



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.759>

Интегративная модель цервикального ремоделирования: взаимосвязь ультразвуковых, иммунных и микробиологических маркеров

В.В. Халенко, О.В. Пачулия, Е.В. Коптеева, О.В. Будиловская, Т.А. Хуснутдинова,

А.А. Крысанова, К.В. Шалепо, А.М. Савичева, О.Н. Беспалова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Для контактов: Владислава Валерьевна Халенко, e-mail: vkhalenko@gmail.com

Резюме

Цель: охарактеризовать фенотипы зрелости шейки матки, выделенные кластерным анализом параметров ультразвуковой цервикометрии и эластографии, путем оценки взаимосвязей локальных иммунологических и микробиологических маркеров цервикального ремоделирования.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование 82 беременных III триместра с оценкой биомеханических, иммунологических и микробиологических характеристик шейки матки. Выполнены компрессионная эластография шейки матки с определением коэффициента жесткости (англ. hardness ratio, HR), индекса гетерогенности ткани (англ. elasticity contrast index, ECI), деформации внутреннего (англ. internal os strain, IOS) и наружного зева (англ. external os strain, EOS), количественная оценка методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) микробиоценоза цервикального канала, а также анализ экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета.

Результаты. Выделены 3 фенотипа зрелости шейки матки, характеризующиеся снижением жесткости (HR), укорочением шейки матки и увеличением индекса гетерогенности (ECI) ($p < 0,05$). Установлено значимое снижение экспрессии интерлейкина-18 (англ. interleukin-18, IL-18), GATA-связывающего белка 3 (англ. GATA binding protein 3, GATA3) и кластера дифференцировки 68 (англ. cluster of differentiation 68, CD68) по мере перехода к от незрелого к зрелому фенотипу ($p < 0,05$). Таксономический состав микробиоты между фенотипами не

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

различался ($p > 0,05$), однако увеличение нелактобациллярной флоры ассоциировалось со снижением длины и жесткости шейки матки. Выявлены преимущественно отрицательные корреляции между уровнем условно-патогенной микробиоты и экспрессией иммунных маркеров.

Заключение. Цервикальное ремоделирование во время беременности ассоциировано со снижением локальной иммунной активности. Уменьшение экспрессии IL-18, GATA3 и CD68 может рассматриваться как один из механизмов, инициирующих развитие как воспаления с последующей структурной перестройкой ткани шейки матки. Микробиота не определяет фенотип зрелости, однако способна модулировать выраженность иммунных и биомеханических изменений.

Ключевые слова: шейка матки, эластография, ремоделирование, цитокины, микробиота, асептическое воспаление, преждевременные роды

Для цитирования: Халенко В.В., Пачулия О.В., Коптеева Е.В., Будиловская О.В., Хуснутдинова Т.А., Крысанова А.А., Шалепо К.В., Савичева А.М., Беспалова О.Н. Интегративная модель цервикального ремоделирования: взаимосвязь ультразвуковых, иммунных и микробиологических маркеров. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.759>.

Integrative model of cervical remodeling: associations between ultrasound, immune and microbiological markers

Vladislava V. Khalenko, Olga V. Pachuliia, Ekaterina V. Kopteeva, Olga V. Budilovskaya, Tatiana A. Khusnutdinova, Anna A. Krysanova, Kira V. Shalepo, Alevtina M. Savicheva, Olesya N. Bepalova

Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology;
3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg 199034, Russia

Corresponding author: Vladislava V. Khalenko, e-mail: vkhalenko@gmail.com

Abstract

Aim: to characterize cervical maturity phenotypes identified by cluster analysis of ultrasound cervicometry and elastography parameters through evaluation of local immunological and microbiological markers associated with cervical remodeling.

Materials and Methods. A single-center prospective cohort study with 82 pregnant women in the third trimester was conducted to assess biomechanical, immunological, and microbiological characteristics of the cervix. Compression cervical elastography was performed by assessing hardness ratio (HR), elasticity contrast index (ECI), internal os strain (IOS), and external os strain (EOS).

Quantitative assessment by polymerase chain reaction (PCR) of the cervical canal microbiocenosis and analysis of mRNA expression of innate immunity genes were also performed.

Results. There were identified three cervical maturity phenotypes characterized by a progressive decrease in tissue stiffness (HR), cervical shortening, and an increase in the elasticity contrast index (ECI) ($p < 0.05$). A significant decline in the expression of interleukin-18 (IL-18), GATA binding protein 3 (GATA3) as well as cluster of differentiation 68 (CD68) marker was observed during the transition from the immature to mature phenotype ($p < 0.05$). No significant differences in the taxonomic cervical microbiota composition were found among the phenotypes ($p > 0.05$); however, an increased abundance of non-Lactobacillus flora was associated with reduced cervical length and lower tissue stiffness. Predominantly negative correlations were identified between the abundance of opportunistic microorganisms and the expression levels of immune markers.

Conclusion. Cervical remodeling during pregnancy is associated with decreased local immune activity. Lowered expression of IL-18, GATA3, and CD68 may represent one of the mechanisms initiating inflammation followed by structural remodeling of cervical tissue. Although the microbiota does not determine the maturity phenotype, it may modulate magnitude of immune and biomechanical changes.

Keywords: cervix, elastography, remodeling, cytokines, microbiota, aseptic inflammation, preterm birth

For citation: Integrative model of cervical remodeling: associations between ultrasound, immune and microbiological markers. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.759>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Созревание шейки матки сопровождается изменением биомеханических свойств ткани, снижением ее жесткости и структурной перестройкой внеклеточного матрикса.	Cervical maturation is associated with biomechanical changes, decreased tissue stiffness, and extracellular matrix remodeling.
Процессы цервикального ремоделирования связаны с активацией врожденного иммунитета и локальных воспалительных сигнальных путей.	Cervical remodeling is associated with activation of innate immunity and local inflammatory signaling pathways.
Роль микробиоты цервикального канала в формировании фенотипов зрелости шейки матки остается недостаточно изученной.	The role of cervical microbiota in developing cervical maturity phenotypes remains underexamined.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Выделены 3 фенотипа зрелости шейки матки на основании параметров ультразвуковой эластографии и цервикометрии. Переход к зрелому фенотипу сопровождался снижением экспрессии интерлейкина-18 (IL-18), GATA-связывающего белка 3 (GATA3) и кластера дифференцировки 68 (CD68) в цервикальном канале.	Three cervical maturity phenotypes were identified using ultrasound elastography and cervicometry parameters. Transition to the mature phenotype was associated with decreased expression of interleukin-18 (IL-18), GATA binding protein 3 (GATA3), and cluster of differentiation 68 (CD68) marker in the cervical canal.

