

На правах рукописи

Саргсян Оксана Джемсиовна

Особенности ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода

03.03.01 - физиология

14.01.01 - акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград

2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители: **Боташева Татьяна Леонидовна**
доктор медицинских наук, профессор
Ермолова Наталья Викторовна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Коротеева Татьяна Владимировна,**
доктор медицинских наук, ООО
«Медицинский центр диагностики и
лечения» г. Пятигорск, директор
Лебеденко Елизавета Юрьевна, доктор
медицинских наук, доцент кафедры
акушерства и гинекологии № 3 ГБОУ ВПО
«Ростовский государственный
медицинский университет»

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «14 » апреля 2015 года в часов на заседании
диссертационного совета Д 208.008.06 при Волгоградском государственном
медицинском университете по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших
борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского
государственного медицинского университета по адресу: 400131, г. Волгоград,
пл. Павших борцов, 1.

Автореферат разослан «» 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор социологических наук,
кандидат медицинских наук, профессор **Ковалева Марина Дмитриевна**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Одним из путей решения многочисленных проблем в репродуктивной физиологии является всестороннее изучение механизмов интеграции между матерью и плодом в рамках концепции о функциональной системе «мать-плацента-плод» (ФСМПП) (Радзинский В.Е., 2012; Сухих Г.Т., 2010). Согласно ее положениям, во время беременности возникает взаимодействие двух составляющих: организма плода и матери. В связи с этим, в ФСМПП необходимо выделять две подсистемы, которые взаимодействуют друг с другом на различных уровнях. Первая – это функциональная система организма матери (ФСМ), задачей которой является обеспечение условий для физиологического роста и развития плода. Вторая составляющая – функциональная система плодового организма (ФСП), обеспечивающая поддержание гомеостаза (Серов В.Н., 2008; Радзинский В.Е., 2009). Плацента является главным связующим звеном между матерью и плодом, образуя вместе с маткой дополнительное коммуникативное звено ФСМПП. Между тем, существующая концепция не учитывает важного аспекта: ФСП является носителем генетически детерминированного признака – пола плода. В настоящий момент в мировой науке существуют научно-исследовательские работы, посвященные влиянию пола плода на многие аспекты гестационного процесса, начиная от зачатия и заканчивая родами (Di Renzo G.C., Rosati A., Sarti R.D., Cruciani L., Cutuli A.M., 2007). Особый интерес представляют собой исследования, посвященные влиянию половой принадлежности на течение перинатального периода. В современной перинатологии принято считать, что мужской пол плода представляет собой фактор риска осложненного течения беременности и родов, тогда как у матерей с плодами женского пола реже наступают преждевременные роды и чаще отмечается благоприятное течение перинатального периода (Di Renzo G.C. et al., 2007; Cutuli A.M., 2007).

Физиологическое развитие беременности возможно при четком функционировании сосудистой системы плаценты, в формировании которой участвуют, наряду с различными внутриклеточными компонентами, ангиогенные факторы роста. Нарушение экспрессии ангиогенных факторов (эпидермального фактора роста, эндотелина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста-А, фактора роста плаценты) представляет собой универсальный патогенетический процесс в формировании основных патологических состояний беременности (Орлов А.В., 2006). Следовательно, ангиогенез – комплексный процесс, который при акушерских осложнениях, в том числе при плацентарной дисфункции, сопровождается существенными нарушениями.

Немаловажное значение для физиологического течения беременности имеет еще одна группа полипептидных медиаторов – цитокинов, среди которых

выделяют про- и противовоспалительные регуляторы клеточного и гуморального иммунитета. Цитокины активно участвуют в формировании иммунного ответа матери и осуществляют связь между основными системами организма (нервной, иммунной, эндокринной).

При нарушении функционирования плаценты возникает изменение продукции ангиогенных факторов и цитокинов, которое называют плацентарной дисфункцией (ПД) и на фоне которой формируется целый ряд акушерских осложнений: задержка развития плода, а также его гипоксия (Евсюкова И.И. с соавт., 2004; Уварова Е.В., 2006, 2009; Stallmach T. et al., 2004; Del Rio M. et al., 2007). В свою очередь, различные функциональные отклонения у плода, возникающие на фоне плацентарной дисфункции в перинатальном периоде, влияют на последующее физическое, неврологическое и психомоторное развитие ребенка (Афанасьева Н.В., 2004; Радзинский В.Е. и соавт., 2004; Сидорова И.С., 2006, 2007; Sibai V. et al., 2005). Однако механизмов изучения особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической беременности и в случае плацентарной дисфункции в зависимости от пола плода ранее не проводилось, в связи с чем, была сформулирована цель настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы явилось изучение закономерностей функционирования и механизмов регуляции системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода и разработка на их основе новых подходов к прогнозированию акушерских осложнений.

Для реализации поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Исследовать особенности экспрессии ангиогенных факторов и цитокинов (сосудисто-эндотелиального фактора, фактора роста плаценты, фактора некроза опухоли- α , эндотелина-1 и интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12) в сыворотке крови у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода.

2. Изучить изменения ангиогенных факторов и цитокинов в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от уровня адаптивности, характера вегетативной регуляции в женском организме с учетом пола плода.

3. Провести анализ гормональной регуляции в организме женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода.

4. Исследовать закономерности функционирования сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса у женщин при физиологической и осложненной беременности с учетом полового диморфизма плода.

5. Провести анализ биофизического профиля плода с учетом его пола в зависимости от функциональной активности системы ангиогенных факторов и цитокинов в динамике физиологической и осложненной беременности.

6. Изучить особенности течения беременности, исходов родов и состояния новорожденных в зависимости от пола плода при нормальном функционировании плаценты и при плацентарной дисфункции.

7. Разработать новый подход к прогнозированию плацентарной дисфункции с учетом пола плода.

Научная новизна

- Впервые выявлены закономерности функционирования и механизмы регуляции системы ангиогенных факторов и цитокинов у беременных женщин в норме и при нарушениях функции плаценты в зависимости от пола плода.

- Установлено, что в динамике физиологической и осложненной беременности имеет место повышение продукции некоторых ангиогенных факторов и цитокинов, более выраженное у матерей девочек, что свидетельствует об особенностях гормонального и иммунологического «запроса» со стороны маточно-плацентарно-плодового комплекса, связанного с полом плода. У матерей девочек отмечается более выраженная продукция СЭФР-А, ФРП, ЭФР, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 в динамике физиологической беременности и СЭФР-А, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 - при плацентарной дисфункции, тогда как у матерей мальчиков регистрируется статистически значимый рост ЭФР, ИЛ-6, ИЛ-12 только при осложненной беременности.

- Установлено, что нарушение продукции ангиогенных факторов роста и цитокинов усиливается на фоне снижения адаптационного потенциала и усиления вегетативной лабильности, что способствует увеличению неблагоприятных показателей биофизического профиля плода, ухудшению течения плацентарной дисфункции преимущественно у матерей мальчиков.

- Выявлены более высокие показатели гормонов стресса (АКТГ и кортизола) во II и III триместрах как физиологической, так и осложненной беременности преимущественно у матерей мальчиков, в то время как у матерей девочек обнаружены более высокие показатели эстриола, прогестерона и плацентарного лактогена.

