

Прохорова О.В.<sup>1</sup>, Олина А.А.<sup>2</sup>, Обоскалова Т.А.<sup>1</sup>

## Биохимические аспекты цервикального ремоделирования: обзор литературы

1 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург; 2 — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта», г. Санкт-Петербург

Prokhorova O.V., Olina A.A., Oboskalova T.A.

### Biochemical aspects of cervical remodeling: review

#### Резюме

В статье представлены основы гестационных изменений тканей шейки матки при физиологически протекающей беременности. Показана роль клеточных и внеклеточных компонентов соединительной ткани в процессах трансформации шейки матки человека в соответствии с прогрессированием беременности. Продемонстрировано, что в основе цервикального ремоделирования лежат процессы дезорганизации коллагеновых фибрилл, снижения содержания коллагена и эластина, а также повышения васкуляризации тканей и их гидрофильности.

**Ключевые слова:** шейка матки, цервикальное ремоделирование, эластин, коллаген

#### Summary

The article presents the basics of gestational changes in the tissues of the cervix during physiological pregnancy. The role of cellular and extracellular components of connective tissue in the processes of human cervical transformation in accordance with the progression of pregnancy is shown. It was demonstrated that cervical remodeling is based on the processes of disorganization of collagen fibrils, reduction of collagen and elastin content, as well as increased vascularization of tissues and their hydrophilicity.

**Keywords:** cervix, cervical remodeling, elastin, collagen

Структурная целостность шейки матки является ключевой особенностью нормальной беременности, а нарушения структуры шейки матки связаны со спонтанным преждевременным рождением. Современное клиническое акушерство рассматривает проблемы нарушения цервикального ремоделирования как в рамках анализа механизмов недонашивания беременности, так и запоздалых проявлений трансформации шейки матки (ШМ) при отсутствии ее своевременной готовности к родовому акту [1-3]. Цервикальное созревание анализируется с точки зрения механических свойств, гистологической и биохимической структуры тканей ШМ и участия стероидных и пептидных гормонов, провоспалительных клеток и молекул, а также других биологически активных агентов в этом процессе [4-6].

С эмбриологических позиций шейка матки является результатом слияния нижнего сегмента мюллеровых протоков, названных так в честь немецкого анатома и физиолога Йоганна Мюллера. Мюллеров проток представляет собой парный канал с объединенной дистальной частью, который образуется из желобков целомического эпителия в конце 8 недели внутриутробного развития

эмбриона. В перинатальном периоде и в младенчестве шейка матки полностью покрыта муциновым железистым эпителием, который по происхождению является мюллеровым. В детстве и в подростковом возрасте шейка матки постепенно приобретает плоский эпителий, предположительно полученный из соединения мюллеровского канала и уrogenитального синуса [7,8].

Анатомически шейка матки представляет собой каудальную часть матки, являясь полым гладкомышечным органом цилиндрической формы. Длина нормальной взрослой небеременной шейки матки составляет приблизительно 25 мм, с переднезадним диаметром от 20 до 25 мм и поперечным диаметром 25-30 мм, хотя значительные изменения происходят из-за возраста, паритета и стадии менструального цикла [9]. В поздние сроки беременности длина ШМ меняется, составляя до 20 до 30 мм. Клиническое значение длины ШМ, оцениваемой с помощью ультразвуковой визуализации, значимо увеличилось с момента осознания ценности данного метода пренатальной диагностики для прогноза преждевременных родов [10,11].

Цервикальный канал (эндоцервикс) выстилается

одним слоем слизисто-го секреторного столбчатого эпителия. Слизистая оболочка цервикального канала представлена множественными гребнями и складками, формирующие крипты глубиной 4 мм и более, клетки которых вырабатывают слизистый секрет [12]. Влагалищная часть шейки матки, называемая экзоцервиксом, покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием и имеет в своем составе преимущественно плотную волокнистую соединительную ткань, со-держашую коллагеновые и в меньшей степени эластические волокна.

Компоненты субэпителиальной стромы шейки матки были изучены еще в середине прошлого столетия, и было показано, что они представлены фибриллярными белками и клеточными элементами: фибробластами, лимфоцитами, гистиоцитами [13-15].

