АНОТАЦІЯ

*Шелест Н.В.* Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю: 222 «Медицина», спеціалізація: «Акушерство і гінекологія», Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Захист дисертації відбудеться у Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового завдання — покращення перинатальних наслідків у жінок, що потребують преіндукції пологів шляхом визначення патогенетичної значимості релаксину у процесах підготовки до пологів.

Для реалізації поставлених завдань обстежено 115 першовагітних жінок у терміни гестації 38-40 тижнів, які залежно від ступеня «зрілості» шийки матки були розподілені на основну та контрольну групи. Контрольну групу склали 40 (34,8%) першовагітних зі «зрілою» шийкою матки (9-13 балів за шкалою E.H.Bishop). До основної групи було залучено 75 (65,2%) вагітних з «незрілою» шийкою матки (0-5 балів за шкалою E.H.Bishop). Залежно від методу преіндукції пологів усі пацієнтки, що мали «незрілу» шийку матки (75 вагітних), були розподілені на дві клінічні групи. До І клінічної групи було залучено 35 (46,7%) вагітних, яким проводили підготовку до пологів препаратом ПГЕ2 (традиційна преіндукція). До ІІ клінічної групи — 40 (53,3%) вагітних, яким на тлі проведеної підготовки до пологів препаратом простагландину ПГЕ2, застосовували препарати L-аргініну аспартат по 1 г (5 мл) 6 разів на добу, L-глутаміл — L-цистеїніл — гліцин по 1 таблетці 3 рази на день (комплексна преіндукція).

У комплексі обстеження всім пацієнткам проводилися клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні та імунологічні дослідження

До факторів ризику, що впливають на відсутність готовності шийки матки до пологів у першовагітних жінок, відносяться: наявність пізнього репродуктивного віку (40,0%), обтяженого гінекологічного анамнезу (80,0%), нейроендокринної патології (69,3%), вегетативної дисфункції (29,3%), ускладненого перебігу вагітності (85,3%).

У ґенезі «зрілості» шийки матки значна роль відводиться внутрішньоклітинним подіям. Предиктором біологічної готовності організму вагітної до пологів є поліпептидний гормон — релаксин. Середня концентрація сироваткового релаксину в групі першовагітних пацієнток у терміни гестації 38-40 тижнів із «зрілою» шийкою матки становила 361,8±38,4 пг/мл, що в 1,7 рази перевищувало аналогічний показник в основній групі першовагітних з «незрілою» шийкою матки — 208,9±27,6 пг/мл. Високий рівень релаксину, імовірно, є необхідним і достатнім для підготовки шийки матки. Низький рівень релаксину в групі вагітних з «незрілою» шийкою матки може гальмувати процес розкриття шийки матки. Достовірні відмінності вмісту релаксину між групами підтверджують його роль у патогенезі кожного варіанта готовності шийки матки до пологів, а також дозволяють розцінювати сироватковий релаксин у якості предиктора біологічної готовності організму до пологів і прогностичного маркера ефективності преіндукції пологів.

Розглядаючи можливі шляхи впливу релаксину на «дозрівання» шийки матки необхідно враховувати той факт, що він є активатором глікозаміногліканів, матриксних металопротеїназ, які змінюють структуру колагену і еластину в шийці матки, в результаті чого відбувається її розм'якшення, згладжування і відкриття. Крім того, релаксин відноситься до вазоактивних біорегуляторів і може змінювати активність трансформуючого фактору росту (який бере участь в ініціації апоптозу клітин).

Біохімічні дослідження дозволили встановити, що «зрілість» шийки матки тісно асоційована зі ступенем зміни структурних компонентів шийки матки.

