

УДК 618.39-037-084-07-085

DOI <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-1-11>

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПОЛОГОВОГО ПРОЦЕСУ

Виноградова-Аник Олена Олександрівна,

кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри фізіології,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

ORCID: 0000-0001-9281-6821

Шуляк Валентин Дмитрович,

Лікар акушер-гінеколог

КНП «КМПБ №6»

Статистика передчасного народження дітей відрізняється в різних країнах і в різні періоди часу, проте це залишається серйозною медичною проблемою. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 10% вагітностей завершуються передчасним народженням у всьому світі. Це означає, що більше 1 з 10 дітей народжується передчасно. Передчасним народженням вважається те, яке відбувається до 37-го тижня вагітності. Проте є і більш ранні випадки, коли дитина народжується з недорозвиненістю органів та систем. На передчасні пологи припадає більшість неонатальної захворюваності та смертності в розвинених країнах. У статті досліджується фізіологічні механізми впливу широковідомих гуморальних факторів пологів таких як окситоцин, простагландини, естрогени, прогестерон, релаксин, кортикотропін-релізінг гормон та ендотеліальні фактори як оксид азоту і ендотелін. Окрім того розглядається участь менш досліджених факторів регулюючих пологову діяльність таких як 15-гідроксипростагландин дегідрогеназа, хоріонічний гонадотропін людини, активний білок сурфактанта, активатор тромбоцитів плода, каспази. Проаналізовані фактори розширюють розуміння багатокomпонентності індукторів пологової діяльності та складності гуморальної взаємодії між плодом та організмом породіллі. Описані у статті процеси гуморальної регуляції періодів пологової діяльності можуть потенційно використовуватися для протидії передчасним пологам.

Ключові слова: гуморальна регуляція, гуморальні фактори, механізми пологів.

Vynogradova-Anyk Olena, Shulyak Valentyn. Modern ideas about the physiological mechanisms of humoral regulation of the labor process

Statistics on premature births vary from country to country and over time, but it remains a serious health problem. According to the World Health Organization, about 10% of pregnancies end in premature birth worldwide. This means that more than 1 in 10 babies are born prematurely. Premature birth is considered to occur before the 37th week of pregnancy. However, there are earlier cases when a child is born with underdeveloped organs and systems. Preterm birth accounts for most of the neonatal morbidity and mortality in developed countries. The article examines the physiological mechanisms of influence of widely known humoral factors of labor such as oxytocin, prostaglandins, estrogens, progesterone, relaxin, corticotropin-releasing hormone, and endothelial factors such as nitric oxide and endothelin. In addition, the participation of less studied factors regulating labor, such as 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, human chorionic gonadotropin, active surfactant protein, fetal platelet activator, caspases, is considered. The analyzed factors expand the understanding of the multicomponent nature of labor inducers and the complexity of the humoral interaction between the fetus and the woman in labor. The processes of humoral regulation of periods of labor described in the article can potentially be used to counteract premature birth.

Key words: humoral regulation, humoral factors, mechanisms of labor.

Постановка проблеми. Пологи – складний фізіологічний процес вигнання плоду із порожнини матки, після досягнення ним гестаційного строку понад 22 тижні, або маси понад 500 г, що виникає, триває і завершується внаслідок взаємодії нервової, гуморальної та фетоплацентарної систем. Відомо, що першочергове значення у пологовій діяльності належить гуморальним факторам. Однак, станом на сьогодні, точних механізмів, що забезпечують настання пологової активності не встановлено.

Аналіз актуальних досліджень. Механізми гуморальної регуляції усіх фаз пологів у роботах Агравал [1], Феталверо [20], Кятханахаллі [37], Мюллер [49]. Вплив плода на індукцію пологової діяльності у дослідженнях Асгарі [6], Кондон [15], Гао [24]. Фізіологічні фактори, що можуть впливати на передчасні пологи зазначені досліджували Конопка [35], Коутрас [36], МакДоналд [44].

Мета статті полягає у вивченні сучасних поглядів та досліджень фізіологічних механізмів гуморальної регуляції пологів.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети дослідження були використані загальнонаукові теоретичні та емпіричні методи, а саме: бібліосемантичний метод – аналіз науково-методичної, з проблеми дослідження; метод системного аналізу для порівняння та узагальнення отриманих результатів.

Результати дослідження. Із погляду клінічного акушерства, виділяють три періоди пологів: 1. Розкриття шийки матки; 2. Вигнання плоду; 3. Народження посліду. Кожен із цих періодів супроводжується ритмічним скороченням міометрію матки – переймами, інтенсивність, частота і тривалість яких збільшується з кожним наступним скороченням за законом зворотнього позитивного зв'язку. Але скоротлива активність матки не є лінійним процесом, її інтенсивність підсилюється постійно, але не рівномірно. Зважаючи на це, фундаментальне акушерство виділяє 4 фази скорочення міометрію [6]:

1 фаза – спокою; 2 фаза – активації; 3 фаза – стимуляції; 4 фаза – інволюції.

Далі буде розглянуто активність і механізмів дії основних гормонів та біологічно активних речовин по кожній фазі окремо.

Фаза 1 – фаза спокою. Фаза спокою триває весь час вагітності і необхідна для забезпечення резистентності міометрію до дії різних чинників. У разі порушення механізмів, що забезпечують “спокій” міометрію, нормальне виношування вагітності не було б можливим.

Одним із найбільш важливих механізмів є прогестероновий блок. Рівень прогестерону на протязі всієї вагітності зростає, досягаючи значень, що у 10 – 20 разів перевищують його рівень поза вагітністю, і лише незадовго до пологів зменшується [29]. Основна кількість прогестерону утворюється в плаценті із холестеролу матері, але до досягнення плацентою функціональної зрілості, на ранніх строках гестації, прогестерон синтезується жовтим тілом. Доведено, що після видалення жовтого тіла, на малому терміні гестації, вагітність переривається, але в разі екзогенного введення прогестерону, до функціональної зрілості плаценти, вагітність пролонгується [6]. На пізніх строках вагітності, більша частина прогестерону, що продукується плацентою, потрапляє в кровообіг матері, в фето-плацентарний кровообіг потрапляє 20-25% [11]. Прогестерон пригнічує синтез фосфоліпази в клітинах ендометрію, що в свою чергу пригнічує утворення простагландинів в матці, а також впливає на гіпоталамо-гіпофізарну систему, пригнічуючи синтез окситоцину [69]. Прогестерон викликає гіперполяризацію

ендометрію, що напряму пригнічує скоротливу активність матки і забезпечує пролонгування вагітності [49]. Також, варто додати, що прогестерон є основним гормоном який інгібує опосередковану через Т-лімфоцити реакцію відторгнення плоду [5].

Простациклін (ПГІ2) – сильнодіючим вазодилататором, інгібітором агрегації тромбоцитів і інгібітором скоротливості матки; таким чином, його комбіновані ефекти сприяють профілактиці материнської гіпертензії, запобігання агрегації тромбоцитів і збільшення матково-плацентарного кровообіг. Дефіцит його виробництва під час вагітності може призвести до клінічних проявів преєклампсії [41]. Відомо, що різні тканини вагітних виробляють простациклін, наприклад, плацента; пупкові, плацентарні і маткові судини; артеріальна протока; амніон, хоріон і децидуальна оболонка; і міометрій [72, 20].

Впливаючи на специфічні рецептори міометрію, він призводить до підвищення рівня цАМФ, що інгібує його скорочення [53]. Для періоду вагітності описано двофазну дію простацикліну. Так вважається, що із збільшенням строку вагітності і до початку пологів в міометрії концентрація ПГІ2 зростає [48] і існують дані, де показано, що активація рецептора ПГІ2 (IP) підсилює експресію декількох скоротливих білків і білка щільних контактів, конексину 43, шляхом передачі сигналів цАМФ / РКА у тканини міометрію людини [19]. Такі результати можуть підтвердити наявність нетипової здатності простацикліну під час пологів, дія якого призводить до констрикторного ефекту [64].

