

Палиева Наталья Викторовна

**Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции
метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» при
физиологической и осложненной беременности**

03.03.01 - физиология

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Волгоград-2016

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

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории физиологии женского организма ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России

**Боташева Татьяна
Леонидовна**

Член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО «Российский университет Дружбы народов»

**Радзинский Виктор
Евсеевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма»

**Бердичевская Елена
Маевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии и физиологии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

**Бутова Ольга
Алексеевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Куценко Ирина
Игоревна**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь

Защита состоится «02» марта 2017 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.06 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.
E-mail: post@volgmed.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1 и с авторефератом диссертации на сайтах: www.volgmed.ru, www.vak2.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « » 20 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 208.008.06, кандидат медицинских наук,
доктор социологических наук,
профессор

Ковалева Марина Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Изучение механизмов взаимодействия организма матери и плода в рамках концепции о функциональной системе «мать-плацента-плод» (ФСМПП) является одним из актуальных подходов в решении проблем акушерской заболеваемости (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Боташева Т.Л. и соавт., 2014, 2015; Радзинский В.Е. и соавт., 2015; Серов В.Н. и соавт., 2015; Башмакова Н.В. и соавт., 2016). Исходя из ее принципов, во время беременности происходит интеграция двух подсистем - плода и матери, которые формируют каналы связи на различных уровнях. В задачи материнского организма входит защита и обеспечение потребностей растущего организма плода. В свою очередь плод ответственен за поддержание гомеостаза отношений двух подсистем (Айламазян Э.К. и соавт., 2009; Шехтман Н.Н., 2011; Радзинский В.Е., 2012; Серов В.Н. и соавт., 2015). Коммуникативные связи между ними формирует плацента и матка, представляя основной канал связи ФСМПП.

В настоящее время причины определяющие уязвимость функциональной системы «мать-плацента-плод» окончательно не выяснены. Такие важные принципы системогенеза как адаптивность, резистентность и реактивность, на которые опираются фундаментальные науки в клинической медицине, не рассматриваются так широко, не является исключением и акушерство (Баевский Р.М., Берсенева А.П., 1997; Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980; Агаджанян Н.А., Смирнов В.М., 2009; Савельева Г.М. и соавт., 2011; Черноситов А.В. и соавт., 2015; Боташева Т.Л. и соавт., 2015). При этом целостность представлений о функционировании репродуктивной системы невозможна без базовых знаний адаптационных возможностей функциональной системы «мать-плацента-плод».

Степень научной разработанности темы. Важную роль в формировании механизмов гестационной устойчивости играют метаболические процессы (Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2010; Дмитриев А.Н., Перминова Л.Р., 2010; Макаров И.О. и соавт., 2011; Варварина Г.Н. и соавт., 2014; Хромылев А.В., 2014; Андрианова О.Л. и соавт., 2015; Калинкина О.Б., 2015; Серов В.Н. и соавт., 2015; Hartil K., Vuguin P.M., Kruse M. et al., 2009; Yogev Y. et al., 2009; Banoo E., et al., 2013). За последние годы в популяции отмечен значительный рост числа обменных заболеваний и в частности так называемого «метаболического синдрома» (МС) (5-20%, по различным данным), который характеризуется нарушением практически всех видов обмена и приводит к формированию комплекса гормональных, метаболических и клинических нарушений. В настоящее время, по данным экспертов занимающихся этой проблемой, он признан предиктором патологии репродуктивной системы и рассматривается как одна из причин