- Доказано, что в условиях плацентарной дисфункции у матерей мальчиков чаще имеют место неблагоприятные показатели кровотока в маточных, пуповинной и среднемозговой артериях плода.

- Обнаружено, что у матерей мальчиков на фоне менее выраженной продукции ангиогенных факторов (ЭФР, ФРП) и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-10) чаще встречается более выраженная тяжесть течения плацентарной дисфункции.

- Установлено, что у матерей мальчиков на фоне изменения экспрессии некоторых ангиогенных факторов (СЭФР-А, ФРП, ЭФР) и цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12) отмечается повышение риска развития нарушений родовой деятельности и послеродовых осложнений. Срочные роды достоверно чаще встречаются у матерей девочек, тогда как у матерей мальчиков значительно чаще происходят преждевременные роды.

- Выявлены биохимические предикторы плацентарной дисфункции у женщин, вынашивающих плодов мужского и женского пола. Наибольшей прогностической эффективностью во II триместре беременности у матерей мальчиков обладают ЭФР, ФРП, ИЛ-12. У матерей девочек клинически значимой триадой факторов являются ЭТ-1, ФНО- α , ИЛ-1 β .

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании многоуровневого полифункционального подхода в исследовании функциональных особенностей и механизмов регуляции системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса, гемодинамических процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, гормонального и вегетативного статуса, а также адаптационного потенциала женского организма установлены определенные отличия закономерностей функционирования различных звеньев системы «мать-плацента-плод» в зависимости от пола плода.

Полученные результаты углубляют представления о механизмах формирования сосудистой системы маточно-плацентарного комплекса, создают научную основу для разработки дифференцированного подхода к прогнозированию акушерских осложнений с учетом фактора «пол плода».

Предложен способ прогнозирования плацентарной дисфункции во II триместре беременности на основании определения наиболее информативных сочетаний ангиогенных факторов и цитокинов, повышающий эффективность прогнозирования плацентарной дисфункции, позволяющий избежать необоснованной терапии, обеспечить своевременность оказания врачебной помощи и, тем самым, снизить перинатальные потери.

Полученные данные могут быть положены в основу региональных и возрастных стандартов показателей ангиогенных факторов и цитокинов у беременных женщин в зависимости от пола вынашиваемого плода, что позволит своевременно сформировать группы риска по развитию плацентарной дисфункции с целью ее своевременной профилактики и коррекции.

Материалы проведенного исследования могут быть использованы в медицинских учебных заведениях в программе курсов репродуктивной физиологии, патофизиологии, акушерства и гинекологии.

Внедрение результатов исследования

Исследование выполнено в рамках приоритетных направлений фундаментальных исследований, утвержденных Президиумом РАН от 1 июля

2003 г. № 233 «Проблемы экологии, популяционной биологии и адаптации организмов к среде обитания»; приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в РФ и перечня критических технологий РФ, утвержденных Президентом РФ Д. Медведевым 7 июля 2011 года № 899 «Науки о жизни» и «Биомедицинские и ветеринарные технологии».

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» по нескольким областям исследований: 2. Анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций; 3. Исследование закономерностей функционирования основных систем организма (нервной, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, размножения, внутренней секреции и др.); 14.01.01 - «Акушерство и гинекология» по нескольким областям исследований: 1. Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

Основные результаты исследования внедрены в работу консультативной поликлиники, отделения патологии беременности и родильного отделения ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России; в работу консультативно-диагностической поликлиники ГБУ «Ростовский областной перинатальный центр»; в работу консультативной поликлиники НУЗ «Дорожная клиническая больница станции Ростов Главный ОАО РЖД», а также используются в процессе преподавания в учебном центре ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России и в учебном процессе ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ на кафедрах нормальной физиологии, акушерства и гинекологии.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI Веке» (Москва, 2011); XIII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Ростов-на-Дону 2012); первом национальном форуме «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации» (Ростов-на-Дону, октябрь 2013); заседании ростовского отделения физиологического общества им. И.П. Павлова (Ростов-на-Дону, 2013); конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь» (Москва, 2013); Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Украина, Судак, 2013); XXII Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Волгоград, 2013); научно-практической конференции «Современные аспекты репродуктивной медицины», ФГБУ «РНИИАП» Минздрава; научной конференции во Флоренции, 2014 год.

Материалы работы апробированы на заседании учёного совета Ростовского НИИ акушерства и педиатрии (Ростов-на-Дону, 2014).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, в том числе 6 опубликовано в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, получен 1 патент на изобретение, а также изданы 1 методические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 159 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы, приложение. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 8 рисунками. Библиографический указатель включает 315 работ, которые представлены 149 отечественными и 166 зарубежными авторам.

Положения, выносимые на защиту

1. Пол плода влияет на функциональную активность системы ангиогенных факторов и цитокиновый баланс в динамике физиологической и осложненной беременности. У матерей девочек имеет место более выраженная продукция некоторых ангиогенных факторов и цитокинов, чем у матерей мальчиков.

2. Механизмы оптимального функционирования плаценты и формирования плацентарной дисфункции связаны с изменением соотношения уровня некоторых ангиогенных факторов и интерлейкинов, качественно отличающихся у беременных с противоположным полом плода и зависящим от характера адаптивности материнского организма.

3. Снижение интенсивности кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе сопровождается вегетативной лабильностью, уменьшением экспрессии ангиогенных факторов (СЭФР-А, ФРП) и цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12), гормонов (прогестерона, эстриола, плацентарного лактогена) преимущественно у матерей мальчиков.

4. На фоне изменения активности системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса мужской пол плода является фактором риска развития осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

Организация и методы исследования

Под наблюдением находилось 735 беременных, которые проходили обследование в отделении патологии беременности и консультативной поликлинике ФГБУ «РНИИАП» Министерства здравоохранения РФ, наблюдавшихся в программе «Акушерский мониторинг» за период 01.2011 г. по 06.2014 г. На основании результатов биохимического, гормонального,

ультразвукового, доплерометрического и кардиотокографического исследований были сформированы две основные группы. В I основную группу вошли 390 женщин с физиологическим течением беременности (из них - 187 женщин с плодами женского пола и 203 – с плодами мужского пола). Во II (контрольную) группу были включены 345 женщин с плацентарной дисфункцией (169 женщин - с плодами женского пола, 176 - с плодами мужского пола).

Все исследования проводились на основании заключения «Этического комитета» о возможности их проведения у беременных, а также получения информированного согласия.

Критериями включения в I группу «физиологическое течение беременности» явились отсутствие акушерской патологии при гормональном, клиническом, ультразвуковом, доплерометрическом и биохимическом исследованиях.

Формирование II группы «плацентарная дисфункция» предусматривало использование следующих критериев включения (Sherer D.M. et al., 2001; Сидельникова В.М., 2010):

1. Нарушения гемодинамики в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса по данным доплерометрии;
2. Асимметричная и симметричная форма задержки роста плода;
3. Неудовлетворительные показатели биофизического профиля плода: несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку, изменения характера сердечной деятельности, дыхательных движений, тонуса плода, двигательной активности плода, наличие ареактивного нестрессового теста, маловодия.

