экспрессии let-7b-5p в плодных оболочках (А) и образцах миометрия (Б) при сопоставлении групп беременных со спонтанными родами (Ia), кесаревым сечением (Ib), с эффективной индукцией (IIa) и отсутствием эффекта (IIb). На диаграмме указаны медианы значений $-\Delta Ct$, первый и третий квартили, границы статистически значимой выборки, выбросы обозначены точками. * - уровень значимости $p \leq 0,05$.

Кроме того, экспрессия miR-146a-5p в плодных оболочках у беременных группы IIa была значимо ниже, чем в группе IIb ($p=0,01$) (рисунок 22).

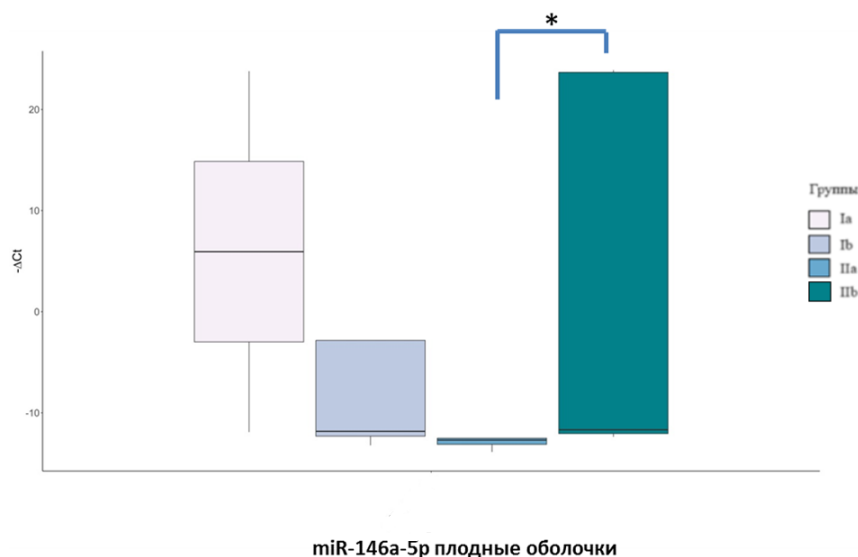


Рисунок 22 - Сравнительный анализ уровня экспрессии miR-146a-5p в плодных оболочках при сопоставлении групп беременных со спонтанными родами (Ia), кесаревым сечением (Ib), с эффективной индукцией (IIa) и отсутствием эффекта (IIb).

Таблица 53 - Сравнительный анализ экспрессии тканевых мкРНК в исследуемых группах беременных

	Спонтанные роды (Ia)		Кесарево сечение (Ib)		Отсутствие эффекта (IIb)	
	Me (Q1; Q3)	p-value	Me (Q1; Q3)	p-value	Me (Q1; Q3)	p-value
Плодные оболочки						
Эффективная индукция (IIa)						
let-7b-5p (ΔCt)	4,44	0,5	5,55	0,02	5,49	0,01
4,6 (4,46; 4,81)	(4,31; 4,58)		(5,5; 5,71)		(5,36; 6,26)	
miR-146a-5p (ΔCt)	-5,94	0,1	11,83	0,2	11,68	0,01
12,69 (12,51; 13,12)	(-14,86; 2,99)		(2,83; 12,31)		(-23,68; 12,06)	
Миометрий						
let-7b-5p (ΔCt)	4,8	0,2	4,72	0,05	3,84	0,5
3,74 (3,52; 4)	(4,44; 5,16)		(4,51; 4,84)		(3,84; 4,45)	

Данные представлены в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, к Q1, Q3 – квантили. p^{**} - статистическая значимость. Значения экспрессии представлены в формате ΔCt . Чем меньше значение ΔCt , тем выше уровень экспрессии.

В целом, у беременных с положительным эффектом преиндукции родов наблюдается высокий уровень экспрессии let-7b-5p в плодных оболочках и миометрии, тогда как, у беременных с его отсутствием и беременных, которым не проводилась индукция, напротив, низкий.

Корреляционный анализ уровня экспрессии экзосомальных и тканевых мкРНК с клиническими показателями беременных исследуемых групп

Учитывая выявленные изменения, мы оценили взаимосвязь экспрессии экзосомальных и тканевых мкРНК с клиническими показателями в группах беременных с использованием метода непараметрической ранговой корреляции Спирмена (таблица 54).

Таблица 54 - Результаты корреляции экспрессии экзосомальных и тканевых мкРНК с клиническими оценками беременных

Исследуемый параметр (ΔCt)	Срок начала преиндукции		Шкала Бишоп (до преиндукции)		Шкала Бишоп (через 24 часа после преиндукции)	
	r^*	p^{**}	r^*	p^{**}	r^*	p^{**}
Экзосомальные мкРНК						
miR-181a-5p (кровь до преиндукции)	ns	ns	ns	ns	-0,7	0,01
Тканевые мкРНК						
let-7b-5p (плодные оболочки)	0,9	0,05	-0,8	0,003	-0,8	0,005
miR-146a-5p (плодные оболочки)	ns	ns	0,7	0,02	0,8	0,005

r^* - коэффициент ранговой корреляции Спирмена. p^{**} - статистическая значимость корреляции.

Для корреляционного поиска мы объединили исследуемые группы. Основными клиническими показателями, с которыми были установлены значимые корреляции, являются оценка степени зрелости шейки матки и срок начала индукции.

Представленность экзосомальной miR-181a-5p в крови беременных до индукции ассоциирована с увеличением балльной оценки по шкале Бишоп через 24 часа после индукции ($r = -0,7$; $p = 0,01$). В плодных оболочках повышенная экспрессия let-7b-5p ассоциирована оценкой по шкале Бишоп до индукции ($r = -0,8$; $p = 0,003$), с увеличением баллов оценки через 24 часа после нее ($r = -0,8$; $p = 0,005$) и уменьшением срока начала индукции ($r = 0,9$; $p = 0,05$). Низкая экспрессия miR-146a-5p в плодных оболочках также коррелировала с увеличением оценки по шкале Бишоп ($r = 0,7$, $p = 0,02$; $r = 0,8$; $p = 0,005$, соответственно).

Интересные корреляции экспрессии экзосомальных мкРНК из артерии пуповины установлены с показателями красной крови новорожденного (таблица 55).

Таблица 55 - Результаты корреляции экспрессии экзосомальных мкРНК с показателями красной крови новорожденного

Исследуемый параметр (ΔCt)	Гемоглобин		Гематокрит		Эритроциты	
	r^*	p^{**}	r^*	p^{**}	r^*	p^{**}
miR-92a-3p (артерия пуповины)	-0,7	0,01	-0,8	0,009	-0,7	0,01
miR-181a-5p (артерия пуповины)	0,6	0,05	0,6	0,05	0,7	0,03

r^* - коэффициент ранговой корреляции Спирмена. p^{**} - статистическая значимость корреляции.

Повышенная экспрессия miR-92a-3p в артерии пуповины обратно коррелирует с концентрацией гемоглобина, гематокритом и числом эритроцитов новорожденных, в то время как повышенный уровень miR-181a-5p связан со снижением данных показателей.

Оценка взаимосвязи и вовлеченности исследуемых мкРНК в сигнальные пути

Принимая во внимание установленные корреляции между изменениями экспрессии тканевых и экзосомальных мкРНК, клиническими оценками у беременных исследуемых групп, был проведен анализ вовлеченности данных мкРНК в регуляцию сигнальных путей, связанных с воспалением, а также их взаимосвязь с другими мишенями и мкРНК (рисунок 23).

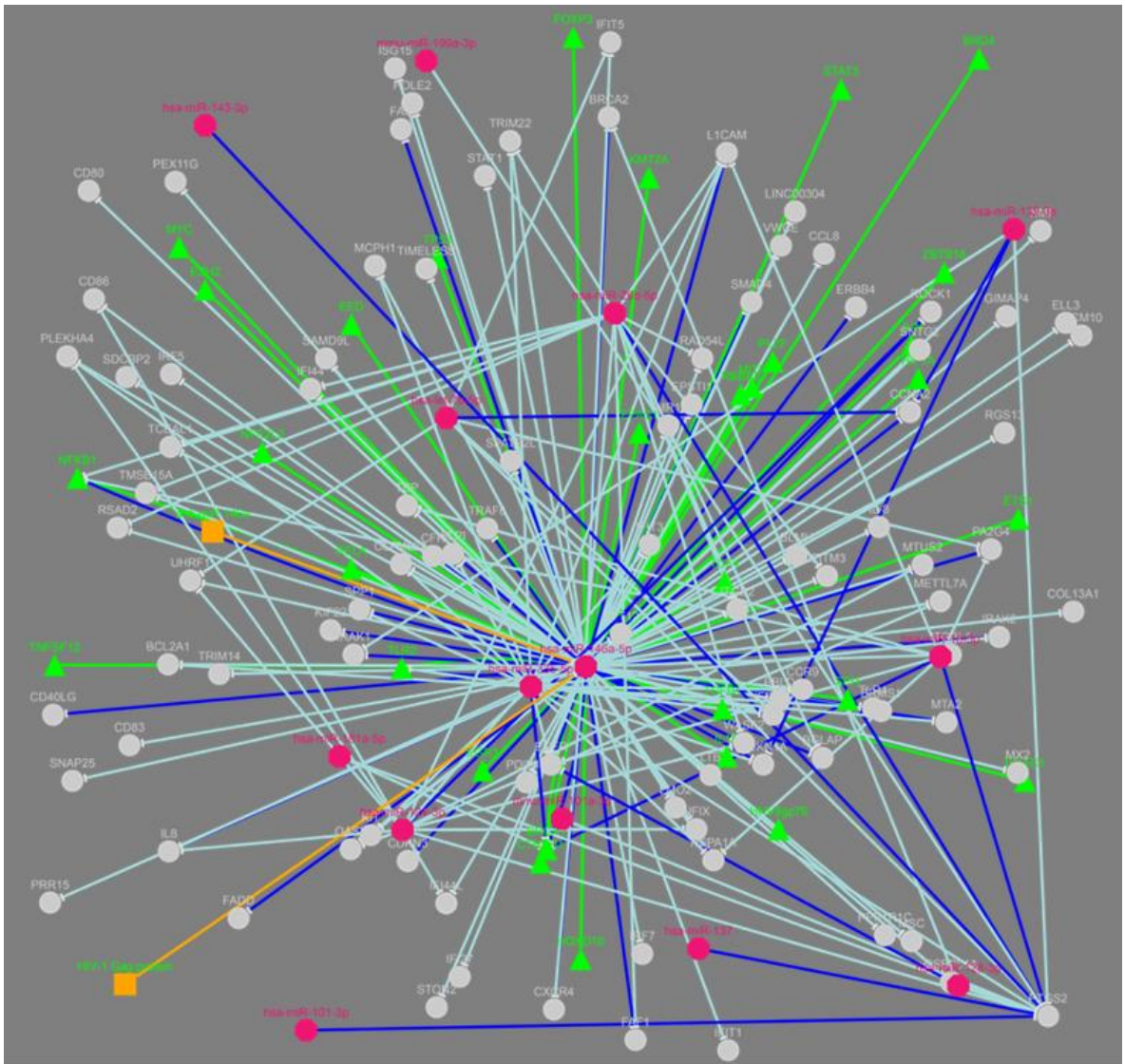


Рисунок 23 - Регуляторная сеть потенциальных генов-мишеней экзосомальных и тканевых мкРНК (значение $p \leq 0,05$). Темно-синие линии указывают на убедительные доказательства (например, репортерный анализ, вестерн-блоттинг, qRT-PCR или qPCR). Зеленые линии соответствуют регуляции факторов транскрипции. Синие линии — другие доказательства. Треугольники — факторы транскрипции (TF), красные кружки — мкРНК, серые кружки — гены, регулируемые мкРНК.

Сеть, сгенерированная с помощью базы данных miRTarBase 9.0, указывает на вовлеченность большого числа мкРНК, среди которых дифференциально экспрессируемые miR-181a-5p, let-7b-5p и miR-146a-5p в потенциальную

регуляцию мишеней, в том числе, NFkB1 и PTGS2, связанных с запуском сигнальных провоспалительных и гормональных каскадов.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Преиндукция и последующая индукция родов являются распространенными мероприятиями, способствующими досрочному родоразрешению беременной женщины с целью предупреждения ухудшения состояния матери и/или плода. Данные об акушерских и неонатальных исходах, эффективности преиндукции/индукции родов противоречивы в зарубежной литературе, а данные относительно преиндукции мифепристоном малочисленны. Принимая во внимание различные методы и подходы к преиндукции и индукции родов, применяемые в отечественной и зарубежной практике, обосновывает необходимость проведения собственных исследований, ориентированных на методы, используемые в Российской Федерации (применение мифепристона в качестве первой ступени преиндукции родов при незрелой шейке матки).