Релаксин – статевий гормон із групи інсуліно-подібних факторів росту, що синтезується жовтим тілом і плацентою, здійснює паракринний ефект на тканини матки [13]. Його рівень в плазмі є найбільшим в період 8–12 тижнів гестації [6]. Потім, його рівень поступово зменшується, але повністю не зникає. Механізм дії релаксину на міометрій подібний до такого у простацикліну. Діючи на специфічні рецептори, релаксин призводить до підвищення рівня цАМФ. За умов *in vitro* показано, що релаксин блокує дію окситоцину через механізм із залученням G-білка [57]. Релаксин посилює експресію матриксних металопротеаз – група цинк-залежних ендопептидаз, що беруть участь в активації і деактивації хемокінів і цитокінів [71].

15-гідроксипростагландин дегідрогеназа (15-PGDH) – фермент, який каталізує перехід простагландинів у неактивну форму, що значно зменшує їх активність. Під час вагітності 15-PGDH

експресується у шийці матки і метаболізує цикло-оксигеназа-2 (ЦОГ-2) опосередковане підвищення активного простагландину E₂(PGE₂) до неактивного 15-кето PGE₂. Тим самим 15-PGDH діє паракринно на тканини матки, зменшуючи в ній кількість активних медіаторів запалення. Наприкінці вагітності експресія гену 15-PGDH знижується, що призводить до підвищення рівня PGE₂ і зумовлює дозрівання шийки матки та початок пологової діяльності. Нещодавно, у досліджах з використанням стромальних клітин шийки матки було доведено вплив PGE₂ на власний інактивуєчий фермент 15-PGDH за рахунок пригнічення клітинно-специфічного фактора транскрипції MiTF-CX через активацію рецепторів EP₂, що високо експресуються у стромальних клітинах шийки матки [33].

Значення монооксиду азоту (NO) для вагітних та його зміни під час вагітності досить не має одностайної думки. Основний механізм дії оксиду азоту полягає в підвищенні рівня цГМФ [57]. Відомо, що з наростанням терміну вагітності концентрація оксиду азоту у сировотці крові наростає [54] та ще й має циркадні ритми упродовж доби.

При вагітності у людини система L-аргінін-оксид азоту була виявлена в міометрії, плаценті і плодових оболонках. Оксид азоту, отриманий з цих тканини можуть регулювати скорочення міометрія. Однак, через короткий період напіврозпаду, в кілька секунд, і його реакційну здатність, здається ймовірним, оксид азоту, що здатен впливати на скоротність міометрію має продукуватись безпосередньо у міометрії або тканин близьких до нього. Виявлено зростання синтезу NO в міометрії під впливом естрогенів і доведено залежність цього процесу від наявності йонів кальцію. Відомо, що під впливом йонів кальцію стимулюється інгредієнтна форма NO-синтетази.

З'ясовано, що внаслідок будь-яких запальних процесів зниження синтезу NO в матці спричиняє формування синдрому загрози переривання вагітності, у першу чергу, у зв'язку з підвищенням скоротливої активності міометрію.

Наприкінці вагітності та під час пологів не виявлено значного падіння активності NO-синтетази [56].

Однак, такий ефект, можливо спостерігається, оскільки на початку пологів оксид азоту справляє токолітичний ефект, знижуючи скоротливу активність міометрію на початку пологової діяльності [69]. Відомо, що при передчасних пологах підвищується рівень індуцибельної NO-синтази у міометрії, чого не відбувається при своєчасних пологах [12].

Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) – гормон, що продукується клітинами хоріону з моменту імплантації зиготи у міометрій. Його синтез зростає до 8-10 тижня вагітності. Хоріонічний гонадотропін активує аденілатциклазу через систему пов'язану з рецептором плазматичної мембрани Gas [17]. Це призводить до пригнічення скорочення міометрію. Таким чином високий рівень ХГЛ у плазмі крові необхідний для нормального протікання вагітності.

Кортикотропін-релізінг-гормон (КРГ) або кортиколіберин – один із представників релізінг гормонів гіпоталамуса. Під час вагітності, кортиколіберин, окрім гіпоталамуса, також синтезується трофобластами плаценти і хоріона, амніотичними і децидуальними клітинами [75]. За рахунок того, що КРГ-протеїн зв'язує кортиколіберин, його дія на міометрій мінімальна. Але незадовго до пологів рівень КРГ-протеїну плазми доволі різко зменшується, кортиколіберин зв'язується з рецепторами в міометрії. За механізмом дії, кортиколіберин збільшує рівень цАМФ, що призводить до міорелаксації [27]. Але вважають, що в міометрії змінюється ізоформа рецепторів до кортиколіберину або фенотип зв'язуючого пептиду, а це, у свою чергу, через стимуляцію фосфоліпази може збільшувати рівень внутрішньоклітинного кальцію і провокувати скоротливу діяльність міометрію [21].

Паратгормон-пов'язаний протеїн (PTHrP) – вазодилітатор, входить до сімейства паратгормону, яке складається із групи структурно схожих біологічно активних факторів, що беруть участь в регуляції кальцієвого гомеостазу, його концентрація під час вагітності може суттєво зростати, що може свідчити про значення цієї речовини для підтримання кальцієвого гомеостазу у вагітних [10]. Цей пептид може синтезуватись у різних нормальних або малігнізованих тканинах, у багатьох тканинах працює як паракринний, інтракринний або аутокринний фактор, а не як класичний гормон дистантної дії [38]. Основний механізм підтримання міометрію у спокої під час вагітності забезпечується прогестероном, який пригнічує експресію пов'язаних із родами генів, таких як коннексин 43 (Cx43) та рецептори окситоцину (OTR). Однак, (PTHrP), є релаксантом гладеньких м'язів, який пригнічує скорочення міометрію, тобто, діє в синергії з прогестероном для підтримання у спокою міометрій на пізніх строках вагітності. Так було досліджено, що PTHrP затримує швидке збільшення експресії Cx43 і OTR, а таким чином, він може бути вагомим фактором у підтримці стану спокою міометрію, у період, коли

концентрація прогестерону в кровотоці матері знижується. Однак РТНгР не сприяє збільшенню експресії генів *Cx43* і *OTR* під час пологів, що дозволяє зробити припущення, що ефекти РТНгР на міометрій припиняються з початком пологів [6, 47]. Вплив на пологову активність у людини ще вивчається.

З'являється все більше доказів того, що існує ще один механізм активації родової діяльності і переходу до м'язових скорочень зі стану спокою, у цьому механізмі задіяна каспаза-3 і, вірогідно, каспаза-7 [37]. Каспази (цистеїн-аспарагінової протеази) представляють собою сімейство протеазних ферментів, що відіграють важливу роль в запрограмованій загибелі клітин. Хоча активація каспази-3 зазвичай пов'язана з початком апоптозу, останні дослідження ідентифікували каспазу-3 як негативний регулятор скоротливості міоцитів в серцевих, скелетних і гладких м'язах, не приводячи до загибелі клітин. Активність каспази-3 в міоцитах пов'язана з деградацією скоротливого апарату цитоплазми, завдяки раніше невідомій протеолітичній активності до білка щільних контактів (нексусів) альфа 1. Існують дані, що пригнічення функції рецептора маточного прогестерону (ПРГ) за допомогою активації шляху NF-каппа В (NF-κB) також відіграє одну з вирішальних ролей на початку пологів. Активація маточного NF-κB пригнічує дію маткових прогестеронових рецепторів, що призводить до втрати дії прогестерону, який підтримував спокій матки, що і призводить до початку скорочення матки. Однак, після NF-κB опосередкованого, видалення каспази-3, та видалення каспази-7 міоцити, що знаходились у стані спокою, піддаються відновленню цитоплазми (відбувається відновлення функцій ЕПР, що накопичує кальцій в м'язових клітинах), що і призводить до відновленню їх скоротливої здатності. Активація маточного NF-κB і припинення дії прогестерону знижує рівні каспази 3 і 7 в міометрії, дозволяючи відновити скоротливий апарат міоцитів, посилити скоротливість міометрії і запустити початок пологів.