Нелактобациллярная микробиота ассоциировалась со снижением длины и жесткости шейки матки без формирования специфического микробного фенотипа.	Non-lactobacillary microbiota was associated with reduced cervical length and stiffness without formation of a specific microbial phenotype.
Впервые проведено комплексное иммунологическое и микробиологическое исследование отделяемого цервикального канала у беременных пациенток с различными фенотипами зрелости шейки матки.	For the first time, a comprehensive immunological and microbiological analysis of cervical canal discharge was performed in pregnant women with various cervical maturity phenotypes.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Разработана технология объективной оценки зрелости шейки матки, подтвержденная иммунологическими и микробиологическими маркерами.	A technology for objective assessment of cervical maturity validated by immunological and microbiological markers was developed.
Комплексная оценка биомеханических, иммунных и микробиологических параметров может улучшить диагностику преждевременного цервикального ремоделирования.	Integrated assessment of biomechanical, immune, and microbiological parameters may improve diagnosis of premature cervical remodeling.
Выявленные иммунные и микробиологические ассоциации могут стать основой для разработки персонализированных профилактических подходов.	Immune and microbiological associations identified in the study may support development of personalized preventive strategies.

Введение / Introduction

Созревание шейки матки является ключевым этапом подготовки организма к родам и представляет собой сложный многофакторный процесс, включающий структурную перестройку внеклеточного матрикса, изменение архитектоники коллагеновых и эластиновых волокон, снижение механической жесткости ткани и усиление васкуляризации. Нарушение временной координации этих процессов может приводить к преждевременному ремоделированию шейки матки, которое рассматривается как один из патогенетических механизмов самопроизвольных преждевременных родов и функциональной цервикальной недостаточности [1–3].

Современные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что процессы цервикального созревания сопровождаются активацией воспалительных сигнальных путей независимо от срока родоразрешения. При доношенной беременности основными триггерами выступают механическое растяжение тканей, гормональные сигналы плода и плаценты, а также активация транскрипционных факторов воспаления – ядерного фактора каппа-В (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) и активаторного белка-1 (англ. activator protein-1, AP-1). При преждевременных родах ведущую роль часто играют инфекционные агенты, что приводит к активации врожденного иммунитета, продукции цитокинов — интерлейкина-6 (англ. interleukin, IL), IL-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (англ. granulocyte colony-stimulating

factor, G-CSF) и хемокинов, а также к инфильтрации шейки матки нейтрофилами и макрофагами. В обоих случаях конечным этапом является деградация коллагена и снижение механической прочности шейки матки, но источники медиаторов и клеточные эффекторные механизмы различаются [4, 5]. Вместе с тем вклад отдельных молекулярных медиаторов, гормональных факторов соединительнотканного метаболизма и микробиоценоза цервикального канала в формирование фенотипов зрелости шейки матки остается недостаточно изученным [6, 7].

В исследовании S. Lu с соавт. (2021), посвященном анализу вагинальной микробиоты у первородящих женщин с различной степенью зрелости шейки матки, показано, что по мере увеличения степени ее размягчения наблюдается тенденция к снижению разнообразия микробных видов. Авторы предполагают, что взаимодействие микроорганизмов внутри микробного сообщества может способствовать увеличению доли *Lactobacillus iners*, что потенциально связано с более выраженными процессами ремоделирования цервикальной ткани. При сравнительном анализе микробных сообществ установлено, что при большей степени зрелости шейки матки чаще выявлялись бактерии рода *Sphingomonas*, тогда как при низкой степени зрелости отмечалось сочетанное присутствие как комменсальных, так и условно-патогенных микроорганизмов. При этом существенных различий во внутривидовом и межвидовом разнообразии микробиоты между группами выявлено не было, а общий таксономический состав вагинальной микробиоты оставался сходным [8].

Таким образом, различные степени зрелости шейки матки не обязательно сопровождаются формированием специфических микробных фенотипов. Вероятно, микробиота выступает не самостоятельным детерминантом фенотипа цервикальной зрелости, а модифицирующим фактором, влияющим на процессы ремоделирования. Предполагается, что изменения микробного сообщества могут реализовывать свое влияние не столько через выраженный воспалительный ответ, сколько через регуляцию матрикс-ремоделирующих путей, включая активацию матриксных металлопротеиназ.

Кроме того, ряд исследований показывают, что наиболее выраженные различия вагинальной микробиоты наблюдаются преимущественно на ранних сроках гестации, тогда как в поздние сроки беременности и непосредственно перед родами микробное сообщество остается относительно стабильным [8].

В связи с этим представляется перспективным мультипараметрический подход, основанный на стратификации фенотипов зрелости шейки матки по данным эластографии с последующей оценкой локальных маркеров. Такая стратегия может способствовать более раннему выявлению преждевременного ремоделирования – состояния, при котором признаки

функциональной зрелости формируются до физиологического срока родов и ассоциированы с повышенным риском спонтанных преждевременных родов.

Цель: охарактеризовать фенотипы зрелости шейки матки, выделенные кластерным анализом параметров ультразвуковой цервикометрии и эластографии, путем оценки взаимосвязей локальных иммунологических и микробиологических маркеров цервикального ремоделирования.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование на базе ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта в период с мая 2023 г. по май 2025 г. В исследование включены 82 беременные III триместра беременности. Всем пациенткам была выполнена ультразвуковая фенотипизация степени зрелости шейки матки с использованием методов количественной эластографии E-Cervix (Samsung Medison, Республика Корея). Проведена оценка иммунологических и микробиологических маркеров, потенциально отражающих процессы созревания и ремоделирования шейки матки, в зависимости от выявленного фенотипа зрелости.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст 18–42 года; женщины с одноплодной спонтанно наступившей беременностью, находившиеся в III триместре; при интактных плодных оболочках, у которых родоразрешение произошло через естественные родовые пути; беременные, родоразрешенные путем кесарева сечения после начала родовой деятельности на фоне биологической готовности родовых путей; подписанное добровольное согласие.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 42 лет; женщины с многоплодной беременностью, клиническими признаками преждевременного разрыва плодных оболочек, вагинальными кровотечениями; наличие цервикального шва (серкляжа) или установленного акушерского разгружающего пессария; онкологические заболевания; ранее перенесенные объемные хирургические вмешательства на шейке матки; умеренные и тяжелые формы преэклампсии (ПЭ); сахарный диабет; преиндукция родов; отказ от участия в исследовании.

Группы обследованных / Study groups

На основании ранее разработанного кластерного алгоритма оценки параметров цервикометрии и эластографии E-Cervix пациентки были распределены на 3 фенотипические группы зрелости шейки матки: фенотип 1 – «незрелая шейка матки» (n = 21), фенотип 2 – «созревающая шейка матки» (n = 31), фенотип 3 – «зрелая шейка матки» (n = 30). Дальнейший анализ иммунологических и микробиологических показателей проводили с учетом указанной фенотипической стратификации.

Методы исследования / Study methods

Получение клинического материала / Clinical sample collection

Клинический материал из цервикального канала получали в утренние часы (с 7:00 до 9:00) до выполнения ультразвукового исследования (УЗИ) с эластографией в течение текущих суток. Перед взятием материала выполняли визуализацию шейки матки в зеркалах. Экзоцервикс предварительно очищали от избыточного влагалищного секрета стерильным тампоном без использования антисептических растворов во избежание контаминации и повреждения эпителия. Слизь из цервикального канала не удаляли с целью сохранения нативного состава исследуемого материала. Отделяемое цервикального канала получали с соблюдением правил асептики с использованием эндоцервикальной цитологической щетки (англ. cytobrush), которую вводили в цервикальный канал на глубину 1,0–1,5 см с последующим вращательным движением на 360°.