Критериями исключения явились: срок гестации (I триместр беременности), многоплодная беременность, эндокринная патология, тяжелая экстрагенитальная патология, аномалии развития внутренних половых органов, а также доброкачественные опухоли женской репродуктивной системы.

При стратификации изучаемых клинических групп по возрасту, характеру менструального цикла, паритету родов, исходов предыдущих беременностей, перенесенных гинекологических заболеваний, соматическому состоянию достоверных отличий обнаружено не было ($p < 0,05$). Рандомизация выборки проводилась с помощью метода "Монета" (Двойрин В.В., Клименков А.А., 2004). При этом соблюдались строгие условия времени проведения, последовательности и кратности исследований. Верификация результатов проводилась при комплексном анализе имеющихся у беременной ультразвуковых, доплерометрических исследований, исходов родов и состояния рожденных детей.

В работе использованы следующие методы исследования: сбор анамнестических данных пациенток, общий осмотр, контроль веса, измерение артериального давления на обеих руках, бимануальное исследование, наружное

акушерское обследование по общепринятому протоколу. Ультразвуковое исследование включало в себя фетометрию, плацентографию, оценку количества околоплодных вод. В настоящей работе при оценке состояния кровотока в ФСМПП исследовались такие углозависимые показатели как систоло-диастолическое соотношение в правой и левой маточных артериях, в артерии пуповины, а также систоло-диастолическое соотношение и пульсационный индекс в средней мозговой артерии плода. Изучение фетометрических показателей, а также оценка функционального состояния кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе проводилась при помощи двумерного ультразвукового и доплерометрического методов на УЗ приборе «Toshiba (Ессосее) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2005/1686). По шкале Manning F.A. (1980) проводилось определение параметров биофизического профиля плода. Наружная кардиотокография проводилась на двух кардиотокографах «Сономед-200», Россия, ТУ 9442-042-31322051-2006. В сыворотке крови для определения уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста-А (СЭФР-А), фактора роста плаценты (ФРП), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), эпидермального фактора роста (ЭФР) использовались иммуноферментные наборы (Cytimmune systems, USA). Содержание в сыворотке крови эндотелина-1 (ЭТ-1) в обследованной выборке определялось иммуноферментными наборами R&D systems, USA. Для определения содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-12 использовались тест-системы фирмы «Cytimmune» (USA). Чувствительность методов составляла 9,2 пг/мл, 8,4 пг/мл, 5,6 пг/мл. Все исследования проводились на многофункциональном счетчике для иммуноферментных исследований с программным обеспечением Victor (Finland).

Для определения уровня АКТГ, кортизола, плацентарного лактогена, прогестерона и эстриола использовались методы иммуноферментного анализа. Концентрация плацентарного лактогена в негемолизированной сыворотке определялась с помощью набора реагентов «Microlab Star ELISA» (Bioserv, Германия). Для количественного определения концентрации эстриола в сыворотке крови использовали иммуноферментный набор реагентов «uE3 kit» (Дельфия, Финляндия). Содержание прогестерона в сыворотке крови определялось с помощью набора реагентов «Стероид-ИФА-17-ОН-прогестерон» (Алкор-Био, Россия). Количественное определение АКТГ в плазме крови проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа наборами реагентов «АСТН ELISA» (Biomerica, США). Количественное определение концентрации кортизола в сыворотке крови осуществлялось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа наборами реагентов «Стероид ИФА – кортизол-01» (Россия).

Количественная оценка вегетативного статуса проводилась с использованием опросника А.М. Вейна, (1998). Учитывали градации:

нормальное вегетативное обеспечение (НВО), вегетативная лабильность (ВЛ) и вегето-сосудистая дистония (ВСД), с помощью которого оценивались признаки вегетативных изменений. Отклонением от нормы по бальной шкале считалась сумма баллов более 15. Для определения особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы и оценка ее адаптационного потенциала использован индекс функциональных изменений Р.М. Баевского и А.П. Берсеновой (1997). Новорожденным проводилось клиническое обследование, включающее стандартную оценку по шкале Апгар, а также оценку особенностей соматического и неврологического статуса.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ статистической обработки информации из пакетов Statistica (Statsoft, версия 6.0), сертификат № 76456-ОЕМ-0012344-54060. Для анализа многомерных нелинейных зависимостей использовался пакет PolyAnalyst 3.5 Pro, одна из функций которого включает в себя технологию «эволюционного программирования». Объемы выборок пациенток удовлетворяли требованию статистической мощности исследований на уровне 80-85%. Статистическое обоснование различий между группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни при максимально допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p < 0,05$. Для классификации изучаемых факторов на основе их вероятности попадания в отдельный класс по степени значимости в зависимости от характера течения беременности и пола плода использовались метод «Дерева решений» и лог-линейный анализ (Афифи А., Эйзен С., 1982). Данные приведены в формате: медиана (25 перцентиль – 75 перцентиль).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе исследования были изучены особенности функционирования системы ангиогенных факторов и цитокинового баланса у женщин с физиологическим течением беременности. При анализе полученных данных, у пациенток с физиологическим течением беременности в зависимости от градации «пол плода» было выявлено, что уровень СЭФР-А по мере прогрессирования беременности увеличивался как у матерей с плодами мужского пола, так и женского. Абсолютный уровень этого фактора как во II триместре, так и в III триместре оказался достоверно выше у матерей девочек ($p=0,04282$ и $p=0,03591$) (таблица 1). При этом, более значимый его прирост относительно II триместра (в 1,7 раза) был установлен в случае мужского пола плода.

Одним из факторов риска осложненного течения беременности также является эндотелиальная дисфункция, поскольку повреждение и последующая за ним дисфункция эндотелия лежат в основе развития нарушений эндотелий-зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса и сосудистой проницаемости, что приводит к развитию основных акушерских осложнений. В настоящем исследовании в динамике физиологической беременности

отмечалось увеличение уровня ЭТ-1 у матерей девочек ($p=0,00271$), тогда как в случае мужского пола его продукция достоверно не изменялась.

Сравнительное изучение содержания ЭФР позволило установить, что при физиологической беременности уровень ЭФР во II и в III триместрах беременности оказался достоверно выше у матерей с плодами женского пола ($p=0,02312$ и $p=0,03734$).

В динамике беременности уровень ЭФР снижался в случае обоих вариантов альтернативного пола плода, однако в случае мужского пола эти отличия были достоверны ($p=0,04893$), а в случае женского – на уровне тенденции ($p=0,05738$).

В период имплантации и плацентации важное значение имеет высокий уровень пролиферации и дифференциации клеток. Ангиогенные факторы участвуют в этом процессе, контролируя его на всех этапах формирования плаценты. В связи с этим развитие плаценты представляет собой процесс, состоящий из серии последовательных реакций, которые регулируются локальными медиаторами.

Среди последних существенная роль отводится ФРП, которому принадлежит приоритет в становлении и развитии плацентарного кровообращения, а также функционировании фетоплацентарного комплекса.

В процессе исследований выявлено, что при физиологической беременности как в случае мужского, так и женского пола по мере прогрессирования беременности имел место статистически значимый прирост уровня ФРП. Абсолютный уровень экспрессии ФРП как во II, так и III триместрах был выше у матерей девочек ($p=0,02945$ и $p=0,017681$).