С целью изучения особенностей течения и исходов родов после преиндукции/индукции родов нами проведено ретроспективное исследование, включающее в себя сравнение группы со спонтанной родовой деятельностью ($n=100$) и после подготовки шейки матки к родам ($n=100$). Преиндукцию родов проводили различными методами (мифепристон, интрацервикальный баллонный расширитель, динопростон, их комбинация) и начинали при «незрелой шейке матки» (оценка степени зрелости родовых путей по шкале Бишоп 0-5 баллов). Группы спонтанных и преиндукции родов отличались только по осложнениям беременности, которые являлись показанием к преиндукции родов. Наиболее значимые различия были по частоте умеренной ПЭ, задержки роста плода и макросомии.

Результаты исследования показали значимые различия, заключающиеся в более высокой частоте слабости родовой деятельности (2 (2,0%) против 10 (10,0%), $p = 0,033$) и оперативного родоразрешения путем кесарева сечения в группе преиндукции родов по сравнению с группой со спонтанной родовой деятельностью при использовании данных схем подготовки шейки матки (18 (18,0%) против 36

(36,0%), $p = 0,015$). Что, вероятно, обусловлено отсутствием четких критериев выбора схемы подготовки к родам.

В связи с этим нами проведено проспективное исследование для поиска предикторов успеха и разработки дифференцированного подхода к выбору метода и схемы преиндукции родов с целью снижения частоты данных осложнений.

За основу успеха индукции родов мы взяли исход в виде влагалищного родоразрешения, так как целью родовозбуждения являются роды через естественные родовые пути. Исходя из этого нами было произведено сравнение беременных женщин по способам родоразрешения. В результате статистического анализа результатов групп нами было выявлено отличия по росту пациенток. Было обнаружено, что пациентки, родоразрешенные путем операции кесарева сечения имели достоверно ниже рост (менее 167см), чем женщины из группы с естественными родами. Согласно данным проспективного многоцентрового когортного исследования, проведенного коллективом авторов во Франции в 2022 г., низкий рост индуцированных пациенток был фактором риска кесарева сечения, что аналогично данным, полученным нами [161]. Это можно объяснить анатомическими особенностями строения и частотой анатомического сужения таза.

Неоспоримым фактором риска кесарева сечения, полученным в нашей работе, являются первые предстоящие роды, о чем свидетельствует большое количество научных публикаций [162], [163], [164], [165].

Нами выявлены различия групп по гестационному сахарному диабету: ГСД встречался чаще в группе у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути. Согласно данным исследования китайских авторов, ГСД во время беременности не увеличивает частоту кесарева сечения [166]. Однако Vas-Lando M. и соавт. провели ретроспективное исследование, в котором показаниями к индукции явились ГСД и преждевременный разрыв плодных оболочек в доношенном сроке беременности. Согласно данным, полученным ими, индукция при гестационном сахарном диабете повышает риск абдоминального

родоразрешения [167]. Однако в этом исследовании вмешивающимся фактором был преждевременный разрыв плодных оболочек.

Литературные данные по влиянию многоводия на исходы родоразрешения немногочисленны. Так многоводие является фактором риска пролонгированного течения первого периода родов [168]. По данным Y. Bart и соавторов многоводие снижает вероятность успешных родов у женщин с рубцом на матке [169]. Имеются данные о том, что многоводие сочетается с повышением частоты родоразрешения путем операции кесарева сечения [170], [171]. В нашем исследовании группы значимо различались по наличию многоводия, которое чаще встречалось в группе пациенток, родоразрешенных путем операции кесарева сечения. Этот вопрос требует дальнейшего изучения. Так как данные литературы указывают на более высокую частоту кесарева сечения у женщин с многоводием, возможно этот результат обусловлен не влиянием индукции родов, а этим исходным осложнением беременности.

Объяснимы различия по сроку завершения индукции родов в исследуемых группах. Увеличение риска кесарева сечения наблюдается с увеличением срока беременности, что показывают результаты, полученные нами [172], [173], [174].

Одним из наиболее частых предикторов успеха индукции родов, которые используют на практике является исходная оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп. В то же время систематический обзор Kolkman и соавт. показал, что при оценке по Бишоп 4, 5 и 6 баллов, чувствительность и специфичность прогноза родоразрешения путем кесарева сечения составляет 47%-75%, 61%-53%, 78%-44%, соответственно [175]. В целом при оценке по Бишоп ниже 9 баллов, значения чувствительности и специфичности составляют 95%-30%. Авторами сделан вывод, что оценка по шкале Бишоп является слабым предиктором исхода индуцированных родов. В то же время оценка шейки матки по шкале Бишоп по мнению многих других авторов считается весомым предиктором, определяющим успех индукции родов [176], [177], [178], [179].

Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о высоком риске кесарева сечения при низкой оценке степени зрелости родовых путей. При

этом, в отличие от результатов исследования Kolkman DG и соавт. нами определен уровень оценки, повышающей риск кесарева сечения, который равен 3 баллам и менее.

Выявленная нами меньшая продолжительность родов в группе вагинального родоразрешения являлась предиктором успешного родоразрешения, тогда как увеличение продолжительности родов повышает риск завершения родов операцией кесарева сечения. Исследования, проведенные по изучению данного фактора риска кесарева сечения подтверждают это [180], [181], [182], [183], [184].

Следует заметить, что во многих публикациях фиксируется отсутствие существенных различий между методами преиндукции родов. Данный факт может объясняться тем, что в большинстве зарубежных исследований независимо от варианта проведенной преиндукции родов, следующим этапом является агрессивная индукция окситоцином. В связи с этим развивающиеся осложнения (в первую очередь дистресс плода) и конечный результат (вагинальные роды или кесарево сечение) в значительной степени определяются тактикой ведения родов, а именно родостимуляцией окситоцином. Так, по данным литературы, частота нарушений сердечного ритма плода после индукции родов колеблется от 11% до 44% [185], [186], [187], а частота завершения индуцированных родов операцией кесарева сечения достигает 21-37% [188], [189], [190]. В нашем исследовании частота родовозбуждения и родостимуляции окситоцином значительно ниже (4,2%), что сочеталось со снижением частоты дистресса плода (5,8%) и кесарева сечения (9,4%). Возможность достигать хороший результат индукции родов обеспечивает адекватная подготовка на этапе преиндукции.

В связи с этим, понимая, что преиндукция родов имеет неотъемлемое влияние на успех индукции родов, следующим этапом нашей работы явилось определение предикторов успешной преиндукции. За основу успеха преиндукции родов в нашем исследовании мы брали одну из двух отправных точек: достижение «зрелых» родовых путей по шкале Бишоп (8 баллов и выше), либо развитие регулярной родовой деятельности в течение/через 24 часа от приема первой

таблетки мифепристона 200 мг. Зрелость шейки матки является известным предиктором успеха/неуспеха индукции родов [191], [192].

Однако в настоящее время в доступной нам литературе мы не обнаружили исследований, в которых определено значение индекса Бишоп, при котором ожидается быстрый ответ на преиндукцию мифепристоном. Проведенное нами исследование показало, что таким значением является 4 балла, при котором вероятность успеха прогнозируется с чувствительностью и специфичностью 80,0% и 56,6%.

Нами была выявлена взаимосвязь между паритетом родов и успешной преиндукцией: у повторнородящих женщин успех преиндукции значимо выше. Эти данные подтверждаются в ряде исследований [193], [194].

Перенесенная новая коронавирусная инфекция во время беременности коррелировала со скорым ответом на преиндукцию после однократного применения мифепристона. Можно предположить, что SARS-CoV-2, инициируя воспалительный каскад в организме матери, способствует выработке цитокинов, что приводит к активации миометрия с одной стороны и снижению уровня прогестерона с другой, тем самым инициируя родовую деятельность [195], [196].

Нами было выявлено отсутствие зависимости между применением микронизированного натурального прогестерона на ранних сроках беременности с целью профилактики и лечения угрожающего выкидыша и более сложной и долгой схемой преиндукции родов, тогда как женщины, получавшие дидрогестерон на тех же сроках беременности, показали обратное. То есть, в группе женщин, которым проведено лечение дидрогестероном на раннем сроке беременности, эффективность преиндукции родов была ниже.

Мы обнаружили заметную разницу между эффективной и неэффективной преиндукцией родов в отношении преиндукции родов в зависимости от наличия у пациентки многоводия. Так, развитие регулярной родовой деятельности или достижение пациентками зрелости родовых путей в течение суток от начала преиндукции чаще имело место в группе беременных с многоводием. Вероятнее всего, этот механизм связан с механическим растяжением миометрия и шейки

матки, являющимся стимулом к началу родовой деятельности посредством выработки моноцитарного хемотаксического протеина-1 и простагландинов (МСР-1) [197], [198]. Тем не менее перерастянутый миометрий оказывается неспособным оказывать дальнейшее полноценное развитие родовой деятельности и продвижение плода, что клинически проявляется слабостью родовой деятельности.

В нашем исследовании были обнаружены отличия в необходимости проведения эпидуральной аналгезии с целью обезболивания родов между двумя группами: пациенткам второй группы (с более длинной и многокомпонентной преиндукцией родов) статистически значимо чаще требовалось обезболивание. Можно предположить, что применение мифепристона повышает реактивность миометрия, в связи с чем повышается уровень болевой реакции. С другой стороны, данный факт можно объяснить изначальной меньшей готовностью организма в целом к началу родовой деятельности, а также более длительным пребыванием беременной в стационаре и проведением нескольких этапов преиндукции родов, что отражается на психоэмоциональном состоянии беременной женщины. Данные, полученные нами, совпадают с результатами исследования коллектива авторов Воскресенский С.Л. и др., которые показали, что индуцированные роды более болезненные, чем самопроизвольные [199].

Выявленная в работе более высокая частота эпизиотомии в связи с угрозой разрыва промежности во второй группе коррелирует с меньшей оценкой по шкале Бишоп в этой группе. Как уже было высказано предположение, данный факт скорее всего подтверждает меньшую степень готовности организма к родам, что выражается также в ригидности тканей родового канала.

Нами были выявлены различия между группами по массе новорожденного. Была выявлена взаимосвязь между большей массой тела при рождении ребенка и менее успешной преиндукцией родов. Похожие данные были получены в исследовании Kamlungkuea Т. в 2022 г, которые показали, что успешные влагалищные роды после преиндукции связаны с массой плода <3500 г [200].

С целью выявления отличий, определяющих выбор схемы преиндукции родов, нами было проведено деление беременных женщин на группы, согласно

применению тех или иных способов подготовки родовых путей. Критерием успеха преиндукции послужили достижение зрелости родовых путей (8 баллов и более по шкале Бишоп) или достижение регулярной родовой деятельности.

Как и на предыдущих этапах неотъемлемыми факторами, способствующими быстрому достижению зрелости родовых путей, послужили паритет родов и исходная оценка степени зрелости родовых путей по шкале Бишоп. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что изначально более высокая оценка степени зрелости родовых путей (4 балла и выше) определяет использование короткой схемы преиндукции родов путем однократного применения 200 мг мифепристона с последующим достижением зрелости родовых путей или развитием регулярной родовой деятельности. Оценка по шкале Бишоп 3 балла и менее характеризовала необходимость использования длинных и комбинированных схем подготовки шейки матки к родам.

Оценка общих результатов применения дифференцированного подхода была проведена путем сравнения исходов проспективном исследовании.

С целью определения акушерских и неонатальных исходов преиндукции родов нами были отобраны пациентки с самопроизвольно начавшейся родовой деятельностью в качестве контрольной группы ($n=275$) и беременные женщины с проведенной преиндукцией родов ($n=239$). Преиндукцию родов во всех 239 наблюдениях начинали с приема мифепристона 200 мг, исходно имея незрелые родовые пути (от 0 до 5 баллов по шкале Бишоп). Дальнейшая тактика и выбор метода преиндукции зависели от клинической ситуации и степени зрелости родовых путей. При первоначальной статистической обработке данных нами было выявлено, что группа с самопроизвольно начавшейся родовой деятельностью (СРД, 1 группа) отличалась от группы преиндукции родов (ПИ, 2 группа) достоверно более высокой частотой абдоминального родоразрешения (25,5% против 14,2%, $p = 0,002$). Однако, несмотря на высокую схожесть обеих групп по клиническим параметрам, все же были выявлены различия, позволяющие нам говорить о неполной сопоставимости групп в отношении влияния непосредственно преиндукции на возможные акушерские и неонатальные осложнения. В результате

нами была произведена корректировка параметров до полной сопоставимости обеих групп. При повторной статистической обработке данных мы получили результаты, на которые не оказывали влияние клинические и анамнестические особенности, ранее отличавшие одну группу от другой. Таким образом, мы получили данные, свидетельствующие о том, что при полной сопоставимости групп преиндукция родов не увеличивала, а, напротив, снижала частоту кесарева сечения (14,9% против 9,4%). Одним из важных фактов, установленных в нашем исследовании, также явилось отсутствие увеличения частоты случаев дистресса плода в группе преиндукции родов. Напротив, в группе СРД частота дистресса плода встречалась достоверно чаще: данное осложнение при самопроизвольно начавшейся родовой деятельности встречалось в 12,7% наблюдений, тогда как в группе с преиндукцией родов – в 5,8%. В ряде научных исследований конца 90-х - начала 2000-х годов, отмечалось, что преиндукция родов увеличивает риск абдоминального родоразрешения, а также акушерские и неонатальные осложнения [201], [202], [203].