Внеклеточная матрица (ВКМ) или межклеточное вещество соединительной ткани организма человека играет ведущую роль в обеспечении физических свойств и физиологических характеристик этой ткани. ВКМ имеет в своем составе полисахариды, белки, мукопротеиды, а также молекулы воды и электролиты, находящиеся в тесной взаимосвязи друг с другом. В тканях, чувствительных к стероидным гормонам, таких как женский репродуктивный тракт и грудь, реорганизация ВКМ имеет решающее значение для нормальной репродуктивной функции во время беременности и родов и с послеродовой инволюцией матки и молочной железы. Зрелая ВКМ небеременной шейки матки подвергается значимой реорганизации во время беременности, изменяя механику тканей родового канала и способствуя тем самым безопасному прохождению плода. Внутритканевый состав и структура ВКМ могут быть пространственно разнообразными и подвергаться динамическому ре-моделированию в ответ на физиологические и патофизиологические сигналы. Несмотря на то, что архитектура ВКМ глубоко влияет на работу клеток и тканей, понимание регуляторных факторов, которые регулируют ВКМ -организацию, является неполным [16-17].

Внеклеточная основа соединительной ткани шейки матки также включает в себя коллагеновые волокна и эластин, разделенные основным веществом, а также гликозаминогликаны, ковалентно связанные с белковыми ядрами. Состав и организация всех элементов внеклеточного матрикса обеспечивают специализированные клеточные функции, обеспечивают физическую поддержку клеток и позволяют организму переносить механическую нагрузку от повседневной физиологической активности [18,19].

Фибриллярный белок коллаген является преобладающим белком внеклеточного матрикса и синтезируется в фибробластах и, возможно, в гладкомышечных клетках. Молекула коллагена представляет собой левозакрученную спираль из трёх  $\alpha$ -цепей, именуемую тропоколлаген. Данные структурные единицы коллагена спонтанно объединяются, прикрепляясь друг к другу смещенными на определенное расстояние концами, образуя в межклеточном веществе более крупные структуры. Коллаген как преобладающий белок соединительной ткани организ-

ма человека придает структурам цервикальных тканей плотность и устойчивость. Современная медицинская наука имеет результаты описания 28 типов коллагена, которые кодируются более чем 40 генами. Разные типы коллагена отличаются друг от друга по аминокислотной последовательности, а также по степени биохимической модификации — интенсивности гликозилирования или гидроксиглирования. Общим для всех коллагенов является существование I или более доменов- стабильных и достаточно независимых подструктур белка, содержащих тройную спираль, и присутствие их во ВКМ. Более 90 % всего коллагена высших организмов приходится на коллагены I, II, III и IV типов. Именно коллаген (70% I типа и 30% III типа) и связанное с ним основное вещество составляют до 80% субэпителиальной стромы ШМ [20-22]. Ряд исследований демонстрируют возрастание концентрации коллагена в ШМ с увеличением возраста пациентки и его снижение соответственно увеличению паритета у небеременных женщин. Кроме того, плотность коллагена возрастает прямо пропорционально возрасту пациентки [23-25].

Известно, что механическая плотность ткани шейки матки частично объясняется предпочтительной направленностью ее коллагеновых волокон [26,27]. Считается, что направленность расположения цервикальных коллагеновых волокон функционально обусловлена. Группа исследователей Колумбийского Университета (США), используя оптическую когерентную томографию для исследования направленности и дисперсии пучков коллагеновых волокон в шейке матки человека, выявила определенные закономерности. Была определена преимущественная циркулярная локализация коллагеновых волокон по окружности вокруг внутреннего зева, что, по мнению авторов, является физиологической основой для предотвращения преждевременной дилатации ШМ. Также было показано, что часть коллагеновых волокон расположено в продольном направлении [28]. Известно, что во время беременности содержание коллагена в тканях матки, и преимущественно в ее шейке, увеличивается в 7 раз, а количество эластина возрастает до 5 раз. При этом в небеременной матке содержание этих фибриллярных белков возрастает при последовательных беременностях [29,30].

Современная концепция цервикальной трансформации во время беременности предполагает наличие целой системы определенных гистологических изменений, в числе которых постепенное замещение мышечных волокон соединительными, формирование новых незрелых коллагеновых фибрилл, значимая гидрофильность и гибкость которых способствует формированию цервикальной резистентности и адекватному выполнению шейкой матки своей запирающей функции. К моменту достижения пациенткой доношенного срока гестации отмечается снижение количества коллагена, также происходит трансформация его физико-химических характеристик [31-33].