Полученный клинический материал помещали в 500 мкл стерильного 0,9 % раствора хлорида натрия, содержащего ингибитор протеаз (Sigma, США), и интенсивно встряхивали. После этого раствор хлорида натрия с цервикальным отделяемым центрифугировали 10 минут при 2400 g, отбирали супернатант, аликвоты которого хранили при –80 °С до проведения исследования.

Проведение лабораторного исследования / Laboratory testing

Для оценки локального иммунного ответа слизистой цервикального канала отделяемое цервикального канала помещали в пробирки с 500 мкл раствора для стабилизации РНК. Выделение нуклеиновых кислот осуществляли с использованием набора реагентов «Пробанк» (ООО «ДНК-Технология», Россия) с дальнейшим проведением реакции обратной транскрипции в соответствии с инструкцией к тест-системе ИммуноКвантекс (НПО «ДНК-Технология», Россия). Определяли уровень экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета – IL-1 β , IL-10, IL-18, TNF- α (англ. tumor necrosis factor alpha; фактор некроза опухоли- α), TLR4 (англ. toll-like receptor 4; toll-подобный рецептор 4-го типа), GATA3 (англ. GATA binding protein 3; GATA-связывающий белок 3), CD68 (англ. cluster of differentiation 68; кластер дифференцировки 68), B2M (англ. β_2 -microglobulin; β_2 -микроглобулин) и получали заключение о наличии или отсутствии локальной воспалительной реакции на основании автоматического расчета индекса воспаления тест-системой ИммуноКвантекс (НПО «ДНК-Технология», Россия). Для постановки реакции использовали детектирующие амплификаторы «DTprime 5» (ООО «ДНК-Технология», Россия).

Исследование микробиоценоза цервикального канала выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием тест-системы «Фемофлор-16» (НПО «ДНК-Технология», Россия). Исследуемым материалом служило

отделяемое цервикального канала, которое брали стерильным зондом и помещали в транспортную среду. С помощью теста «Фемофлор-16» определяли общую концентрацию бактериальной ДНК и концентрацию (абсолютную и относительную) следующих микроорганизмов: *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotell abivia* / *Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Sneathia* / *Leptotrichia* / *Fusobacterium*, *Megasphaera* / *Veillonella* / *Dialister*, *Lachnobacterium* / *Clostridium*, *Mobiluncus* / *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Atopobium vaginae*. Кроме того, оценивали абсолютную концентрацию *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*, *Candida* и наличие/отсутствие *Mycoplasma genitalium*. Получали автоматическое заключение оценки состояния микробиоценоза (нормоценоз, умеренный или выраженный дисбиоз). Определяли общую бактериальную массу (ОБМ) и количество *Lactobacillus* и рассчитывали соотношение *Lactobacillus*/ОБМ для оценки состояния микробиоценоза (нормоценоз или дисбиоз).

Ультразвуковое исследование / Ultrasound examination

Все УЗИ, включая измерения в 2D- и 3D-режимах, а также соноэластографию выполняли с использованием УЗ-сканера W10 (Samsung Medison, Республика Корея). Сканирование проводилось с применением внутрисполостного объемного датчика EV2-10A (частота 2–10 МГц) в режиме реального времени. Методика выполнения эластографии шейки матки представлена в ранее опубликованной работе [9].

Методика выполнения эластографии основывалась на протоколе исследования CELASTO и рекомендациях Фонда фетальной медицины (англ. Fetal Medicine Foundation, FMF). После получения сагиттального сечения шейки матки в В-режиме проводилась автоматическая эластография E-Cervix. Изображения фиксировались при условии стабильных индикаторов надежности (зеленые полосы движения). Область интереса (англ. region of interest, ROI) формировалась по линии цервикального канала с включением всей ткани шейки. Получали не менее 3 измерений, для анализа отбирали изображения, соответствующие критериям качества полученных изображений. Кластерный анализ проводился на основании 5 параметров E-Cervix [10]: коэффициента жесткости (англ. hardness ratio, HR), индекса контрастности эластичности (англ. elasticity contrast index, ECI), деформации внутреннего зева (англ. internal os strain, IOS), деформации наружного зева (англ. external os strain, EOS), а также длины шейки матки (англ. cervical length, CL).

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ Jamovi (версия 2.4.8, Австралия), IBM SPSS Statistics (версия 27.0, IBM Corp., США) и GraphPad Prism (версия 10.0, GraphPad Software, США). Тип распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Показатели с нормальным распределением

представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), а с ненормальным – как медиана и межквартильный размах ($Me [Q_1; Q_3]$). Для сравнения независимых групп применяли U-критерий Манна–Уитни при сравнении двух групп и критерий Краскела–Уоллиса с применением апостериорного анализа (пост-хок анализ) Данна–Стила–Кричлоу–Флигнера (Dwass–Steel–Critchlow–Fligner, DSCF) при сравнении трех и более групп. Категориальные переменные анализировали с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Связь между количественными показателями оценивали методом ранговой корреляции Спирмена (англ. Spearman rank correlation coefficient, ρ).

Результаты / Results

Анамнестическая характеристика / Anamnestic characteristics

Срок гестации на момент получения клинического материала статистически значимо различался между фенотипическими группами ($p < 0,001$) и составил $36,00 \pm 1,52$ недель в группе с фенотипом 1, $37,29 \pm 2,07$ недель в группе с фенотипом 2 и $38,57 \pm 1,40$ недель в группе с фенотипом 3. Парный анализ выявил значимые различия между фенотипами 1 и 2 ($p = 0,018$), 1 и 3 ($p < 0,001$), а также между фенотипами 2 и 3 ($p = 0,012$).

Интервал от момента обследования до родоразрешения также существенно различался между группами ($p < 0,001$): медиана составила 20,00 [15,00; 23,00] суток при фенотипе 1, 9,00 [6,00; 12,50] суток при фенотипе 2 и 2,00 [2,00; 3,75] суток при фенотипе 3 ($p < 0,001$).

Пациентки были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим показателям. Статистически значимых различий по возрасту, индексу массы тела, росту и массе тела между группами с разными фенотипами не выявлено. Паритет беременности и родов также не различался между группами. Частота гинекологической, соматической патологии и осложнений текущей беременности между группами не различалась. Исходы беременности не зависели от фенотипа зрелости шейки матки, статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Микробиологическая характеристика фенотипов шейки матки/ Microbiological characteristics of cervical phenotypes

При сравнении показателей микробиоценоза между тремя фенотипами зрелости шейки матки выявлены статистически значимые различия по ОБМ ($\chi^2 = 7,89$; $p = 0,019$) и абсолютному количеству *Lactobacillus spp.* ($\chi^2 = 14,15$; $p < 0,001$). Медианные значения абсолютного содержания *Lactobacillus* по группам последовательно снижались по мере перехода от фенотипа «незрелая» ($6,40 [5,90; 6,80]$ lg ГЭ/мл) к фенотипу «созревающая» ($6,10 [5,50; 6,40]$ lg ГЭ/мл) и достигали минимальных значений при фенотипе «зрелая» шейка матки ($5,30 [2,33; 5,80]$ lg ГЭ/мл). Аналогичная тенденция наблюдалась для ОБМ: медиана снижалась с $6,40 [5,90; 6,80]$ lg ГЭ/мл при незрелом фенотипе до $6,10 [5,60; 6,40]$ lg ГЭ/мл при

фенотипе «созревающая» и до 5,65 [5,10; 6,10] Ig ГЭ/мл при зрелом фенотипе. В то же время относительное содержание *Lactobacillus spp.* не различалось между фенотипами ($p = 0,074$) (рис. 1, 2).

