



Effectiveness of biorevitalization of cervix during pregravid cervical incompetence correction

Nikolay Shebrina, Muaviya Salem Nasr Almaradat, Natalya Kapusnik, Irina Kuzmina

Kharkov national medical university, Department of Obstetrics and Gynaecology №1, Kharkov, Ukraine*

Aim: To determine the effectiveness of the method biorevitalisation cervical correction cervical incompetence (CIN) before the planned pregnancy by restoring physiological sphincter cervix using her replacement excessive muscle connective tissue.

Methods. A total of 80 non-pregnant women with CIN, the main group, and 20 healthy women, included in the control group. The main group of patients was divided into two clinical groups: 1 - 40 women with CIN, which pregravid period were treated fillers based on hyaluronic acid, 2 - 40 women with CIN, which before pregnancy CIN treatment was carried out. Glycosaminoglycan biopolymer administered in cervical tissue in an amount of 0.3 ml once, by gradually chipping the entire area of the total volume of the internal os of the drug from 1 to 2 ml. As criterion for the effectiveness of the correction of cervical activity index is proposed to use of neuraminidase in the cervical mucus.

Results. Concentrations of all studied biologically active components cervical mucus in patients with CIN after correction method biorevitalisation significantly exceeded the comparable figures recorded in the initial state. carrying out correction of the cervix in women with CIN step pregravid period accompanied by increased content of all carbohydrate components cervical mucus on average 40-45% and reliably maintained for 14 months.

Conclusion. Method biorevitalisation cervical hyaluronic acid is effective for correction at step CIN pregravid preparation, contributes to the normalization of structural and functional properties of the cervix.

Keywords: biorevitalization - hyaluronic acid - cervical incompetence - neuraminidase.

J Clin Med Kaz 2016; 1(39): 37-42

Correspondence Author: Ирина Юрьевна Кузьмина, профессор, кафедры акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета. 61010, Украина, г.Харьков, ул. Академика Вернадского 1, кв. 416. Тел.: +38 067797 82 87. E-mail: I_U_Kuzmina@mail.ru.

ИСТМИКАЛЫҚ ЦЕРВИКАЛДЫ ЖЕТІСПЕУШІЛІКТІ ЖҮКТІЛІК АЛДЫНДА КОРРЕКЦИЯЛАУ ҮШІН ЖАТЫР МОЙНЫН БИОРЕВИТАЛИЗАЦИЯЛАУ ӘДІСІН ҚОЛДАНУДЫҢ ӘСЕРІ

Щербина Н.А., Му'авия Салем Насыр Альмарадат, Капусник Н.В., Кузьмина И.Ю.

Харьков ұлттық медициналық университет, №1 акушерлік гинекология кафедрасы, Харьков, Украина

Зерттеудің мақсаты: Истмикалық цервикалды жетіспеушілігі (ИЦЖ) бар әйелдерде жүктілікке дейін жатыр мойнының физиологиялық сфинктерінің артық бұлшықет массасын дәнекер тінмен алмастыру арқылы жатыр мойнын биоревитализациялау әдісінің әсерін анықтау.

Әдістері. Зерттеудің негізгі тобына ИЦЖ бар жүкті емес 80 әйел және бақылау тобына 20 дені сау әйел қатысты. Негізгі топ екі клиникалық топшаға бөлінді: бірінші топшада гравидаралдылық кезеңде гиалурон қышқылы негізіндегі филлерлерімен ем жүргізілген ИЦЖ бар 40 әйел, ал екінші топшадағы 40 науқасқа жүктілік басталғанша ем жүргізілмеді. Гликозаминогликанды биополимерді жатыр мойны тініне интрацервикалды жолмен 0,3 мл көлемінде бір рет, яғни ішкі аңқаның барлық аумағына біртіндеп, препараттың жалпы мөлшері 1 мл-ден 2 мл-ге дейінгі көлемде болатындай етіп егу жүргізілді. Жатыр мойнының коррекциясының әсерлілігін бағалау үшін жатыр мойны шырышындағы нейраминидазаның белсенділігі қолданылды.