У вагітних контрольної групи виявлено підвищення метаболічної активності сполучної тканини, що відображалося у викиді гідроксипроліну (199,0±20,3 мг/доб.), це свідчить на користь порушень обміну головного компонента екстрацелюлярного матриксу колагену, який забезпечує еластичність сполучної тканини. У метаболізмі сполучної тканини в контрольній групі спостерігалося два феномена. Перший пов'язаний з деструктивними процесами, про що свідчить екскреція вільного гідроксипроліну (111,3±11,5 мг/доб.). Другий — із припиненням утворення «молодого» колагену, про що свідчить базальний рівень зв'язаного гідроксипроліну (52,2±10,4 мг/доб.). Також у вагітних контрольної групи виявлено підвищення добової екскреції із сечею загальних ГАГ в 1,8 рази (p˂0,05). Виявлені зміни підтверджують факт підвищення катаболізму міжклітинної речовини сполучної тканини. У вагітних основної групи з «незрілою» шийкою матки показники метаболізму сполучної тканини свідчать про її низьку активність.

На тлі високого рівня релаксину в контрольній групі вагітних пацієнток виявлена активація протеолітичних ферментів (ММП). Аналіз вмісту ММП в обстежених вагітних показав достовірне підвищення концентрації ММП-1 і ММП-9 у жінок контрольної групи — 10,8±1,7 нг/мл та 113,4±12,1 нг/мл відповідно, порівняно з показниками основної групи — 6,8±0,8 нг/мл та 92,7±9,3 нг/мл. Таким чином, у процесі «дозрівання» шийки матки відзначається підвищення концентрації рівня ММП-1 в 1,6 рази, ММП-9 в 1,2 рази. Співвідношення про- і антипротеолітичної активності характеризувалося посиленням протеолітичної активності ММП у процесі «дозрівання» шийки матки, про що свідчить високий індекс співвідношення ММП-9/ТІМП-1 в контрольній групі (12,6±1,3).

У результаті проведеного вивчення щодо ролі ендогенних медіаторів міжклітинної взаємодії — цитокінів виявлено, що сироватковий уміст прозапальних цитокінів був статистично значимо вище у вагітних зі «зрілою» шийкою матки. При «незрілій» шийці матки спостерігається зменшення продукції ФНП-α в 3,5 рази, ІЛ-6 в 3,9 рази, ІЛ-8 в 1,3 рази щодо даних контрольної групи. Різноспрямовані зміни вмісту ТФР-β і ІЛ-1β — підвищення першого та зниження другого — є однією з причин низької генерації оксиду азоту в результаті зниження активності NO-синтетази за дії цих цитокінів. Крім того, вивчені цитокіни ФНП-α, ІЛ-6 викликають активацію макрофагів, призводячи до секреції ММП-1. У подальшому це призводить до деградації та руйнування колагену й інших матриксних білків.

Аналіз амінокислот, які беруть участь у формуванні релаксину у сироватці крові показав, що при неготовності організму до пологів формується гіпоаміноацидемія за рахунок зниження вмісту низки глікогенних амінокислот (аспарагінової, гліцину), підвищений уміст глутамінової кислоти, напевно, указує на зміну співвідношення двох узаємопов'язаних процесів гліколізу та глюконеоґенезу. При цьому звертає увагу збіднення фонду сірковмісної амінокислоти (цистеїн).

Ураховуючи особливості патогенетичних механізмів, що беруть участь у підготовці шийки матки до пологів, нами був розроблений комплексний підхід до преіндукції пологів, який сприяє підвищенню активності обмінних процесів на регуляторному рівні.

Проведено оцінку ефективності преіндукції пологів у вагітних з «незрілою» шийкою матки. У динаміці проводилася оцінка ступеня «зрілості» шийки матки, варіанти розвитку пологової діяльності та клінічного перебігу пологів, а також вивчених біохімічних й імунологічних показників. Критеріями позитивної оцінки ефективності преіндукції вважалися: поліпшення стану шийки матки до ступеня «зріла», розвиток регулярної пологової діяльності, фізіологічного перебігу та результату пологів, динаміка біохімічних й імунологічних показників. Проведене дослідження показало, що комплексна терапія має більш ранній і стабільний ефект порівняно з традиційним лікуванням. Так, на тлі комплексної преіндукції пологів визначалася найбільш виражена позитивна динаміка ступеня «зрілості» шийки матки, що перевищує в 1,5-2,0 раза традиційне лікування. При комплексній преіндукції пологів значно знижується частота оперативного розродження за рахунок зменшення випадків аномалій скорочувальної діяльності матки та відсутність випадків передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, рідше реєструється акушерський травматизм, що призводить до народження дітей у задовільному стані.