Процесс частичного разрушения коллагеновых структур инициируется поверхностно-концентрическим

отщеплением молекул от стержневых волокон в сочетании с деструкцией некоторых из них [34-36]. Протеолитическая деградация коллагена происходит при участии специфических ферментов – тканевых коллагеназ, которые являются производными различных клеточных элементов, включая фибробласты, эпителиоциты и клетки, принимающие участие в активации воспалительного процесса. Именно частичное разрушение коллагеновых волокон рассматривается в качестве ведущей причины размягчения шейки матки при ее созревании в конце III триместра беременности. Было отмечено, что с увеличением гестационного возраста площадь поперечного сечения цервикального канала и цервикальной стромы увеличилась примерно на треть. Было высказано предположение, что изменения могут быть связаны с уменьшением прочности на растяжение стромы ШМ из-за коллагенолиза и снижения содержания коллагена, причем увеличение площади стромы является следствием именно релаксации сети коллагена [37-41].

Таким образом, частичная деградация коллагеновых фибрилл, изменение содержания протеогликанов (декорин и бигликан), гликозаминогликанов (дерматан сульфат, хондроитин сульфат и гепарин сульфат) изначально происходит в тканях влажной части шейки матки, постепенно распространяясь от наружного зева к внутреннему. Это наблюдение позволило сформулировать концепцию о наличии так называемого соединительнотканного «ядра» ШМ, наличие которого объясняет причины и механизмы размягчения области внутреннего зева в процессе «созревания» ШМ [42-43].

Эластин также является фибриллярным белком соединительной ткани с молекулярной массой около 68 кДа и синтезируется преимущественно фибробластами [44,45]. В основе теоретических знаний о данном белке лежат работы Лоренцо Готте (1926-1991) – выдающегося гистолога в Медицинской школе Падуи. Среди его многочисленных научных достижений четкое определение эластичных волокон Готта, описание ядра эластина, связанного с гликопротеинами, что можно считать ориентиром в теории физиологии соединительной ткани [46]. Известно, что образование эластина начинается в фибробластах с синтеза его предшественника — белка тропоэластина, который является растворимым мономером. В межклеточном матриксе происходит формирование поперечных сшивок, которые способствуют стабилизации молекулы эластина. Для эластина характерны нерастворимость, высокая стабильность и низкая скорость метаболизма. Однако известно, что в процессе деградации эластина при перестройках соединительной ткани участвует эластаза полиморфноядерных лейкоцитов, эндопептидаза, которая преимущественно расщепляет связи, образованные карбоксильными группами алифатических аминокислот. Эта сеть не только определяет механическую прочность соединительной ткани, но также обеспечивает реализацию межклеточных контактов, способствует формированию путей миграции клеток, например, при эмбриональном развитии, а также изолирует разные клетки и ткани друг от друга [47-48].

Эластин располагается, наряду с другими фибриллярными белками, в межклеточном матриксе, участвуя в образовании трехмерной сети белковых волокон [49-52]. Доказано, что именно эластин придает исключительные свойства растяжения и упругости внеклеточной матрице тканей, которые подвержены повторяющимся механическим нагрузкам. Зрелый, сшитый эластин был обнаружен в тканях ШМ человека и приматов и подробно изучен. Известно, что он характеризуется наличием специфических аминокислотных маркеров – десмозина и изодесмозина. Эти две аминокислоты могут быть обнаружены в тканях матки человека, полученных от беременных и небеременных пациенток, а также в аналогичных тканях ШМ обезьяны. Эти исследования демонстрируют убедительные доказательства того, что эластин-белок, который является основным компонентом эластичной ткани, присутствует в шейке матки. Результаты большинства исследований различных лет демонстрируют значимое место эластина в механизмах интранатальной цервикальной трансформации [53-57].