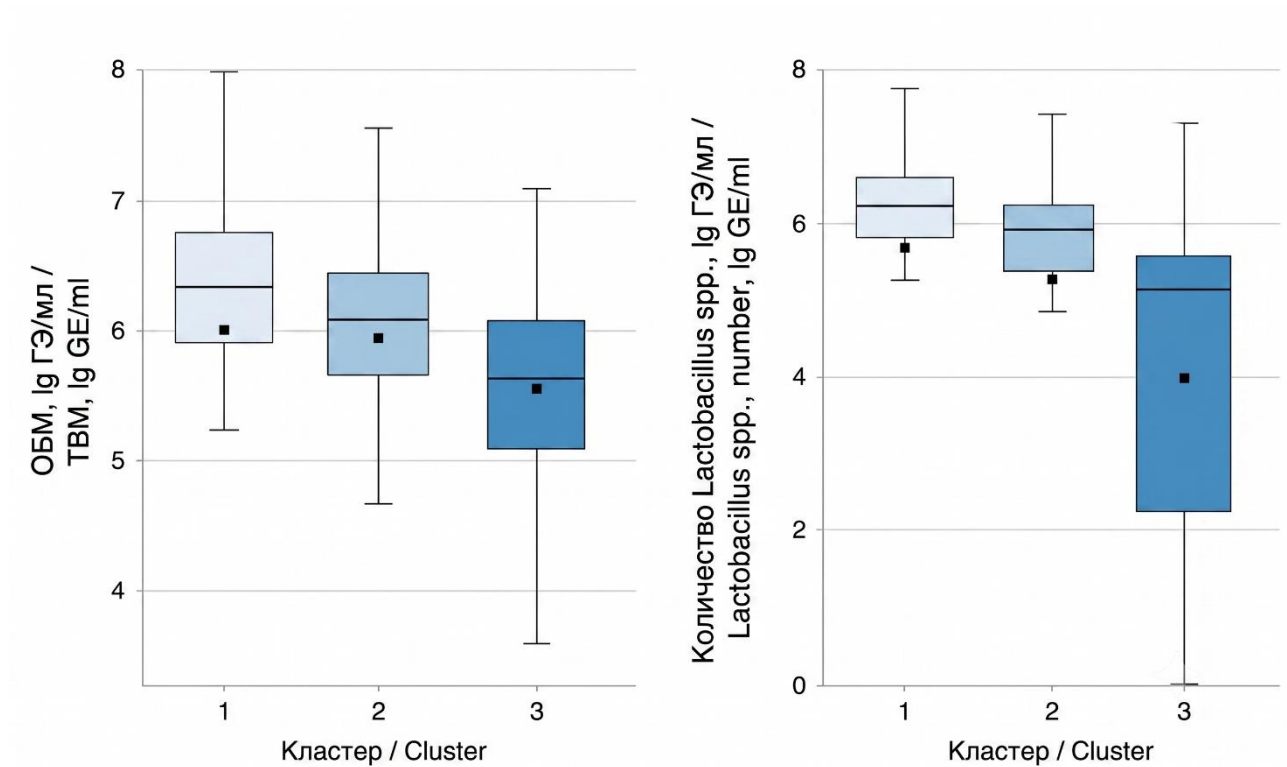


Рисунок 1. Общая бактериальная масса (ОБМ) и абсолютное количество *Lactobacillus spp.* в цервикальном канале в зависимости от фенотипа зрелости шейки матки: 1 – «незрелая», 2 – «созревающая», 3 – «зрелая».

Figure 1. Cervical maturity phenotype-driven total bacterial mass (TBM) and absolute number of *Lactobacillus spp.* in the cervical canal: 1 – “immature”, 2 – “maturing”, 3 – “mature”.

Состав микробиоты не демонстрировал фенотип-специфических различий, что свидетельствует об отсутствии четкой микробиологической стратификации фенотипов зрелости шейки матки. На **рисунке 2** представлены частоты выявления микроорганизмов (%) в различных фенотипах ремоделирования шейки матки. Наличие микроорганизма кодировалось как «1», отсутствие – как «0», после чего рассчитывалась доля положительных результатов в каждой группе.

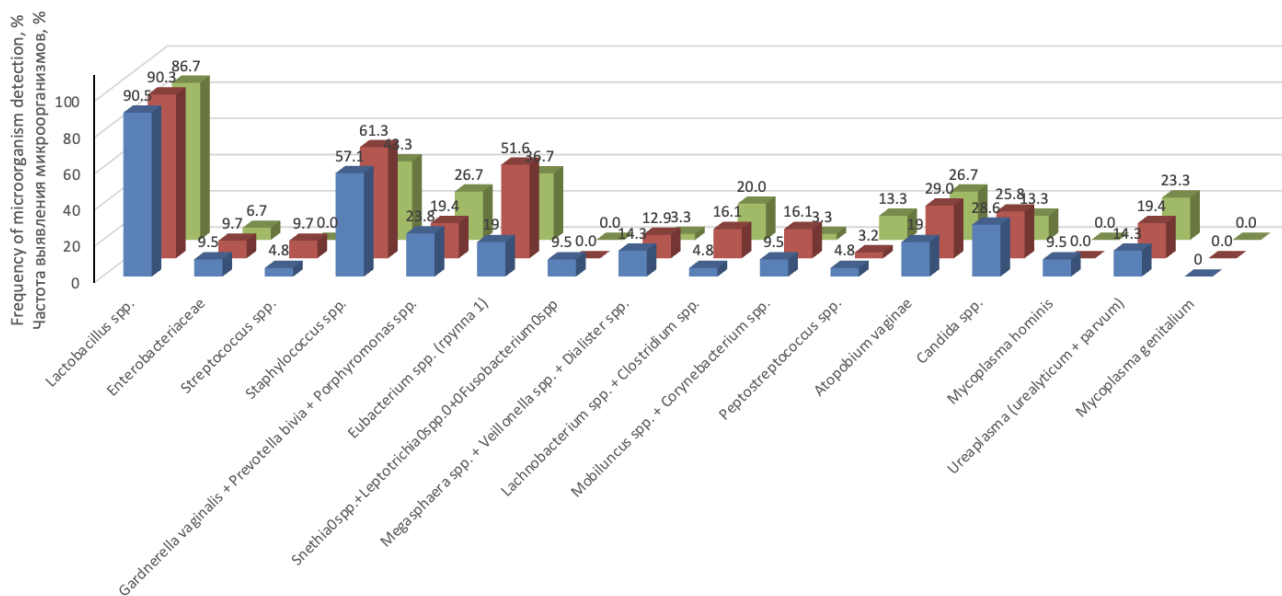


Рисунок 2. Таксономический профиль микробиоты цервикального канала в зависимости от фенотипа зрелости шейки матки.