Фаза 2 – активація. Ця фаза починається за декілька тижнів до пологів і поступово переходить у наступну. Під час неї поступово змінюється баланс факторів, які регулюють пологовий акт. Значно підсилюється синтез речовин, що стимулюють активність міометрії. Варто зазначити, що це відбувається не одночасно для різних біологічно активних речовин, з певними індивідуальними особливостями, тож чітких меж цих фаз не існує.

Естрогени – сімейство жіночих статевих гормонів (естрадіол, естрон, естріол), що синте-

зуються, під час вагітності, переважним чином плацентою. Естріол є основним естрогеном вагітності, і хоча його активність у порівнянні з естрадіолом невелика, за рахунок синтезу в дуже великій кількості, його активність домінує над іншими естрогенами [21]. Рівень естрогену поступово збільшується по мірі прогресування вагітності і значно перевищує рівень поза вагітністю. Але внаслідок домінування прогестерону (прогестеронового “блоку”), рівень якого значно перевищує рівень естрогену, та інших біологічно активних речовин, що описані вище, естроген не має вираженого впливу на скоротливу активність міометрії. На пізніх строках гестації, рівень даного гормону переважає над прогестероном, і тим самим збільшує кількість активних калієвих каналів L-типу і рецепторів окситоцину, а також регулює нексуси гладеньких міоцитів, що посилює вплив окситоцину на міометрій [6]. Естрогени мають вплив на нейрогіпофіз, збільшуючи синтез окситоцину [2]. Вони стимулюють активність фосфоліпаз, що призводить до виділення арахідонової кислоти, яка є обов'язковим попередником простагландинів [7]. Також підвищення рівня естрогенів призводить до активації синтезу білків, актоміозину, сприяє накопиченню глікогену, підвищує АТФ-азну активність активності актоміозину, що складає основу скоротливої функції міометрії [65].

Функціональна деактивація прогестерону. Як описувалося вище, рівень прогестерону під час вагітності в десятки разів перевищує такий поза вагітністю. І хоча, перед пологами його рівень зменшується, все ж він залишається високим і функціонально значимим. Рецептори прогестерону належать до сімейства ядерних ліганд-активуючих рецепторів і є факторами транскрипції. Існує дві ізоформи рецепторів прогестерону – А (ПРГ-А) і В (ПРГ-В). По структурі вони відрізняються тим що ПРГ-В має N-термінальний фрагмент, що складається із 164 амінокислот, якого немає у ПРГ-А [16,58]. У досліджах *in vitro* було встановлено механізм, за допомогою якого дія прогестерону деактивується у зв'язку з початком пологової діяльності, навіть, при наявності підвищених рівнів циркулюючого прогестерону [50]. Є припущення, що PRB домінує протягом всієї вагітності та забезпечує спокій міометрії, тоді як під час пологів збільшується співвідношення ПРГ-А: ПРГ-В, що призводить до функціонального пригнічення PRB і початку пологової активності [46]. Суттєву роль в початку термінової або передчасної пологової діяльності відіграє білок щільних контактів – конексин 43 (*Cx43*)

через механізм міжклітинної взаємодії та генерації синхронних скорочень біометрію [68]. Під час вагітності дія прогестерону забезпечує репресію транскрипції *Cx43* в міометрії за рахунок утворення гомодимерного комплексу ПРГ-В UN/JUN, тоді як підвищена експресія білка FOS сприяє зв'язуванню ПРГ-А з промотором *Cx43*. Під час пологів PRA знаходиться в нелігованому стані, навіть при збільшеному рівні циркулюючого прогестерону, і в цьому стані рецептор виступає не як репресор, а як активатор транскрипції *Cx43*. Наведені докази, що втрата зв'язку прогестерону з ПРГ-А зумовлена зниженням внутрішньоклітинного рівня прогестерону в міометрії внаслідок підвищеної експресії ферменту 20α -гідроксистероїдгідрогенази (20α -HSD) [50].

Сигнали плоду (SPA – активний білок сурфактанту, ФАТ – активатор тромбоцитів плода, КРГ – кортикотропний релізінг гормон) – термінові пологи розпочинаються коли плід набуває фізіологічної зрілості і здатен адаптуватися до позаутробного існування. Є доведені факти впливу таких сигналів на перебіг вагітності і пологів у багатьох видів, але на сьогодні немає точних даних, які могли б підтвердити, що у людей діють ті ж самі механізми. За однією з основних теорій початку пологової діяльності, сигнал для початку пологів надходить від саме від зрілого плоду [6, 15, 24].

Одним із основних механізмів адаптації є можливість до самостійного дихання атмосферним повітрям, що можливо лише за наявності сурфактанту в легенях. Саме тому одним із таких сигналів є поверхнево-активний білок сурфактанту А (SP-A), коллектин, що продукується в легенях і інших тканинах плода. У дослідженнях на мишах було доведено, що зі збільшенням концентрації SPA в амніотичній рідині, макрофаги мігрують в тканини матки, де внаслідок збільшення концентрації $IL-1\beta$ активується NF- κ B, що призводить до пологів. Внутрішньоамніотичне введення SPA призводило до передчасних пологів у мишей протягом 6–24 годин, а введення антитіл до SPA, навпаки, затримувало пологову діяльність на понад 24 години [15].

Виявлено, що білки-коактиватори стероїдних рецепторів 1 і 2 (SRC-1 і SRC-2) активують гени в легенях плоду майже у термін пологової діяльності, що призводить до збільшення виробництва компонентів сурфактанту, сурфактантного білка А. І фактор активації тромбоцитів (PAF), і SP-A, і PAF потім секретуються легенями плода в навколоплідні води, що призводить до запальної реакції в матці матері, яка ініціює пологи [23].

Однак, інші дослідження на мишах показали потужний пригнічувальний ефект передчасних пологів мишей. У дослідженні на людях середня концентрація SP-A в амніотичній рідині була значно вище у жінок на прикінці третього триместру, ніж у жінок у другому триместрі [67]. А також, зазначено про потужний протипологовий ефект SP-A, коли він був введений в матку одночасно з бактеріальною інфекцією. Ці результати припускають, що екзогенний SP-A може потенційно використовуватися для протидії викликаним інфекцією пологів, обертаючи назад його прозапальні наслідки [1].

Фактор активації тромбоцитів (ФАТ) – ліпідний медіатор, що продукується різними типами клітин у ссавців і бере участь у запальних процесах збільшуючи проникність судин. ФАТ діє через специфічні рецептори ФАТ-R, які були знайдені в жіночому репродуктивному тракті. Також ФАТ бере участь в процесах овуляції, імплантації, підтримання вагітності і пологів [66]. Легені плоду здатні продукувати ФАТ і не менш важливим є його участь в утворенні сурфактанту [3]. У проведених дослідках було виявлено, що концентрація ФАТ в навколоплідних водах у жінок під час термінових пологів у 7,5 разів вище, ніж така поза пологами і у 20 разів вище, ніж у жінок з передчасними пологами із середнім гестаційним віком 32 тижня [28]. ФАТ може стимулювати місцеве виробництво цитокінів, які можуть викликати міграцію лейкоцитів і прискорювати коллагеноліз в шийці матки, тим самим сприяючи дозріванню шийки матки під час пологів [70].