акушерской и перинатальной заболеваемости и смертности (Айламазян Э.К. и соавт., 2009; Левитина Е.В., 2011; Зубжицкая Л.Б., 2011; Савельева Г.М. и соавт., 2011; Макаров И.О. и соавт., 2012; Радзинский В.Е., 2012; Серов В.Н. и соавт., 2015; Donahoo W.T. et al., 2009; Sen S. et al., 2012; Niu J.M. et al., 2013; Horvath B. et al., 2013). МС способствуют инсулинорезистентность (ИР) (сниженная чувствительность периферических тканей к инсулину) и компенсирующий ее гиперинсулинизм (ГИ). В ходе нормально протекающей беременности также отмечаются перестройки обмена, что способствует проявлению «диабетогенных» признаков в организме женщины и развитию ИР, которая достигает своего максимума к III триместру беременности (Геннадик А.Г., 2007; Соколов Е.И. и соавт., 2010; Макаров И.О. и соавт., 2011; Аржанова О.Н. и соавт., 2011; Варварина Г.Н. и соавт., 2014; Андрианова О.Л. и соавт., 2015; Zavalza-Gomez A., Anaya-Prado R., 2008; Hutchison, S.K. et al., 2008; Liu B. et al., 2013; Horvath B. et al., 2013). Такая физиологическая перестройка метаболических процессов необходима для концентрирования энергетических ресурсов организма матери, направленных на реализацию трофической функции по отношению к плоду. По сути, беременность - модель «метаболического синдрома». При сохранении физиологической направленности указанных изменений метаболизма они самоликвидируются в послеродовом периоде (Гордиенко А.В. и соавт., 2010; Подзолкова Н.М. и соавт., 2011; Серов В.Н. и соавт., 2015; Ehrenberg H.M. et al., 2009; Lee B.W. et al., 2012), если же им способствуют патологические индукторы, то эти изменения утрируются и запускается каскад аномальных реакций, приводящий к срыву адаптации и формированию нарушенного гестационного метаболизма.

Манифестация таких метаболических нарушений может приводить к системному воспалению, эндотелиопатии и способствовать нарушению баланса при беременности про- и антикоагулянтного звеньев гемостаза, со смещением в сторону проагрегантнов (Макацария А.Д. и соавт., 2007; Покусаева В.Н., 2011; Петунина Н.А., Кузина И.А., 2013; Donath M.Y. et al. 2010).

Помимо прочего на фоне ГИ существенно повышается активность симпатoadреналовой системы (САС) (Смирнова В.А., 2009; Joy S. et al., 2012; Horvath B. et al., 2013), причины которой изучены недостаточно. Однако известно, что симпатическая гиперактивность приводит к повышению высвобождения симпатических нейротрансмиттеров – норадреналина (НА), аденозин трифосфатата (АТФ) и нейропептида Y (НП-Y) (Соснова Е.А., 2008; Ли О.А., 2009; Чулков В.С. и соавт., 2011). Все три симпатических контртрансммиттера способны вызывать вазоконстрикцию и стимулировать пролиферативные процессы (Левитина Е.В. и соавт., 2010; Зенин Д.Ю. и

соавт., 2012, 2013; Lumeng C.N., 2011; Lynch A.M. et al., 2012). Такое преобладание регулирующего влияния на организм САС приводит к развитию стойкой вазоконстрикции, а для нормального морфогенеза плаценты и роста плода должны быть соблюдены два основных условия: вазодилатация и ангиогенез, которые имеют существенное нарушение у пациенток с «метаболическим синдромом» (Kingdom J. et al., 2000; De Marco C.S., Caniggia I., 2002; Randriamboavonjy V., 2009; Meenakshi Srivastava R. et al., 2012; Frank T.S. et al., 2015).

Оптимальная перфузия плаценты требует достаточной инвазии трофобласта и максимально глубокого его проникновения в проксимальные участки спиральных артерий матки (Орлов В.И., 2004; Боташева Т.Л., 2015, 2016), для которой немаловажным условием является полноценное присутствие факторов роста (Павлов К.А. и соавт., 2010; Игитова М.Б., 2011; Погорелова Т.Н. и соавт., 2012; Савельева И.В. и соавт., 2012; Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., 2015; Sakowski S.A. et al., 2009). Так особая роль в процессах стимуляции и модуляции клеточного роста и метаболизма принадлежит семейству инсулиноподобных факторов роста (ИПФР) 1 и 2 типов и транспортным белкам. Но, при «метаболическом синдроме» ремодулирование спиральных артерий, как правило, нарушено за счет неадекватного присутствия факторов роста, определенной иммунологической перестройки и неконтролируемой вазодилатации, обусловленной снижением напряжения кислорода в крови (Ордынский В.Ф. и соавт., 2005; Goldman-Wohl D., Yagel S., 2002; Ness R.B. et al., 2006).

Изучая эндокринный статус беременных с нарушением углеводного обмена В.И. Краснопольский и соавт. (2010) установили, что при этом состоянии имеется определенное изменение гормональной функции плаценты и плода. Характерно выраженное снижение как плодовых (эстриол, α -фетопротеин), так и плацентарных фракций (прогестерон и плацентарный лактоген) на фоне высокой концентрации кортизола, в ранние сроки гестации, что свидетельствует о первичной плацентарной недостаточности (Ерченко Е.Н., 2009; Негруша Н.А. и соавт., 2010; Зенин Д.Ю. и соавт., 2010, 2012, 2013; Канус И.И. и соавт., 2016; Piskart L., Thaler M., 1976; Sen S. et al., 2012).