Большинство волокон эластина входят в состав стенок сосудов, при этом определенная их часть локализована в строме ШМ, будучи равномерно рассеянной по всему ее протяжению [58-60]. При этом существует ряд научных исследований, обоснованно свидетельствующих о том, что эластин преимущественно локализуется в определенных областях ШМ и не рассеивается по всей строме соединительной ткани [59, 61, 62]. В этих работах было отмечено, что волокна эластина располагаются в направлении от наружного маточного зева к периферии, становясь более разреженными в тех частях шейки матки, которые содержат наибольшее количество гладкомышечных волокон, то есть к зоне внутреннего зева.

Rotten et al. еще в 1998 году оценили эволюцию состояния эластичных волокон шейки матки во время и после беременности при проведении биопсии тканей ШМ и показали, что ход эластических волокон в цервикальных структурах представлен 2 характерными вариантами [61]. Первый слой волокон располагается параллельно базальной мембране эпителия и имеет большую плотность и компактность их ориентации. Второй слой представлен более тонкими фибриллами, лежащими перпендикулярно первому. В ходе исследования было выявлено снижение содержания эластина в тканях ШМ, постоянная дезорганизация и диссоциация его структуры по мере прогрессирования беременности. В течении ближайших 5-7 после родов эластические волокна претерпели обратные изменения, становясь более плотно организованными и хорошо структурированными. Данные исследования подтвердили роль эластина в процессе созревания ШМ и восстановления ее исходного структурного состояния после родов. Таким образом, можно считать доказанным факт значимой роли эластиновых структур при remodelировании шейки матки во время и после беременности [61, 63].

Известно, что дополнительным антенатальным изменениям в конце периода гестации подвергается также система разветвленных лакун, локализованный в толще

ткани шейки матки. Она становится крайне обширной, что ведет к закономерному депонированию артериальной крови во вновь со-зданных сосудах. Указанные изменения ведут к своеобразному эффекту рас-ширения или дилатации, что в свою очередь способствует «дорастажению» мягких тканей. Изменения микроциркуляторного русла шейки матки исполь-зуются многими исследователями для оценки степени ее зрелости. Эти струк-турно-био-химические сдвиги являются обоснованием появления клинических признаков зрелости шейки матки [34,35,64].

При количественном исследовании мышечного со-держимого стенки матки наибольшее содержание мышечных волокон было обнаружено в теле матки. Содержание мышечных волокон постепенно уменьшается в дистальном направлении таким образом, что непосредственно шейка матки имеет в своем составе лишь около 10% мышечных волокон. По мере прогрессирова-ния беремен-ности мышечный компонент проксимальных отделов матки под-вергается значимой гипертрофии, но при этом существенного изменения со-держания мышц в стенке шейки матки не отмечается [65-67]. Другие иссле-дователи в ходе своих работ сделали прямо противополож-ный вывод, говоря о том, что доля гладкой мускулатуры в тканях шейки матки при беременно-сти является переменной. При этом ученые указывают, что гладкие мышцы составляют 10-15% от стромы шейки матки, но также наблюдаются оценки от 0 до 45% [68,69]. Распределение гладких мышц рассеивается случайным об-разом по всей строме, образуя очень мало пучков. Анализ данных ра-бот дает возможность сделать вывод о том, что гладко-мышечный компонент шейки матки не обладает эффек-тивной функциональной активностью из-за незрело-сти мускульных волокон с одной стороны, и расположения самих волокон в плотно скомпонованном коллагеновом окружении. Однако, современные ис-следования по-казывают, что верхняя часть шейки содержит больше гладко-мышечных волокон, а во влагалищной ее части преобладает фиброзная ткань. При этом оценка биохими-ческой и мышечной сократительной способ-ности шейки матки не показала существенных различий в физических свой-ствах между тканями, взятыми из дистальной и проксимальной частей шейки матки. Таким образом, уче-ные в своих исследованиях пришли к выводу о том, что пассивная механическая прочность шейки матки замет-но превышает ее активную мышечную сократительную способность, и это объясняется вы-сокой концентрацией коллагена и низким содержанием гладкой мускулатуры в

цервикальных тканях.