Однако, результаты, полученные нами, аналогичны более поздним научным исследованиям. Данные крупного метаанализа, включающего в себя 7 рандомизированных исследований и 7598 участников, показали, что элективная индукция родов в 39 недель беременности не увеличивает риск кесарева сечения [204]. Grobman W.A. с соавторами в исследовании, проведенном в 2018 году, показал более высокую частоту абдоминального родоразрешения путем операции кесарева сечения в группе женщин с выжидательной тактикой в отличие от индуцированных [205].

Помимо этого, несмотря на предыдущие утверждения о более худших акушерских и неонатальных исходах (включая осложнения послеродового периода) в ряде научных публикаций [206], [207], нами не было выявлено статистически значимых различий в частоте оперативных влагалищных родоразрешений путем вакуум-экстракции плода, слабости родовой деятельности, частоте послеродовых кровотечений и анемии, за исключением необходимости в проведении эпизиотомии по угрозе разрыва промежности, достоверно чаще

встречающейся в группе индуцированных родов. Данный факт вероятнее всего подтверждает меньшую степень готовности организма к родам, что выражается в незрелости как тканей шейки матки, так и других тканей родового канала. Сопоставимость данных по неонатальным исходам между обеими группами (оценка шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте, необходимость в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, родовой травматизм и заболевания новорожденных) в нашей работе свидетельствует об отсутствии влияния преиндукции на риск неонатальных осложнений. Полученные нами данные подтверждают последние исследования, проведенные рядом авторов (Grobman W.A. и Saccone G.) [208], [209], [210].

Исследования функциональной геномики показали, что переход миометрия беременных из рефрактерного состояния в активное требует высоко скоординированной регуляции экспрессии генов, влияющих на структуру, сократительную способность миометрия и передачу сигналов [211], [212], [213]. Дополнительное изучение транскриптома миометрия подтвердило ключевую роль воспалительных факторов в родах, модуляция которых осуществляется малыми некодирующими РНК - мкРНК. В последнее время активно изучается их роль в качестве эпигенетических модуляторов значительного числа биологических процессов, связанных, в том числе, с механизмом преждевременных и спонтанных родов, а также дисфункцией плаценты.

МкРНК регулируют экспрессию белка на посттранскрипционном уровне посредством взаимодействия с генами-мишенями. Причем, каждая мкРНК обладает способностью потенциально регулировать сотни генов, оказывая, таким образом, широкое влияние на глобальную экспрессию белка.

Скоординированный интерфейс между фетоплацентарной и материнской системой представляет собой сложный многомерный массив тканей, резидентных и циркулирующих факторов, охватывающий развивающийся плод, плаценту, децидуа и динамичную сердечно-сосудистую систему матери [214]. Взаимодействие осуществляется посредством внеклеточных везикул (экзосомы, микровезикулы, апоптотические пузырьки), которые секретируются различными

типами клеток, несут определенный груз (белки, липиды, транскрипты мРНК), а также имеют способность модулировать функцию клеток-мишеней и обладают терапевтическим потенциалом [215], [216], [217], [218]. Изменения в экспрессии циркулирующих мкРНК могут оказывать влияние на гены, находящиеся в клетках, удаленных от места и типа клеток, в которых они экспрессируются. Menon R. с соавторами, используя глубокое секвенирование в своем исследовании, охарактеризовали изменения в экспрессии экзосомальной мкРНК, циркулирующей в материнской крови в течение всего срока гестации при доношенной беременности и преждевременных родах. Высоко экспрессирующиеся мкРНК были связаны с воспалением и клеточным движением при доношенной беременности. Кроме того, данные показали, что экзосомы несут специфический набор мкРНК, который зависит от гестационного срока [219]. Мы не встретили данных литературы по изучению экспрессии экзосомальных мкРНК при индукции родов. В этой связи одна из задач нашего исследования была посвящена оценке экспрессии экзосомальных мкРНК в крови матери накануне спонтанных родов, до и после индукции родов, а также пуповинной крови плода. Следует подчеркнуть, что критерии выбора мкРНК для изучения были основаны на регуляции ими ключевых генов, вовлеченных в механизмы передачи воспалительных сигналов, способствующих началу родовой деятельности.

Анализ попарного сравнения miR-181a-5p в экзосомах до начала индукции родов выявил высокий уровень ее экспрессии у беременных с положительным эффектом, в то время как у беременных с отсутствием эффекта от индукции она была снижена. При этом экспрессия miR-181a-5p в экзосомах у беременных с отсутствием эффекта от индукции была ниже уровня в пуповинной крови (артерия пуповины). Накопленные данные подтверждают вовлеченность семейства miR-181 в модуляцию воспалительных путей в различных типах клеток [220], [221], [124]. Gao L. с соавторами провели исследование, продемонстрировавшее, что экспрессия miR-181a в миометрии снижается на поздних сроках беременности по мере увеличения ее провоспалительных мишеней (TNF- α , c-Fos и ER α) и повышенной передачи сигналов эстрадиола-17 β /ER α [124]. Наше исследование не

выявило изменение экспрессии miR-181a-5p в миометрии, однако, ее повышенная экспрессия в экзосомах беременных может являться отражением тканевых процессов. Если при репрессии miR-181a-5p, опосредованной повышенной продукцией эстрогена, инициируется серия провоспалительных путей, приводящих к началу родовой деятельности, то в экзосомах беременных до индукции наблюдается обратная картина – повышение ее экспрессии, вследствие чего запуска воспалительных реакций не происходит. Еще одной из доказанных мишеней miR-181a-5p является HMGB1, который входит в состав DAMP, молекул эндогенного происхождения, связанных с повреждением, и индуцирует воспалительную реакцию [222]. Как сообщалось ранее, HMGB1 может связываться с рецептором TLR4/RAGE нижестоящего пути NFκB, инициируя воспаление [223], а miR-181a-5p ослабляет воспалительную реакцию клеток путем прямого ингибирования HMGB1. Таким образом, повышенная экспрессия miR-181a-5p может создавать некий блок для инициации воспалительной реакции. Но, весьма интересно, что у беременных с отсутствием эффекта на индукцию, наблюдается как раз снижение ее экспрессии в крови до начала индукции. Следовательно, в этом случае, запуску воспалительного каскада ничего не должно препятствовать. Однако, несмотря на это, такие беременные сложно отвечают на индукцию. Мы предполагаем, что, по всей вероятности, инициация воспалительных реакций для начала родовой деятельности у таких беременных не ограничивается запуском классического воспалительного пути. В него могут быть вовлечены другие мкРНК и мишени, или воспаление может развиваться по неканоническому пути.

Сигналы воспалительной реакции, ведущей к родам в срок, исходят как от матери [224], так и от плода [225], [226]. Следует отметить, что как у беременных с эффективной индукцией, так и отсутствием эффекта, экспрессия экзосомальной miR-92a-3p значимо повышена в пуповинной крови плода относительно крови беременных, взятой до индукции. Рядом исследований описана роль miR-92a-3p, которая опосредует реакции воспаления, способствуя секреции TNF-α и IL-1β макрофагами через NFκB-сигнальный путь [227], [228], [229]. Интересно, что при этом экспрессия miR-181a-5p снижена в крови беременных, взятой до индукции.

Следовательно, в этом случае, воспалительный сигналинг может быть опосредован, как матерью, так и плодом. Таким образом, от скоординированной передачи воспалительных сигналов, которая модулируется, в том числе, экспрессией miR-181a-5p и miR-92a-3p может зависеть успех проводимой индукции.

На протяжении большей части беременности состояние покоя миометрия поддерживается повышенными циркулирующими уровнями прогестерона (P4), который действует через ядерный рецептор прогестерона (PR). Этот эффект передачи сигналов P4-PR частично опосредован его противовоспалительным действием, способностью подавлять экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, хемокины), и белков, ассоциированных с сокращением, таких как, OXTR, GJA1 и PTGS2. Передача сигналов также блокирует активацию NF-κB путем увеличения экспрессии IκBα - ингибитора NF-κB. И, напротив, повышенная экспрессия провоспалительных генов, опосредуется передачей сигналов эстрадиолу-17β (E2) и рецептору эстрогена α, которые снижают функцию PR, тем самым еще больше усиливая воспалительную реакцию, что в конечном итоге приводит к родам [105]. Следовательно, мкРНК могут являться гормонально модулируемыми медиаторами экспрессии генов, поддерживающими баланс между противовоспалительными и провоспалительными сигнальными путями [105].

В этой связи с учетом изменения экспрессии мкРНК в экзосомах до индукции и пуповинной крови плода, мы оценили профиль тканевых мкРНК, выделенных из плодных оболочек и миометрия беременных на момент родов. В гестационных тканях выявлено изменение экспрессии let-7b-5p, относящейся к семейству let-7. Последнее рассматривается в качестве основного регулятора фундаментальных клеточных процессов, включая дифференцировку, плюрипотентность, пролиферацию, инвазию и миграцию, а также играет важную роль в имплантации, плацентации и росте плода [230]. При анализе выявлено значимое повышение уровня экспрессии let-7b-5p в плодных оболочках у беременных с положительным ответом на индукцию относительно экспрессии в плодных оболочках беременных,

которым проводили кесарево сечение без индукции и беременных с отсутствием ответа. При этом, в миометрии экспрессия *let-7b-5p* не показала значимой разницы между группами с наличием и отсутствием ответа. Однако, она была также повышена относительно интактного миометрия. Следует отметить, что потенциальными мишенями *let-7b-5p*, среди прочих, являются NF-κB и PTGS2. Интересно, что Chan H.-W. с соавторами ранее была установлена тканеспецифичная экспрессия семейства *let-7* в плаценте, хориодецидуальной оболочке и амнионе на момент родов, а ее мишень *Lin28* не экспрессировался в плодных оболочках. При этом авторы не увидели существенных различий экспрессии в зависимости от начала родов и родоразрешения несмотря на то, что сигнальная ось *Lin28/let-7* связана с воспалительными сигналами. Исследователи сделали вывод, что воспаление в тканях во время родов опосредуется преимущественно классическим сигнальным путем NF-κB [231]. Другими авторами было показано, что повышенная экспрессия *let-7* ингибирует продукцию IL-6, при этом NF-κB активирует *Lin28B*, подавляя ее экспрессию, что приводит к выработке IL-6 и последующему воспалению [232]. Пониженная экспрессия *let-7b* связана с увеличением регуляции TLR4, активацией NF-κB и повышенной экспрессией PTGS2 [233]. Учитывая полученные нами данные, демонстрирующие, напротив, повышенную экспрессию *let-7b-5p* в плодных оболочках и миометрии, вероятно предположить, что *let-7b-5p* задействована не в инициации воспалительной реакции, а в гормональной регуляции родовой деятельности. Наше предположение подтверждает ранее описанная роль *let-7b* в регуляции продукции стероидных гормонов [234]. В частности, *let-7b*, связываясь с геном *Smad2/3* в сигнальном пути TGF-бета, может влиять на секрецию эстрогена [235]. А экспрессия *let-7b* может напрямую индуцироваться эстрадиолом (E2) [236]. Более того, экспрессия *let-7b-5p* и в миометрии, и в плодных оболочках у беременных с эффективной индукцией значимо отличалась от беременных, которым индукцию не проводили. Что также может являться косвенным свидетельством гормональной регуляции, опосредованной *let-7b-5p*. Кроме того, мы заметили существенную разницу между группами беременных со спонтанными родами и индуцированными

в экспрессии *let-7b-5p* в плодных оболочках и миометрии. Данная разница статистически не значима в силу малочисленности выборки, хотя такая тенденция прослеживается.

В плодных оболочках у беременных после положительного ответа на индукцию значимо снижалась экспрессия *miR-146a-5p* относительно беременных с отсутствием эффекта. *MiR-146-5p*, подобно другим мкРНК, может нацеливаться на широкий спектр генов-мишеней и быть вовлеченной, таким образом, в регуляцию множества независимых физиологических процессов. В числе ее потенциальных мишеней также рассматриваются NF- κ B и PTGS2. Известно, что *miR-146a-5p* участвует в контроле воспалительного ответа клеток врожденной иммунной системы, особенно моноцитов/макрофагов. Действуя через путь NF- κ B, *miR-146a-5p* в качестве негативного регулятора может стимулировать высвобождение провоспалительных цитокинов [237]. Ранее в экспериментах с опухолевыми клетками была выявлена регуляция экспрессии по оси *miR-146a-5p*/COX2: низкие уровни *miR-146a-5p* связаны с повышенными уровнями COX2 [238]. Интересно, что Cook J.R. с соавторами установили влияние окситоцина на подавление экспрессии *miR-146a-5p* в культуре первичных миоцитов, подчеркнув, тем самым, что ее экспрессия зависима от введения окситоцина [232]. В нашем исследовании мы не использовали окситоцин в качестве стимулятора и значимых изменений экспрессии *miR-146a-5p* в миометрии также не выявлено. Следовательно, изменение ее экспрессии в плодных оболочках посредством регуляции COX2 может свидетельствовать о вовлеченности *miR-146a-5p* в передачу воспалительных сигналов от плода, стимулирующих родовую деятельность.