Позитивна динаміка в клінічному перебігу корелювала з позитивними змінами біохімічних показників. Через 6 годин метаболічна активність сполучної тканини достовірно зростала, через 12 годин від початку преіндукції, сягаючи рівня екскреції в контрольній групі (р˃0,05). Отримані дані свідчать про посилення катаболічних процесів щодо обміну колагену.

При аналізі показників цитокінового статусу в результаті комплексної преіндукції відзначалася нормалізація рівнів прозапальних цитокінів, виражене зниження ТФР-β у сироватці крові (концентрація знизилася від 330,6±32,2 до 110,6±9,9 пг/мл), що призводить до посилення експресії протеолітичних ферментів, тим самим сприяє «дозріванню» шийки матки з подальшим розвитком пологової діяльності. Нормалізація амінокислотного дисбалансу в сироватці крові супроводжується покращенням трофіки шийки матки та процесів її «дозрівання».

Таким чином, можна стверджувати, що в процесі підготовки організму до пологів релаксин сприяє «дозріванню» шийки матки шляхом регуляції механізмів внутрішньо- і міжклітинних взаємодій. Отримані результати дослідження дозволили розширити сучасні уявлення про механізми підготовки організму до пологів, а також підібрати ефективні методи преіндукції пологів. Застосування комплексного патогенетично обґрунтованого лікування поліпшило результати преіндукції пологів у першовагітних. Метод є ефективним для повноцінного «дозрівання» шийки матки та створення умов для природного розродження.

Наукова новізна дослідження полягає в тому, що в роботі доповнені та розширені наукові уявлення про особливості анамнезу, соматичного та гінекологічного статусу, перебігу вагітності та пологів при різному ступені «зрілості» шийки матки. Виявлено клініко-анамнестичні фактори ризику формування «незрілої» шийки матки.

Розширено наукові поняття про патогенетичну роль релаксину у формуванні біологічної готовності організму до пологів.

На підставі розширення уявлень про патогенез формування «зрілої» шийки матки розроблений сучасний комплексний метод преіндукції пологів.

Доповнені наукові дані про комплексну преіндукцію пологів у вагітних з «незрілою» шийкою матки, визначена ефективність запропонованого методу, проведена оцінка динаміки «дозрівання» шийки матки на тлі традиційної та комплексної преіндукції.

Розроблено та запропоновано в клінічну практику новий спосіб прогнозування «дозрівання» шийки матки в процесі підготовки організму до пологів на підставі визначення вмісту релаксину в сироватці крові першовагітних жінок у 40 тижнів гестації (Патент № 145470 від 10.12.2020 р. «Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів»)

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України. Результати дослідження впроваджені в акушерських стаціонарах: КНП ХОР “Обласний клінічний перинатальний центр”, КНП ХМР “Міський пологовий будинок № 3” м. Харкова.

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі Харківського національного медичного університету та Харківської медичної академії післядипломної освіти.

*Ключові слова:* першовагітні, релаксин, біологічна готовність організму до пологів, преіндукція пологів.

SUMMARY

Shelest NV Pathogenetic significance of relaxin in preinduction of labor – Qualifying scientific paper on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, specialty 222 "Medicine", specialization "Obstetrics and Gynecology". – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The defense of the PhD thesis will take place at Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to solving an urgent scientific problem - improving perinatal consequences in women who need preinduction of childbirth by determining the pathogenetic significance of relaxin and immunological factors in the process of preparing the body for childbirth.