Биохимические и структурные изменения в стро-мальной части шейки матки при ее естественной подго-товке к самопроизвольным родам связаны с дезоргани-зацией коллагеновых фибрилл, снижением содержания коллагена и эластина и заметным увеличением содер-жания гепарансульфата и гиалуро-новой кислоты, повы-шенной васкуляризацией тканей, повышением их гид-рофильности, что суммарно приводит к размягчению и укорочению шейки матки [70-73]. Однако, наряду с известными и многократно доказанными данными, суще-ствует целый ряд дискутабельных позиций, требующих про-ведения серьезных дополнительных научных изы-сканий. Какова сокра-тельная роль цервикальных кле-ток гладкой мускулатуры при нормально протекающих беременностях? Известно, что клетки гладкой мускула-туры из других систем организма могут продуцировать ВКМ и ферменты, участву-ющие в ремоделировании ВКМ. Однако, если клетки гладкой мышцы шейки матки имеют схожие возможности, какова их роль в поддержа-нии гомеостаза ВКМ в шейке матки? Каково истинное со-держание, соотношение и распреде-ление коллагеновых и эластических фибрилл в цервикальном строме, и какие факторы оказывают на него наиболее значимое влияние?

Создание единого подхода к многофакторной мо-дели цервикального моделирования, включающей ком-плекс биохимических и структурных изме-нений тканей шейки матки у пациенток в конце III триместра беремен-ности, позволит не только расширить понимание физио-логических механизмов «со-зревания» шейки матки, но и поможет создать теоретическую базу клиниче-ского ин-струментария для управления цервикальной трансформа-цией при недостаточном ее формировании. ■

*Прохорова О.В., к.м.н., доцент кафедры акушер-ства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государ-ственный медицинский университет», г. Екатеринбург. Олина А.А., д.м.н., профессор, заместитель директора по развитию ФГБНУ «Научно-исследовательский ин-ститут акушерства, гинеколо-гии и репродуктологии им. Д.О.Отта», г. Санкт-Петербург; Обоскалова Т.А., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и ги-некологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Прохорова О.В., 620086, Екате-ринбург, ул. Пенина, 3, тел. 8 922-207-99-12, e-mail: prokhorova-ov@yandex.ru*

## Литература:

1. Mahendroo, M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model / M. Mahendroo // *Reproduction*. – 2012. – Vol. 143. – № 4. P. 429-438.
2. Akgul Y., Holt R., Mummert M., Word A., Mahendroo M. Dynamic changes in cervical glycosaminoglycan composition during normal pregnancy and preterm birth// *Endocrinology*. – 2012. - №. 153(7). – P. 3493-3503.
3. Word R.A., Li X.H., Hnat M., Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts// *Semin Reprod Med*. – 2007. - №. 25(1) - P. 69-79.
4. O'Brien J., Lyons T., Monks J. et al. Alternatively