Принимая во внимание полученные данные об изменении экспрессии исследуемых мкРНК, мы провели корреляционный поиск с использованием метода непараметрической ранговой корреляции Спирмена. Анализ позволил установить, что экспрессия *miR-181a-5p* в крови матери до индукции, а *let-7b-5p* и *miR-146a-5p* в плодных оболочках коррелирует с баллами по шкале Бишоп, подтверждая их вовлеченность в процесс инициации родов.

Следует отметить, что паттерн экзосомальных и тканевых мкРНК различался. Данная особенность может быть обусловлена высоко скоординированной регуляцией различных сигнальных путей и модуляцией экспрессии соответствующих генов-мишеней, вовлеченных в механизм коммуникации компартментов матери и плода.

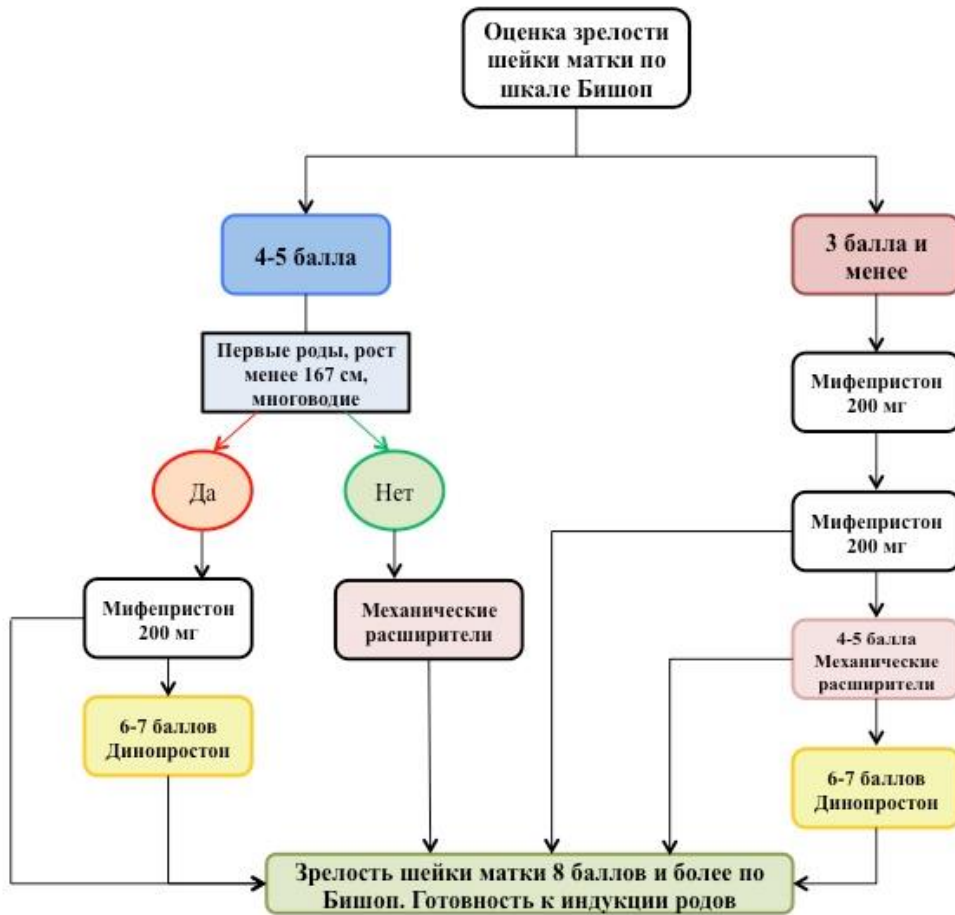
ВЫВОДЫ

1. Первые роды, рост менее 167 см, многоводие и степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп менее 3 баллов являются факторами риска оперативного родоразрешения после индукции родов.
2. Факторами, связанными с высокой эффективностью преиндукции родов мифепристоном являются паритет, многоводие и степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп 4 балла и более.
3. Критериями выбора схемы преиндукции родов (короткая, длинная или комбинированная) являются паритет родов и исходная оценка шейки матки по шкале Бишоп.
4. Дифференцированный подход к выбору преиндукции родов в доношенном сроке беременности способствуют снижению частоты дистресса плода на 28-54% и кесарева сечения на 45-59%.
5. Исходный уровень экзосомальной miR-181a-5p в крови перед индукцией родов отличается у беременных с хорошим ответом (созревание шейки матки и начало родовой деятельности) и отсутствием ответа, соответственно, 22.48 (22,68; 13,11) и -15.09 (-14,98; -15,3), $p=0,03$.
6. Уровень экзосомальной miR-92a-3p в пуповинной крови выше, чем в крови матери перед индукцией родов ($p=0,009$). Экспрессия miR-454-3p и miR-548g-5p обнаружена только в образцах пуповинной крови, что свидетельствует о их плодовом происхождении.
7. Высокий уровень экспрессии let-7b-5p в плодных оболочках и миометрии и низкий уровень экспрессии miR-146a-5p в плодных оболочках у женщин группы успешной индукции родов отражает роль данных молекул в регуляции гормонального сопровождения родового акта с модуляцией продукции эстрогенов (let-7b-5p) и окситоцина (miR-146a-5p).
8. Оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп прямо пропорциональна уровню miR-181a-5p в экзосомах крови и let-7b-5p в плодных оболочках, обратно пропорциональна экспрессии miR-146a-5p, что подтверждает их регулирующее влияние на инициацию родов.

Практические рекомендации

1. Для достижения высокой эффективности и безопасности индукции родов рекомендовано использовать дифференцированный подход к выбору схемы преиндукции родов. При этом следует учитывать предполагаемую продолжительность и набор используемых методов (фармакологический, механический или комбинированный).
2. При планировании индукции родов следует учитывать факторы, повышающие риск оперативного родоразрешения путём кесарева сечения: предстоящие первые роды, рост беременной менее 167см, многоводие, оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп менее 3 баллов.
3. Критериями выбора схемы преиндукции родов (короткая, длинная или комбинированная) являются паритет родов и исходная оценка шейки матки по шкале Бишоп. У первородящих при оценке по шкале Бишоп 3 и менее балла рекомендуется использовать длинную или комбинированную схему преиндукции родов, тогда как при у повторнородящих и при оценке по Бишоп 4 балла и более можно рассчитывать на успех короткой схемы.
4. Короткая схема рассчитана на достижение результата – полное созревание шейки матки (8 баллов по шкале Бишоп) или развитие родовой деятельности без дополнительных индукторов в течение 24 часов. При длинной схеме эффект достигается путем повторного назначения мифепристона, использования дополнительного фармагента (динопростон), применения комбинации с механическим методом (баллонный расширитель) и занимает до 48-72-96 часов (Алгоритм преиндукции родов).

АЛГОРИТМ ПРЕИНДУКЦИИ РОДОВ



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

20 α -HSD – 20 α -гидроксистероиддегидрогеназа

20 α -ОНР – 20 α -гидроксипрогестерон

95% ДИ – 95% доверительный интервал

АР-1 – активирующий белок-1

AUC – площадь под кривой

CX43 (GJA1) – коннексин-43

COX2 – циклооксигеназа

IQR – Q₁-Q₃ – интерквартильный размах

I κ B α – ингибитор NF- κ B

fFN – фетальный фибронектин

M – средняя арифметическая

Me – медиана

MCP-1 – моноцитраный хемотаксический протеин-1

MMP – матриксные металлопротеиназы

NF- κ B – транскрипционный ядерный фактор

OXTR – окислительный рецептор

phIGFBP-1 – фосфорилированный инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-1

P4 – прогестерон

PR – рецептор прогестерона

RLX – релаксин

SARS-Cov-2 – новая коронавирусная инфекция

SD – стандартное отклонение

TNF- α – фактор некроза опухоли- α

ДН – дыхательная недостаточность

ЕР – роды через естественные родовые пути

ИМТ – индекс массы тела

ИР – индукция родов, индуцированные роды

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

КС – кесарево сечение, роды, завершённые путем операции кесарева сечения

КТГ – кардиотокография

мкРНК – микроРНК

МПК – маточно-плацентарный кровоток

ОПН – отделение патологии новорожденных

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОФН – отделение физиологии новорожденных

ОХН – отделение хирургии новорожденных

ПИ – преиндукция родов

ПМП – предполагаемая масса плода при эхографической фетометрии

ППК – плодово-плацентарный кровоток

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

РНК – рибонуклеиновая кислота

СГВ – стрептококк группы В

СРД – самопроизвольное начало родовой деятельности

ЦПО – церебро-плацентарное отношение

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saucedo A.M., Cahill A.G. Evidence-Based Approaches to Labor Induction. *Obstetrical & gynecological survey*. 2023; 78(3):171–183. <https://dx.doi.org/10.1097/OGX.0000000000001110>.
2. Marconi A.M. Recent advances in the induction of labor. *F1000Research*. 2019; 8<https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.17587.1>.
3. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). Клинические рекомендации "Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)". 2021. [Russia Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines "Failed attempt at labor stimulation (cervical preparation and labor induction)". 2021 (in Russian)]. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics
4. Васильев С., Пересада А., Курлович И., Ващилина Т.П., Семенчук В.Л., Виктор С.А. Индукция родов: тенденции в мировой практике. *Медицинские новости*. 2021; 5:9–14.
5. Баев О.Р., Гусар В.А., Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В. Применение вагинальной терапевтической системы с простагландином для индукции родов. *Медицинский совет*. 2022; 16:84–91. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-84-91>.
6. Березовская К.Е., Петров Ю.А., Купина А.Д. Современные представления о программированных родах: факты, реалии, перспективы. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2019; 6:9–13.
7. Баев О.Р., Бабич Д.А. Сравнение эффективности индукции родов при беременности «full term» и «late term». *Акушерство и гинекология*. 2020; 2:97–103.
8. Баев О.Р., Баранов И.И. Индукция родов в сроке до 41 нед или выжидательное ведение до 42 нед: данные обсервационных, рандомизированных исследований, систематических обзоров и метаанализ. *Акушерство и гинекология Новости Мнения Обучение*. 2021; 2 (32):19–33.

9. Паенди Ф., Цахилова С.Г., Тарасова Е.О., Даушвили Д.Ю., Гончарова Т.П. Медикаментозная и механическая подготовка шейки матки к родам при преждевременном излитии околоплодных вод. Проблемы репродукции. 2021; 2:108–112.
10. Обоскалова Т.А. Максимьяк О.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек в доношенном сроке беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021; 1:54–60.
11. Игнатко И.В., Чурганова А.А., Родионова А.М., Байбулатова Ш.Ш., Силаева Т.М., Меграбян А.Д., Денисова Ю.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности: спорные вопросы акушерской тактики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 6:120–128.
12. Каганова М., Спиридонова Н.В, Безрукова А, Медникова О, Медведчикова-Ардя Л. Особенности течения родов при преждевременном разрыве плодных оболочек и “зрелой” шейке матке в сроке 37 недель и выше. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020; 6:646–658.
13. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstetrics and gynecology. 2009; 114(2 Pt 1):386–97. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181b48ef5>.
14. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. Obstetrics and gynecology. 2009; 114(2 Pt 1):386–97. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181b48ef5>.
15. Gunay T., Turgut A., Demircivi Bor E., Hocaoglu M. Comparison of maternal and fetal complications in pregnant women with breech presentation undergoing spontaneous or induced vaginal delivery, or cesarean delivery. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. 2020; 59(3):392–397. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2020.03.010>.
16. Viteri O., Sibai B. Challenges and Limitations of Clinical Trials on Labor Induction: A Review of the Literature. American Journal of Perinatology Reports. 2018; 08(04):e365–78. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1676577>.
17. Johnson N. Seaweed and its synthetic analogues in obstetrics and gynaecology 450BC-1990AD. Journal of the Royal Society of Medicine. 1990; 83(6):387–389.