To fulfil the aims of the current scientific work, 115 first-time pregnant women were examined at 38-40 weeks of gestation, and depending on the degree of "maturity" of the cervix, were divided into the main and control groups. The control group consisted of 40 (34.8%) primiparous women with a "mature" cervix (9-13 points on the E.H.Bishop scale). The main group included 75 (65.2%) pregnant women with "immature" cervix (0-5 points on the E.H.Bishop scale). Depending on the method of preinduction of childbirth, all patients who had an "immature" cervix (75 pregnant women) were divided into two clinical groups. The clinical group I included 35 (46.7%) pregnant women who were prepared for childbirth with the drug PGE2 (traditional preinduction). To the II clinical group - 40 (53.3%) pregnant women, who on the background of preparation for childbirth with the drug prostaglandin PGE2, used drugs L-arginine aspartate 1 g (5 ml) 6 times a day, L-glutamyl - L-cysteinyl - glycine 1 tablet 3 times a day (complex pre-induction).

Comprehensive examination of all patients included clinical and laboratory, instrumental, biochemical and immunological checks.

Risk factors influencing the lack of readiness of the cervix for childbirth in primiparous women include: late reproductive age (40.0%), history of gynecological complications (80.0%), neuroendocrine pathology (69.3%), autonomic dysfunction (29.3%), complicated pregnancy (85.3%).

Intracellular events play a significant role in the genesis of "maturity" of the cervix. Polypetide hormone relaxin is a predictor of biological readiness of the pregnant woman's body for childbirth. The average concentration of serum relaxin in primiparous women group during 38-40 weeks of gestation with a "mature" cervix was 361.8 ± 38.4 pg / ml, which is 1.7 times higher than in the main group of primiparous patients with "immature" cervix” that recirded 208.9 ± 27.6 pg / ml of relaxin. High levels of relaxin are predicted necessary and sufficient to prepare the cervix. Low levels of relaxin in the group of pregnant women with "immature" cervix can inhibit the process of cervix opening. Significant differences in the content of relaxin between groups confirm its role in the pathogenesis of each type of cervical readiness for childbirth. These difference also allow us to regard serum relaxin as a predictor of biological readiness for childbirth and a prognostic marker of preinduction efficiency.

When considering the possible effects of relaxin on cervical maturation, it is necessary to take into account the fact that it is an activator of glycosaminoglycans, matrix metalloproteinases, which change the structure of collagen and elastin in the cervix, resulting in the softening, smoothing and opening of the cervix. In addition, relaxin belongs to a class of vasoactive bioregulators and can alter the activity of transforming growth factor (which is involved in the initiation of cell apoptosis).

Biochemical studies have shown that the "maturity" of the cervix is ​​closely associated with the degree of change in the structural components of the cervix.

An increase in metabolic activity of connective tissue was recorded in pregnant women in the control group. This was reflected in the release of hydroxyproline (199.0 ± 20.3 mg / day), indicating the presence of metabolic disorders of the main component of the extracellular matrix of collagen, that provides connective tissue elasticity. Two phenmomena were observed in the metabolism of connective tissue in the control group. First, we observed the destructive processes, indicated by the excretion of free hydroxyproline (111.3 ± 11.5 mg / day). Secondly, we observed the cessation of the formation of "young" collagen, based on the basal level of bound hydroxyproline (52.2 ± 7.1 mg / day). Furthermore, pregnant women in the control group had an increase in daily urinary excretion of total GAG in 2.0 times (p˂0.05). The identified changes confirm the the presence of increased catabolism of the intercellular substance of connective tissue. In pregnant women of the main group with an "immature" cervix, the indicators of connective tissue metabolism corresponded to its low activity.

In the presence of the high background levels of relaxin in the control group of pregnant patients, we observed activation of proteolytic enzymes (MMP). Analysis of the content of MMP in the examined pregnant women showed a significant increase in the concentration of MMP-1 and MMP-9 in the control group - 10.8 ± 1.1 ng / ml and 113.4 ± 12.1 ng / ml, respectively, compared with the main group - 6.8 ± 0.8 ng / ml and 92.7 ± 9.3 ng / ml. Thus, in the process of maturation of the cervix there is an increase in the concentration of MMP-1 by 1.6 times, MMP-9 by 1.2 times. The ratio of pro- and antiproteolytic activity was characterized by an increase in the proteolytic activity of MMP during the "maturation" of the cervix, as we observed the high ratio of MMP-9 / TIMP-1 in the control group (12.6 ± 1.3).