Окрім того у експериментальній моделі на мишах було доведено, що toll-подібний рецептор-4 (TLR-4) грає роль в передчасних пологах, викликаних ФАТ. Імуногістохімічні дослідження демонструють присутність рецептора фактора активації тромбоцитів як в залозах ендометрія, так і в гладеньких м'язах матки. Молекулярні дослідження демонструють диференціальну експресію рецептора фактора активації тромбоцитів і TLR-4 в тканинах матки і шийки матки протягом всієї вагітності. Вірогідно, що ФАТ індукує експресію TLR-4 [63].

Як було вказано вище, КРГ під час вагітності знаходиться в зв'язаному стані із КРГ-протеїном плазми, але наприкінці вагітності кількість вільного CRH різко збільшується, а також встановлена чітка кореляція між рівнем КРГ і естрадіола у приматів, що дає змогу говорити про його роль “плацентарного годинника” [26]. КРГ призводить до збільшення концентрації кортизолу в плазмі крові. У матері кортизол пригнічує секрецію

КРГі, як наслідок, адренкортикотропного гормону, що створює негативний зворотний зв'язок. Але, на відміну від цього, кортизон стимулює синтез КРГ в децидуальній оболонці, трофобласті та у плода, що в свою чергу, активує гіпоталамо-гіпофізарну систему матері, створюючи позитивний зворотний зв'язок. За умови нормальної вагітності, такий механізм призводить до підвищеної концентрації кортизолу приблизно з середини вагітності [43]. Активація гіпоталамо-гіпофізарної системи плоду веде до збільшення синтезу попередника естрогену – дегідроепіандростерон сульфату (DHEAS) із наднирників плоду. Це пов'язано з тим, що плацента не є повноцінним стероїдним органом, і синтез естрогенів потребує їх стероїдного попередника синтезу – С19 [51]. У печінці плоду дегідроепіандростерон сульфату перетворюється в 16-гідрокси дегідроепіандростерон, після чого, у плаценті метаболізується в естрадіол, естрон і естріол. Синтез кортизолу приймає важливу участь у адаптації плоду до позаутробного життя, шляхом стимулювання функціонального дозрівання легень, а також стимулює експресію ряду плацентарних генів, таких як КРГ, окситоцин і ПГЕ2 в свою чергу також збільшує синтез простагландинів амніонними, хоріонічними та децидуальними клітинами [30]. Синтез простагландинів, як наслідок, стимулює пологову діяльність [25]. КРГ також має прямий вплив на скоротливу здатність міометрію [21, 32]. Рівень КРГ, а відповідно і кортизолу за описаним вище механізмом, досягають свого піку під час пологів, і різко зменшуються у післяпологовий період, і відповідають фізіологічній нормі [22].

Гіалурунова кислота – глікозаміноглікан, що є одним із основних компонентів позаклітинного матриксу. Розширення і згладжування шийки матки є не тільки результатом скорочень матки, але також залежать від процесів дозрівання в шийці матки. Гіалурунова кислота зростає під час вагітності, помітно зростає після початку пологів і швидко зменшується після народження дитини. Підвищення рівня гіалурунової кислоти пов'язане зі збільшенням вмісту води в тканинах. Дозрівання шийки матки під час пологів характеризується змінами шийки матки з розм'якшенням тканини та підвищенням вмістом води. Ін'єкція гіалуронідази в шийку матки передбачалася для збільшення дозрівання шийки матки [45]

У досліджах на мишах доведено кореляцію зі збільшенням транскрипції гіалуронсинтази 2, яка також пов'язана з пригніченням дії прогестерону [62]. Простагландин Е2 (ПГЕ2) і F2 α (ПГФ2 α) є двома найбільш відомими протаноїдів при поло-

гах. Вони синтезуються у плаценті та плодових оболонках і їх рівні збільшуються у матці під час пологів [60]. Вони беруть участь в дозріванні шийки матки, розрив мембран, скорочення міометрія і запаленні гестаційних тканин. Оскільки існує безліч підтипів рецепторів для ПГЕ2 і ПГФ2 α в поєднанні з різними сигнальними шляхами, ефекти ПГЕ2 і ПГФ2 α в значній мірі залежать від просторової і тимчасової експресії цих рецепторів у внутрішньоматкових тканинах. Схоже, що ПГЕ2 і ПГФ2 α грають різні ролі в пологах. ПГЕ2 може викликати різні ефекти у залежності від дії на певний рецептор (EP1, EP2, EP3, EP4) і їх співвідношення. Активація EP2 і EP4 призводить до збільшення цАМФ і міорелаксації, а EP1 і EP3 до збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію, що призводить до скорочень міометрію [31]. ПГЕ2, ймовірно, більш важливий для початку пологів, тоді як PGF2 α може грати більш важливу роль у виконанні пологів, що може бути пов'язано з різними ефектами ПГЕ2 і ПГФ2 α в тканинах гестації. ПГЕ2 більш потужний, ніж PGF2 α , в індукції дозрівання шийки матки [18]. Що стосується скорочення міометрія, ПГЕ2 виробляє двофазний ефект з початковим скороченням і наступним розслабленням, в той час як PGF2 α послідовно стимулює скорочення міометрія. У плодових оболонках і ПГЕ2, і ПГФ2 α , мабуть, беруть участь в процесі розриву мембрани. Крім того, ПГЕ2 і ПГФ2 α також можуть брати участь в запальному процесі внутрішньоутробних тканин під час пологів, стимулюючи не тільки приплив нейтрофілів і продукцію цитокінів, але також експресію циклооксигенази-2, тим самим посилюючи їх власне виробництво [42]. Кількість простагландинів збільшується зі збільшенням естроген/прогестеронового співвідношення [59]. Механізм дії ПГФ2 α полягає у його взаємодії з рецептором FРі направлено на активацію фосфоліпази С. ПГФ2 α синтезується децидуальною оболонкою матері і стимулює рецептори окситоцину та нексуси, викликаючи пологову діяльність [18]. Також, ПГФ2 α стимулює синтез окситоцину задньою долею гіпофізу [34].

Релаксин, діючи на рецептори RXFP1, підвищує гідратацію тканин шийки матки, бере участь у її ремоделюванні, а також збільшує концентрацію цервікальної гіалурунової кислоти, хоча точні механізми на даний час не встановлені [61]. Як було вказано вище, релаксин підвищує синтез матриксних металопротеаз, які здатні активувати цитокіни, а також беруть участь в деградації колагену цервікального каналу [35]. Релаксин відіграє роль у скороченні та рості матки, здатний пригнічувати

скоротливість міометрія у морських свинок, свиней, мишей, щурів та хом'яків. У людини цей ефект дуже незначний і не спостерігається, можливо, під дією прогестерону, який бере участь у пригніченні скоротливості міометрія і конкурує з релаксином у зв'язку з цією роллю. Релаксин бере участь у рості шийки матки у людини, що опосередковується збільшенням простромелізіну (proMMP-1, proMMP-2) та проколагенази. Ще однією функцією релаксину в репродуктивних тканинах є процес ангіогенезу, який опосередковується фактором росту судинного ендотелію, що активує клітини ендометрія людини та клітинами стромального та залозистого епітелію ендометрія, зібраними з десекреторної фази менструального циклу [4].

Фаза 3 – стимуляції. Ця фаза є прямим продовженням другої фази, і межа між ними доволі умовна. У цей час синтез і вплив біологічно активних речовин, що стимулюють пологову діяльність є максимальним. Завершується вона народженням плода.