- <https://dx.doi.org/10.1177/014107689008300617>.
18. Drife J.O. The history of labour induction: How did we get here? Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2021; 77:3–14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.07.004>.
 19. Moir J. Induction of Premature Labour. Transactions Edinburgh Obstetrical Society. 1898; 23:15–33.
 20. Murphy E. Lectures on the mechanism and management of natural and difficult labours. The Lancet. 1845; 46(1142):57–61. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)86546-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)86546-1).
 21. Thoms H. John stearns and pulvis parturiens. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1931; 22(3):418–423. [https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(31\)90686-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(31)90686-8).
 22. Lee M.R. The history of ergot of rye (*Claviceps purpurea*) II: 1900-1940. The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2009; 39(4):365–369. <https://dx.doi.org/10.4997/jrcpe.2009.416>.
 23. Hamilton J. Historical review of British Obstetrics and Gynaecology 1800-1950. 1954.
 24. Manabe Y. Artificial abortion at midpregnancy by mechanical stimulation of the uterus. A review of 20 years' experience with current methods in Japan. American journal of obstetrics and gynecology. 1969; 105(1):132–146. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(69\)90172-0](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(69)90172-0).
 25. Sloan C.F. On the Dried Stem of Sea Tangle (*Laminaria Digitata*) as a Substitute for the Tents in Ordinary Use. Glasgow medical journal. 1862; 10(39):281–284.
 26. Wheeler R.G., Schneider K. Properties and safety of cervical dilators. American journal of obstetrics and gynecology. 1983; 146(6):597–601. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(83\)90997-3](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(83)90997-3).
 27. Chvapil M., Droegemueller W., Meyer T., Macsalka R., Stoy V., Suciu T. New synthetic laminaria. Obstetrics and gynecology. 1982; 60(6):729–733.
 28. Johnson N. Intracervical tents: usage and mode of action. Obstetrical & gynecological survey. 1989; 44(6):410–420.

29. Browne F.J. Induction of Labour by Quinine and Pituitrin. Transactions Edinburgh Obstetrical Society. 1924; 44:25–33.
30. Theobald G.W., Graham A., Campbell J., Gange P.D., Driscoll W.J. Use of Post-pituitary Extract in Obstetrics. BMJ. 1948; 2(4567):123–7. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4567.123>.
31. Du Vigneaud V. Trail of sulfur research: from insulin to oxytocin. Science (New York, NY). 1956; 123(3205):967–74. <https://dx.doi.org/10.1126/science.123.3205.967>.
32. Бергстрем С. Лауреаты Нобелевской премии 1982 года по медицине. Природа. 1983; 1:96.
33. Саидова М.А., Юсуфи С.Д., Рафиева З.Х., Мухиддинова З.Т. Использование простагландинов в акушерской практике. “Вестник Авиценны.” 2016; 4:83–87.
34. DeMaria A.L., Sundstrom B., Moxley G.E., Banks K., Bishop A., Rathbun L. Castor oil as a natural alternative to labor induction: A retrospective descriptive study. Women and birth : journal of the Australian College of Midwives. 2018; 31(2):e99–104. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wombi.2017.08.001>.
35. Gilad R., Hochner H., Savitsky B., Porat S., Hochner-Celnikier D. Castor oil for induction of labor in post-date pregnancies: A randomized controlled trial. Women and birth : journal of the Australian College of Midwives. 2018; 31(1):e26–31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wombi.2017.06.010>.
36. Neri I., Dante G., Pignatti L., Salvioli C., Facchinetti F. Castor oil for induction of labour: a retrospective study. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2018; 31(16):2105–8. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1336223>.
37. Smith C.A., Armour M., Dahlen H.G. Acupuncture or acupressure for induction of labour. The Cochrane database of systematic reviews. 2017; 10(10):CD002962. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002962.pub4>.

38. Stark E.L., Athens Z.G., Son M. Intrapartum nipple stimulation therapy for labor induction: a randomized controlled external pilot study of acceptability and feasibility. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 2022; 4(2):100575. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100575>.
39. Tan P.C., Yow C.M., Omar S.Z. Coitus and orgasm at term: effect on spontaneous labour and pregnancy outcome. *Singapore medical journal*. 2009; 50(11):1062–7. .
40. Tan P.C., Andi A., Azmi N., Noraihan M.N. Effect of coitus at term on length of gestation, induction of labor, and mode of delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2006; 108(1):134–40. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000223229.83920.af>.
41. Omar N.S., Tan P.C., Sabir N., Yusop E.S., Omar S.Z. Coitus to expedite the onset of labour: a randomised trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013; 120(3):338–45. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12054>.
42. Tan P.C., Yow C.M., Omar S.Z. Effect of coital activity on onset of labor in women scheduled for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2007; 110(4):820–826. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000267201.70965.ec>.
43. Smith C.A. Homoeopathy for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003; (4):CD003399. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003399>.
44. Nishi D., Shirakawa M.N., Ota E., Hanada N., Mori R. Hypnosis for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014; (8):CD010852. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010852.pub2>.
45. Moradi M., Niazi A., Heydarian Miri H., Lopez V. The effect of evening primrose oil on labor induction and cervical ripening: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy research : PTR*. 2021; 35(10):5374–5383. <https://dx.doi.org/10.1002/ptr.7147>.
46. Abu-Zaid A., Khadawardi K., Al-Matary A., Alshahrani M.S., Miski N.T., Abuzaid M., et al. Isosorbide Mononitrate Versus Dinoprostone for Cervical Ripening During Labor Induction: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Reproductive Sciences*. 2023; 30(2):380–389.

- <https://dx.doi.org/10.1007/s43032-022-00909-y>.
47. Baev O.R., Rumyantseva V.P., Tsyachnyu O. V, Kozlova O.A., Sukhikh G.T. Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017; 217:144–149. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.038>.
 48. Белая В.В., Венцковская, И.Б. Нарытник Т.Т., Тер-Тумасова А.Г. Современные взгляды на индукцию родов и существующие противоречия. *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. 2021; 11:740–745
 49. Макарова, Е.С. Молоканова М.В., Юдина А.С. Применение мифепристона для преиндукционной подготовки в различные сроки беременности. *Вестник новых медицинских технологий Электронное издание*. 2019; 1:12–17.
 50. Саидова М.А., Юсуфи С.Д., Рафиева З.Х., Мухиддинова З.Т. Использование простагландинов в акушерской практике. *Вестник Авиценны*. 2016; 4:83–87.
 51. Norström A., Vukas Radulovic N., Bullarbo M., Ekerhovd E. Mast cell involvement in human cervical ripening. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2019; 238:157–163. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.05.010>.
 52. Gupta J., Baev O., Duro Gomez J., Garabedian C., Hellmeyer L., Mahony R., et al. Mechanical methods for induction of labor. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2022; 269:138–142. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.10.023>.
 53. Jozwiak M., ten Eikelder M., Oude Rengerink K., de Groot C., Feitsma H., Spaanderman M., et al. Foley catheter versus vaginal misoprostol: randomized controlled trial (PROBAAT-M study) and systematic review and meta-analysis of literature. *American journal of perinatology*. 2014; 31(2):145–156. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1341573>.
 54. Ten Eikelder M.L.G., Oude Rengerink K., Jozwiak M., de Leeuw J.W., de Graaf I.M., van Pampus M.G., et al. Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomised controlled non-

- inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2016; 387(10028):1619–28. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00084-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00084-2).
55. Levine L.D., Downes K.L., Elovitz M.A., Parry S., Sammel M.D., Srinivas S.K. Mechanical and Pharmacologic Methods of Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*. 2016; 128(6):1357–64. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001778>.
56. Алексо-Шутко А.В., Югай С.Ю. Эффективные подходы к индукции родов. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2021; 6–1:18–20.
57. Яковлева Ю.А., Тарасова Л.Б., Хелашвили И.Г., Антосева И.Ю., Важенина Е.С. Преиндукция родов. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2023; 1:55–57.
58. Кукарская И.И., Хасанова В.В., Кукарская Е.Ю. Опыт применения гигроскопического расширителя dilapan-s при подготовке шейки матки к родам. *Вестник СурГУ Медицина*. 2020; 2:20–25.
59. Gupta J., Chodankar R., Baev O., Bahlmann F., Brega E., Gala A., et al. Synthetic osmotic dilators in the induction of labour-An international multicentre observational study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2018; 229:70–5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.004>.
60. Saad A.F., Villarreal J., Eid J., Spencer N., Ellis V., Hankins G.D., et al. A randomized controlled trial of Dilapan-S vs Foley balloon for preinduction cervical ripening (DILAFOL trial). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019; 220(3):275.e1-275.e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.008>.
61. Finucane E.M., Murphy D.J., Biesty L.M., Gyte G.M., Cotter A.M., Ryan E.M., et al. Membrane sweeping for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020; 2(2):CD000451. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000451.pub3>.
62. Bauer M., Mazza E., Nava A., Zeck W., Eder M., Bajka M., et al. In vivo characterization of the mechanics of human uterine cervixes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007; 1101:186–202. <https://dx.doi.org/10.1196/annals.1389.004>.

63. Vink J., Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2016; 21(2):106–112. <https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.009>.
64. Dubrauszky V., Schwalm H., Fleischer M. [The fibre system of connective tissue in the childbearing age, menopause, and pregnancy]. *Archiv fur Gynakologie*. 1971; 210(3):276–292. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00667740>.
65. Aspden R.M. Collagen organisation in the cervix and its relation to mechanical function. *Collagen and related research*. 1988; 8(2):103–112. [https://dx.doi.org/10.1016/s0174-173x\(88\)80022-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0174-173x(88)80022-0).
66. Weiss S., Jaermann T., Schmid P., Staempfli P., Boesiger P., Niederer P., et al. Three-dimensional fiber architecture of the nonpregnant human uterus determined ex vivo using magnetic resonance diffusion tensor imaging. *The anatomical record Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology*. 2006; 288(1):84–90. <https://dx.doi.org/10.1002/ar.a.20274>.
67. Yao W., Gan Y., Myers K.M., Vink J.Y., Wapner R.J., Hendon C.P. Collagen Fiber Orientation and Dispersion in the Upper Cervix of Non-Pregnant and Pregnant Women. *PloS one*. 2016; 11(11):e0166709. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166709>.
68. Lacroix G., Gouyer V., Gottrand F., Desseyn J.-L. The Cervicovaginal Mucus Barrier. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(21)<https://dx.doi.org/10.3390/ijms21218266>.
69. Demouveau B., Gouyer V., Gottrand F., Narita T., Desseyn J.-L. Gel-forming mucin interactome drives mucus viscoelasticity. *Advances in colloid and interface science*. 2018; 252:69–82. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cis.2017.12.005>.
70. Anahtar M.N., Gootenberg D.B., Mitchell C.M., Kwon D.S. Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell host & microbe*. 2018; 23(2):159–168. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.013>.
71. Van de Wijgert J.H.H.M., Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Research in microbiology*. 2017; 168(9–10):859–864. <https://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.003>.

72. Becher N., Adams Waldorf K., Hein M., Uldbjerg N. The cervical mucus plug: structured review of the literature. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2009; 88(5):502–513. <https://dx.doi.org/10.1080/00016340902852898>.
73. Winkler M., Rath W. Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition. *Journal of perinatal medicine*. 1999; 27(1):45–60. <https://dx.doi.org/10.1515/JPM.1999.006>.
74. Stjernholm Y., Sahlin L., Malmström A., Barchan K., Eriksson H.A., Ekman G. Potential roles for gonadal steroids and insulin-like growth factor I during final cervical ripening. *Obstetrics and gynecology*. 1997; 90(3):375–380. [https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(97\)00245-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00245-7).
75. Пачулия О.В., Халенко В.В., Шенгелия, М.О. Беспалова О.Н. Биомеханизмы ремоделирования шейки матки и современные подходы к оценке степени ее зрелости. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2023; 1:81–95.
76. Word R.A., Li X.-H., Hnat M., Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Seminars in reproductive medicine*. 2007; 25(1):69–79. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2006-956777>.
77. Willcockson A.R., Nandu T., Liu C.-L., Nallasamy S., Kraus W.L., Mahendroo M. Transcriptome signature identifies distinct cervical pathways induced in lipopolysaccharide-mediated preterm birth. *Biology of reproduction*. 2018; 98(3):408–421. <https://dx.doi.org/10.1093/biolre/iox180>.
78. Тысячный О.В., Инвияева Е.В., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Баев О.Р. Субпопуляционный состав клеток и содержание цитокинов в периферической крови до начала спонтанных и индуцированных родов. *Акушерство и Гинекология*. 2023; :67–74.
79. Stygar D., Wang H., Vladic Y.S., Ekman G., Eriksson H., Sahlin L. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix. *Biology of reproduction*. 2002; 67(3):889–894. <https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.102.005116>.
80. Ludmir J., Sehdev H.M. Anatomy and physiology of the uterine cervix. *Clinical*