- activated macrophages and collagen remodeling characterize the postpartum involuting mammary gland across species // *Am J Pathol.* - 2010. - №.176(3) -P. 1241-1255.
5. Myers K.M., Feltovich H., Mazza E. et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy // *J. Biomech.* - 2015. - №. 48(9) -P. 1511-1523.
6. Notta J., Bonney E., Pickering J., Simpson N. The structure and function of the cervix during pregnancy // *Translational Research in Anatomy.* - 2016.- Vol. 2, March. - P. 1-7.
7. Allard S., Adin P., Gouedard L. et al. Molecular mechanisms of hormone-mediated Mullerian duct regression: involvement of betacatenin // *Development* - 2000. - №. 127 -P. 3349-3360.
8. Davies J., Kusama H. Developmental aspects of the human cervix // *Annals of the New York Academy of Science.* - 1962. - №. 97-P 534-550.
9. Asplund J. The uterine cervix and isthmus under normal and pathological conditions; a clinical and roentgenological study // *Acta Radiol.* - 1952. - Suppl., 91 (1952). - P. 1-76.
10. Cook C.M., Ellwood D.A. The cervix as a predictor of preterm delivery in 'at-risk' women // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* - 2000. - №.15-P. 109-113.
11. Ellwood D.A., Mitchell M.D., Anderson A.B.M. et al. The in vitro production of prostanoids by the human cervix during pregnancy: Preliminary observations // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* - 1980.- №.87. - P. 210-214.
12. Розовская С.И. Практическая кольпоскопия. Библиотека врача-специалиста. ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 256 с.
13. Danforth D.N. The fibrous nature of the human cervix, and its relation to the isthmus segment in gravid and nongravid uteri // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1947. - №.53. -P 541-560.
14. Danforth D.N. The distribution and functional activity of the cervical musculature // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1954. - №.68. -P 1261-1271.
15. Aurelija Dubicke, MD, PhD, I Gunvor Ekman-Ordeberg, MD, PhD, I Patricia Mazurek, BS, 2 Lindsay Miller, BA, 2 and Steven M. Yellon. Density of Stromal Cells and Macrophages Associated With Collagen Remodeling in the Human Cervix in Preterm and Term Birth // *Reprod Sci.* - 2016. - May; №. 23(5) -P. 595-603.
16. Nallasamy S., Yoshida K., Akins M., Myers K., Iozzo R., Mahendroo M. Steroid Hormones Are Key Modulators of Tissue Mechanical Function via Regulation of Collagen and Elastic Fibers // *Endocrinology.* - 2017. - №. Apr 1; 158(4). - P. 950-962.
17. Read C.P., Word R.A., Ruschinsky M.A., Timmons B.C., Mahendroo M.S. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice // *Reproduction.* - 2007. - №. 134(2). -P. 327-340.
18. Mouw J.K., Ou G., Weaver V.M. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction // *Nat Rev Mol Cell Biol.* - 2014. - №.15(12). -P. 771-785.
19. Humphrey J.D., Dufresne E.R., Schwartz M.A. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis // *Nat Rev Mol Cell Biol.* - 2014. - №. 15(12). -P. 802-812.
20. Danforth D.N. The morphology of the human cervix // *Clin. Obstet. Gynecol.* - 1983. - №. 26. -P. 7-13.
21. Yao W., Gan Y., Myers K.M. et al. Collagen Fiber Orientation and Dispersion in the Upper Cervix of Non-Pregnant and Pregnant Women // *PLoS One.* - 2016. - Nov 29; 11(11). - e0166709.
22. Zork N.M., Myers K.M., Yoshida K. et al. A systematic evaluation of collagen cross-links in the human cervix // *Am J Obstet Gynecol.* - 2015. - Mar; 212(3):321.e1-8.
23. Birgitte S. Oxlund et al. Collagen concentration and biomechanical properties of samples from the lower uterine cervix in relation to age and parity in non-pregnant women // *Reprod Biol Endocrinol.* - 2010. - №. 8 -P. 82.
24. Petersen L.K., Uldbjerg N. Cervical collagen in non-pregnant women with previous cervical incompetence // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 1996. - №. Jul; 67(1) -P. 41-5.
25. House M., Kaplan D.L., Socrate S. Relationships Between Mechanical Properties and Extracellular Matrix Constituents of the Cervical Stroma During Pregnancy. *Semin Perinatol.* -2009. - №.33. - P 300-307.
26. Fernandez M., House M., Jambawalikar S. et al. Investigating the Mechanical Function of the Cervix during Pregnancy using Finite Element Models derived from High Resolution 3D MRI // *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* - 2016. - Mar; №. 19(4) -P. 404-417.
27. Zork N., Myers K., Yoshida K. et al. A Systematic Evaluation of Collagen Crosslinks in the Human Cervix // *Am J Obstet Gynecol.* -2015.- Mar; №. 212(3) -P. 321.e1-321.e8.
28. Gan Y., Yao W., Myers K.M., Vink J.Y. et al. Analyzing three-dimensional ultrastructure of human cervical tissue using optical coherence tomography // *Biomed. Opt. Express.* -2015. - №. 6. - P 1090-1108.
29. Myers K.M., Hendon C.P., Gan Y. et al. A continuous fiber distribution material model for human cervical tissue // *J. Biomech.* - 2015. - №. 48. -P 1533-1540.
30. Aspden R.M. Collagen organisation in the cervix and its relation to mechanical function // *Coll. Relat. Res.* - 1988. - №.8. -P. 103-112.
31. Timmons B., Akins M., Mahendroo M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition // *Trends Endocrinol Metab.* - 2010. - №. 21(6) -P. 353-361;
32. Myers KM, Paskaleva AP, House M. et al. Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue // *Acta Biomater.* 2008; №.4(1) -P. 104-116.
33. Gedikbasi A., Yücel B., Arslan O. et al. Dynamic collagen changes in cervix during the first trimester and decreased collagen content in cervical insufficiency // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2016. - Sep; №. 29(18) -