Примечание: ■ – фенотип 1 – «незрелая шейка матки»; ■ – фенотип 2 – «созревающая шейка матки»; ■ – фенотип 3 – «зрелая шейка матки».

Figure 2. Cervical maturity phenotype-driven taxonomic profile of the cervical canal microbiota.

Note: ■ – phenotype 1 – “immature cervix”; ■ – phenotype 2 – “maturing cervix”; ■ – phenotype 3 – “mature cervix”.

Анализ клинико-anamнестических факторов выявил отдельные статистически значимые ассоциации: у пациенток с бактериальным вагинозом в анамнезе отмечалось увеличение представленности комплекса облигатных анаэробов *Sneathia / Leptotrichia / Fusobacterium* ($t = 2,191$; $p = 0,031$). Наличие инфекции мочевых путей в анамнезе ассоциировалось с более высокой частотой выявления бактерий семейства *Enterobacteriaceae* ($t = -2,644$; $p = 0,010$). Концентрация *Lactobacillus spp.* положительно коррелировала с длиной шейки матки ($\rho = 0,411$; $p < 0,001$) и жесткостью шейки матки (HR) ($\rho = 0,419$; $p < 0,001$) и была ниже у пациенток с инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе ($t = -2,1$; $p = 0,039$).

Был выявлен ряд микроорганизмов, отрицательно коррелирующих с длиной шейки матки: *Streptococcus* ($\rho = -0,235$; $p = 0,033$), *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas* ($\rho = -0,265$; $p = 0,016$), *Sneathia / Leptotrichia / Fusobacterium* ($\rho = -0,251$; $p = 0,023$), *Megasphaera / Veillonella / Dialister* ($\rho = -0,233$; $p = 0,035$), *Peptostreptococcus* ($\rho = -0,267$; $p = 0,015$), *Atopobium vaginae* ($\rho = -0,319$; $p = 0,004$) и *Mobiluncus / Corynebacterium* ($\rho = -0,221$; $p = 0,046$).

Жесткость шейки матки (HR) продемонстрировала еще более выраженные и системные отрицательные корреляции с микробиотой цервикального канала. Значимые связи были выявлены для *Enterobacteriaceae* ($\rho = -0,231$; $p = 0,037$), *Streptococcus* ($\rho = -0,251$; $p = 0,023$), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* ($\rho = -0,247$; $p = 0,026$), *Eubacterium* ($\rho = -0,285$; $p = 0,009$), *Sneathia* / *Leptotrichia* / *Fusobacterium* ($\rho = -0,277$; $p = 0,012$), *Megasphaera* / *Veillonella* / *Dialister* ($\rho = -0,359$; $p < 0,001$), *Peptostreptococcus* ($\rho = -0,284$; $p = 0,010$), *Atopobium vaginae* ($\rho = -0,395$; $p < 0,001$) и *Mobiluncus* / *Corynebacterium* ($\rho = -0,282$; $p = 0,010$).

Таким образом, сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий таксономического состава микробиоты цервикального канала между фенотипами зрелости шейки матки ($p > 0,05$), что указывает на отсутствие фенотип-специфического распределения микроорганизмов. Вместе с тем показано, что увеличение представленности условно-патогенных микроорганизмов коррелировало со снижением жесткости шейки матки (HR) и уменьшением ее длины (CL). Полученные данные свидетельствуют о том, что микробиота цервикального канала не определяет фенотип зрелости как дискретное состояние, а вероятно выступает модулятором степени цервикального ремоделирования, внося вклад в процессы биомеханической перестройки шейки матки.

Иммунологическая характеристика фенотипов шейки матки / Immunological characteristics of cervical phenotypes

Для оценки роли локального иммунного статуса в процессах цервикального ремоделирования выполнено исследование экспрессии мРНК воспалительных и иммунорегуляторных маркеров в цервикальном канале (табл. 1).

Таблица 1. Оценка локального иммунного статуса при разных фенотипах шейки матки.

Table 1. Assessment of local immune status in different cervical phenotypes.

Показатель Parameter	Фенотип 1 Phenotype 1 (n = 21) M ± SD	Min– Max	Фенотип 2 Phenotype 2 (n = 31) M ± SD	Min– Max	Фенотип 3 Phenotype (n = 30) M ± SD	Min– Max	p
IL-1 β , lg	5,30 ± 1,13	3,00– 6,90	5,44 ± 1,09	2,70– 7,00	5,44 ± 1,21	2,70– 7,00	0,888
IL-10, lg	2,10 ± 1,15	0,0– 5,80	1,96 ± 1,06	0,00– 5,10	1,77 ± 1,11	0,00– 3,30	0,818
IL-18, lg	5,10 ± 0,88	3,20– 6,40	4,78 ± 0,85	2,90– 6,20	4,34 ± 0,99	2,20– 6,40	0,016
TNF- α , lg	3,67 ± 0,63	2,30– 4,60	3,48 ± 0,72	2,30– 4,60	3,29 ± 0,91	1,10– 4,90	0,3
TLR4, lg	2,97 ± 1,09	0,00– 5,10	2,76 ± 0,94	0,00– 4,20	2,61 ± 1,21	0,10– 4,20	0,65
GATA3, lg	4,25 ± 0,78	2,60– 5,60	3,89 ± 0,68	2,40– 5,10	3,41 ± 0,88	1,20– 5,30	0,002

CD68, Ig	4,88 ± 0,76	3,40–6,60	4,58 ± 0,58	3,20–5,80	4,11 ± 1,13	0,00–6,10	0,012
TLR4/GATA3, отн. ед. / relative units	0,62 ± 1,11	0,00–4,00	0,962 ± 3,3	0,00–18,4	1,75 ± 3,82	0,00–18,4	0,471
TNF-α/IL-18, отн. ед. / relative units	0,14 ± 0,18	0,0003–0,620	0,46 ± 1,34	0,002–7,50	0,55 ± 1,47	0,001–7,50	0,453
IL-10/IL-18, отн. ед. / relative units	5,67 ± 11,1	0,00–47,4	23,1 ± 67,1	0,00–354	27,1 ± 67,7	0,00–354	0,54
IL-1β/CD68, отн. ед. / relative units	49,6 ± 70,7	0,140–256	25,6 ± 29,8	0,04–111	28,6 ± 38,1	0,00–119	0,993
Индекс воспаления, % Inflammation index, %	39,9 ± 48,3	0,00–100,0	68,5 ± 38,0	0,00–100,0	60,1 ± 43,6	0,00–100,0	0,069

Примечание: Ig – единица измерения, десятичный логарифм; IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; TLR4 – толл-подобный рецептор 4; GATA3 – GATA-связывающий белок 3; CD68 – кластер дифференцировки 68, маркер макрофагов; p – статистическая значимость различий между фенотипами ремоделирования шейки матки (критерий Краскела–Уоллиса); выделены значимые различия.

Note: Ig – unit of measurement, decimal logarithm; IL – interleukin; TNF-α – tumor necrosis factor-alpha; TLR4 – Toll-like receptor 4; GATA3 – GATA-binding protein 3; CD68 – cluster of differentiation 68, macrophage marker; p – significant differences between cervical remodeling phenotypes (Kruskal–Wallis test); significant differences are highlighted in bold.