Таблица 1 - Содержание факторов роста, эндотелина-1 в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью

Показатели пг/мл	Физиологическая беременность			
	II Триместр		III Триместр	
	Беременные с плодами женского пола (n=187)	Беременные с плодами мужского пола (n=203)	Беременные с плодами женского пола (n=187)	Беременные с плодами мужского пола (n=203)
СЭФР-А	56,5 (47,4-65,6)	38,7 (20,6-56,4)*	76,8 (70,7-82,9)	66,5 (50,4-84)*/♦
ЭФР	346,9 (323,5-370,2)	303,1 (262,6-309,4)*	245,1 (196,5-293,7)	221 (167,8-284,7)*/♦
ФРП	92,4 (74,0-110,85)	67,8(44,6-124,1)*	731,4(659,9-802,8)♦	436,6(278,3-614,6)*/♦
ЭТ-1	0,4 (0,36-0,42)	0,5 (0,3-0,6)	0,6 (0,5-0,8) ♦	0,5 (0,48-0,65)

Примечание: достоверность отличий показателей $p<0,05$ -*между мужским и женским полом в рамках одного триместра; ♦ - в рамках одного пола в динамике беременности.

Следующий этап работы предусматривал исследование уровня изучаемых полипептидов при осложненном течении беременности. При этом было обнаружено, что уровень СЭФР-А по мере приближения срока родов увеличивался как у матерей с плодами мужского пола, так и женского пола

($p=0,02718$ и $p=0,34235$). Однако по сравнению с физиологическим течением беременности, уровень этого показателя у матерей с плодами женского пола во II триместре в 4,9 раз, а в III триместре в 2,2 раза превышал таковой у беременных с плодами мужского пола (таблица 2).

Таблица 2 - Содержание факторов роста, эндотелина-1 в сыворотке крови женщин с плацентарной дисфункцией

Показатели пг/мл	Плацентарная дисфункция			
	II Триместр		III Триместр	
	Беременные с плодами женского пола (n=169)	Беременные с плодами мужского пола (n=176)	Беременные с плодами женского пола (n=169)	Беременные с плодами мужского пола (n=176)
СЭФР-А	206,2 (63,4-271,2)	41,9 (19,6-212,2)*	303,6 (179,6-466,6)♦	139 (87,6- 191,8)*/♦
ЭФР	237,7 (182,8-261,7)	322,3 (319,7-351,3)	142,1 (141,8-226,5)	235 (206,8-253,5)*
ФРП	47,3 (29,1-120,4)	38,7 (25,5-71,7) *	543,8 (450,6-960,9) ♦	528 (350-625,6) ♦
ЭТ-1	0,5 (0,46-0,59)	0,2 (0,2-0,6)*	0,5 (0,45-0,57)	0,7 (0,4-0,9) */♦

Примечание: достоверность отличий показателей $p<0,05$ -* между мужским и женским полом в рамках одного триместра; ♦ - в рамках одного пола в динамике беременности.

У беременных с плацентарной дисфункцией в случае как мужского, так и женского пола плода отмечалось увеличение уровня ФРП по мере прогрессирования беременности (в 13,6 и 11,5 раза соответственно). Абсолютный уровень экспрессии ФРП оказался достоверно выше у матерей девочек только во II триместре беременности (на 18,1%).

В динамике осложненной беременности в отличие от физиологического течения отмечался статистически значимый прирост ЭТ-1 у матерей мальчиков ($p=0,01234$), тогда как в случае женского пола его продукция достоверно не изменялась. Однако содержание ЭТ-1 было значимо выше во II триместре гестации у матерей девочек ($p=0,01234$), а в III триместре у матерей мальчиков ($p=0,02123$) по сравнению с альтернативным полом плода.

Продукция ФНО- α в динамике беременности обусловлена необходимостью обеспечения формирования соединительнотканного компонента хориона путем поддержания необходимой активности коллагеназы, в индукции которой участвует указанный фактор. При анализе динамики этого фактора при физиологической беременности было выявлено достоверное повышение его значений у матерей мальчиков ($p=0,04287$). Напротив, для матерей девочек более характерной оказалась тенденция к снижению его уровня ($p=0,05336$) (таблица 3).

При сравнительном анализе содержания ИЛ-1 β при физиологической беременности выявлено, что его уровень во II триместре беременности был достоверно выше у матерей девочек ($p=0,02763$), который существенно

снижался в III триместре ($p=0,04968$). У беременных с плодами мужского пола имела место обратная зависимость.

Таблица 3 - Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью

Показатели пг/мл	Физиологическая беременность			
	II Триместр		III Триместр	
	Беременные с плодами женского пола (n=187)	Беременные с плодами мужского пола (n=203)	Беременные с плодами женского пола (n=187)	Беременные с плодами мужского пола (n=203)
ФНО-α	6,9 (6,3-6,5)	6,7 (4,8-12,0)	5,5 (3,9-7,2)	7,4(5,6-9,3) ♦
ИЛ-1β	149,2 (122,0-176,3)	93,7 (77,7-139,4)*	62,8 (58,4-67,2)♦	128,9 (102,5-182,0)♦
ИЛ-6	8,6 (1,8-15,4)	4,7 (3,8-10,9)*	3,5 (3,1-3,8)♦	4,1 (3,4-5,3)
ИЛ-10	2,3 (1,3-3,2)	0,4 (0,1-1,1)*	1,2 (0,8-1,5)♦	1,1 (0,3-2,5)♦
ИЛ-12	7,6 (1,0-14,2)	2,0 (1,3-3,2) *	3,4 (2,1-4,8)♦	4,5 (1,4-4,7)♦

Примечание: достоверность отличий показателей $p<0,05$ -* между мужским и женским полом в рамках одного триместра; ♦ - в рамках одного пола в динамике беременности.

Известно, что ФНО- α и интерлейкин-1 β являются непосредственными индукторами провоспалительного ИЛ-6. Именно поэтому его уровень во II триместре также был выше у матерей девочек ($p=0,07391$). По мере увеличения срока беременности экспрессия этого показателя снижалась в обоих случаях альтернативного пола плода, хотя в большей степени у матерей девочек. При физиологической беременности содержание ИЛ-10 во II триместре беременности было выше у матерей девочек ($p=0,05264$) и снижалось в III триместре беременности ($p=0,06851$). У матерей с плодами мужского пола выявлена обратная зависимость.

ИЛ-12 относится к провоспалительным цитокинам и является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противoinфекционной защиты. ИЛ-12 активируя дифференцировку Т-лимфоцитов, стимулирует их цитотоксическую активность. Его уровень во II триместре беременности в 3,8 раза был выше у матерей девочек ($p=0,03763$) и достоверно снижался в III триместре ($p=0,05678$). У беременных с плодами мужского пола отмечалась обратная зависимость. Что касается ФНО- α при плацентарной дисфункции, то в отличие от физиологического течения беременности, по мере прогрессирования беременности отмечалась тенденция к повышению этого показателя как у матерей с плодами женского ($p=0,05731$), так и мужского пола ($p=0,04865$) (таблица 4).