Нәтижесі. ИЦЖ бар әйелдердің цервикалды канал шырышының зерттелген барлық биологиялық белсенді компоненттері жүргізілген биоревитализациядан кейін бастапқы көрсеткіштермен салыстырғанда анағұрлым артық болды. ИЦЖ бар әйелдердің жатыр мойнын жүктілікке дайындық кезеңінде коррекциялау жатыр мойны шырышының барлық көмірсулық компоненттерінің құрамының 40-45%-ға жоғарылауымен қоса жүрді. Бұл нәтижелер 14 айға дейін сақталды.

Қорытынды. ИЦЖ бар әйелдерде жүктілікке дайындық кезеңде гиалурон қышқылы көмегімен жатыр мойнын биоревитализациялау әдісі әсерлі болып табылады. Бұл әдіс жатыр мойнының құрылымдық-қызметтік қасиеттерінің қалпына келуіне септігін тигізеді.

Маңызды сөздер: биоревитализация – гиалурон қышқылы- истмикалық цервикалды жетіспеушілік- нейраминидаза.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА БИОРЕВИТАЛИЗАЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ ДЛЯ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ КОРРЕКЦИИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Щербина Н.А., Му'авия Салем Насыр Альмарадат, Капусник Н.В., Кузьмина И.Ю.

Национальный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1, Харьков, Украина

Цель исследования: определение эффективности метода биоревитализации шейки матки для терапии ИЦН до планируемой беременности путем восстановления физиологического сфинктера шейки матки при помощи коррекции ее избыточной мышечной массы соединительной тканью.

Методы. Обследовано 80 не беременных пациенток с ИЦН, составивших основную группу, и 20 здоровых женщин, вошедших в контрольную группу. Основная группа пациенток была разделена на 2 клинические группы: 1 – 40 женщин с ИЦН, которым в предгравидарный период проводилось лечение филлерами на основе гиалуроновой кислоты, 2 – 40 женщин с ИЦН, которым до наступления беременности лечение ИЦН не проводилось. Гликозаминогликановый биополимер вводили интрацервикально в ткань шейки матки в количестве 0,3 мл однократно, путем постепенного обкалывания всей площади внутреннего зева суммарным объемом препарата от 1 до 2 мл. В качестве критерия эффективности коррекции шейки матки предложено использовать показатель активности нейраминидазы в цервикальной слизи.

Результаты. Концентрации всех изучаемых биологически активных компонентов слизи цервикального канала у пациенток с ИЦН после коррекции методом биоревитализации достоверно превышали сравниваемые показатели, регистрируемые в исходном состоянии. Проведение коррекции шейки матки у пациенток с ИЦН на этапе предгравидарной подготовки сопровождалось повышением содержания всех углеводных компонентов в слизи цервикального канала в среднем на 40-45% и достоверно сохраняется в течение 14 месяцев.

Заключение. Метод биоревитализации шейки матки на основе гиалуроновой кислоты является эффективным для коррекции ИЦН на этапе предгравидарной подготовки, способствует нормализации структурно-функциональных свойств шейки матки. Нейраминидаза является ферментом, определение концентрации которой в цервикальной слизи может служить диагностическим маркером восстановления структурно-функциональных характеристик шейки матки после проведенного лечения на этапе предгравидарной подготовки женщин с ИЦН.

Ключевые слова: биоревитализация - гиалуроновая кислота - истмико-цервикальная недостаточность - нейраминидаза.

Введение

Причины невынашивания беременности зачастую связаны с патологическими изменениями структурно-функциональных характеристик шейки матки, приводящих к истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) [1]. В структуре шейки матки (ШМ) преобладает соединительная ткань, состоящая преимущественно коллагеном, эластином и протеогликанами, а также гладкая мускулатура, содержащая фибробласты, эпителии и кровеносные сосуды [2].