Укорочение шейки матки сопровождалось снижением уровней IL-18 и GATA3 ($\rho = 0,240–0,355$; $p < 0,05$). Снижение жесткости шейки матки (HR) также ассоциировалось с более низкой экспрессией GATA3 и CD68 ($\rho = 0,271–0,294$; $p < 0,05$). Анализ взаимосвязи иммунных показателей с состоянием цервикального микробиоценоза выявил слабые ассоциации индекса воспаления с представителями условно-патогенной микрофлоры: отмечены умеренные положительные корреляции индекса воспаления с относительным содержанием *Enterobacteriaceae* ($\rho = 0,236$; $p = 0,035$) и *Staphylococcus* ($\rho = 0,228$; $p = 0,042$). По результатам анализа установлено, что значения индекса воспаления статистически значимо не различались между фенотипами ($p > 0,05$).

Анализ корреляций между маркерами локального иммунитета и составом микробиоты цервикального канала выявил преимущественно отрицательные ассоциации воспалительных показателей (IL-18, GATA3, CD68, TNF-α) с представителями микрофлоры (*Gardnerella*, *Lachnobacterium/Clostridium*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*). Наиболее выраженные ассоциации отмечены для IL-18, демонстрировавшего множественные умеренные и сильные отрицательные корреляции (ρ до $-0,45$). Полученные данные свидетельствуют о том, что

увеличение условно-патогенных микроорганизмов цервикального канала сопровождаются не усилением, а снижением локальной иммунной активности (табл. 2).

Таблица 2. Статистически значимые корреляции между маркерами локального иммунитета и таксонами микробиоты цервикального канала.

Table 2. Statistically significant correlations between local immune markers and cervical canal microbiota taxa.

Таксон / Taxon	IL-1 β (ρ)	IL-18 (ρ)	TNF- α (ρ)	GATA3 (ρ)	CD68 (ρ)
<i>Candida spp.</i>	-0,249	-0,324	-0,297	-0,256	-0,281
<i>Streptococcus spp.</i>		-0,324		-0,240	
<i>Megasphaera/ Veillonella/Dialister</i>		-0,277			
<i>Lachnobacterium/ Clostridium</i>		-0,376	-0,300	-0,317	-0,333
<i>Mobiluncus/Corynebacterium</i>		-0,365	-0,270	-0,284	-0,256
<i>Peptostreptococcus</i>		-0,450	-0,250	-0,392	-0,311
<i>Atopobium</i>		-0,339			
<i>Enterobacteriaceae</i>		-0,330		-0,314	
<i>Mycoplasma</i>		-0,330		-0,279	
<i>Gardnerella</i>			-0,285	-0,313	-0,290
<i>Staphylococcus</i>				-0,263	
<i>Sneathia</i>				-0,274	

Примечание: IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; GATA3 – GATA-связывающий белок 3; CD68 – кластер дифференцировки 68, маркер макрофагов; ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p < 0,05$.

Note: IL – interleukin; TNF- α – tumor necrosis factor-alpha; GATA3 – GATA-binding protein 3; CD68 – cluster of differentiation 68, macrophage marker; ρ – Spearman rank correlation coefficient, $p < 0.05$.

Корреляционный анализ продемонстрировал, что длина шейки матки (CL) статистически значимо положительно ассоциировала с экспрессией IL-18 и GATA3 ($\rho = 0,24–0,36$; $p < 0,05$), тогда как показатель жесткости шейки матки (HR) демонстрировал положительные корреляции с GATA3 и CD68 ($\rho = 0,27–0,29$; $p < 0,05$) (рис. 3). При стратификации по фенотипам зрелости установлено, что максимальные уровни IL-18, GATA3 и CD68 наблюдались у пациенток с «незрелым» фенотипом и последовательно снижались при переходе к «созревающему» и «зрелому» фенотипам ($p < 0,05$).

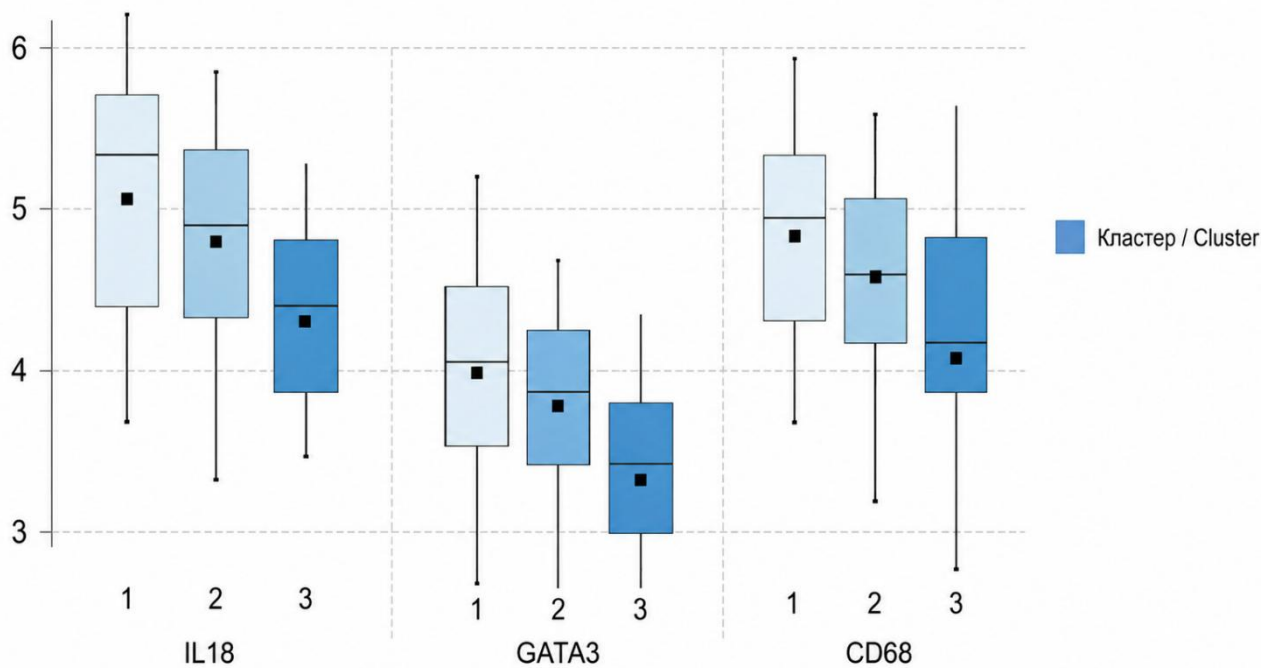


Рисунок 3. Уровни маркеров локального иммунитета (IL-18, GATA3, CD68) в зависимости от фенотипа зрелости шейки матки: 1 – «незрелая», 2 – «созревающая», 3 – «зрелая».

Примечание: IL – интерлейкин; GATA3 – GATA-связывающий белок 3; CD68 – кластер дифференцировки 68, маркер макрофагов.

Figure 3. Cervical maturity phenotype-driven levels of local immune markers (IL-18, GATA3, CD68): 1 – “immature”, 2 – “maturing”, 3 – “mature”.