При осложненной беременности, как и в случае ее физиологического течения, по мере приближения срока родов у матерей с плодами женского пола уровень ИЛ-1 β во II триместре гестации был существенно выше в 5,3 раза у матерей девочек ($p=0,04652$) и снижался в III триместре ($p=0,03748$). У беременных с плодами мужского пола отмечалась обратная зависимость.

Содержание провоспалительного ИЛ-6 по мере прогрессирования осложненной беременности статистически значимо снижалось в обоих случаях альтернативного пола плода ($p=0,03571$ и $p=0,08217$). Однако его уровень также как и при физиологическом течение беременности был максимальным у матерей девочек во II триместре беременности ($p=0,07391$).

При осложненной беременности, как и в случае физиологического течения беременности, абсолютный уровень противовоспалительного ИЛ-10 был статистически значимо выше во II триместре беременности у матерей девочек ($p=0,02163$) и незначительно снижался в III триместре гестации ($p=0,07643$). У беременных с плодами мужского пола выявлена обратная, причем более выраженная зависимость.

Абсолютный уровень ИЛ-12 при плацентарной дисфункции, в отличие от физиологического течения беременности, был статистически значимо выше у матерей мальчиков во II и в III триместрах гестации ($p=0,02541$ и $p=0,04183$).

С целью оценки значимости изучаемых факторов для возникновения шанса развития плацентарной дисфункции был проведен анализ данных по методу «Дерева решений». Выявлено, что во II триместре беременности прогностически значимой триадой факторов у матерей мальчиков явились ИЛ-12, ЭФР, ФРП, тогда как для матерей девочек во II триместре беременности клинически значимой триадой факторов были ЭТ-1, ИЛ-1 β , ФНО- α .

Таблица 4 - Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с плацентарной дисфункцией

Показатели пг/мл	Плацентарная дисфункция			
	II Триместр		III Триместр	
	Беременные с плодами женского пола (n=169)	Беременные с плодами мужского пола (n=176)	Беременные с плодами женского пола (n=169)	Беременные с плодами мужского пола (n=176)
ФНО-α	7,8 (6,7-9,9)	8,4 (6,8-8,5)	9,0 (6,8-11,0)	8,8 (6,1-9,3)
ИЛ-1β	532,0 (232,0-906,0)	100,0(98,4-367,6)*	113,4 (102,3-141,7) ♦	176,0 (80,8-509,0)*
ИЛ-6	22,0 (2,7-41,0)	10,0 (6,0-54,0)*	3,2 (2,9-3,3) ♦	5,8 (5,5-34,9)*/♦
ИЛ-10	2,4 (0-2,9)	0,5 (0,4-0,7)*	2,3 (1,8-4,2)	2,1(1,3-2,4)♦
ИЛ-12	1,1 (1,0-1,3)	10,8 (7,7-11,2)*	2,4 (2,0-3,2) ♦	4,9 (4,8-12,4) */♦

Примечание: достоверность отличий показателей $p<0,05$ -* между мужским и женским полом в рамках одного триместра; ♦ - в рамках одного пола в динамике беременности.

Для изучения интегративных процессов в организме женщины проводится обязательная оценка вегетативного статуса (Вейн А.М. с соавт., 1998), от функционирования которого во многом зависит характер течения перинатального периода. Независимо от пола плода во всех группах преобладал тонус симпатического отдела нервной системы. Однако частота встречаемости парасимпатического тонуса была несколько выше у матерей девочек. В группе пациенток с плодами мужского пола изменения неврологического статуса были представлены цефалгическим синдромом и наблюдались в 46,0% случаев. У матерей с плодами женского пола цефалгический синдром выявлялся в 1,3 раза

реже. Астено-вегетативный синдром в группе женщин с плодами мужского пола по частоте встречаемости занимал второе место и составил 35,0% случаев, а у беременных с плодами женского пола – 10,0% случаев. В процессе проведенных исследований было установлено, что выраженность вегетативных сдвигов у женщин, вынашивающих мальчиков, оказалась достоверно выше, чем у беременных с плодами женского пола ($29,36 \pm 2,1$ и $24,34 \pm 1,8$ баллов, соответственно с $p=0,02536$).

При изучении характера адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы беременных было установлено, что при физиологической беременности наибольший процент пациенток с удовлетворительной адаптацией регистрировался во II триместре у матерей девочек (50,48%). У беременных с плодами мужского пола в III триместре гестации наблюдалась обратная тенденция, то есть отмечался наибольший процент (46,24%) с напряжением механизмов адаптации и (12,16%) с неудовлетворительной адаптацией. Срыв адаптации несколько чаще регистрировался у беременных также с плодами мужского пола (3,43%).

При плацентарной дисфункции наибольший процент удовлетворительной адаптации отмечался у матерей с плодами женского пола во II триместре гестации (38,24%) и напряжение механизмов адаптации в III триместре (53,01%). У матерей с плодами мужского пола значительно чаще регистрировалась неудовлетворительная адаптация (29,11%) и срыв адаптации (13,17%). Таким образом, полученные результаты указывают на снижение адаптивных возможностей у женщин с плацентарной дисфункцией и у беременных, вынашивающих мальчиков, особенно выраженное при сочетании неблагоприятного течения беременности с мужским полом плода.

Гормональный уровень в системе мать-плацента-плод имеет первостепенное значение в общем адаптационном процессе. Исходный уровень прогестерона (II триместр) по мере прогрессирования физиологической беременности (III триместр) увеличился в 3,8 раза как у матерей с плодами женского пола с 90,4 нмоль/л до 340,8 нмоль/л соответственно, так и у женщин с плодами мужского пола с 82,4 нмоль/л до 320,8 нмоль/л соответственно на фоне более высокого уровня этого гормона у матерей с плодами женского пола ($p=0,00012$) (таблица 5). У беременных с плацентарной дисфункцией в случаях женского и мужского пола плода также выявлено увеличение уровня прогестерона в динамике беременности (в 2,5 и 2 раза соответственно) на фоне более высокого уровня прогестерона у матерей девочек как во II, так и в III триместре беременности по сравнению с противоположным полом в 1,1 и 1,4 раза соответственно (таблица 6). Уровень эстриола на всех этапах как физиологической, так и осложненной беременности увеличивался в случаях обоих вариантов альтернативного пола плода примерно в 1,6 раза. Однако следует подчеркнуть, что у матерей девочек независимо от формы течения беременности (физиологическая или плацентарная дисфункция) на всех этапах

имели место более высокие значения эстриола, которые в 1,2 раза превышали таковые у матерей альтернативного пола.

Уровень плацентарного лактогена при физиологически протекающей беременности также увеличивался в обоих случаях альтернативного пола плода по мере ее прогрессирования. При этом у матерей девочек значения показателя к III триместру увеличивались в 2,3 раза, а у матерей мальчиков в 2,5 раза. При оценке изучаемого показателя в динамике осложненной беременности установлено достоверное повышение уровня плацентарного лактогена по мере приближения срока родов у матерей девочек, превышая таковые у женщин альтернативного пола в 2,5 раза. Для матерей мальчиков, наоборот, значения плацентарного лактогена становятся меньше, чем у женщин, вынашивающих девочек, в 1,3 раза, достигая при этом минимального уровня (1,4 мкг/л).