Также, как уже отмечалась ранее, патологический характер эндотелио-гемостазиологических взаимоотношений у беременных с метаболическими нарушениями способствует формированию гестационной тромбофилии, которая, в свою очередь, также способствует нарушению фето- и плацентогенеза (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003; Макацария А.Д. и соавт., 2008).

Таким образом, полиморфность дисрегуляции маточно-плацентарно-плодового «филогенеза» на фоне «метаболического синдрома» ведет к его нарушению и развитию осложнений беременности (невынашивание, нарушение темпов роста плода, вплоть до синдрома его потери, преэклампсии и ее крайних форм и другим), что в итоге способствует репродуктивным потерям (Орлов А.В., 2006; Орлов В.И. и соавт., 2007; Проценко А.М. и соавт., 2010; Кудряшова А.В., 2013; Spaanderman M.E., 2013; Stekkinger, E. et al., 2013).

При анализе механизмов регулирования метаболического гомеостаза в функциональной системе «мать-плацента-плод», помимо ее гормонально-биохимической и морфологической устроенности, необходимо учитывать и пространственно-временной характер ее организации (Черноситов А.В., 2000; Бердичевская Е.М., 2004; Агаджанян Н.А. и соавт., 2007; Черенкова Л.В., Бердичевская Е.М., 2014; Боташева Т.Л., 2015). Филогенетически репродуктивный аппарат женщины приобрел парную ритмическую морфофункциональную организацию, которая была определена многократной повторяемостью ряда важных событий в жизни женщины: менструальный цикл, беременность, роды, которым сопутствовали такие стрессовые ситуации как кровотечение, боль, периоды возможного голода и гиподинамии, что привело к модуляции ответной защитно-компенсаторной реакции женского организма (Черноситов А.В., 2015; Боташева Т.Л., 2015; 2016).

Данные экспериментальной и клинической физиологии показали, что анатомо-функциональная организация женской репродуктивной системы определяется пространственной согласованностью морфофункциональных асимметрий между центром (большим мозгом) и периферией (органами репродукции). Согласно литературе при беременности формируются афферентно-эфферентные связи между фетоплацентарным комплексом, асимметричным относительно сагитальной оси матки, и полушариям головного мозга, гестационная доминанта в которых локализуется в полушарии расположенном контрлатерально стороне плацентации. Разобщенность исходной и гестационных осей в парной морфофункциональной организации женской репродуктивной системы во время беременности приводит к центропериферической дезинтеграции, которая и является базой для снижения ее адаптивности и развития осложнений беременности (Порошенко А.Б., 1985-1992; Орлов В.И., 1989-2010; Боташева Т.Л. 1999-2016; Черноситов А.В., 2000; Васильева В.В., 2007, 2015).

Концепция о различных типах пространственной организации системы «мать-плацента-плод» (декстрального, синистрального, комбинированного или амбидекстрального) была дополнена данными о существовании

специфической для каждого типа хронофизиологической организации, в структуре которой особое значение приобрел суточный цикл «сон-бодрствование» (Боташева Т.Л., 1999; Агаджанян Н.А. и соавт., 2005; Агаджанян Н.А., Радзинский В.Е., Боташева Т.Л. и соавт. 2011), так как биологическая смена в течение суток ночи и дня является важной составляющей жизненных процессов (Агаджанян Н.А. и соавт., 1998, 2011; Roti E. et al., 1995). Имеются данные литературы, свидетельствующие о тесной связи характера метаболических процессов и суточных биоритмов (Голиков А.П., 1973; Моисеев Н.И., 1981; Новиков В.С. и соавт., 1992; Агаджанян Н.А. и соавт., 2005; Jakobovits A., 1998; Allingham K., 1998; Cagnacci A. et al., 1998), особенно при изучении структуры сна (Вейн А.М., Кехт К., 1989; Постельная О.А., 2011; Ковальзон В.М., 2011, 2012, 2013; Гудзь Е.Б., 2012; Пузикова О.З., 2013; Левин Я.И., Полуэктов М.Г., 2013; Knutson, K.L. et al., 2007; Buysse D.J., 2013; Di Chen P. et al., 2013). Кроме хронофизиологической и доминантно-асимметричной типологии при рассмотрении характера конституции неотъемлемой частью обязательных научных исследований является изучение особенностей типологии телосложения (Дерябин В.Е., 1994, 2006; Бутова О.А., 1999, 2008).