Note: IL – interleukin; GATA3 – GATA-binding protein 3; CD68 – cluster of differentiation 68, macrophage marker.

Выявленная динамика указывает на то, что иммуновоспалительный компонент является ранним событием цервикального ремоделирования и возможно предшествует структурной перестройке внеклеточного матрикса и снижению механической прочности ткани. Отсутствие параллельного увеличения бактериальной нагрузки и отсутствие положительных ассоциаций между микробиотой и экспрессией цитокинов позволяют рассматривать данные изменения не как проявление инфекционного воспаления, а как асептическое (стерильное) воспаление. Следовательно, IL-18, GATA3 и CD68 могут рассматриваться как ключевые компоненты локального иммунного ответа, участвующие как в инфекционно-обусловленных, так и в асептических механизмах воспаления.

Обсуждение / Discussion

Проведенное исследование позволило комплексно оценить взаимосвязь биомеханических, иммунных, гормонально-матричных и микробиологических факторов, участвующих в формировании фенотипов зрелости шейки матки. Совокупность полученных клинико-лабораторных, инструментальных и статистических данных свидетельствует о том, что одним из факторов цервикального созревания шейки матки является воспаление.

Анализ микробиоценоза показал отсутствие фенотип-специфических различий таксономического состава микробиоты цервикального канала, несмотря на выявленные количественные изменения ОБМ и абсолютной концентрации *Lactobacillus spp.* Это свидетельствует о том, что микробиота не формирует самостоятельные фенотипы зрелости шейки матки. Вместе с тем выявлены устойчивые связи между количественными характеристиками микробиоценоза и биомеханическими параметрами шейки матки: увеличение доли анаэробных и условно-патогенных микроорганизмов сопровождалось уменьшением длины и снижением жесткости шейки матки, тогда как более высокая представленность *Lactobacillus spp.* ассоциировалась с большей структурной стабильностью ткани шейки матки. Вероятно, микробиота выступает не детерминантом, а модифицирующим фактором, влияющим на интенсивность ремоделирования соединительной ткани. Подобные данные согласуются с результатами S. Lu с соавт. (2024), показавших отсутствие значимых различий микробного разнообразия при различной степени зрелости шейки матки [8].

Одним из ключевых наблюдений стало последовательное снижение экспрессии локальных иммунных маркеров IL-18, GATA3 и CD68 по мере созревания шейки матки. Полученная динамика указывает, что иммунный компонент наиболее выражен на ранних этапах ремоделирования и уменьшается по мере структурной перестройки ткани.

Полученные результаты согласуются с данными О.В. Будиловской с соавт. (2021), показавшей, что при бактериальном вагинозе снижается экспрессия IL-18 и GATA3, тогда как доминирование *Lactobacillus crispatus* ассоциировано с более высокими уровнями IL-18, GATA3 и CD68. Более высокая концентрация *Lactobacillus spp.* ассоциировалась с большей длиной и жесткостью шейки матки и более высокой экспрессией IL-18, GATA3 и CD68, тогда как увеличение доли облигатных анаэробов и условно-патогенной микробиоты сопровождалось снижением их экспрессии [11].

Полученные данные подтверждают концепцию воспаления как одного из ключевых механизмов цервикального ремоделирования. Полученные данные согласуются с современными представлениями о том, что физиологическое созревание шейки матки сопровождается контролируемой активацией врожденного иммунитета без выраженного инфекционного компонента. Подобный механизм описан в работах S.M. Yellon [12], K.M. Myers с соавт. [13], M.L. Akins [14] с соавт, демонстрирующих участие макрофагов, нейтрофилов и матриксных металлопротеиназ в перестройке цервикального матрикса.

Ограничения исследования / Study limitations

К ограничениям исследования следует отнести одноцентровый дизайн и относительно небольшой объем выборки, а также анализ иммунных маркеров на уровне мРНК, что не всегда полностью отражает уровень синтеза соответствующих белков. Полученные результаты

требуют подтверждения в многоцентровых исследованиях с учетом срока гестации и динамического наблюдения, что позволит уточнить вклад иммунных, гормональных и микробиологических факторов в формирование фенотипов зрелости шейки матки и риск преждевременного родоразрешения. Следует учитывать, что фенотипы зрелости частично отражают гестационную динамику процессов ремоделирования. Однако выявленные ассоциации иммунных и биохимических маркеров с параметрами эластографии свидетельствуют о том, что активация каскада ремоделирования может происходить независимо от гестационного срока и отражает индивидуальные темпы биологического созревания шейки матки.

Заключение / Conclusion

Фенотипы зрелости шейки матки, выделенные на основании параметров цервикометрии и эластографии E-Cervix, ассоциированы с различиями локального иммунного статуса и количественными характеристиками микробиоценоза цервикального канала. По мере перехода от незрелого к зрелому фенотипу отмечается снижение экспрессии IL-18, GATA3 и CD68, что может отражать перестройку локального иммунного микроокружения в процессе цервикального ремоделирования. Микробиота цервикального канала не формирует самостоятельные фенотипы зрелости шейки матки, однако увеличение представленности анаэробных и условно-патогенных микроорганизмов коррелировало с уменьшением длины шейки матки и снижением ее жесткости. Полученные данные подтверждают целесообразность интегративной оценки ультразвуковых, иммунных и микробиологических маркеров для характеристики биологических этапов цервикального ремоделирования.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 26.04.2026. В доработанном виде: 08.06.2026. Принята к печати: 10.06.2026. Опубликована онлайн: 30.06.2026.	Received: 26.04.2026. Revision received: 08.06.2026. Accepted: 10.06.2026. Published online: 30.06.2026.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Поисковое научное исследование № 1025032100275-0 «Разработка технологии комплексной оценки ремоделирования шейки матки с применением новых биофизических, биохимических, молекулярно-биологических методов».	Exploratory research study No. 1025032100275-0 "Development of a Technology for Comprehensive Assessment of Cervical Remodeling Using Novel Biophysical, Biochemical, and Molecular Biological Methods".
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования № 125 от 12.05.2023 был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Study protocol No. 125 dated of 12.05.2023 was approved by Local Ethics Committee of the Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Раскрытие данных	Data sharing
Данные, подтверждающие результаты этого исследования, доступны в основном тексте и в расширенных данных. Любые другие касающиеся этого исследования данные можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.	The data supporting the findings of this study are available within the main text and the extended data supplement. Any other relevant data are available from the corresponding author upon reasonable request.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература / References:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical ripening in pregnancy: ACOG Clinical Practice Guideline No. 9. *Obstet Gynecol.* 2025;146(1):148–60. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005951>.
2. Colon-Caraballo M., Russell S.R., Myers K.M., Mahendroo M. Collagen turnover during cervical remodeling involves both intracellular and extracellular collagen degradation pathways. *Biol Reprod.* 2025;112(4):709–27. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaof012>.
3. Jayyosi C., Lee N., Willcockson A. et al. The mechanical response of the mouse cervix to tensile cyclic loading in term and preterm pregnancy. *Acta Biomater.* 2018;78:308–19. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.07.017>.
4. Chen Z., Li J., Xu W. et al. Elevated expression of Toll-like receptor 4 and cytokines in both serum and myometrium at term may serve as promising biomarkers for uterine activation preceding labor. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1255925. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1255925>.
5. Singh N., Herbert B., Sooranna G. et al. Is there an inflammatory stimulus to human term labour? *PLoS One.* 2021;16(8):e0256545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256545>.
6. Soh Y.M., Tiwari A., Mahendroo M. et al. Relaxin regulates hyaluronan synthesis and aquaporins in the cervix of late pregnant mice. *Endocrinology.* 2012;153(12):6054–64. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1577>.