Важное значение при оценке адаптивности организма матери имеет группа «стресс-гормонов», к которым относятся АКТГ и гормоны коры надпочечников. Сравнительный анализ содержания АКТГ в сыворотке крови пациенток изучаемых клинических групп выявил особенности его продукции в зависимости от пола плода. Результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что уровень АКТГ по мере прогрессирования физиологической беременности увеличивался как у матерей с плодами женского, так и мужского пола плода. При этом абсолютный уровень этого гормона оказался достоверно выше в 1,3 раза у матерей мальчиков во II триместре ($p=0,00428$) (таблица 5).

Таблица 5 - Показатели концентрации гормонов в венозной крови беременных в зависимости от пола плода при физиологической беременности

Гормоны крови	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
АКТГ пг/мл	30,4±2,4	38,3±2,1	36,6±2,8*	40,8±2,3
Кортизол нмоль/л	423,4±16,9	601,8±18,4 ♦	426,5±21,4	674,2±22,4 ♦
Прогестерон нмоль/л	90,4±3,8*	340,8±12,1♦	82,4±3,8	320,8±15,1♦
Эстриол нмоль/л	14,7±2,1	24,6±3,2♦*	13,6±1,8	21,3±2,5
Плацентарный лактоген, мкг/л	2,4±0,2	5,6±0,8♦	2,1±0,1	5,2±0,7♦

Примечание: достоверность отличий показателей $p<0,05$ -* между мужским и женским полом в рамках одного триместра; ♦ - в рамках одного пола в динамике беременности.

У беременных с плацентарной дисфункцией в обоих случаях альтернативного пола плода выявлено увеличение уровня АКТГ по мере прогрессирования беременности (на 25,1% и 11% соответственно), однако уровень АКТГ оказался максимальным у матерей мальчиков, который во II триместре беременности в 1,2 раза превышал значения группы, а в III триместре только в 1,1 раза (таблица 6).

При сравнительном изучении содержания кортизола, выявили положительную корреляционную связь между его уровнем с периодом

гестации и полом плода. Кортизол синтезируется в пучковой зоне коры надпочечников. Во время беременности в его образовании принимают участие плацента, печень и надпочечники плода.

Таблица 6 - Показатели концентрации гормонов в венозной крови беременных в зависимости от пола плода при плацентарной дисфункции

Гормоны крови	Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
АКТГ пг/мл	32,8±2,6	41,3±2,7	38,5±1,9*	42,6±1,8
Кортизол нмоль/л	481,2±23,1	721,3±25,6 ♦	634,2±28,4*	786,2±29,1♦
Прогестерон нмоль/л	82,6±3,7	202,4±11,8*♦	75,8±4,6	148,3±12,4♦
Эстриол нмоль/л	12,5±1,9	20,5±2,7 *♦	11,2±1,9	17,7±2,1♦
Плацентарный лактоген, мкг/л	1,9±0,3	4,8±0,6♦	1,8±0,2	1,4±0,7

Примечание: достоверность отличий показателей $p < 0,05$ -* между мужским и женским полом в рамках одного триместра; ♦ - в рамках одного пола в динамике беременности.

При этом активизация биосинтеза кортизола является физиологической для гестации, поскольку высокий уровень гормона необходим для обеспечения метаболических потребностей организма беременной (Татарчук Т.Ф., 2006; Довжикова И.В., 2010).

Было обнаружено, что уровень кортизола на всех этапах как физиологической, так и осложненной беременности увеличивался как у матерей с плодами мужского пола, так и женского. Содержание этого гормона по мере прогрессирования физиологической беременности увеличивалось у матерей с плодами женского пола в 1,4 раза, а у беременных с плодами мужского пола в 1,6 раза. При плацентарной дисфункции уровень кортизола на всех этапах беременности оказался достоверно выше, чем при физиологическом течении. По мере прогрессирования беременности количество кортизола увеличивалось у беременных с плодами женского пола 1,5 раза, а с плодами альтернативного пола только 1,2 раза, хотя в последнем случае на всех этапах беременности значения этого гормона были максимальными.

Для оценки меж - и внутрисистемных взаимоотношений был проведен корреляционный анализ между системой ангиогенных факторов, цитокинов, показателями вегетативного и гормонального статуса, индексом функциональных изменений. В результате были выявлены характерные отличия в корреляционных плеядах в зависимости от фактора «пол плода». В процессе анализа учитывались сильные связи ($r > 0,8$) и связи средней силы ($r > 0,6$, $0 < 0,8$) при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Как показали полученные результаты, у беременных с плодами женского пола имели место сильные отрицательные связи между уровнем эстриола и СЭФР-А ($r = -0,834$), ФРП ($r = -0,811$) ($p = 0,03981$), а также отрицательные связи средней силы между уровнем эстриола и ИЛ-1 β ($r = -0,734$), ИЛ-10 ($r = -0,621$). Также обнаружены

сильные положительные связи между кортизолом и индексом функциональных изменений, характеризующим неудовлетворительную адаптацию ($r=0,816$) и срыв адаптации ($r=0,907$), а также положительные связи средней силы между прогестероном и ИЛ-1 β ($r=0,629$), ИЛ-6 ($r=0,627$) и ИЛ-12 ($r=0,745$). Характерно, что у беременных с плодами мужского пола отмечались отрицательные связи средней силы между уровнем плацентарного лактогена и СЭФР-А ($r=-0,673$), ФРП ($r=-0,726$). Также обнаружены сильные положительные связи между прогестероном и ФРП ($r=0,814$) и положительные связи средней силы между уровнем кортизола и показателями неудовлетворительной адаптации по индексу функциональных изменений ($r=0,635$).

На следующем этапе исследования с целью оценки интегративных связей между системой ангиогенных факторов, цитокинов, вегетативного и гормонального статуса, а также адаптационных особенностей кардиореспираторной системы беременных в зависимости от полового диморфизма был проведен лог-линейный анализ. В процессе проведенного исследования было выявлено, что у пациенток с плодами женского пола доля случаев с плацентарной дисфункцией увеличивалась при сочетании признаков «СЭФР-А», «ИЛ-1 β », «ИЛ-10», «эстриол», «вегето-сосудистая дистония» и «срыв адаптации» ($p=0,04793$). Наибольшее число случаев с плацентарной дисфункцией у матерей мальчиков было выявлено при сочетании «ЭФР», «ФРП», «ИЛ-12», «плацентарный лактоген», «вегетативная лабильность» «напряжение механизмов адаптации и неудовлетворительная адаптация кардиореспираторной системы беременных» ($p=0,04653$).

Оценка гемодинамических показателей в маточно-плацентарно-плодовом комплексе имеет большое значение, поскольку от характера кровотока зависит рост и развитие плода. При изучении полученных результатов было обнаружено, что систоло-диастолический индекс (V_s/V_d) на правой маточной артерии оказался достоверно выше у матерей с плодами мужского пола на всех этапах физиологической беременности ($p=0,00461$). В свою очередь у пациенток с плодами женского пола этот показатель на правой маточной артерии оказался достоверно ниже, что свидетельствует о более благоприятной гемодинамике в маточно-плацентарном комплексе.