The results of the study looking at the role of endogenous mediators of intercellular interaction such as cytokines, demonstrate that the serum content of proinflammatory cytokines was significantly higher in pregnant women with "mature" cervix. The presence of "immature" cervix decrease in production of TNF-α in 3,5 times, IL-6 in 3,9 times, IL-8 in 1,3 times compared to control group. Divergent changes in the content of TGF-β and IL-1β were observed. We noted an increase in the TGF-β and a decrease in the IL-1β, which may explain the low generation of nitric oxide as a result of reduced NO-synthetase activity under the action of these cytokines. In addition, the studied cytokines TNF-α, IL-6 cause activation of macrophages, leading to the secretion of MMP-1. As a result this leads to the degradation and destruction of collagen and other matrix proteins.

Analysis of relaxin-containing amino acids in the serum showed that when the body is not ready for childbirth, hypoaminoacidemia is formed due to a decrease in the content of a number of glycogenic amino acids (aspartic, glycine), increased glutamic acid. This suggests that a change in the ratio of glycolysis and glyconeogenesis is likely to take place. At the same time the analysis indicates that a depletion of the sulfur-containing amino acid (cysteine) is also taking place.

Given the peculiarities of the pathogenetic mechanisms involved in the preparation of the cervix for childbirth, we have developed a comprehensive approach to preinduction of childbirth, which helps to increase the activity of metabolic processes at the regulatory level.

The effectiveness of preinduction of childbirth in pregnant women with "immature" cervix was evaluated. We assessed the degree of "maturity" of the cervix, options for the development of labor and the clinical course of childbirth, as well as studied biochemical and immunological parameters. Criteria for a positive assessment of the effectiveness of preinduction were: improvement of the cervix to the degree of "maturity", the development of regular labor, physiological course and outcome of childbirth, the dynamics of biochemical and immunological parameters. The study showed that complex therapy has an earlier and more stable effect compared to traditional treatment. Thus, considering the complex preinduction of childbirth we determined the most pronounced positive dynamics of the degree of "maturity" of the cervix, which exceeds 1.5-2.0 times the traditional treatment. With comprehensive preinduction of childbirth, the frequency of operative delivery is significantly reduced by lowering the incidence of uterine contractile abnormalities and eliminating the cases of premature detachment of located placenta, decreasing the obstetric injuries, which leads to the birth of children in satisfactory condition.

Positive dynamics in the clinical course correlated with positive changes in biochemical parameters. After 6 hours, the metabolic activity of connective tissue increased significantly, and reached the level of excretion in the control group 12 hours from the beginning of preinduction (p˃0.05). The data obtained indicate an increase in catabolic processes for collagen metabolism.

The analysis of cytokine status during comprehensive preinduction, normalization of proinflammatory cytokine levels was recorded and marked decrease in serum TGF-β (concentration decreased from 330.6 ± 32.2 to 110.6 ± 9.9 pg / ml) was observed, which leads to enhancing the expression of proteolytic enzymes, thereby contributing to the "maturation" of the cervix with the subsequent development of labor. Normalization of amino acid imbalance in the serum is accompanied by improved trophic of the cervix and the processes of its "maturation".

Thus, we conclude that in the process of preparing the body for childbirth, relaxin promotes "maturation" of the cervix by regulating the mechanisms of intra- and intercellular interactions. The results of the study allowed to expand modern ideas about the mechanisms of preparation of the body for childbirth, as well as to select effective methods of preinduction of childbirth. The use of comprehensive pathogenetically characteristic treatment has improved the results of preinduction of labor in primiparous women. The method is effective for full "maturation" of the cervix and creating conditions for natural childbirth.

The scientific novelty of the study is expands scientific ideas about the features of history, somatic and gynecological status, pregnancy and childbirth at different degrees of "maturity" of the cervix. Clinical and anamnestic risk factors for the formation of "immature" cervix were identified.