По данным некоторых исследователей, при развитии ИЦН происходят изменения, связанные с быстрым уменьшением концентрации коллагена под влиянием протеогликапов, а также в соотношении между соединительной и мышечной тканью [3]. Изменяется кровоснабжение шейки матки, биохимический состав цервикальной слизи, вызванные сфинктерными расстройствами ШМ [4].

При ИЦН происходит нарушение соотношения между мышечной и соединительной тканями шейки матки, что подтверждено гистологическими исследованиями [5]. При этом в результате увеличения мышечной массы шейки матки до 50 % (в норме - не более 15 %), происходит ее размягчение во время беременности. Укорочение и размягчение шейки матки, сопровождается зиянием внутреннего зева и цервикального канала, в результате чего, происходит самопроизвольное прерывание беременности, так как плодное яйцо не имеет физиологического сфинктера в нижнем сегменте матки [6].

Существуют консервативные и хирургические методы терапии ИЦН, однако, на этапе предгравидарной коррекции, возможно использование только консервативных методов, так как хирургические – могут стать препятствием наступлению беременности [7].

Новый метод предгравидарной коррекции ИЦН носит название биоревитализации шейки матки и основан на применении филлеров, основным компонентом которых является гиалуроновая кислота [8]. Биоревитализаторы, используемые путем инъекций в ткани, обладают высокой эффективностью, био-совместимостью, эластичностью. Они образуют гидратированные полимеры (ГП) высокой плотности, которые заполняют межклеточные пространства, образуя в мышечном слое новые компоненты (коллаген, эластин и др.) способствуя восстановлению соединительной ткани [9]. Фермент, отвечающий за регуляцию клеточных мембран в тканях среди широкого класса гидролаз

медицинского назначения, является нейраминидаза, определение концентрации которой в цервикальной слизи может служить диагностическим маркером восстановления структурно-функциональных характеристик шейки матки после проведенного лечения на этапе предгравидарной подготовки [10].

Цель исследования: определение эффективности метода биоревитализации шейки матки для терапии и ИЦН до планируемой беременности путем восстановления физиологического сфинктера шейки матки при помощи коррекции ее избыточной мышечной массы соединительной тканью.

Материалы и методы

Проведено обследование 80 не беременных пациенток с ИЦН, составивших основную группу, и 20 здоровых женщин, вошедших в контрольную группу. Основная группа пациенток была разделена на 2 клинические группы: 1 - 40 женщин с ИЦН, которым в предгравидарный период проводилось лечение филлерами на основе гиалуроновой кислоты, 2 – 40 женщин с ИЦН, которым до наступления беременности лечение ИЦН не проводилось.

Наблюдаемые пациентки находились в возрасте от 22 до 43 лет. Привычное невынашивание беременности в анамнезе было у каждой третьей женщины в первой группе, у каждой четвертой - во второй.

Женщины были полностью обследованы. Для постановки диагноза ИЦН изучались данные анамнеза, проводилось бимануальное исследование, пальпаторная оценка формы и консистенции ШМ, определялись ее размеры, состояние цервикального канала и наружного зева.

Основными причинами развития ИЦН, согласно анамнестическим данным наблюдаемых больных, явились наследственные, травматические, инфекционные, гормональные и невыясненной этиологии причины.

У всех пациенток с ИЦН при пальцевом исследовании отмечалось размягчение шейки матки в области внутреннего зева и в некоторых случаях - зияния цервикального канала.

На основании данных трансабдоминального и трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием ультразвукового сканера Toshiba SSA-340, оценивалось состояние шейки матки: выявляли длину, форму, деформации и расширение цервикального канала.

Всем женщинам с ИЦН до наступления беременности проводили ультразвуковой цервикальный стрессовый тест (УЦСТ), который осуществляется путем умеренного

надавливание на дно матки рукой, по ее оси в направлении влагища в течение 15–30 сек под контролем УЗИ. При уменьшении длины ШМ на 2 мм и более, а также расширении внутреннего зева ШМ до 3-5 мм тест считается положительным [11].