Изучение влияния всех вышеизложенных аспектов конституции женского организма (пространственного - доминантно-асимметричного, временного - хронофизиологического и морфотипического) представляют большой интерес при изучении закономерностей формирования метаболических процессов и их нарушений в течение беременности, что и послужило основанием для определения цели настоящего исследования.

Цель исследования: на основании изучения закономерностей функционирования и механизмов регуляции метаболического гомеостаза у беременных женщин в зависимости от морфофункциональных асимметрий и хронофизиологических особенностей различных звеньев системы «мать-плацента-плод» разработать индивидуализированные подходы к прогнозированию и профилактике акушерских осложнений с использованием высокотехнологических современных методов исследования.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ характера морфофункциональных асимметрий женского организма и маточно-плацентарного комплекса (латеральный профиль асимметрий, контрактильная активность правых и левых отделов матки и плацентарная латерализация) на различных временных этапах беременности.

2. Исследовать особенности углеводного, жирового, белкового и электролитного видов обмена, а также параметров свертывающей системы крови в динамике беременности в зависимости от характера латерального профиля асимметрий и плацентарной латерализации и на их основе выявить наиболее значимые для метаболических процессов латеральные паттерны.

3. Определить особенности показателей морфотипа у женщин с различным латеральным профилем асимметрий в зависимости от характера метаболизма.

4. Изучить нейро-физиологические детерминанты у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом с учетом плацентарной латерализации.

5. Выявить особенности суточного цикла «сон-бодрствование» (характер хронотипа, сомнологический статус) в I, II и III триместрах беременности в зависимости от стереоизомерии системы «мать-плацента-плод».

6. Исследовать особенности вегетативного и психо-эмоционального статуса у беременных в зависимости от характера метаболических процессов и плацентарной латерализации.

7. Изучить особенности биофизического профиля плода и параметров фетометрии с учетом характера метаболических процессов и стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса.

8. Установить влияние на характер метаболических процессов эффекторных гормонов центральных и периферических желез внутренней секреции (адреналина, норадреналина, кортизола, ангиотензина II, эндотелина-1), эндометриального фактора (гликоделина), прокоагулянтов (тромбинактивирующего ингибитора фибринолиза, ингибитора активатора плазминогена-1), а также про- и контринсулярных (инсулиноподобный фактор роста-1; белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1; рецептор конечных продуктов гликозилирования и ретинол-связывающий белок-4) факторов у женщин с различной плацентарной латерализацией.

9. Выявить взаимосвязь характера метаболизма у беременных с различной локализацией плаценты с особенностями течения беременности, исходами родов и состоянием новорожденных.

10. На основе полученных результатов разработать новые подходы к прогнозированию и профилактике метаболических нарушений на ранних этапах беременности.

Теоретико-методологическая основа исследования.

Системный подход к использованию фундаментальных положений определил методологическую базу исследования:

- о роли формирования персонифицированных адаптационно-приспособительных механизмов в повышении жизнеспособности организма и его биологической надежности (Меерсон Ф.З., 1975; Баевский, Р.М., 1997; Солодков Ф.З., 1998; Агаджанян Н.А. и соавт., 1998-2011);

- о фундаментальных механизмах и сущности онтогенетического развития индивидуального соматического здоровья (Апанасенко Г.Л., 1985; Амосов Н.М., 1987; Щедрина А.Г., 1989; Судаков К.В., 2005, 2007, 2011, 2012);

- об основных закономерностях теории о функциональных системах (Могендович М.Р., 1957; Парин В.В., 1974; Анохин П.К., 1975, 1980);

- об особенностях механизмов физиологического и преждевременного старения человека (Дильман В.М., 1981, 1987; Войтенко В.П., 1986; Фролькис В.В., 1988; Оловников А.М., 1999, 2005; Скулачев В.П., 1989; Анисимов В.Н., 2008; Елдышев Ю.Н., 2009; Трубицын А.Г., 2012; Harman D., 1956);

- о комплексной организации высших психических функций, их пластичности и изменчивости (Лурия А.Р., 2003; Александров Ю.И., 2003).