Scientific concepts about the pathogenetic role of relaxin in the formation of biological readiness for childbirth have been expanded. Based on the expansion of ideas about the pathogenesis of the formation of the "mature" cervix, a modern comprehensive method of preinduction of childbirth has been developed. The scientific data on complex preinduction of childbirth in pregnant women with "immature" cervix are supplemented, the effectiveness of the proposed method is determined, the dynamics of cervical "maturation" dynamics is assessed against the background of traditional and complex preinduction.

Developed and proposed in clinical practice a new method for predicting the "maturation" of the cervix in preparation for childbirth based on the determination of relaxin in the serum of primiparous women at 40 weeks of gestation (Patent of Ukraine № 145470 from 10.12.2020, "Method of predicting biological readiness for childbirth")

The main provisions and conclusions of the dissertation were implemented in the practice of medical and preventive institutions of Ukraine: Municipal Non-profit Institution "Regional Clinical Perinatal Center", Municipal Non-profit Institution "City Maternity Hospital № 3" Kharkiv.

The results of scientific research are also implemented and used in the educational process at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Key words: primiparous, relaxin, biological readiness for childbirth, preinduction of childbirth.

Список публікацій здобувача

*Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Шелест Н.В. Релаксин та імунні фактори як предиктори біологічної готовності до пологів /М.О.Щербина, Н.В.Шелест // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2020. – Т. 10, № 3 (37).– С. 46–52. *Особистий внесок здобувача*– ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

2. Шелест Н.В. Особливості цитокінової регуляції і гемодинамічних показників шийки матки при фізіологічних пологах / М.О. Щербина О.П. Ліпко, Л.В. Потапова, І.М. Щербина, О.В. Мерцалова, Шелест Н.В. //Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2020, No 2, С. 185–190. *Особистий внесок здобувача*– ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

3. Шелест Н.В. Сучасні уявлення про механізми регулювання підготовки до пологів / М.О.Щербина, Н.В.Шелест // Збірник наук.праць Асоціації акушерів-гінекологів України, Вип..2(46),2020, с.88-95. *Особистий внесок здобувача*– ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

4. Shelest N. The levels of relaxin and amino acids play a critical role in women with variable degree of preparedness for labour / N. Shcherbina, N.Shelest // Eureka : Health Sciences. – 2021. – Vol. 2. – P. 3–8. – С.71-76. *Особистий внесок здобувача*– ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

*Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

1. Шелест Н.В. Оптимізація підготовки шийки матки до пологів // «Ендокринна патологія в віковому аспекті»: Міжнародна науково-практична конференція, Інститут охорони здоров’я дітей та підлітків НАМН України, 2018, С. 128–129. *Особистий внесок здобувача*– ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.
2. Шелест Н.В. Акушерські та перинатальні наслідки у вагітних зі «зрілою» шийкою матки / Щербина М.О., Шелест Н.В. // Міжнародна науково-методична інтернет-конференція, м. Харків, 25 листопада 2020 року, ХНМУ, 2020. – С. 160-161.*Особистий внесок здобувача*– ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.
3. Shelest N. Prognostic aspects of physiological and premature labor / N. Shcherbina, N.Shelest // ISIC-2020: [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 8-9 October, 2020]: abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2020. – P. 198–199. *Особистий внесок здобувача*– ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.
4. Шелест Н.В. Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів // ХXІV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, Тернопіль, 13–15 квітня 2020 : матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – С. 89. *Особистий внесок здобувача*– ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.
5. Шелест Н.В. Прогнозування готовності шийки матки до пологів / Щербина М.О., Шелест Н.В. // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, ХНМУ, 2021, С. 239–240. *Особистий внесок здобувача*– ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.
6. Шелест Н.В. Роль металопротеїназ в регуляції готовності шийки матки до пологів, XVIII міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців, Актуальні питання сучасної медицини, 22-23 квітня, 2021. – С. 181-182. *Особистий внесок здобувача*– ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

*Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

1. Шелест Н.В. Патент №145470 Україна, МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів. / М.О.Щербина, Н.В.Шелест – U 2020 04513; заявл. 20.07.2020; опубл. 10.12.2020, Бюл. №23. *Особистий внесок здобувача***-** дисертант виконав патентно-інформаційний пошук та огляд літератури, оформлено заявку на корисну модель.