Для диагностики ИЦН в предгравидарном периоде методом направленной энергетической доплерографии измеряли гемодинамику в восходящей и в нисходящей ветвях маточной артерии на уровне проекции перешейка. При достоверном снижении индексов периферического сопротивления (ИР и СДО) в нисходящей ветви маточной артерии, в периферической и стромальной зонах шейки матки свидетельствовал об имеющейся ИЦН [12].

Примененный способ биоревитализации шейки матки при ИЦН проводился в предгравидарный период с целью восстановления нормальной структуры ШМ, путем замещения мышечной ткани – соединительной [8].

Гликозаминогликановый биополимер вводили интрацервикально в ткань шейки матки в количестве 0,3 мл однократно, путем постепенного обкалывания всей площади внутреннего зева суммарным объемом препарата от 1 до 2 мл [8]. После проведенной процедуры происходила реструктуризация ткани ШМ, длительность эффекта которой длится 14-18 месяцев и позволяет женщине забеременеть в этот срок и родить здорового ребенка через естественные родовые пути.

На лечение методом биоревитализации шейки матки при ИЦН было получено информированное согласие от всех пациенток, которым оно проводилось. Исследование рассмотрено и одобрено на заседании комиссии по биоэтике (Протокол №2 заседания комиссии по вопросам этики Харьковского национального медицинского университета от 05 февраля 2014 г.).

В качестве критерия эффективности коррекции шейки матки предложено использовать показатель активности нейраминидазы в цервикальной слизи [10]. Исследование биохимических компонентов цервикальной слизи

определяли в сухих осадках после экстракции липидов. Биохимическое исследование нейраминидазы углеводных компонентов гликопротеинов в слизи цервикального канала определяли тиобарбитуровым методом (Aminoff, 1991), используя в качестве субстрата гликомакропептид молочной сыворотки (ГМП). Активность нейраминидазы определяли по методу, описанному Петрушковой Н.А. с соавт. (1985). [13]. Активность фермента выражали в мкмольх N-ацетилнейраминовой кислоты на 1 г белка за 1 час, который определяли по методу Лоури (Lowry O.N et al., 1951) [14].

Статистический анализ данных был проведен при помощи пакета прикладных статистических программ BMDP, ориентированных на анализ био-медицинских данных. Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и стандартных отклонений (m). Для сравнения выборок применяли t-критерий Стьюдента. Значимость считали достоверной при P<0,05.

Результаты исследования

Структурно-функциональные характеристики тканей шейки матки связаны с концентрацией гликопротеинов и их углеводных компонентов в цервикальной слизи, влияющих на консистенцию мышечного слоя и способствующих его размягчению [10].

У женщин с ИЦН, в отличие от пациенток контрольной группы, выявлялась более низкая концентрация гликопротеинов и их углеводных компонентов в цервикальной слизи, а также достоверно меньшая активность нейраминидазы (табл.1).

Проведение коррекции ИЦН методом биоревитализации сопровождалось достоверным повышением содержания изучаемых компонентов в слизи цервикального канала уже через 2 недели после терапии в среднем на 40-50% по сравнению с пациентками 2-й группы, которым не проводилась предгравидарная подготовка (табл. 2).

Таблица 1

Концентрация гликопротеинов и их углеводных компонентов в цервикальной слизи у здоровых женщин и с ИЦН до проведения коррекции

Биохимический состав цервикальной слизи	Контроль n=20	Основная группа n=80
N- ацетилнейраминовая кислота (N-ANK), мкмоль/г	7,8 ± 0,9	4,1 ± 0,7**
Общие гексозы, мкмоль/г	40 ± 2,6	15,2 ± 1,8***
Активность нейраминидазы, мкмоль/г	5,4 ± 0,6	3,5 ± 0,5*
Примечание: достоверность различий с контрольной группой с уровнем значимости *- p<0,05; ** - p< 0,01; *** - p< 0,001.		