- obstetrics and gynecology. 2000; 43(3):433–439.
<https://dx.doi.org/10.1097/00003081-200009000-00003>.
81. Osmers R., Rath W., Pflanz M.A., Kuhn W., Stuhlsatz H.W., Szeverényi M. Glycosaminoglycans in cervical connective tissue during pregnancy and parturition. *Obstetrics and gynecology*. 1993; 81(1):88–92.
 82. Fernandez M., House M., Jambawalikar S., Zork N., Vink J., Wapner R., et al. Investigating the mechanical function of the cervix during pregnancy using finite element models derived from high-resolution 3D MRI. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*. 2016; 19(4):404–417.
<https://dx.doi.org/10.1080/10255842.2015.1033163>.
 83. House M., Socrate S. The cervix as a biomechanical structure. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006; 28(6):745–749.
<https://dx.doi.org/10.1002/uog.3850>.
 84. Leppert P.C. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1995; 38(2):267–279. <https://dx.doi.org/10.1097/00003081-199506000-00009>.
 85. Bartholomeusz R.K., Bruce N.W., Martin C.E., Hartmann P.E. Serial measurement of arterial plasma progesterone levels throughout gestation and parturition in individual rats. *Acta endocrinologica*. 1976; 82(2):436–443.
<https://dx.doi.org/10.1530/acta.0.0820436>.
 86. Virgo B.B., Bellward G.D. Serum progesterone levels in the pregnant and postpartum laboratory mouse. *Endocrinology*. 1974; 95(5):1486–1490.
<https://dx.doi.org/10.1210/endo-95-5-1486>.
 87. Lewis P.R., Galvin P.M., Short R. V. Salivary oestriol and progesterone concentrations in women during late pregnancy, parturition and the puerperium. *The Journal of endocrinology*. 1987; 115(1):177–181.
<https://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1150177>.
 88. Renthal N.E., Williams K.C., Montalbano A.P., Chen C.-C., Gao L., Mendelson C.R. Molecular Regulation of Parturition: A Myometrial Perspective. Cold Spring

- Harbor perspectives in medicine. 2015; 5(11)<https://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a023069>.
89. Kraus W.L., Katzenellenbogen B.S. Regulation of progesterone receptor gene expression and growth in the rat uterus: modulation of estrogen actions by progesterone and sex steroid hormone antagonists. *Endocrinology*. 1993; 132(6):2371–2379. <https://dx.doi.org/10.1210/endo.132.6.8504742>.
 90. Marshall S.A., Senadheera S.N., Jelinic M., O’Sullivan K., Parry L.J., Tare M. Relaxin Deficiency Leads to Uterine Artery Dysfunction During Pregnancy in Mice. *Frontiers in physiology*. 2018; 9:255. <https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00255>.
 91. Weiss G. Relaxin and the control of primate parturition. *Italian journal of anatomy and embryology = Archivio italiano di anatomia ed embriologia*. 2013; 118(1 Suppl):17–8. .
 92. Tripathy S., Nallasamy S., Mahendroo M. Progesterone and its receptor signaling in cervical remodeling: Mechanisms of physiological actions and therapeutic implications. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2022; 223:106137. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2022.106137>.
 93. Nadeem L., Shynlova O., Matysiak-Zablocki E., Mesiano S., Dong X., Lye S. Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nature communications*. 2016; 7:11565. <https://dx.doi.org/10.1038/ncomms11565>.
 94. Yellon S.M., Dobyys A.E., Beck H.L., Kurtzman J.T., Garfield R.E., Kirby M.A. Loss of progesterone receptor-mediated actions induce preterm cellular and structural remodeling of the cervix and premature birth. *PloS one*. 2013; 8(12):e81340. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0081340>.
 95. Nadeem L., Shynlova O., Matysiak-Zablocki E., Mesiano S., Dong X., Lye S. Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nature communications*. 2016; 7:11565. <https://dx.doi.org/10.1038/ncomms11565>.
 96. Csapo A.I., Pinto-Dantas C.A. The effect of progesterone on the human uterus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1965; 54(4):1069–1076. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.54.4.1069>.

97. O'Malley B.W., Sherman M.R., Toft D.O. Progesterone "receptors" in the cytoplasm and nucleus of chick oviduct target tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1970; 67(2):501–508. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.67.2.501>.
98. O'Malley B.W., Sherman M.R., Toft D.O. Progesterone "receptors" in the cytoplasm and nucleus of chick oviduct target tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1970; 67(2):501–508. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.67.2.501>.
99. Mesiano S. Myometrial progesterone responsiveness and the control of human parturition. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2004; 11(4):193–202. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsgi.2003.12.004>.
100. Peavey M.C., Wu S.-P., Li R., Liu J., Emery O.M., Wang T., et al. Progesterone receptor isoform B regulates the OxtR-Plcl2-Trpc3 pathway to suppress uterine contractility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021; 118(11)<https://dx.doi.org/10.1073/pnas.2011643118>.
101. Wu S.-P., DeMayo F.J. Progesterone Receptor Signaling in Uterine Myometrial Physiology and Preterm Birth. *Current topics in developmental biology*. 2017; 125:171–190. <https://dx.doi.org/10.1016/bs.ctdb.2017.03.001>.
102. Hardy D.B., Janowski B.A., Corey D.R., Mendelson C.R. Progesterone receptor plays a major antiinflammatory role in human myometrial cells by antagonism of nuclear factor-kappaB activation of cyclooxygenase 2 expression. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md). 2006; 20(11):2724–2733. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2006-0112>.
103. Dong X., Yu C., Shynlova O., Challis J.R.G., Rennie P.S., Lye S.J. p54nrb is a transcriptional corepressor of the progesterone receptor that modulates transcription of the labor-associated gene, connexin 43 (Gja1). *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md). 2009; 23(8):1147–1160. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2008-0357>.
104. Hardy D.B., Janowski B.A., Corey D.R., Mendelson C.R. Progesterone receptor plays a major antiinflammatory role in human myometrial cells by antagonism of

- nuclear factor-kappaB activation of cyclooxygenase 2 expression. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md). 2006; 20(11):2724–2733. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2006-0112>.
105. Renthal N.E., Williams K.C., Mendelson C.R. MicroRNAs--mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour. *Nature reviews Endocrinology*. 2013; 9(7):391–401. <https://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.96>.
 106. Evans J.J., Sin I.L., Duff G.B., Frampton C.M. Estrogen-induced transcortin increase and progesterone and cortisol interactions: implications from pregnancy studies. *Annals of clinical and laboratory science*. 1987; 17(2):101–105.
 107. Mitchell B.F., Wong S. Changes in 17 beta,20 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity supporting an increase in the estrogen/progesterone ratio of human fetal membranes at parturition. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993; 168(5):1377–85. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)90768-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(11)90768-6).
 108. Merlino A.A., Welsh T.N., Tan H., Yi L.J., Cannon V., Mercer B.M., et al. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007; 92(5):1927–33. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0077>.
 109. Condon J.C., Jeyasuria P., Faust J.M., Wilson J.W., Mendelson C.R. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100(16):9518–23. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1633616100>.
 110. Haluska G.J., West N.B., Novy M.J., Brenner R.M. Uterine estrogen receptors are increased by RU486 in late pregnant rhesus macaques but not after spontaneous labor. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990; 70(1):181–186. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem-70-1-181>.
 111. Allport V.C., Pieber D., Slater D.M., Newton R., White J.O., Bennett P.R. Human labour is associated with nuclear factor-kappaB activity which mediates cyclo-oxygenase-2 expression and is involved with the “functional progesterone

- withdrawal". *Molecular human reproduction*. 2001; 7(6):581–586. <https://dx.doi.org/10.1093/molehr/7.6.581>.
112. Dong X., Yu C., Shynlova O., Challis J.R.G., Rennie P.S., Lye S.J. p54nrb is a transcriptional corepressor of the progesterone receptor that modulates transcription of the labor-associated gene, connexin 43 (*Gja1*). *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md). 2009; 23(8):1147–1160. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2008-0357>.
113. Dong X., Shynlova O., Challis J.R.G., Lye S.J. Identification and characterization of the protein-associated splicing factor as a negative co-regulator of the progesterone receptor. *The Journal of biological chemistry*. 2005; 280(14):13329–40. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M409187200>.
114. Condon J.C., Hardy D.B., Kovaric K., Mendelson C.R. Up-regulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor-kappaB may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md). 2006; 20(4):764–775. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2005-0242>.
115. Williams K.C., Renthall N.E., Condon J.C., Gerard R.D., Mendelson C.R. MicroRNA-200a serves a key role in the decline of progesterone receptor function leading to term and preterm labor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012; 109(19):7529–34. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1200650109>.
116. Salomon C., Nuzhat Z., Dixon C.L., Menon R. Placental Exosomes During Gestation: Liquid Biopsies Carrying Signals for the Regulation of Human Parturition. *Current pharmaceutical design*. 2018; 24(9):974–982. <https://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180125164429>.
117. Guarnieri D.J., DiLeone R.J. MicroRNAs: a new class of gene regulators. *Annals of medicine*. 2008; 40(3):197–208. <https://dx.doi.org/10.1080/07853890701771823>.
118. Tang Y., Ji H., Liu H., Gu W., Li X., Peng T. Identification and functional analysis of microRNA in myometrium tissue from spontaneous preterm labor. *International*

- journal of clinical and experimental pathology. 2015; 8(10):12811–9.
119. Williams K.C., Renthal N.E., Gerard R.D., Mendelson C.R. The microRNA (miR)-199a/214 cluster mediates opposing effects of progesterone and estrogen on uterine contractility during pregnancy and labor. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2012; 26(11):1857–67. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2012-1199>.
 120. Renthal N.E., Chen C.-C., Williams K.C., Gerard R.D., Prange-Kiel J., Mendelson C.R. miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010; 107(48):20828–33. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1008301107>.
 121. Sanders A.P., Burris H.H., Just A.C., Motta V., Svensson K., Mercado-Garcia A., et al. microRNA expression in the cervix during pregnancy is associated with length of gestation. *Epigenetics*. 2015; 10(3):221–8. <https://dx.doi.org/10.1080/15592294.2015.1006498>.
 122. Bracken C.P., Gregory P.A., Kolesnikoff N., Bert A.G., Wang J., Shannon M.F., et al. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition. *Cancer research*. 2008; 68(19):7846–54. <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1942>.
 123. Sun X., Sit A., Feinberg M.W. Role of miR-181 family in regulating vascular inflammation and immunity. *Trends in cardiovascular medicine*. 2014; 24(3):105–112. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2013.09.002>.
 124. Gao L., Wang G., Liu W.-N., Kinser H., Franco H.L., Mendelson C.R. Reciprocal Feedback Between miR-181a and E2/ER α in Myometrium Enhances Inflammation Leading to Labor. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016; 101(10):3646–56. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2078>.
 125. Li H., Zhou J., Wei X., Chen R., Geng J., Zheng R., et al. miR-144 and targets, c-fos and cyclooxygenase-2 (COX2), modulate synthesis of PGE2 in the amnion during pregnancy and labor. *Scientific reports*. 2016; 6:27914. <https://dx.doi.org/10.1038/srep27914>.
 126. Kim S.Y., Romero R., Tarca A.L., Bhatti G., Lee J., Chaiworapongsa T., et al. miR-

- 143 regulation of prostaglandin-endoperoxidase synthase 2 in the amnion: implications for human parturition at term. *PloS one*. 2011; 6(9):e24131. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0024131>.
127. Montenegro D., Romero R., Kim S.S., Tarca A.L., Draghici S., Kusanovic J.P., et al. Expression patterns of microRNAs in the chorioamniotic membranes: a role for microRNAs in human pregnancy and parturition. *The Journal of pathology*. 2009; 217(1):113–121. <https://dx.doi.org/10.1002/path.2463>.
128. Simon C.E., Grobman W.A. When has an induction failed? *Obstetrics and gynecology*. 2005; 105(4):705–709. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000157437.10998.e7>.
129. Caughey A.B., Sundaram V., Kaimal A.J., Gienger A., Cheng Y.W., McDonald K.M., et al. Systematic review: elective induction of labor versus expectant management of pregnancy. *Annals of internal medicine*. 2009; 151(4):252–263, W53-63. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00007>.
130. Lin M.G., Rouse D.J. What is a failed labor induction? *Clinical obstetrics and gynecology*. 2006; 49(3):585–593. <https://dx.doi.org/10.1097/00003081-200609000-00018>.
131. Walker K.F., Bugg G.J., Macpherson M., McCormick C., Grace N., Wildsmith C., et al. Randomized Trial of Labor Induction in Women 35 Years of Age or Older. *The New England journal of medicine*. 2016; 374(9):813–822. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509117>.
132. Knight H.E., Cromwell D.A., Gurol-Urganci I., Harron K., van der Meulen J.H., Smith G.C.S. Perinatal mortality associated with induction of labour versus expectant management in nulliparous women aged 35 years or over: An English national cohort study. *PLoS medicine*. 2017; 14(11):e1002425. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002425>.
133. Middleton P., Shepherd E., Crowther C.A. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018; 5(5):CD004945. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004945.pub4>.