При плацентарной дисфункции как во II, так и в III триместрах беременности показатели систоло-диастолического отношения в правой и левой маточных артерий оказались достоверно выше также у матерей с плодами мужского пола ($1,94\pm 0,03$, $2,52\pm 0,02$ и $1,82\pm 0,02$, $2,05\pm 0,02$; соответственно) ($p=0,00471$ и $p=0,00241$). При сравнении интенсивности кровотока в артерии пуповины установлено, что систоло-диастолический индекс в артерии пуповины был достоверно выше у матерей с плодами мужского пола во II и в III триместрах как физиологической ($3,71\pm 0,02$, $2,61\pm 0,02$ и $3,41\pm 0,06$, $2,39\pm 0,02$ соответственно) ($p=0,00742$ и $p=0,00573$), так и

осложненной беременности ($5,02 \pm 0,02$, $5,68 \pm 0,03$ и $4,22 \pm 0,02$, $4,02 \pm 0,02$ соответственно) ($p=0,00638$ и $p=0,00729$), что свидетельствует о более выраженном снижении интенсивности кровотока. При плацентарной дисфункции по показателям фетального кровотока в средней мозговой артерии в III триместре беременности обнаружены статистически значимые отличия с максимальным уровнем систоло-диастолического соотношения у плодов мужского пола. Пульсационный индекс средней мозговой артерии достоверно отличался только при осложненной беременности в III триместре гестации у женщин с плодами мужского пола ($2,72 \pm 0,04$ и $2,08 \pm 0,04$ соответственно) ($p=0,00236$).

Существенными явились особенности ангиогенных факторов и цитокинового баланса при плацентарной дисфункции в зависимости от фактора «пол плода». Так, при незначительном изменении активности системы ангиогенных факторов и цитокинов у матерей мальчиков отмечались более выраженные клинические проявления осложнений плацентарной дисфункции, чем у матерей девочек. Наиболее частым осложнением гестации в случае обоих вариантов пола плода была анемия. При этом анемия легкой степени тяжести достоверно чаще регистрировалась у матерей девочек по сравнению с матерями мальчиков (31,3% и 11,4% соответственно), тогда как анемия тяжелой степени несколько чаще выявлялась у матерей мальчиков (9,6% и 6,0% соответственно).

У матерей с плодами женского пола была выявлена преэклампсия легкой и средней степеней тяжести (6,0% и 4,1% соответственно), тогда как у матерей с плодами мужского пола чаще регистрировалась тяжелая степень преэклампсии (6,8% случаев). При этом у матерей с плодами мужского пола беременность осложнялась гипоплазией плаценты в 8,5% случаев, что в 1,6 раза чаще чем у матерей с плодами женского пола. Преждевременное созревание плаценты также в 1,3 раза чаще встречались у матерей с плодами мужского пола. Изменение количества околоплодных вод было характерно в случае обоих вариантов пола плода. Однако у матерей с плодами мужского пола беременность осложнилась маловодием в 11,4%, а многоводием в 9,0% случаев, что в 1,5 раза превышала встречаемость этой патологии у матерей с плодами женского пола.

Задержка развития плода выявлялась у матерей девочек чаще в виде асимметричной формы I–II степени (8,9% и 7,1% случаев), тогда как у матерей с плодами мужского пола чаще выявлялась симметричная форма задержки роста плода III степени (10,0% случаев).

При плацентарной дисфункции роды в срок достоверно чаще регистрировались в группе пациенток с плодами женского пола (82,8%). В связи с высокой распространенностью гестационных осложнений беременность у пациенток с плодами мужского пола в 1,7 раза чаще завершалась преждевременными родами (31,8%). Сравнительный анализ осложнений, возникших в процессе родов при плацентарной дисфункции, выявил

преобладание осложнений у беременных с плодами мужского пола. Так аномалии родовой деятельности регистрировались у матерей мальчиков в 9,1% случаев, а у матерей девочек – в 6,5% случаев. Травматизм родовых путей также чаще встречался у матерей мальчиков (25% и 21,3% соответственно). У пациенток, вынашивающих плоды мужского пола беременность в 1,5 раза чаще завершалась оперативным родоразрешением. Кровотечение в последовом или раннем послеродовом периодах в 1,6 раза чаще регистрировалось также у женщин с плодами мужского пола.

Особый интерес представляли результаты, характеризующие состояние детей после рождения в зависимости от полового диморфизма. Для этого была проведена оценка состояния новорожденных по шкале Апгар в обследуемых группах. В зависимости от пола плода наибольший процент здоровых детей (оценка по шкале Апгар более 7 баллов) был зарегистрирован у матерей с плодами женского пола, тогда как наименее благоприятные исходы обнаружены у женщин с плодами мужского пола.

При оценке массы тела новорожденных в обследуемых группах наиболее высокие показатели отмечались в группе женщин с плодами мужского пола.

Таким образом, наиболее тяжелое течение беременности и родов у женщин с плодами мужского пола свидетельствует о снижении адаптационных ресурсов в различных звеньях ФСМПП в случае мужского пола плода, что подтверждается наибольшей частотой осложнений в родах, а также наиболее низкими значениями балльной оценки по шкале Апгар при рождении в случае мужского пола плода.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при физиологической и осложненной беременности в каждом триместре имеются определенные различия абсолютных уровней изученных полипептидов. Важную роль в характере биоактивных полипептидов у беременных с плодами альтернативного пола, по-видимому, играет взаимный гормональный и иммунологический контроль со стороны различных звеньев системы «мать-плацента-плод», опосредующий отличия в экспрессии ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической и осложненной беременности.

ВЫВОДЫ

1. Установлены закономерности функционирования системы ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода: при физиологической беременности у матерей девочек по сравнению с матерями мальчиков имеет место статистически значимо более высокая экспрессия СЭФР-А (в 1,5 раза), эндотелина-1 (в 2,5 раза), ЭФР (в 1,6 раза). При осложненной беременности у матерей девочек имеет место большая экспрессия интерлейкинов ИЛ-1 β (в 1,5 раза), ИЛ-6 (в 1,8 раза), ИЛ-10 (в 5,7 раз).

2. Выявлены механизмы регуляции системы ангиогенных факторов роста и цитокинового баланса, свидетельствующие о нарушении экспрессии СЭФР-

А, ФРП, ЭФР, ИЛ-1 β на фоне снижения адаптационного потенциала и усиления вегетативной лабильности, что способствует формированию осложненного течения беременности (возникновению большего числа случаев маловодия - в 2 раза, многоводия – в 1,2 раза, преэклампсии – в 2 раза) у матерей с плодами мужского пола.

3. Доказано, что во II триместре, независимо от характера течения беременности, у матерей мальчиков имеют место более высокие показатели гормонов стресса (кортизола - в 1,3 раза и АКТГ в - 1,2 раза), тогда как у матерей девочек имеет место более высокое содержание половых гормонов в III триместре беременности (эстриола - 1,2 раза, прогестерона в 1,4 раза) и плацентарного лактогена (в 3,4 раза).