Полученные нами результаты свидетельствуют о достоверно низкой активности нейраминидазы и концентрации основных углеводных компонентов гликопротеинов в слизи шейки матки у женщин основной группы с ИЦН по сравнению с контрольной группой. Выявленные особенности являются, по-видимому, результатом деструкции олигосахаридных структур гликопротеинов при недостаточности шейки матки функционального генеза. Учитывая важную роль гликопротеинов и их углеводных компонентов, особенно

терминальной N-ацетилнейраминовой кислоты, в обеспечении многих биохимических реакций, можно полагать, что указанные процессы, наряду с дисперсией коллагена и фрагментацией эластина, отрицательно влияют на структурно-функциональные характеристики тканей шейки матки, приводя к ее размягчению.

Нами исследованы показатели гликопротеинов и их углеводных компонентов в цервикальной слизи у здоровых женщин и с ИЦН через 14 дней после проведения коррекции филлерами на основе гиалуроновой кислоты (табл.2).

Таблица 2

Концентрация гликопротеинов и их углеводных компонентов в цервикальной слизи у здоровых женщин и с ИЦН через 14 дней после проведения коррекции филлерами на основе гиалуроновой кислоты

Биохимический состав цервикальной слизи	Контроль n=20	1 группа n=40
N- ацетилнейраминавая кислота (N-ANK), мкмоль/г	7,8 ± 0,9	8,1 ± 1,1
Общие гексозы, мкмоль/г	40 ± 2,6	38,2 ± 2,1
Активность нейраминидазы, мкмоль/г	5,4 ± 0,6	5,5 ± 0,4
Примечание: достоверность различий с контрольной группой с уровнем значимости *- p<0,05; ** - p< 0,01; *** - p< 0,001		

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что концентрации всех изучаемых биологически активных компонентов слизи цервикального канала у пациенток с ИЦН после коррекции методом биоревитализации достоверно превышали сравниваемые показатели, регистрируемые в исходном состоянии. Так, содержание гексоз через 7 дней после введения филлеров на основе гиалуроновой кислоты достоверно увеличилось по сравнению с их уровнем до лечения в 2,6 раза. Аналогичная закономерность выявлялась при сравнительной оценке концентрации N-ацетилнейраминавой кислоты в слизи

цервикального канала.

С целью обоснования длительности сохранения эффекта от терапии, методом биоревитализации, нами также изучено изменение активности нейраминидазы через 14 и 18 месяцев у 24 женщин 1-й группы, так как остальные 16 женщины забеременели (табл. 3, 4).

Повышение активности нейраминидазы до нормальных значений регистрировалось у 21 (87,5%) пациенток 1 группы через 14 месяцев от момента коррекции методом биоревитализации и у 9 (37,5%) - через 18 месяцев.

Такая же закономерность выявлена нами при

Таблица 3

Концентрация гликопротеинов и их углеводных компонентов в цервикальной слизи у здоровых женщин и с ИЦН через 14 месяцев после проведения коррекции филлерами на основе гиалуроновой кислоты

Биохимический состав цервикальной слизи	Контроль n=20	1 группа n=24
N- ацетилнейраминавая кислота (N-ANK), мкмоль/г	7,8 ± 0,9	6,9 ± 1,3
Общие гексозы, мкмоль/г	40 ± 2,6	31,1 ± 2,1*
Активность нейраминидазы, мкмоль/г	5,4 ± 0,6	5,3 ± 0,4
Примечание: достоверность различий с контрольной группой с уровнем значимости *- p<0,05; ** - p< 0,01; *** - p< 0,001		

Таблица 4

Концентрация гликопротеинов и их углеводных компонентов в цервикальной слизи у здоровых женщин и с ИЦН через 18 месяцев после проведения коррекции

Биохимический состав цервикальной слизи	Контроль n=20	1 группа n=24
N- ацетилнейраминавая кислота (N-ANK), мкмоль/г	7,8 ± 0,9	5,6 ± 1,1*
Общие гексозы, мкмоль/г	40 ± 2,6	29,9 ± 3,3**
Активность нейраминидазы, мкмоль/г	5,4 ± 0,6	4,9 ± 0,3
Примечание: достоверность различий с контрольной группой с уровнем значимости *- p<0,05; ** - p< 0,01; *** - p< 0,001		

изучении активности нейраминидазы. У пациенток после коррекции ИЦН методом биоревитализации содержание этого фермента в шейной слизи достоверно превышало сравниваемые значения до лечения.