134. Batinelli L., Serafini A., Nante N., Petraglia F., Severi F.M., Messina G. Induction of labour: clinical predictive factors for success and failure. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2018; 38(3):352–358. <https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2017.1361388>.
135. Feghali M., Timofeev J., Huang C.-C., Driggers R., Miodovnik M., Landy H.J., et al. Preterm induction of labor: predictors of vaginal delivery and labor curves. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015; 212(1):91.e1-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.035>.
136. Gibson K.S., Waters T.P. Measures of success: Prediction of successful labor induction. *Seminars in perinatology*. 2015; 39(6):475–482. <https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.07.012>.
137. Мохначев А.В., Беспалова, О.Н. Баклейчева М.О., Коган И.Ю. Современные подходы к оценке зрелости шейки матки и преиндукции родов при доношенном сроке беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20:26–32.
138. Pandis G.K., Papageorghiou A.T., Ramanathan V.G., Thompson M.O., Nicolaides K.H. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001; 18(6):623–628. <https://dx.doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00580.x>.
139. Rane S.M., Guirgis R.R., Higgins B., Nicolaides K.H. The value of ultrasound in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004; 24(5):538–549. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.1100>.
140. Gómez Laencina A.M., Sánchez F.G., Gimenez J.H., Martínez M.S., Valverde Martínez J.A., Vizcaíno V.M. Comparison of ultrasonographic cervical length and the Bishop score in predicting successful labor induction. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007; 86(7):799–804. <https://dx.doi.org/10.1080/00016340701409858>.

141. Park K.H., Kim S.N., Lee S.Y., Jeong E.H., Jung H.J., Oh K.J. Comparison between sonographic cervical length and Bishop score in preinduction cervical assessment: a randomized trial. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011; 38(2):198–204. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.9020>.
142. Khalifa M.A., Abbas A.M., Gaber M.A., Salah M. Bishop score versus transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length in predicting successful labor induction in post-term pregnancy: prospective cohort study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2018; 7(11):4646. <https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20184523>.
143. Бабич Д.А., Баев О.Р., Федоткина Е.П., Гус А. Диагностические возможности эхоэластографии в акушерстве и гинекологии. *Акушерство и Гинекология*. 2019; 7:5–12.
144. Yang Q., Zhou C.-C., Chen Y., Pei J.-D., Hua X.-L., Yao L.-P. Prediction model for successful induction of labor by cervical strain elastography diagnosed at late-term pregnancy in nulliparous women: a prospective cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2023; 23(1):114. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-023-05426-7>.
145. Бабич Д.А., Баев О.Р., Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В., Федоткина Е.П., Гус А.И. Значение угловых параметров шейки матки в прогнозировании исхода индукции родов. *Медицинский оппонент*. 2023; 2 (22):31–36.
146. Lockwood C.J., Senyei A.E., Dische M.R., Casal D., Shah K.D., Thung S.N., et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *The New England journal of medicine*. 1991; 325(10):669–674. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199109053251001>.
147. Garite T.J., Casal D., Garcia-Alonso A., Kreaden U., Jimenez G., Ayala J.A., et al. Fetal fibronectin: a new tool for the prediction of successful induction of labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996; 175(6):1516–1521. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70100-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70100-x).
148. Crane J.M.G. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2006; 49(3):573–584.

<https://dx.doi.org/10.1097/00003081-200609000-00017>.

149. Reis F.M., Gervasi M.T., Florio P., Bracalente G., Fadalti M., Severi F.M., et al. Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital examination, ultrasound assessment of the cervix, and fetal fibronectin assay. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003; 189(5):1361–1367. [https://dx.doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00725-7](https://dx.doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00725-7).
150. Sciscione A., Hoffman M.K., DeLuca S., O’Shea A., Benson J., Pollock M., et al. Fetal fibronectin as a predictor of vaginal birth in nulliparas undergoing preinduction cervical ripening. *Obstetrics and gynecology*. 2005; 106(5 Pt 1):980–5. <https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000185288.75896.98>.
151. Droulez A., Girard R., Dumas A.-M., Mathian B., Berland M. [Prediction of successful induction of labor: a comparison between fetal fibronectin assay and the Bishop score]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2008; 37(7):691–696. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2008.05.009>.
152. Ojutiku D., Jones G., Bewley S. Quantitative foetal fibronectin as a predictor of successful induction of labour in post-date pregnancies. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2002; 101(2):143–146. [https://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115\(01\)00544-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0301-2115(01)00544-9).
153. Roman H., Verspyck E., Vercoustre L., Degre S., Col J.Y., Firmin J.M., et al. Does ultrasound examination when the cervix is unfavorable improve the prediction of failed labor induction? *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004; 23(4):357–362. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.1008>.
154. Adedeji M.O., Olumodeji A.M., Fabamwo A.O., Oyedele O.Y. Quantitative cervicovaginal fetal fibronectin as a predictor of cervical ripening and induced labour duration in late-term pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2023; 43(1):2204975. <https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2023.2204975>.
155. Lau S.L., Kwan A., Tse W.T., Poon L.C. The use of ultrasound, fibronectin and other parameters to predict the success of labour induction. *Best practice & research*

- Clinical obstetrics & gynaecology. 2022; 79:27–41.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.10.002>.
156. Riboni F., Garofalo G., Pascoli I., Vitulo A., Dell'avanzo M., Battagliarin G., et al. Labour induction at term: clinical, biophysical and molecular predictive factors. Archives of gynecology and obstetrics. 2012; 286(5):1123–9.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2432-1>.
157. Rathore A., Sharma R., Kar R., Tandon A., Suneja A., Guleria K. Role of Cervical Phosphorylated Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 1 (phIGFBP1) for Prediction of Successful Induction Among Primigravida with Prolonged Pregnancy. Journal of obstetrics and gynaecology of India. 2021; 71(1):38–44.
<https://dx.doi.org/10.1007/s13224-020-01372-y>.
158. Schneider-Kolsky M., D'Antona D., Evans L.W., Taylor N., O'Connor A., Groome N.P., et al. Maternal serum total activin A and follistatin in pregnancy and parturition. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2000; 107(8):995–1000. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb10402.x>.
159. Funghi L., Torricelli M., Novembri R., Vannuccini S., Cevenini G., Di Tommaso M., et al. Placental and maternal serum activin A in spontaneous and induced labor in late-term pregnancy. Journal of endocrinological investigation. 2018; 41(2):171–177. <https://dx.doi.org/10.1007/s40618-017-0640-z>.
160. Özdemir B.G., Özdemir H., Atalay C.R. The importance of fetal adrenal gland volume measurement in successful labor induction with oxytocin. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2022; 48(10):2514–21.
<https://dx.doi.org/10.1111/jog.15361>.
161. Tollon P., Blanc-Petitjean P., Drumez E., Ghesquière L., Le Ray C., Garabedian C. Prediction of successful labor induction with very unfavorable cervix: A comparison of six scores. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2023; 160(1):53–58. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.14171>.
162. Tollon P., Blanc-Petitjean P., Drumez E., Ghesquière L., Le Ray C., Garabedian C. Prediction of successful labor induction with very unfavorable cervix: A

- comparison of six scores. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2023; 160(1):53–58. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.14171>.
163. Zhou H., Gu N., Yang Y., Wang Z., Hu Y., Dai Y. Nomogram predicting cesarean delivery undergoing induction of labor among high-risk nulliparous women at term: a retrospective study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2022; 22(1):55. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-04386-8>.
164. Hernández-Martínez A., Pascual-Pedreño A.I., Baño-Garnés A.B., Melero-Jiménez M.R., Tenías-Burillo J.M., Molina-Alarcón M. Predictive model for risk of cesarean section in pregnant women after induction of labor. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016; 293(3):529–538. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3856-1>.
165. Marciniak B., Patro-Małysza J., Kimber-Trojnar Ż., Oleszczuk J., Leszczyńska-Gorzela B. Predictors of cesarean delivery in cervical ripening and labor induction with Foley catheter. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2020; 33(1):62–67. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1486816>.
166. Jiang T.-T., Zhao L., Lin Y., Zhou D., Wang L., Sun G.-Q., et al. Effects of gestational diabetes mellitus on time to delivery and pregnancy outcomes in full-term pregnancies with dinoprostone labor induction. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)*. 2019; 41(1):44–48. <https://dx.doi.org/10.1080/10641963.2018.1441859>.
167. Bas-Lando M., Srebnik N., Farkash R., Ioscovich A., Samueloff A., Grisaru-Granovsky S. Elective induction of labor in women with gestational diabetes mellitus: an intervention that modifies the risk of cesarean section. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014; 290(5):905–912. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3313-6>.
168. Zeino S., Carbillon L., Pharisien I., Tigaizin A., Benchimol M., Murtada R., et al. Delivery outcomes of term pregnancy complicated by idiopathic polyhydramnios. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2017; 46(4):349–354.

- <https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.02.014>.
169. Bart Y., Mohr-Sasson A., Mazaki-Tovi S., Kalter A., Shapira M., Sivan E., et al. The effect of polyhydramnios on the success of trial of labor after cesarean delivery (TOLAC): A retrospective cohort. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2020; 253:187–190. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.017>.
 170. Bas Lando M., Urman M., Weiss Y., Srebnik N., Grisaru-Granovsky S., Farkash R., et al. Term Idiopathic Polyhydramnios, and Labor Complications. *Journal of clinical medicine*. 2023; 12(3)<https://dx.doi.org/10.3390/jcm12030981>.
 171. Pasquini L., Ponziani I., Pallottini M., Masini G., Seravalli V., Dani C., et al. Obstetric and Neonatal Outcomes in Mild Idiopathic Polyhydramnios. *Children (Basel, Switzerland)*. 2022; 9(11)<https://dx.doi.org/10.3390/children9111624>.
 172. Little S.E., Caughey A.B. Induction of Labor and Cesarean: What is the True Relationship? *Clinical obstetrics and gynecology*. 2015; 58(2):269–281. <https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000112>.
 173. Osterman M.J.K., Martin J.A. Recent declines in induction of labor by gestational age. *NCHS data brief*. 2014; (155):1–8.
 174. Society of Maternal-Fetal (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Statement on Elective Induction of Labor in Low-Risk Nulliparous Women at Term: the ARRIVE Trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019; 221(1):B2–4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.009>.
 175. Kolkman D.G.E., Verhoeven C.J.M., Brinkhorst S.J., van der Post J.A.M., Pajkrt E., Opmeer B.C., et al. The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. *American journal of perinatology*. 2013; 30(8):625–630. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1331024>.
 176. Marciniak B., Patro-Małyśza J., Kimber-Trojnar Ź., Oleszczuk J., Leszczyńska-Gorzela B. Predictors of cesarean delivery in cervical ripening and labor induction with Foley catheter. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia*

- and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2020; 33(1):62–67. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1486816>.
177. Bila J., Plesinac S., Vidakovic S., Spremovic S., Terzic M., Dotlic J., et al. Clinical and ultrasonographic parameters in assessment of labor induction success in nulliparous women. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians.* 2020; 33(23):3990–7. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1594185>.
178. Navve D., Orenstein N., Ribak R., Daykan Y., Shechter-Maor G., Biron-Shental T. Is the Bishop-score significant in predicting the success of labor induction in multiparous women? *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2017; 37(5):480–3. <https://dx.doi.org/10.1038/jp.2016.260>.
179. Kim Y.M., Park J.Y., Sung J.-H., Choi S.-J., Oh S.-Y., Roh C.-R., et al. Predicting factors for success of vaginal delivery in preterm induction with prostaglandin E2. *Obstetrics & gynecology science.* 2017; 60(2):163–169. <https://dx.doi.org/10.5468/ogs.2017.60.2.163>.
180. Lowe N.K. A review of factors associated with dystocia and cesarean section in nulliparous women. *Journal of midwifery & women's health.* 2007; 52(3):216–228. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmwh.2007.03.003>.
181. Cheng Y.W., Delaney S.S., Hopkins L.M., Caughey A.B. The association between the length of first stage of labor, mode of delivery, and perinatal outcomes in women undergoing induction of labor. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2009; 201(5):477.e1-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.024>.
182. Cheng Y.W., Hopkins L.M., Caughey A.B. How long is too long: Does a prolonged second stage of labor in nulliparous women affect maternal and neonatal outcomes? *American journal of obstetrics and gynecology.* 2004; 191(3):933–938. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.044>.
183. Tilden E.L., Caughey A.B., Ahlberg M., Lundborg L., Wikström A.-K., Liu X., et al. Latent phase duration and associated outcomes: a contemporary, population-based observational study. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2023;

- 228(5S):S1025-S1036.e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.003>.
184. Hamm R.F., Downes K.L., Srinivas S.K., Levine L.D. Using the Probability of Cesarean from a Validated Cesarean Prediction Calculator to Predict Labor Length and Morbidity. *American journal of perinatology*. 2019; 36(6):561–566. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1675625>.
 185. Selin L., Wennerholm U.-B., Jonsson M., Dencker A., Wallin G., Wiberg-Itzel E., et al. High-dose versus low-dose of oxytocin for labour augmentation: a randomised controlled trial. *Women and birth : journal of the Australian College of Midwives*. 2019; 32(4):356–363. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wombi.2018.09.002>.
 186. Boie S., Glavind J., Uldbjerg N., Steer P.J., Bor P., CONDISOX trial group. Continued versus discontinued oxytocin stimulation in the active phase of labour (CONDISOX): double blind randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021; 373:n716. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.n716>.
 187. Gommers J.S.M., Diederren M., Wilkinson C., Turnbull D., Mol B.W.J. Risk of maternal, fetal and neonatal complications associated with the use of the transcervical balloon catheter in induction of labour: A systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017; 218:73–84. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.09.014>.
 188. Blanc-Petitjean P., Schmitz T., Salomé M., Goffinet F., Le Ray C., MEDIP Study Group. Target populations to reduce cesarean rates after induced labor: A national population-based cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2020; 99(3):406–412. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13751>.
 189. Freret T.S., Woods G.T., James K.E., Kaimal A.J., Clapp M.A. Incidence of and Risk Factors for Failed Induction of Labor Using a Contemporary Definition. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 137(3):497–504. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004257>.
 190. Obeidat R.A., Almaaitah M., Ben-Sadon A., Istaiti D., Rawashdeh H., Hamadneh S., et al. Clinical predictive factors for vaginal delivery following induction of labour among pregnant women in Jordan. *BMC pregnancy and childbirth*. 2021; 21(1):685. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-04151-3>.