Теоретической основой исследования явились:

- теоретические знания о гестационной доминанте, как об основополагающем элементе регуляции гестационными процессами (Аршавский И.А., 1957, 1967; Порошенко А.Б., 1985, 1987; Орлов В.И., 1988-2007; Боташева Т.Л., 1999-2016; Черноситов А.В., 2000, 2015; Васильева В.В., 2007-2015);

- теоретические данные исследования асимметрии (Фокин В.Ф., 1976; Геодакян В.А., 1993; Бердичевская Е.М., 2004)

- фундаментальные научно-исследовательские работы об онтогенетических изменениях отдельных функциональных систем организма и энергопотенциала (Чеботарев Д.Ф., 1978; Коркушко О.В., 1979, 2012; Белозерова Л.М., 2001; Astrand P.O., 1970).

- научные представления об основах донозологической диагностики (Казначеев В.П., 1980; Баевский Р.М. 1997; Шаханова А.В., 2011; Voll R., 1960)

- теоретические основы стресса и адаптации (Селье Г. 1972; Казначеев В.П., 1980; Агаджанян Н.А., 1998-2011);

- теоретические знания об адаптивном перераспределении внутримозговой энергии, о физиологическом единстве метаболических, биохимических и биоритмических процессов (Рослый И.М. и соавт., 2004-2014; Водолажская М.Г. и соавт., 2006; 2015);

- теоретические знания о значимости сердечно-сосудистой системы в процессах адаптации (Парин В.В., 1974; Виру А.А., 1983; Баевский Р.М., 1997; Агаджанян Н.А. и соавт., 1998-2011).

Научная новизна работы. На основании многоуровневых исследований особенностей обмена у беременных с различной хронолатеральной конституцией, базирующихся на системном подходе, впервые:

- получены результаты о существовании взаимосвязи между индивидуальными особенностями латерального поведенческого профиля асимметрий женского организма, латерализацией плаценты, характером биоритмического суточного цикла «сон-бодрствование», морфотипа женщин и обменными процессами на различных этапах беременности;

- предложены стереофункциональные и хронофизиологические критерии оценки текущего функционального состояния различных звеньев ФСМПП, отражающие как благоприятный прогноз реализации нормального метаболизма, так и вероятность формирования метаболических нарушений;

- доказано, что нормальный гомеостаз у женщин на различных этапах беременности отмечается при сонаправленности исходных (латеральный профиль асимметрий) и формирующихся гестационных (плацентарная латерализация) асимметрий преимущественно в случае правого латерального профиля при правостороннем расположении плаценты, а метаболические нарушения манифестируются при их контрнаправленности (в случае правого профиля асимметрий и левостороннего расположения плаценты), сопровождающиеся электрофизиологическими признаками торможения однополушарной гестационной доминанты в правом полушарии головного мозга;

- обобщены полярные направления гестационной динамики компонентов циркадианных хронограмм кровотока в «маточно-плацентарно-плодовом» комплексе у беременных в зависимости от латерализации плаценты и характера метаболизма: установлено, что реализация нормального метаболизма на различных этапах гестации обусловлена смещением пика активности функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод» на дневные часы, оптимальной структурой и качеством сна у женщин с правым латеральным профилем асимметрий и правосторонним расположением плаценты, тогда как возникновение метаболических нарушений сопровождается смещением акрофаз суточных биоритмов ФСМПП на вечерние и ночные часы, нарушением структуры и качества сна, повышенной ситуативной и личностной тревожностью, избыточным симпатoadреналовым тонусом, повышением системного артериального давления, потенцирующих развитие преэклампсии и угрозы прерывания

беременности, преимущественно у женщин с правым профилем асимметрий и левосторонним расположением плаценты;

- обнаружено, что механизмы регуляции метаболического гомеостаза во время беременности базируются на взаимосвязи признаков латеральной конституции и морфотипа женского организма. Для беременных с правым профилем асимметрий наиболее прогностически значимыми в отношении метаболических нарушений являются размеры таза в сочетании с определенными показателями роста, для амбидекстров – соотношение роста и длины плеча, а для левшей – соотношение роста и длины бедра;