Таким образом, проведение коррекции шейки матки у пациенток с ИЦН на этапе предгравидарной подготовки сопровождалось повышением содержания всех углеводных компонентов в слизи цервикального канала в среднем на 40-45 % и сохраняется в течение 14 месяцев -18 месяцев.

Обсуждение

Назвятие ИЦН сопровождается нарушением синтеза коллагена, его деградацией с нарушением структуры коллагеновых волокон и морфогенеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса, которые возникают у пациенток с определенной генетической склонностью или под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды [4]. В нормальном состоянии содержание соединительной ткани в шейке матки составляет 85%, при ИЦН снижается до

40%, что приводит к раннему ее укорочению, размягчению и развитию ее функциональной несостоятельности [3].

Изменения, происходящие в структуре шейки матки, находят свое отражение в слизи цервикального канала, что позволяет использовать ее биохимические показатели в диагностических целях [6].

Для определения эффективности коррекции ИЦН методом биоревитализации с использованием филлеров на основе гиалуроновой кислоты нами изучена концентрация N-ацетилнейраминавой (сиаловой) кислоты, гексоз и нейраминидазы в слизи цервикального канала, имеющих диагностическое значение для определения структурно-функциональных характеристик состояния шейки матки [10].

Выявленные особенности свидетельствуют о том, что ИЦН сопровождается процессами деструкции олигосахаридных структур гликопротеинов изменяющих состав цервикальной слизи. Важным, с теоретической и практической точки зрения, является изучение концентрации этих биохимических соединений в динамике консервативной терапии ИЦН на этапе предгравидарной подготовки.

Таким образом, углеводные компоненты слизи цервикального канала, являются достоверными диагностическими маркерами ИЦН а динамика активности нейраминидазы дополнительным информативным критерием эффективности лечения методом биоревитализации.

Сравнительный анализ течения беременности и исходов родов у 16 пациенток 1 группы с ИЦН после биоревитализации шейки матки не отличались от здоровых женщин. Беременность у всех женщин протекала гладко, ни одна из 16 беременных в стационаре по поводу

угрозы прерывания беременности не находилась. Все наблюдавшиеся пациентки доносили беременность до срока родов. Частота травматизма мягких тканей родовых путей не отличалась от группы здоровых рожениц, разрывы шейки матки не наблюдались, у 2 пациенток были разрывы промежности 1 степени.

Все 16 беременных 1-й группы после коррекции ИЦН методом биоревитализации родили нормальных детей в состоянии по шкале Апгар 7-9 баллов. Исход неонатального периода в 1 группе был благоприятным и не отличался от новорожденных здоровых женщин.

Выводы

Биоревитализация шейки матки на основе гиалуроновой кислоты является эффективным методом коррекции ИЦН на этапе предгравидарной подготовки, превосходит существующие методы лечения данной патологии и приводит к снижению необоснованных хирургических и других вмешательств до наступления беременности.

Определение концентрации нейраминидазы в цервикальной слизи может служить диагностическим маркером восстановления структурно-функциональных характеристик шейки матки на этапе предгравидарной коррекции ИЦН. Наиболее оптимальными сроками для наступления беременности являются первые 14 месяцев после биоревитализации.

Гиалуроновая кислота способствуют восстановлению соединительной ткани в шейке матки у пациенток с ИЦН.

Полученные результаты исследования позволяют внедрить эффективные и безопасные методы предупреждения ИЦН на этапе предгравидарной подготовки и ослабить риск возможных рецидивов во время беременности.