Концентрації простагландинів під час третьої фази в амніотичній рідині різко підвищується. Є дані які вказують, що синтез простагландинів відбувається як наслідок пологової діяльності, внаслідок травмування тканин, що викликаються відкриттям шийки матки. Під час пологів плід розділяє навколоплідні води на “передні” та “задні”, які не змішуються. Дані свідчать, що при розкритті шийки матки 3-5 см, концентрація простагландинів в “задніх” водах є більшою ніж перед пологами, але значно меншою ніж в “передніх” [44].

Окситоцин – гормон, що синтезується нервовими клітинами супраоптичного, паравентрикулярного і супрахіазматичного ядер гіпоталамуса, після чого транспортується по аксонам нейрогіпофізарного пучка в задню долю гіпофіза, де накопичується і потрапляє в кров [8]. Також відомо, що окситоцин синтезується плодом і може потрапляти в материнський кровотік, однак його учать в пологах не доведена [36]. Рівень окситоцину в плазмі крові поступово зростає під час вагітності, а також на першій та другій стадії пологів із збільшенням розміру та частоти імпульсів окситоцину. Великий викид окситоцину виникає з народженням. Окситоцин в кровообігу стимулює скорочення матки, а окситоцин, що виділяється в мозку, впливає на материнську фізіологію та поведінку під час пологів. Протягом вагітності матка є відносно нечутли-

вою до дії окситоцину, незважаючи на поступове збільшення його концентрації в крові. І лише наприкінці третього триместру, коли у відповідь на збільшення концентрації естрогенів збільшується кількість рецепторів до окситоцину в клітинах міометрія, окситоцин посилює пологову діяльність. Окситоцин індукує скоротливу функцію матки шляхом різкого посилення надходження Ca^{2+} в цитозоль міометрія в результаті активації Ca^{2+} -каналів [74]. Також окситоцин стимулює вивільнення простагландинів ПГЕ2 та PGF2 α у плодових оболонках шляхом активації фосфоліпази C [52]. Під час пологів, концентрація циркулюючого окситоцину не збільшується до повного розкриття шийки матки [39].

Кортикотропний-релізинг-гормон збільшує скоротливу дію окситоцину на міометрій і підсилює його скоротливість внаслідок впливу простагландинів [55, 9]. Під дією окситоцину відбувається модифікація механізмів зв'язування, що призводить до зниження біологічної активності рецептора КРГ і утворення цАМФ. Також кортикотропін-релізинг-гормон здатен підсилювати скоротливу здатність міометрія. Ця гіпотеза відводить КРГ центральну роль в координації плавного переходу стану спокою в стан скорочення [55].

Ендотелін-1 є потужним стимулятором скорочення гладеньких м'язових волокон, за рахунок збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Встановлено, що його дія не обмежується серцево-судинною системою, ендотелін збільшує частоту скорочень міометрія [73].

Фаза 4 – інволюції. Інволюція матки відбувається одразу після пологів і обумовлена головним чином окситоцином [6]. Експериментальним шляхом було встановлено, що рівень окситоцину в плазмі крові різко підвищується одразу після пологів у порівнянні з даними отриманими за 7-15 хвилин до пологів. Пік концентрації був встановлений на 30-45 хвилині після пологів. Через 60 хвилин після пологів, рівень окситоцину відповідав такому до пологів [52].

Аналіз представлених у статті механізмів, які лежать в основі гормональних ефектів під час пологів, може допомогти в розробці терапевтичних цілей для передчасних пологів і післяпологових ускладнень. Перспективи подальших досліджень полягають у деталізованому вивченні кожного із зазначених факторів у регуляції пологової діяльності та пошуку механізмів запобігання передчасних пологів.

Список літератури:

1. Agrawal V. et al. Surfactant protein A suppresses preterm delivery induced by live *Escherichia coli* in mice† *Biology of Reproduction*. 2018. № 99, P.546–555.
2. Alvarez H., Caldeyro-Barcia R. The normal and abnormal contractile waves of the uterus during labour. *Gynaecologia*. 1954. 138(2). P. 190–212.
3. Aki M. et al. Analysis of platelet-activating factor and its effect on the lung. *RinshoByori*. 1993. №41(2). P.160–169.
4. Aragon-Herrera A. et al. A summary about relaxin and its reproductive function. *Endocrinol Metab Int J*. 2017. №4. P.114–116.
5. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2000. №43(3). p 455–468.
6. Asgari A.H., Daghigh K.H., Farhadi R. Physiology of parturition. *International Journal of Advanced Biological and Biomedical Research*. 2013. 1(3). P. 214–221.
7. Asselin E, Goff AK, Bergeron H, Fortier MA. Influence of sex steroids on the production of prostaglandins F2 alpha and E2 and response to oxytocin in cultured epithelial and stromal cells of the bovine endometrium. *Biol Reprod*. 1996. №54(2). P.371–379.
8. Ata S.I. Elsayed, Azab E. Azab and Khawla A. Etwebi. An overview of oxytocin: chemical structure, receptors, physiological functions, measurement techniques of oxytocin, and metabolism. *J. Clinical Research and Reports*. 2022. №11(4). P.256–267.
9. Benedetto C, Petraglia F, Marozio L et al: Corticotropin-releasing hormone increases prostaglandin-F2 α activity on human myometrium in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 1994. №171. P.126–138.
10. Bertelloni S. Parathyroid hormone-related protein in healthy pregnant women. *Calcified Tissue International*. 1994. № 54, P.195–197.
11. Carney L., Quinlan J., West J. Thyroid disease in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014. №89(4). P.273–278.
12. Challis J.R.G. Characteristics of parturition. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1998. P. 484–497.
13. Challis J.R.G., Matthews S.G, Gibb W., et al. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *EndocrineRev*. 2000. 21(5). P. 514–550.
14. Chan WY, Powell AM, Hrubby VJ. Antioxytocic and antiprostaglandin-releasing effects of oxytocin antagonists in pregnant rats and pregnant human myometrial strips. *Endocrinology*. 1982. №111. P.48–54.
15. Condon J.C, et al. Surfactant protein secreted by the maturing mouse fetal lung acts as a hormone that signals the initiation of parturition. *Proc NatlAcadSci USA*. 2004; №101(14). P. 4978–4983.
16. Donnez J., Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016. №22(6). P. 665–686.
17. Eta E Ambrus G, Rao CV. Direct regulation of human myometrial contractions by human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994. 79(6). P. 1582–1586.
18. Falcone T., Little AB. Placental synthesis of steroid hormones. *Maternal-fetal endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1994. P.303–311.*
19. Fetalvero K.M. et al. Prostacyclin primes pregnant human myometrium for an enhanced contractile response in parturition. *J Clin Invest*. 2008. №118. P. 3966–3979.
20. Fetalvero KM, Zhang P, Shyu M, Young BT, Hwa J, Young RC, Martin KA. Prostacyclin primes pregnant human myometrium for an enhanced contractile response in parturition. *J Clin Invest*. 2008. №118. P. 3966–3979.
21. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol*. 2009. №2(2). P. 76–83.
22. Frim DM, Emanuel RL, Robinson BG, et al: Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. *J Clin Invest*. 1988. №82. P.287–292.
23. Gao L. et al. Steroid receptor coactivators 1 and 2 mediate fetal-to-maternal signaling that initiates parturition. *Journal of Clinical Investigation*, 2015. №125. P.2808–2824.
24. Gao L., Rabbitt E.H., Condon J.C., et al. Steroid receptor coactivators 1 and 2 mediate fetal-to-maternal signaling that initiates parturition. *J ClinInvest*. 2015. №125(7). P.2808–2824.
25. Gibb W. The role of prostaglandins in human parturition. *Ann Med*.1998. №30. P.235–241.
26. Grammatopoulos D., Hillhouse E. W. Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour. *Lancet*. 1999. №354(9189). P.1546–1549.
27. Grammatopoulos D. Insights into mechanisms of corticotropin-releasing hormone receptor signal transduction. *Br J Pharmacol*. 2012.№166(1). P.85–97.
28. Hoffman D.R., Romero R., Johnston JM. Detection of platelet-activating factor in amniotic fluid of complicated pregnancies. *Am J ObstetGynecol*. 1990. №162(2). P.525–528.
29. Jee SB, Sawal A. Physiological changes in pregnant women due to hormonal changes. *Cureus*. 2024. №16(3). e55544 doi:10.7759/cureus.55544.
30. Jones SA, Brooks AN, Challis JR. Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989. №68. P.825–830.
31. Kandola MK., Sykes L., Lee YS., et al. EP2 receptor activates dual G protein signaling pathways that mediate contrasting proinflammatory and relaxatory responses in term pregnant human myometrium. *Endocrinology*. 2014. №155(2). P.605–617.