- Р. 2968-72.
34. Глазалева Е.А. Подготовка шейки матки к родам (сравнительная эффективность применения динопростона, Дилапана и натуральных ламинарий) // Автореф. дисс. канд. мед. наук, М., 2000. – 27с.
  35. Глазалева Е.А., Михайлова О.И., Батушкина А.А. Способы подготовки шейки матки к родам // Русский медицинский журнал - 2010 - № 9. – С. 613-614.
  36. Абрамченко В.В., Абрамян Р.А. Индукция родов и их регуляция простагландинами // Руководство для врачей. Эпхи: СПб, 2005, 288с.
  37. House M., McCabe R., Socrate S. Using imaging-based, three-dimensional models of the cervix and uterus for studies of cervical changes during pregnancy // Clin. Anat. - 2013. - №. 26. -P. 97-104.
  38. House M, O'Callaghan M, Bahrami S. et al. Magnetic resonance imaging of the cervix during pregnancy: effect of gestational age and prior vaginal birth // Am J Obstet Gynecol. -2005. - Oct; № 193(4) -P. 1554-60.
  39. Timmons B., Akins M., Mahendroo M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition // Trends Endocrinol. Metab. -2010. -№. 21. - P. 353-361;
  40. Liu X., Wu H., Byrne M. et al. A targeted mutation at the known collagenase cleavage site in mouse type I collagen impairs tissue remodeling // J Cell Biol. – 1995. - №. 130(1) -P. 227–237.
  41. Iwahashi M., Muragaki Y., Ooshima A. et al. Decreased type I collagen expression in human uterine cervix during pregnancy // J Clin Endocrinol Metab.- 2003. - №. 88(5). -P. 2231–2235.
  42. Akins M.L., Luby-Phelps K., Bank R.A. et al. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse // Biol Reprod. – 2011.- №. 84(5). -P. 1053–1062.
  43. Yoshida K., Jiang H., Kim M. et al. Quantitative evaluation of collagen crosslinks and corresponding tensile mechanical properties in mouse cervical tissue during normal pregnancy // PLoS One. – 2014. - №. 9(11). -e112391.
  44. Rauscher S., Pomès R. The liquid structure of elastin // Elife. – 2017. - Nov 9; №. 6. -pii: e26526.
  45. Konogolu Venkata Sekar S. Beh JS, Farina A, Dalla Mora A, Pifferi A, Taroni P. Broadband diffuse optical characterization of elastin for biomedical applications // Biophys Chem. -2017. -Oct; №. 229. -P. 130-134.
  46. Onisto M., Garbisa S., Spina M., Lorenzo Gotte (1926-1991): A Pioneer of Elastin // Eur J Histochem.- 2016. -Aug 10. -№. 60(3) -P. 2713.
  47. Mithieux S.M., Weiss A.S. Elastin // Adv Protein Chem. - 2005. - №. 70. -P. 437-61.
  48. Reichheld S.E., Muiznieks L.D., Stahl R. et al. Conformational transitions of the cross-linking domains of elastin during self-assembly // J Biol Chem. -2014. -Apr 4; №. 289(14). -P. 10057-68.
  49. Muiznieks L.D., Weiss A.S., Keeley F.W. Structural disorder and dynamics of elastin // Biochemistry and Cell Biology. - 2010 - №.88 (2) -P. 239–50.
  50. Keeley F.W., Bellingham C.M., Woodhouse K.A. "Elastin as a self-organizing biomaterial: use of recombinantly expressed human elastin polypeptides as a model for investigations of structure and self-assembly of elastin". Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B // Biological Sciences. – 2002. -№. 357 (1418). – P. 185–9.
  51. Tzaphlidou M. The role of collagen and elastin in aged skin: an image processing approach // Micron. - 2004. - №.35 (3). – P.173–7.
  52. Kielty C.M., Sherratt M.J., Shuttleworth C.A. Elastic fibres // Journal of Cell Science. - 2002. - №.115 (Pt 14). – P. 2817–28.
  53. Nallasamy S., Yoshida K., Akins M. et al. Steroid Hormones Are Key Modulators of Tissue Mechanical Function via Regulation of Collagen and Elastic Fibers // Endocrinology. -2017. - Apr 1; №. 158(4). -P. 950–962.
  54. Leppert P., Keller S., Cerreta J. et al. Conclusive evidence for the presence of elastin in human and monkey cervix // AJOG. – 1982. - Volume 142, Issue 2. - P. 179–182.
  55. Leppert P.C., Keller S., Cerreta J. et al. The content of elastin in the uterine cervix // Arch Biochem Biophys. -1983. - Apr 1; №. 222(1). -P. 53-8.
  56. Liao D., Hee L., Sandager P. et al. Identification of biomechanical properties in vivo in human uterine cervix // J Mech Behav Biomed Mater. -2014. - Nov; №. 39. -P. 27-37.
  57. Ludmir J., Sehdev H.M. Anatomy and physiology of the uterine cervix // Clin Obstet Gynecol. – 2000. - Sep; №. 43(3). -P. 433-9.
  58. Rosenbloom J., Abrams W.R., Mecham R. Extracellular matrix 4: the elastic fiber // Faseb J. – 1993. - №. 7. -P. 1208–18.
  59. Leppert P.C., Cerreta J.M., Mandl I. Orientation of elastic fibers in the human cervix // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 1986. - №.155. -P. 219–24.
  60. Koenders M.M., Yang L., Wismans R.G. et al. Microscale mechanical properties of single elastic fibers: the role of fibrillin-microfibrils // Biomaterials. -2009. - №.30. -P. 2425–32.
  61. Rotten D., Gavignet C., Colin M.C., Robert A.M., Godeau G. Evolution of the elastic fiber network of the human uterine cervix before, during and after pregnancy. A quantitative evaluation by automated image analysis // Clin Physiol Biochem. – 1988. - №. 6(5). – P. 285-92.
  62. Leppert P.C., Yu S.Y. Three-dimensional structures of uterine elastic fibers: scanning electron microscopic studies // Connect Tissue Res. - 1991. - №.27(1) -P. 15-31.
  63. Granstrom L., Ekman G., Ulmsten U. et al. Changes in the connective tissue of corpus and cervix uteri during ripening and labour in term pregnancy // Br J Obstet Gynaecol. - 1989. - №. 96. -P. 1198–1202.
  64. Bereza T., Tomaszewski K.A., Balajewicz-Nowak M. et al. The vascular architecture of the supravaginal and