7. Hwang J.J., Macinga D., Rorke E.A. Relaxin modulates human cervical stromal cell activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3379–84. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.9.8784100>.
8. Lu S., Wu Q., He W. et al. Vaginal microbiota in term pregnant women with differences in cervical ripeness revealed by 2bRAD-M. *BMC Microbiol.* 2024;24:444. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03612-x>.
9. Халенко В.В., Коптеева Е.В., Беспалова О.Н. и др. Пилотное исследование CELASTO (Cervical ELASTOgraphy): цервикометрия с использованием соноэластографии при беременности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2024;73(2):89–98. <https://doi.org/10.17816/JOWD623593>.
10. Kopteeva E.V., Khalenko V.V., Pachuliia O.V., Bepalova O.N. Cervical maturity assessment based on ultrasound elastography E-Cervix: cluster analysis. *J Ultrasound Med.* 2026;45(2):419–27. <https://doi.org/10.1002/jum.70078>.
11. Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Спасибова Е.В и др. Дифференциальная экспрессия генов местного иммунного ответа во влагалище: значение для диагностики вагинальных инфекций. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2019;168(11):588–92.
12. Yellon S.M. Prepartum cervix remodeling: inflammatory regulation. *Front Immunol.* 2020;10:3156. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03156>.
13. Myers K.M., Socrate S., Tzeranis D., House M. Changes in the biochemical constituents and morphologic appearance of the human cervical stroma during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(suppl 1):S82–S89. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.02.008>.
14. Akins M.L., Luby-Phelps K., Bank R.A., Mahendroo M. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse. *Biol Reprod.* 2011;84(5):1053–62. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.089599>.

References:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical ripening in pregnancy: ACOG Clinical Practice Guideline No. 9. *Obstet Gynecol.* 2025;146(1):148–60. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005951>.
2. Colon-Caraballo M., Russell S.R., Myers K.M., Mahendroo M. Collagen turnover during cervical remodeling involves both intracellular and extracellular collagen degradation pathways. *Biol Reprod.* 2025;112(4):709–27. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaof012>.
3. Jayyosi C., Lee N., Willcockson A. et al. The mechanical response of the mouse cervix to tensile cyclic loading in term and preterm pregnancy. *Acta Biomater.* 2018;78:308–19. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.07.017>.

4. Chen Z., Li J., Xu W. et al. Elevated expression of Toll-like receptor 4 and cytokines in both serum and myometrium at term may serve as promising biomarkers for uterine activation preceding labor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1255925. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1255925>.
5. Singh N., Herbert B., Sooranna G. et al. Is there an inflammatory stimulus to human term labour? *PLoS One*. 2021;16(8):e0256545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256545>.
6. Soh Y.M., Tiwari A., Mahendroo M. et al. Relaxin regulates hyaluronan synthesis and aquaporins in the cervix of late pregnant mice. *Endocrinology*. 2012;153(12):6054–64. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1577>.
7. Hwang J.J., Macinga D., Rorke E.A. Relaxin modulates human cervical stromal cell activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(9):3379–84. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.9.8784100>.
8. Lu S., Wu Q., He W. et al. Vaginal microbiota in term pregnant women with differences in cervical ripeness revealed by 2bRAD-M. *BMC Microbiol*. 2024;24:444. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03612-x>.
9. Khalenko V.V., Kopteeva E.V., Bepalova O.N. et al. CELASTO (Cervical ELASTOgraphy) pilot study — the use of cervical elastography during pregnancy. [Pilotnoe issledovanie CELASTO (Servical ELASTOgraphy): cervikometriya s ispol'zovaniem sonoelastografii pri beremennosti]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2024;73(2):89–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD623593>.
10. Kopteeva E.V., Khalenko V.V., Pachuliia O.V., Bepalova O.N. Cervical maturity assessment based on ultrasound elastography E-Cervix: cluster analysis. *J Ultrasound Med*. 2026;45(2):419–27. <https://doi.org/10.1002/jum.70078>.
11. Budilovskaya O.V., Shipitsyna E.V., Spaskova E.V. et al. Differential expression of selected genes of local immune response in the vagina: implication for diagnosis of vaginal infections. [Differencial'naya ekspressiya genov mestnogo immunnogo otveta vo vlagalishche: znachenie dlya diagnostiki vaginal'nyh infekcii]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i mediciny*. 2019;168(11):588–92. (In Russ.).
12. Yellon S.M. Prepartum cervix remodeling: inflammatory regulation. *Front Immunol*. 2020;10:3156. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03156>.
13. Myers K.M., Socrate S., Tzeranis D., House M. Changes in the biochemical constituents and morphologic appearance of the human cervical stroma during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144(suppl 1):S82–S89. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.02.008>.
14. Akins M.L., Luby-Phelps K., Bank R.A., Mahendroo M. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse. *Biol Reprod*. 2011;84(5):1053–62. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.089599>.

Сведения об авторах / About the authors:

Халенко Владислава Валерьевна / Vladislava V. Khalenko, MD. E-mail: vkhalenko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5313-2259>. WoS ResearcherID: JQW-2024-2023. eLibrary SPIN-code: 9694-3758.

Пачулия Ольга Владимировна, к.м.н. / Olga V. Pachuliia, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-0222>. eLibrary SPIN-code: 1204-3160.

Коптеева Екатерина Вадимовна, к.м.н. / Ekaterina V. Kopteeva, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-8909>. eLibrary SPIN-code: 9421-6407.

Будиловская Ольга Викторовна, к.м.н. / Olga V. Budilovskaya, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-6274>. WoS ResearcherID: K-1854-2018. eLibrary SPIN-code: 7603-6982.

Хуснутдинова Татьяна Алексеевна, к.м.н. / Tatiana A. Khusnutdinova, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2742-2655>. WoS ResearcherID: K-1852-2018. eLibrary SPIN-code: 9533-9754.

Крысанова Анна Александровна, к.м.н. / Anna A. Krysanova, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4798-1881>. WoS ResearcherID: K-3678-2018. eLibrary SPIN-code: 2438-0230.

Шалепо Кира Валентиновна, к.б.н. / Kira V. Shalepo, MD, PhD in Biology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3002-3874>. WoS ResearcherID: K-1364-2018. eLibrary SPIN-code: 2527-7198.

Савичева Алевтина Михайловна, д.м.н., проф. / Alevtina M. Savicheva, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-5930>. WoS ResearcherID: P-6788-2015. eLibrary SPIN-

Беспалова Олеся Николаевна, д.м.н. / Olesya N. Bepalova, MD, Dr Sci Med. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>. eLibrary SPIN-code: 4732-8089.