32. Karteris E., Grammatopoulos D.K., Randeve H.S., Hillhouse E.W. The role of corticotropin-releasing hormone receptors in placenta and fetal membranes during human pregnancy. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2001. V. 72. P. 287–296.
33. Kishore A., Owens D., Word R.A. Prostaglandin E2 regulate its own inactivating enzyme, 15-PGDH, by EP2 receptor-mediated cervical cell-specific mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016. № 99(3). P.1006–1018.
34. Klausch B, Kyank H. Prostaglandine in Gynäkologie und Geburtshilfe [Prostaglandins in gynecology and obstetrics]. *Zentralbl Gynakol*. 1972. №94(22). P.705–719.
35. Konopka JA, et al. The intracellular effect of relaxin on female anterior cruciate ligament cells. *Am J Sports Med*. 2016. №44. P.2384–2392.
36. Koutras A et al. Physiology and Pathology of Contractility of the Myometrium. *In Vivo*. 2021. №35(3). P.1401–1408.
37. Kyathanahalli C, Organ K, Moreci RS, et al. Uterine endoplasmic reticulum stress-unfolded protein response regulation of gestationally induced caspase-3 and -7-dependent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. №112(45). P.14090–14095.
38. Lai NK, Martinez D. Physiological roles of parathyroid hormone-related protein. *Acta Biomed*. 2019. №90(4). P.510–516.
39. Leake RD et al. Plasma oxytocin concentrations in men, nonpregnant women, and pregnant women before and during spontaneous labor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981. №53. P.730–743.
40. Ledingham MA, Thomson AJ, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide in parturition. *BJOG*. 2000. №107(5). P. 581–593.
41. Lewis PJ, Moncada S, O'Grady J (eds). Prostacyclin in Pregnancy. *Br Med J*. 1980. № 280. P.1581–1582.
42. Li W., Lu J, Zhang C., Wang W. PGE2 vs PGF2 α in human parturition. *Placenta*. 2021. №104. P. 208–219.
43. Lockwood CJ et al. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Perinat Med*. 1996. №24. P.243–251.
44. MacDonald PC, Casey ML. The accumulation of prostaglandins (PG) in amniotic fluid is an aftereffect of labor and not indicative of a role for PGE2 or PGF2 α in the initiation of human parturition. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993. №76. P.1332–1339.
45. Mavanagh J, Kelly A J, Thomas J. Hyaluronidase for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Molecular Human Reproduction*. 2001. №7(5). P.475–481.
46. Merlino, A. A. 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. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007. №92. P.1927–1933.
47. Mitchell J., Ting T., Wong S. Parathyroid hormone-related protein treatment of pregnant rats delays the increase in connexin 43 and oxytocin receptor expression in the myometrium. *Biology of Reproduction*. 2003. № 69. P. 556–562.
48. Miyata A. et al. Molecular cloning and expression of human prostacyclin synthase. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994. №200. P.1728–1734.
49. Mullers LS, Yousuf EI, Hamatschek C, Morrison KM, Hermanussen M, Fusch C, Rochow N. Metabolic-endocrine disruption due to preterm birth impacts growth, body composition, and neonatal outcome. *Pediatr Res*. 2022. №91(6). P.1350–1360.
50. Nadeem L., Shynlova O., Matysiak-Zablocki E., et al: Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *Nat Commun*. 2016. №7: 1-1565. P.1–9.
51. Nathanielsz PW. Comparative studies on the initiation of labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998. №78. P.127–132.
52. Nissen E et al. Elevation of oxytocin levels early post partum in women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995. № 74(7). P.530–548.
53. Omini C., Foleo G.C., Pasargiklian R. et al. Prostacyclin (PGI₂) in pregnant human uterus. *Prostaglandins*. 1979. 17. P. 113–120.
54. Owusu Darkwa, E., Djabbletey, R., Sottie, D. et al. Serum nitric oxide levels in healthy pregnant women: a case-control study in a tertiary facility in Ghana. *Maternal Health, Neonatology, and Perinatology*. 2018. № 4. P.1–5.
55. Quartero HWP, Strivatsa G., Gillham B. Role for cyclic adenosine monophosphate in the synergistic interaction between oxytocin and corticotrophin-releasing factor in isolated human gestational myometrium. *Clin Endocrinol*. 1992. №36. P.141–154.
56. Ramsay B, Sooranna SR, Johnson MR. Nitric oxide synthase activities in human myometrium and villous trophoblast throughout pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996. №87. P. 249–253.
57. Rundell K, Panchal B. Preterm Labor: Prevention and Management. *Am Fam Physician*. 2017. №95(6). P. 366–372.
58. Sartorius, C.A. et al. A third transactivation function (AF3) of human progesterone receptors located in the unique N-terminal segment of the B-isoform. *Mol. Endocrinol*. 1994. №8. P.1347–1360.
59. Siler-Khodr TM., Kang IS., Koong MK. Dose-related action of estradiol on placental prostanoid production. *Prostaglandins*. 1996. №51. P.387–401.
60. Skinner KA., Challis JR. Change in the synthesis and metabolism of prostaglandins by human fetal membranes and decidua in labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1985. №151. P.519–523.
61. Soh YM., et al. Relaxin regulate hyaluronan synthesis and aquaporin in the cervix of late pregnant mice. *Endocrinology*. 2012. №153. P.6054–6064.
62. Straach KJ., Shelton JM., Richardson JA., et al: Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology*. 2005. №15(1). P.55–69.
63. Sugano T. et al. A New Model for Inflammation-Induced Preterm Birth: The Role of Platelet-Activating Factor and Toll-Like Receptor-4. *American Journal Of Pathology*. №163. P. 2103–2111.