4. Выявлено, что у беременных с плодами женского пола имеют место сильные отрицательные корреляции между половыми гормонами (эстриол), системой ангиогенных факторов (СЭФР-А, ФРП), цитокинами (ИЛ-1 β , ИЛ-10) и индексом функциональных изменений, характеризующим неудовлетворительную адаптацию ($r=0,816$) и срыв адаптации ($r=0,907$). У беременных с плодами мужского пола преобладают отрицательные корреляции средней силы между гормонами стресса (кортизол), ангиогенными факторами (СЭФР-А, ФРП) и индексом функциональных изменений, характеризующим неудовлетворительный уровень адаптации ($r=0,635$).

5. При исследовании закономерностей функционирования сосудистой системы маточно-плацентарно-плодового комплекса обнаружено, что у матерей мальчиков чаще (в 1,8 раза) отмечается снижение интенсивности кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе на фоне плацентарной дисфункции, что проявляется в более выраженном, чем в случае противоположного пола плода повышении кривых скоростей кровотока в маточных (на 17%), пуповинной (на 19%) и средней мозговой (на 21%) артериях.

6. Показано, что изменение уровня экспрессии эпидермального фактора роста, фактора роста плаценты, интерлейкина -12 сопровождается ухудшением показателей биофизического профиля плода в 2 раза преимущественно у беременных с плодами мужского пола.

7. Доказано, что у матерей мальчиков в сравнении с матерями плодов противоположного пола снижение продукции ангиогенных факторов (ЭФР, ФРП) и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-10) усугубляет тяжесть течения плацентарной дисфункции, что проявляется задержкой развития плода (10,0% против 5,3%), гипоплазией плаценты (8,5% против 5,3%), преждевременным созреванием плаценты (10,8% против 8,9%). Одновременно повышается риск развития преждевременных родов (31,8% против 17,2%), аномалий родовой деятельности (9,1% против 6,5%), кровотечений в последовом и в раннем послеродовом периодах (6,8% против 4,1%), травматизма родовых путей матери (25,0% против 21,3%), оперативного родоразрешения (40,3% против 26,6%).

8. На основании исследования закономерностей функционирования системы ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической и осложненной беременности выявлены прогностически значимые факторы по развитию плацентарной дисфункции во II триместре: у матерей мальчиков экспрессия ЭФР более 310 пг/мл, ФРП менее 40,0 пг/мл, ИЛ-12 более 3,2 пг/мл; у матерей девочек ЭТ-1 более 0,42 пг/мл, ФНО α более 6,5 пг/мл, ИЛ-1 β более 17,6 пг/мл.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью оптимизации прогноза плацентарной дисфункции во II триместре беременности рекомендуется проведение биохимического исследования уровня ангиогенных факторов и цитокинов в венозной крови женщин начиная с 16 недель, результаты которого необходимо сопоставить с полом плода.

Предикторами плацентарной дисфункции являются: повышение уровня ИЛ-12 (более 3,2 пг/мл), ЭФР (более 310 пг/мл), снижение уровня ФРП (менее 40,0 пг/мл) у женщин, вынашивающих плодов мужского пола и повышение ЭТ-1 (более 0,42 пг/мл), ИЛ-1 β (более 17,6 пг/мл), ФНО- α (более 6,5 пг/мл) - в случае женского пола плода.

Для построения дальнейшего клинического прогноза по развитию плацентарной дисфункции необходимо исследовать вегетативный статус при помощи опросника А.М. Вейна (1998) и адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы при помощи индекса функциональных изменений по А.П. Берсеновой (1997).

При обнаружении напряжения в работе адаптационных механизмов или его срыва на фоне вегетативной лабильности или вегето-сосудистой дистонии необходимо определить беременную в группу риска по развитию плацентарной дисфункции. После дополнительного обследования женщины необходимо обеспечить ее своевременную госпитализацию и лечение.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Саргсян, О.Д. Стереофункциональные особенности системы «мать-плацента плод» в оптимизации комплексного лечения угрожающих преждевременных родов / В.А. Линде, Т.Л. Боташева, О.А. Романова, Е.В. Железнякова, О.Д. Саргсян // Медицинский вестник юга России. - Ростов-на-Дону.- 2013. - №4. - С. 95-100.

2. Саргсян, О.Д. Особенности системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста при физиологической беременности в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Н.В. Ермолова, О.Д. Саргсян, Н.А. Рогова // Медицинский вестник юга России. - Ростов-на-Дону. - 2013. - №4. - С. 39-41.

3. Саргсян, О.Д. Влияние пола плода на систему сосудисто-эндотелиальных факторов роста в динамике физиологической и осложненной

беременности / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Н.В. Ермолова, О.Д. Саргсян, Н.В. Палиева // *Акушерство и гинекология* – 2014. - №8. – С. 40-46.

4. Саргсян, О.Д. Роль системы ангиогенных факторов и цитокинов в оптимизации прогнозирования плацентарной недостаточности в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, О.Д. Саргсян, А.Н. Рымашевский, Н.В. Ермолова, А.А. Михельсон // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 4. Режим доступа: www.science-education.ru/ 118- 14112 (дата обращения: 30.07.2014).

5. Саргсян, О.Д. Особенности гормонального и вегетативного статуса женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода. О.Д. Саргсян, Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский, Н.В. Палиева, А.А. Фролов, В.В. Васильева // *Современные проблемы науки и образования* – 2014.- №4. Режим доступа: www.science-education.ru/ 118- 14111 (дата обращения: 30.07.2014).

6. Саргсян, О.Д. Течение беременности и исходы родов в зависимости от особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода / Боташева Т.Л., Линде В.А., Саргсян О.Д., Ермолова Н.В., Гимбут В.С., Железнякова Е.В., Михельсон А.А. // *Современные проблемы науки и образования* – 2014.- № 6. Режим доступа: www.science-education.ru/ 120- 15830 (дата обращения: 11.12.2014).

Работы, опубликованные в других изданиях

1. Sargsyan, O. Functioning of the system of vascular endothelial growth factors subject to fetal gender in physiological pregnancy / T. Botasheva, N. Ermolova, O. Sargsyan, N. Palieva, V. Avrutskaya // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. - 2014. – Vol.27, S1. – P. 321.

2. Sargsyan, O. Miscarriages: a new approach to the problem / V.A. Linde, Z.A. Elzhorukaeva, A.A. Lysenko, T.G. Arutyunyan, O. Sargsyan // *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2014. – Vol. 121, S2. – P. 20.

3. Саргсян, О.Д. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода / О.Д. Саргсян // *Материалы VII-го регионального форума «Мать и дитя»*. - Геленджик. – 2014. – С. 122-123.

4. Саргсян, О.Д. Способ прогнозирования дискоординации родовой деятельности / В.А. Линде, Т.Г. Арутюнян, Ж.А. Эльжорукаева, О.Д. Саргсян, А.А. Лысенко // Патент на изобретение № 2013127299 от 11.06.2014.

5. Саргсян О.Д. Прогнозирование плацентарной дисфункции у беременных в зависимости от пола плода / О.Д. Саргсян, Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Н.В. Ермолова, А.А. Фролов, А.В. Черноситов. – *Ростов-на-Дону. – Методические рекомендации*. - № 2. - 2014.-10с.