Литература

1. Sidelnikova V.M. Privuchnaja poterja beremenosti (The usual pregnancy loss), M.: «Triada-X», 2002, - 303 p.
2. Nigmatulina N.A., Zuravleva V.N. Prognozirovanie istmico-cervicalnoi nedostatochnosti (Prediction of cervical incompetence), *Materialy X Vserossiiskogo nauchnogo foruma "Matj i ditja"*, Moskva, Rossija, 2008, pp. 168–169.
3. Lotgering F.K. Clinical aspects of cervical insufficiency, *BMC Pregnancy Childbirth*, 2007, No.5(7), suppl 1. – 17p.
4. Sherbina M.O., Mu'avia Salem Naser Almaradat. Novi shljhiu optimizacii vedenja zinok z istmico-cervicalnoi nedostatnostju (New ways to optimize the management of pregnant women with cervical incompetence), *Zbirnik naukovuch pracj Asociacii akusheriv-ginecologiv Ukrainu, K.: Poligrafplus*, 2014. pp. 315–317.
5. Rovas L., Sladkevicius P., Strobel E. et al. Three-dimensional ultrasound assessment of the cervix for predicting time to spontaneous onset of labor and time to delivery in prolonged pregnancy, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2006, No. 4 (28), pp. 306-311.
6. Orlov A.V. Skrinengovue markeru fiziologicheskoj i osloznennoj beremennosti (Screening markers of physiological and complicated pregnancy): *diss. dokt. med. nauk, Rostov-na- Donu, Rossija*, 2006, 276 p.
7. Kovpij Yu. V., Sagamonova K. Yu., Shevko I. G., Zamanskaja T. A. Differencialnaja tactica vedenija beremennuh s funkcionalnoj istmico-cervicalnoi nedostatochnostju (Differentiated tactics for pregnant women with functional cervical incompetence), *Rossiiskiy vestnic acushera-ginecologa*, 2004, No. 4, pp. 55-57.
8. Sherbina M.O., Lipco O.P., Sherbina I.V., Mu'avia Salem Naser Almaradat Patent na vunahid №108327 vid 10.04.2015 «Sposib korekcii istmico-cervicalnoi nedostatochnosti” (The patent for the invention «Method of Correction cervical incompetence”), Ukraina.
9. Macdonald R.D., Smith P., Vyas S.K. Cervical incompetence: the use of transvaginal sonography to provide an objective diagnosis, *Ultrasound Obstetric Gynecology*, 2011, No. 18, pp. 211 -216.
10. Kovpij Yu.V., Aktivnost neiraminidazu v slizi cervicalnogo kanala u beremennuh pri istmico-cervicalnoi nedostatochnosti (Neuraminidase activity in cervical mucus in pregnant women with cervical incompetence), *Obmen veschestv pri adaptacii i povrezdenii: Tez. dokladov vtoroi mezvuzovskoj mezhdunarodnoi konferencii mologuh uchenuh, specialistov i studentov, Rostov-na- Donu, Rossija*, 2003, pp. 57-58.
11. Schlembach D., MacKay L., Shi B. et al. Cervical ripening and insufficiency: from biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2013. No. №1 (144), pp.70-76.

-
12. Bulanov M.N., Mitkov V.V. Sovremennue predstavlenija o normalnoi ultrazvukovoi anatomii cervixa (Modern understanding of the normal anatomy ultrasound hemodynamic endocervical), *Ultrazvukovaja I funkcionalnaja diagnostica*, 2005, No. №2, pp. 49-54.
 13. Petrushkova N.A., Zvetkova I.V., Rozenfeld E.M. Svoistva neiraminidazu horiona cheloveka (Properties neuraminidase human chorionic), *Biochimija*, 1985, T. 50, No. 4, pp. 645-651.
 14. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Rasedall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Bioh. Chem.*, 1951, No.7(193), pp. 265-275.