64. Taggart M et al. Possible dual roles for prostacyclin in human pregnancy and labor. *J Clin Invest.* 2008. №118. P.3829–3832.
65. Tesfaye A, Gudeta T, Mekonnen R. Factors associated with birth preparedness and complication readiness among pregnant women in Bench Maji Zone, Southwest Ethiopia: a community-based cross-sectional study. *Ethiop. J Health Sci.* 2019. №29(5). P.567–576.
66. The role of platelet-activating factor in the mammalian female reproductive tract. *ReprodDomest Anim.* 2008. № 43(6). P.647–655.
67. Tinnakorn C. et al. The concentration of surfactant protein-a in amniotic fluid decreases in spontaneous human parturition at term. *J matern fetal neonatal med.* 2008. №21. P.652–659.
68. Tong, D. et al. A dominant loss-of-function GJA1 (Cx43) mutant impairs parturition in the mouse. *Biol. Reprod.* 2009. №80. P.1099–1106.
69. Trifu S., Vladuti A, Popescu A. The neuroendocrinological aspects of pregnancy and postpartum depression. *Acta endocrinol (buchar).* 2019. №15(3). P. 410–415.
70. Ugano T. Effects of platelet-activating factor on cytokine production by human uterine cervical fibroblasts. *Mol Hum Reprod.* 2001. №7. P. 475–481.
71. Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007. 82(6). P.1375–1381.
72. Walsh SW. Eicosanoids and pregnancy-related hypertension. In: Hillier K (ed), Eicosanoids and Reproduction. *Lancaster.*1987.128 pp.
73. Word RA, Kamm KE, Stull JT, Casey ML. Endothelin increases cytoplasmic calcium and myosin phosphorylation in human myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1990. №162(4). P. 1103–1108.
74. Zangeneh FZ, Hantoushzadeh S. The physiological basis with uterine myometrium contractions from electro-mechanical/hormonal myofibril function to the term and preterm labor. *Heliyon.* 2023.V.9. P.1–22.
75. Zoumakis E et al. Endometrial corticotropin-releasing hormone. Its potential autocrine and paracrine actions. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1997. № 828. P. 84–94.

References:

1. Agrawal, V. et al. (2018). Surfactant protein A suppresses preterm delivery induced by live *Escherichia coli* in mice† *Biology of Reproduction.* № 99, P.546–555.
2. Alvarez, H., & Caldeyro-Barcia, R. (1954). The normal and abnormal contractile waves of the uterus during labour. *Gynaecologia.* 138(2). P. 190–212.
3. Aki, M. et al. (1993). Analysis of platelet-activating factor and its effect on the lung. *RinshoByori.* №41(2). P.160–169.
4. Aragon-Herrera, A. et al. (2017). A summary about relaxin and its reproductive function. *Endocrinol Metab Int J.* №4. P.114–116.
5. Arias, F. (2000). Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clinical obstetrics and gynecology.* №43(3). p 455–468.
6. Asgari, A. H., Daghigh, K. H., Farhadi, R. (2013). Physiology of parturition. *International Journal of Advanced Biological and Biomedical Research.* 1(3). P. 214–221.
7. Asselin, E, Goff, AK., Bergeron, H, & Fortier, MA. (1996). Influence of sex steroids on the production of prostaglandins F2 alpha and E2 and response to oxytocin in cultured epithelial and stromal cells of the bovine endometrium. *Biol Reprod.* №54(2). P.371–379.
8. Ata, S. I. Elsayed, Azab E. Azab and Khawla, A. Etwebi. (2022). An overview of oxytocin: chemical structure, receptors, physiological functions, measurement techniques of oxytocin, and metabolism. *J. Clinical Research and Reports.* №11(4). P.256–267.
9. Benedetto, C, Petraglia, F, & Marozio, L et al. (1994). Corticotropin-releasing hormone increases prostaglandin-F2a activity on human myometrium in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* №171. P.126–138.
10. Bertelloni, S. (1994). Parathyroid hormone-related protein in healthy pregnant women. *Calcified Tissue International.* № 54, P.195–197.
11. Carney, L., Quinlan, J., & West, J. (2014). Thyroid disease in pregnancy. *Am Fam Physician.* №89(4). P.273–278.
12. Challis, J.R.G. (1998). Characteristics of parturition. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* Philadelphia: W.B. Saunders Co. P. 484–497.
13. Challis, J.R.G., Matthews, S.G, & Gibb, W., et al. (2000). Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *EndocrineRev.* 21(5). P. 514–550.
14. Chan, WY., Powell, AM., & Hruby, VJ. (1982). Antioxytotic and antiprostaglandin-releasing effects of oxytocin antagonists in pregnant rats and pregnant human myometrial strips. *Endocrinology.* №111. P.48–54.
15. Condon, J.C, et al. (2004). Surfactant protein secreted by the maturing mouse fetal lung acts as a hormone that signals the initiation of parturition. *Proc NatlAcadSci USA.* №101(14). P. 4978–4983.
16. Donnez, J., & Dolmans, M-M. (2016). Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* №22(6). P. 665–686.
17. Eta, E., Ambrus, G., & Rao, CV. (1994). Direct regulation of human myometrial contractions by human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 79(6). P. 1582–1586.
18. Falcone, T., & Little, AB. (1994). Placental synthesis of steroid hormones. *Maternal-fetal endocrinology. 2nd ed.* Philadelphia: WB Saunders Co; P. 303-311.

19. Fetalvero, K. M. et al. (2008). Prostacyclin primes pregnant human myometrium for an enhanced contractile response in parturition. *J Clin Invest.* №118. P. 3966–3979.
20. Fetalvero, KM., Zhang, P., Shyu, M., Young, BT., Hwa, J., Young, RC., & Martin, KA. (2008). Prostacyclin primes pregnant human myometrium for an enhanced contractile response in parturition. *J Clin Invest.* №118. P. 3966–3979.
21. Ford, HB., & Schust, DJ. (2009). Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol.* №2(2). P. 76–83.
22. Frim, DM., Emanuel, RL., Robinson, BG., et al. (1988). Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. *J Clin Invest.* №82. P.287–292.
23. Gao, L. et al. (2015). Steroid receptor coactivators 1 and 2 mediate fetal-to-maternal signaling that initiates parturition. *Journal of Clinical Investigation*, №125. P.2808–2824.
24. Gao, L., Rabbitt, E.H., Condon, J.C., et al. (2015). Steroid receptor coactivators 1 and 2 mediate fetal-to-maternal signaling that initiates parturition. *J ClinInvest.* №125(7). P.2808–2824.
25. Gibb, W. (1998). The role of prostaglandins in human parturition. *Ann Med.* №30. P.235–241.
26. Grammatopoulos, D., & Hillhouse, E. W. (1999). Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour. *Lancet.* №354(9189). P.1546–1549.
27. Grammatopoulos, D. (2012). Insights into mechanisms of corticotropin-releasing hormone receptor signal transduction. *Br J Pharmacol.* №166(1). P.85–97.
28. Hoffman, D.R., Romero, R., & Johnston, JM. (1990). Detection of platelet-activating factor in amniotic fluid of complicated pregnancies. *Am J ObstetGynecol.* №162(2). P.525–528.
29. Jee, SB., & Sawal, A. (2024). Physiological changes in pregnant women due to hormonal changes. *Cureus.* №16(3). e55544 doi:10.7759/cureus.55544.
30. Jones, SA., Brooks, AN., & Challis, JR. (1989). Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* №68. P.825–830.
31. Kandola, MK., Sykes, L., Lee, YS., et al. (2014). EP2 receptor activates dual G protein signaling pathways that mediate contrasting proinflammatory and relaxatory responses in term pregnant human myometrium. *Endocrinology.* №155(2). P. 605–617.
32. Karteris, E., Grammatopoulos, D.K., Randeve, H.S., Hillhouse, E.W. (2001). The role of corticotropin-releasing hormone receptors in placenta and fetal membranes during human pregnancy. *Molecular Genetics and Metabolism.* V. 72. P. 287–296.
33. Kishore, A., Owens, D., Word, R.A. (2016). Prostaglandin E2 regulate its own inactivating enzyme, 15-PGDH, by EP2 receptor-mediated cervical cell-specific mechanisms. *J ClinEndocrinolMetab.* № 99(3). P.1006–1018.
34. Klausch, B, & Kyank, H. (1972). Prostaglandine in Gynäkologie und Geburtshilfe [Prostaglandins in gynecology and obstetrics]. *Zentralbl Gynakol.* №94(22). P.705–719.
35. Konopka, JA, et al. (2016). The intracellular effect of relaxin on female anterior cruciate ligament cells. *Am J SportsMed.* №44. P.2384–2392.
36. Koutras, A et al. (2021). Physiology and Pathology of Contractility of the Myometrium. *In Vivo.* №35(3). P.1401–1408.
37. Kyathanahalli, C, Organ, K, Moreci, RS., et al. (2015). Uterine endoplasmic reticulum stress-unfolded protein response regulation of gestational end this caspase-3 and -7-dependent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* №112(45). P.14090–14095.
38. Lai, NK., & Martinez, D. (2019). Physiological roles of parathyroid hormone-related protein. *Acta Biomed.* №90(4). P.510–516.
39. Leake, RD. et al. (1981). Plasma oxytocin concentrations in men, nonpregnant women, and pregnant women before and during spontaneous labor. *J Clin Endocrinol Metab.* №53. P.730–743.
40. Ledingham, MA, Thomson, AJ, Greer, IA, & Norman, JE. (2000). Nitric oxide in parturition. *BJOG.* №107(5). P. 581–593.
41. Lewis, PJ., Moncada, S., O'Grady, J. (eds). (1980). Prostacyclin in Pregnancy. *Br Med J.* № 280. P.1581–1582.
42. Li. W., Lu, J, Zhang, C., & Wang, W. (2021). PGE2 vs PGF2 α in human parturition. *Placenta.* №104. P. 208–219.
43. Lockwood, CJ et al. (1996). Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Perinat Med.* №24. P.243–251.
44. MacDonald, PC, & Casey, ML. (1993). The accumulation of prostaglandins (PG) in amniotic fluid is an aftereffect of labor and not indicative of a role for PGE2 or PGF2 alpha in the initiation of human parturition. *J Clin Endocrinol Metab.* №76. P.1332–1339.
45. Mavanagh J., Kelly A J, & Thomas J. (2001). Hyaluronidase for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Molecular Human Reproduction.* №7(5). P.475–481.
46. Merlino, A. A. et al. (2007). Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* №92. P.1927–1933.
47. Mitchell, J., Ting, T., & Wong, S. (2003). Parathyroid hormone-related protein treatment of pregnant rats delays the increase in connexin 43 and oxytocin receptor expression in the myometrium. *Biology of Reproduction.* № 69. P. 556–562.
48. Miyata, A. et al. (1994). Molecular cloning and expression of human prostacyclin synthase. *Biochem Biophys Res Commun.* №200. P.1728–1734.
49. Mullers, LS, Yousuf, EI, Hamatschek, C, Morrison, KM, Hermanussen, M, Fusch, C, & Rochow, N. (2022). Metabolic-endocrine disruption due to preterm birth impacts growth, body composition, and neonatal outcome. *Pediatr Res.* №91(6). P.1350–1360.