- vaginal parts of the human uterine cervix: a study using corrosion casting and scanning electron microscopy // *J. Anat.* – 2012. – Oct; 221(4). –P. 352–357.
- 65 Schwalm H., Dubrausky V. The structure of the musculature of the human uterus—muscles and connective tissue// *Am J Obstet Gynecol.* – 1966. – № 94(3). –P. 391–404.
- 66 Rorie D.K., Newton M. Histologic and chemical studies of the smooth muscle in the human cervix and uterus// *Am J Obstet Gynecol.* - 1967.- №.99(4). -P. 466–469.
- 67 Schlembach D., Mackay L., Shi L. et al. Cervical ripening and insufficiency: from biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2009. – №.144 (Suppl 1). -P. S70–6.
- 68 Hughesdon P.E. The fibromuscular structure of the cervix and its changes during pregnancy and labour // *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 1952. – №.59. – P. 763-776.
69. Rorie D.K., Newton M. Histologic and chemical studies of the smooth muscle in the human cervix and uterus // *Am. J. Obstet. Gynecol.*- 1967. -№. 99. -P. 466–469.
70. Owens G.K., Kumar M.S., Wamhoff B.R. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease// *Physiol Rev.* – 2004. – Jul; №. 84(3). -P. 767–801.
71. Shynlova O., Dorogin A., Lye S.J. Stretch-induced uterine myocyte differentiation during rat pregnancy: involvement of caspase activation// *Biol Reprod.* – 2010. – Jun; №. 82(6). -P. 1248–55.
72. Shynlova O., Williams S.J, Draper H. et al. Uterine stretch regulates temporal and spatial expression of fibronectin protein and its alpha 5 integrin receptor in myometrium of unilaterally pregnant rats// *Biol Reprod.* – 2007. – Nov; №. 77(5). -P. 880–8.
73. Nguyen T.T., Shynlova O., Lye S.J. Matrix Metalloproteinase Expression in the Rat Myometrium During Pregnancy, Term Labor, and Postpartum// *Biol Reprod.*- 2016. – Jul; №. 95(1). -P. 24.