191. Isono W., Nagamatsu T., Uemura Y., Fujii T., Hyodo H., Yamashita T., et al. Prediction model for the incidence of emergent cesarean section during induction of labor specialized in nulliparous low-risk women. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2011; 37(12):1784–1791. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01607.x>.
192. Teixeira C., Lunet N., Rodrigues T., Barros H. The Bishop Score as a determinant of labour induction success: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012; 286(3):739–753. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2341-3>.
193. Keepanasseril A., Suri V., Bagga R., Aggarwal N. A new objective scoring system for the prediction of successful induction of labour. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2012; 32(2):145–147. <https://dx.doi.org/10.3109/01443615.2011.637142>.
194. Mohammed M., Oumer R., Mohammed F., Walle F., Mosa H., Ahmed R., et al. Prevalence and factors associated with failed induction of labor in Worabe Comprehensive Specialized Hospital, Southern Ethiopia. *PloS one*. 2022; 17(1):e0263371. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0263371>.
195. Shah S.B. COVID-19 and Progesterone: Part 1. SARS-CoV-2, Progesterone and its potential clinical use. *Endocrine and metabolic science*. 2021; 5:100109. <https://dx.doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100109>.
196. Fell D.B., Dimanlig-Cruz S., Regan A.K., Håberg S.E., Gravel C.A., Oakley L., et al. Risk of preterm birth, small for gestational age at birth, and stillbirth after covid-19 vaccination during pregnancy: population based retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2022; 378:e071416. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-071416>.
197. Shynlova O., Tsui P., Dorogin A., Lye S.J. Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL-2) integrates mechanical and endocrine signals that mediate term and preterm labor. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*. 2008; 181(2):1470–9. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.181.2.1470>.
198. Гайдарова А.Р., Гусар В.А., Баев О.Р. Инициация родовой деятельности как

- многофакторный механизм коммуникации компартов материи и плода. *Акушерство и Гинекология*. 2022; 2:20–26. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.20-26>.
199. Воскресенский С.Л., Тесакова М.Л., Небышинец Л.М., Мельник Е.В., Шилкина Е.В., Малолеткина О.Л. Характеристика различных методов индукции родов. *Охрана материнства и детства*. 2012; №1 (19):29–35.
200. Kamlungkuea T., Manonai J., Suriyawongpaisal P., Hansahiranwadee W. Factors Predicting Successful Vaginal Delivery Following Induction of Labor in Term Pregnancy. *International journal of women's health*. 2022; 14:245–255. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S347878>.
201. Ehrenthal D.B., Jiang X., Strobino D.M. Labor induction and the risk of a cesarean delivery among nulliparous women at term. *Obstetrics and gynecology*. 2010; 116(1):35–42. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e10c5c>.
202. Kiesewetter B., Lehner R. Maternal outcome monitoring: induction of labor versus spontaneous onset of labor—a retrospective data analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012; 286(1):37–41. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2239-0>.
203. Heffner L.J., Elkin E., Fretts R.C. Impact of labor induction, gestational age, and maternal age on cesarean delivery rates. *Obstetrics and gynecology*. 2003; 102(2):287–293. [https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00531-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00531-3).
204. Saccone G., Della Corte L., Maruotti G.M., 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 obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2019; 98(8):958–66. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13561>.
205. Grobman W.A. Labor Induction vs. Expectant Management of Low-Risk Pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2018; 379(23):2278–9. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1812323>.
206. Zenzmaier C., Leitner H., Brezinka C., Oberaigner W., König-Bachmann M. Maternal and neonatal outcomes after induction of labor: a population-based study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017; 295(5):1175–83.

- <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4354-4>.
207. Whittington J.R., Ounpraseuth S.T., Magann E.F., Wendel P.J., Newton L., Morrison J.C. A comparison of maternal and perinatal outcomes with vaginal delivery: indicated induction versus spontaneous labor. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2022; 35(10):1929–34. <https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1774545>.
 208. Saccone G., Della Corte L., Maruotti G.M., 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 obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2019; 98(8):958–966. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13561>.
 209. Grobman W.A. Labor Induction vs. Expectant Management of Low-Risk Pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2018; 379(23):2278–9. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1812323>.
 210. Grobman W.A., Caughey A.B. Elective induction of labor at 39 weeks compared with expectant management: a meta-analysis of cohort studies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019; 221(4):304–310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.046>.
 211. Ackerman W.E., Buhimschi I.A., Brubaker D., Maxwell S., Rood K.M., Chance M.R., et al. Integrated microRNA and mRNA network analysis of the human myometrial transcriptome in the transition from quiescence to labor. *Biology of reproduction*. 2018; 98(6):834–45. <https://dx.doi.org/10.1093/biolre/iory040>.
 212. Bollapragada S., Youssef R., Jordan F., Greer I., Norman J., Nelson S. Term labor is associated with a core inflammatory response in human fetal membranes, myometrium, and cervix. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009; 200(1):104.e1-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.032>.
 213. Chan Y.-W., van den Berg H.A., Moore J.D., Quenby S., Blanks A.M. Assessment of myometrial transcriptome changes associated with spontaneous human labour by

- high-throughput RNA-seq. *Experimental physiology*. 2014; 99(3):510–524. <https://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2013.072868>.
214. Ilekis J. V, Tsilou E., Fisher S., Abrahams V.M., Soares M.J., Cross J.C., et al. Placental origins of adverse pregnancy outcomes: potential molecular targets: an Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016; 215(1 Suppl):S1–46. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.001>.
215. Gurung S., Perocheau D., Touramanidou L., Baruteau J. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell communication and signaling : CCS*. 2021; 19(1):47. <https://dx.doi.org/10.1186/s12964-021-00730-1>.
216. Ilekis J. V, Tsilou E., Fisher S., Abrahams V.M., Soares M.J., Cross J.C., et al. Placental origins of adverse pregnancy outcomes: potential molecular targets: an Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016; 215(1 Suppl):S1–46. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.001>.
217. Simons M., Raposo G. Exosomes--vesicular carriers for intercellular communication. *Current opinion in cell biology*. 2009; 21(4):575–581. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2009.03.007>.
218. Robbins P.D., Morelli A.E. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nature reviews Immunology*. 2014; 14(3):195–208. <https://dx.doi.org/10.1038/nri3622>.
219. Menon R., Debnath C., Lai A., Guanzon D., Bhatnagar S., Kshetrapal P.K., et al. Circulating Exosomal miRNA Profile During Term and Preterm Birth Pregnancies: A Longitudinal Study. *Endocrinology*. 2019; 160(2):249–275. <https://dx.doi.org/10.1210/en.2018-00836>.
220. Xie W., Li Z., Li M., Xu N., Zhang Y. miR-181a and inflammation: miRNA homeostasis response to inflammatory stimuli in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013; 430(2):647–652.

- <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.11.097>.
221. Hutchison E.R., Kawamoto E.M., Taub D.D., Lal A., Abdelmohsen K., Zhang Y., et al. Evidence for miR-181 involvement in neuroinflammatory responses of astrocytes. *Glia*. 2013; 61(7):1018–28. <https://dx.doi.org/10.1002/glia.22483>.
 222. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological and W.S.O. (WSO), Sacks D., Baxter B., Campbell B.C. V, Carpenter J.S., Cognard C., et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2018; 13(6):612–632. <https://dx.doi.org/10.1177/1747493018778713>.
 223. Han Y., Chen R., Lin Q., Liu Y., Ge W., Cao H., et al. Curcumin improves memory deficits by inhibiting HMGB1-RAGE/TLR4-NF- κ B signalling pathway in APP^{swe}/PS1^{dE9} transgenic mice hippocampus. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2021; 25(18):8947–56. <https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.16855>.
 224. Jin J., Menon R. Placental exosomes: A proxy to understand pregnancy complications. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 2018; 79(5):e12788. <https://dx.doi.org/10.1111/aji.12788>.
 225. Hadley E.E., Sheller-Miller S., Saade G., Salomon C., Mesiano S., Taylor R.N., et al. Amnion epithelial cell-derived exosomes induce inflammatory changes in uterine cells. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018; 219(5):478.e1-478.e21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.021>.
 226. Menon R., Mesiano S., Taylor R.N. Programmed Fetal Membrane Senescence and Exosome-Mediated Signaling: A Mechanism Associated With Timing of Human Parturition. *Frontiers in endocrinology*. 2017; 8:196. <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2017.00196>.
 227. Lee H., Zhang D., Wu J., Otterbein L.E., Jin Y. Lung Epithelial Cell-Derived Microvesicles Regulate Macrophage Migration via MicroRNA-17/221-Induced

- Integrin $\beta 1$ Recycling. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2017; 199(4):1453–1464. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1700165>.
228. Slattery M.L., Mullany L.E., Sakoda L., Samowitz W.S., Wolff R.K., Stevens J.R., et al. The NF- κ B signalling pathway in colorectal cancer: associations between dysregulated gene and miRNA expression. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2018; 144(2):269–283. <https://dx.doi.org/10.1007/s00432-017-2548-6>.
229. Lee H., Zhang D., Zhu Z., Dela Cruz C.S., Jin Y. Epithelial cell-derived microvesicles activate macrophages and promote inflammation via microvesicle-containing microRNAs. *Scientific reports*. 2016; 6:35250. <https://dx.doi.org/10.1038/srep35250>.
230. Ali A., Bouma G.J., Anthony R. V, Winger Q.A. The Role of LIN28-let-7-ARID3B Pathway in Placental Development. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(10)<https://dx.doi.org/10.3390/ijms21103637>.
231. Chan H.W., Lappas M., Yee S.W.Y., Vaswani K., Mitchell M.D., Rice G.E. The expression of the let-7 miRNAs and Lin28 signalling pathway in human term gestational tissues. *Placenta*. 2013; 34(5):443–448. <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2013.02.008>.
232. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological and W.S.O. (WSO), Sacks D., Baxter B., Campbell B.C. V, Carpenter J.S., Cognard C., et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2018; 13(6):612–632. <https://dx.doi.org/10.1177/1747493018778713>.
233. Teng G., Wang W., Dai Y., Wang S., Chu Y., Li J. Let-7b is involved in the inflammation and immune responses associated with *Helicobacter pylori* infection by targeting Toll-like receptor 4. *PloS one*. 2013; 8(2):e56709. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056709>.

234. Dai T., Kang X., Yang C., Mei S., Wei S., Guo X., et al. Integrative Analysis of miRNA-mRNA in Ovarian Granulosa Cells Treated with Kisspeptin in Tan Sheep. *Animals : an open access journal from MDPI*. 2022; 12(21)<https://dx.doi.org/10.3390/ani12212989>.
235. Zhang X.-D., Zhang Y.-H., Ling Y.-H., Liu Y., Cao H.-G., Yin Z.-J., et al. Characterization and differential expression of microRNAs in the ovaries of pregnant and non-pregnant goats (*Capra hircus*). *BMC genomics*. 2013; 14:157. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-14-157>.
236. Bhat-Nakshatri P., Wang G., Collins N.R., Thomson M.J., Geistlinger T.R., Carroll J.S., et al. Estradiol-regulated microRNAs control estradiol response in breast cancer cells. *Nucleic acids research*. 2009; 37(14):4850–61. <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkp500>.
237. Taganov K.D., Boldin M.P., Chang K.-J., Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103(33):12481–6. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.0605298103>.
238. Mohammad N.S., Nazli R., Zafar H., Fatima S. Effects of lipid based Multiple Micronutrients Supplement on the birth outcome of underweight pre-eclamptic women: A randomized clinical trial. *Pakistan journal of medical sciences*. 2022; 38(1):219–226. <https://dx.doi.org/10.12669/pjms.38.1.4396>.