50. Nadeem, L., Shynlova, O., Matysiak-Zablocki, E., et al. (2016). Molecular evidence of functional progesterone withdrawal in human myometrium. *NatCommun.* №7: 1-1565. P.1–9.
51. Nathanielsz, PW. (1998). Comparative studies on the initiation of labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* №78. P.127–132.
52. Nissen, E et al. (1995). Elevation of oxytocin levels early post partum in women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* № 74(7). P.530–548.
53. Omini, C., Foleo, G.C., Pasargiklian, R. et.al. (1979). Prostacyclin (PGI₂) inpregnanthumanuterus. *Prostaglandins.* 17. P. 113–120.
54. Owusu Darkwa, E., Djagbletey, R., Sottie, D. et al. (2018). Serum nitric oxide levels in healthy pregnant women: a case-control study in a tertiary facility in Ghana. *Maternal Health, Neonatology, and Perinatology.* № 4. P.1–5.
55. Quartero, HWP, Strivatsa, G., & Gillham, B. (1992). Role for cyclic adenosine monophosphate in the synergistic interaction between oxytocin and corticotrophinreleasing factor in isolated human gestational myometrium. *Clin Endocrinol.* №36 P.141–154.
56. Ramsay, B., Sooranna, SR., Johnson, MR. (1996). Nitric oxide synthase activities in human myometrium and villous trophoblast throughout pregnancy. *Obstet Gynecol.* №87. P. 249–253.
57. Rundell, K, & Panchal, B. (2017). Preterm Labor: Prevention and Management. *Am Fam Physician.* №95(6). P. 366–372.
58. Sartorius, C.A. et al. (1994). A third transactivation function (AF3) of human progesterone receptors located in the unique N-terminal segment of the B-isoform. *Mol. Endocrinol.* №8. P.1347–1360.
59. Siler-Khodr, TM., Kang. IS., Koong, MK. (1996). Dose-related action of estradiol on placental prostanoid prediction. *Prostaglandins.* №51. P.387–401.
60. Skinner, KA., & Challis, JR. (1985). Change is the synthesis and metabolism of prostaglandins by human fetal membranes and decidua in labor. *Am J Obstet Gynecol.* №151. P.519–523.
61. Soh, YM., et al. (2012). Relaxin regulate shyaluronan synthesis and aquaporin sinthe cervix of late pregnant mice. *Endocrinology.* №153. P.6054–6064.
62. Straach, KJ., Shelton, JM., Richardson, JA., et al. (2005). Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology.* №15(1). P.55–69.
63. Sugano, T. et al. A New Model for Inflammation-Induced Preterm Birth: The Role of Platelet-Activating Factor and Toll-Like Receptor-4. *American Journal Of Pathology.* №163. P.2103–2111.
64. Taggart, M. et al. (2008). Possible dual roles for prostacyclin in human pregnancy and labor. *J Clin Invest.* №118. P.3829–3832.
65. Tesfaye, A, Gudeta, T, & Mekonnon, R. (2019). Factors associated with birth preparedness and complication readiness among pregnant women in Bench Maji Zone, Southwest Ethiopia: a community-based cross-sectional study. *Ethiop. J Health Sci.* №29(5). P.567–576.
66. The role of platelet-activating factor in the mammalian female reproductive tract. *ReprodDomest Anim.* 2008. № 43(6). P.647–655.
67. Tinnakorn, C. et al. (2008). The concentration of surfactant protein-a in amniotic fluid decreases in spontaneous human parturition at term. *J matern fetal neonatal med.* №21. P.652–659.
68. Tong, D. et al. (2009). A dominant loss-of-function GJA1 (Cx43) mutant impairs parturition in the mouse. *Biol. Reprod.* №80. P.1099–1106.
69. Trifu, S., Vladuti, A., & Popescu, A. (2019). The neuroendocrinological aspects of pregnancy and postpartum depression. *Acta endocrinol (buchar).* №15(3). P. 410–415.
70. Ugano, T. (2001). Effects of platelet-activating factor on cytokine production by human uterine cervical fibroblasts. *Mol Hum Reprod.* №7. P. 475-481.
71. Van Lint, P, & Libert, C. (2007). Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol.* 82(6). P.1375–1381.
72. Walsh, SW. (1987). Eicosanoids and pregnancy-related hypertension. In: Hillier K (ed), Eicosanoids and Reproduction. *Lancaster:* 128 pp.
73. Word, RA., Kamm, KE., Stull, JT., & Casey, ML. (1990). Endothelin increases cytoplasmic calcium and myosin phosphorylation in human myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* №162(4). P. 1103–1108.
74. Zangeneh, FZ, & Hantoushzadeh, S. 2023. The physiological basis with uterine myometrium contractions from electromechanical/hormonal myofibril function to the term and preterm labor. *Heliyon.* V.9. P.1–22.
75. Zoumakis, E et al. (1997). Endometrial corticotropin-releasing hormone. Its potential autocrine and paracrine actions. *Annals of the New York Academy of Sciences.* № 828. P. 84–94.