- определено, что механизмы поддержания метаболического гомеостаза в организме беременных в норме опосредованы оптимальной нейрогуморальной интеграцией (сильные и средней силы корреляции) между показателями гормонального статуса (пролактином, прогестероном, мелатонином) преимущественно у женщин с правым латеральным профилем асимметрий и правосторонней латерализацией плаценты. Метаболические нарушения характеризуются наибольшим числом (средней силы и сильными) связей между показателями стресс-либирирующей, инсулин-регулирующей и сосудисто-эндотелиальной подсистем, что сопровождается повышением уровня кортизола, адреналина, пролактина, повышенной активацией проинсулярных факторов (инсулиноподобный фактор роста-1 и рецептор конечных продуктов гликозилирования) на фоне значительного снижения уровня контринсулярных факторов (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1), а также увеличением уровня вазопрессорного пептида эндотелина-1, на фоне которых формируется нарушение кровотока в маточно-плацентарном комплексе и ухудшаются показатели биофизического профиля плода;

- доказано, что у женщин с контрнаправленностью векторов исходной и гестационной асимметрий на фоне метаболических нарушений имеет место увеличение частоты акушерских осложнений, неблагоприятных исходов родов и ухудшение состояния новорожденных детей;

- на основании проведенных исследований разработаны индивидуализированные подходы к прогнозированию и профилактике метаболических нарушений на ранних этапах беременности. Женщины с правым профилем асимметрий, левосторонней плацентарной латерализацией являются группой риска по формированию метаболических нарушений. Для женщин с амбидекстральным и левым латеральным поведенческим профилем асимметрий построение прогноза основывается на показателях морфотипа.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные позволяют существенно расширить и углубить системные

представления о природе, закономерностях и механизмах формирования метаболического гомеостаза у беременных женщин в зависимости от характера латеральной конституции и гестационных асимметрий.

Так, в частности, удалось выявить следующие позиции:

- Определены ранее неизвестные закономерности гестационного системогенеза и регуляторных механизмов метаболического гомеостаза в зависимости от стереофункциональной и хронофизиологической организации ФСМПП, а также предложены оригинальные принципы соматоморфного и хронолатерального типирования различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» для построения прогноза течения беременности, которые являются теоретической основой для разработки индивидуализированных подходов к прогнозированию и профилактике метаболических нарушений.

- Установлена иерархия значимости признаков латерального поведенческого профиля асимметрий и гестационных асимметрий в формировании нормального и нарушенного метаболизма и их влияние на характер течения беременности.

- Определено преобладание сомнологических нарушений (инсомнии, парасомнии и др.) в суточном цикле «сон-бодрствование» при активации правополушарных структур головного мозга и их роль в формировании метаболических нарушений, а также акушерской патологии.

- Физиологическая целесообразность различий в церебральных и метаболических механизмах полярных морфо-функциональных профилей как проявление исходной защитно-компенсаторной направленности целостного организма на биоэнергетическую экономизацию.

- Место и значение про- и контринсулярных факторов, вазоактивных пептидов и медиаторов и факторов гемостаза в регуляции метаболических процессов в различных конституциональных группах во время беременности.

- В плане единства фундаментальных и прикладных направлений репродуктивной физиологии результаты работы пополняют базу для перспективного выделения и формирования ряда новых медицинских специальностей (теоретическая репродуктивная физиология, эндокринная репродуктология).

- Возможность внедрения в клиническую практику конституционального типирования позволяет прогнозировать нарушения метаболизма и формирование акушерской патологии.

Методология и методы исследования. Научно-исследовательская работа выполнялась на базе клинических и научных подразделений ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Текст

информированного согласия и протокол исследования соответствуют биоэтическим принципам, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г., дополнения – 1975, 1983, 1989, 2000 гг.).

На первом этапе исследования методом случайной выборки было отобрано и протестировано для определения латерального поведенческого профиля асимметрий (ЛППА) 2893 женщины со спонтанно наступившей одноплодной беременностью в возрасте от 18 до 28 лет. Обследование и лечение их проводилось лонгитудно (в динамике 1, 2, 3-го триместров) в условиях акушерских амбулаторных и стационарных отделений института, а также в рамках динамической программы наблюдения «Акушерский мониторинг» за период 2010-2015 гг. Из выборки при помощи метода «Монета» были отобраны сопоставимые по численности латеральные подгруппы: с правым (П) - 210, амбидекстральным (А) – 232 и левым (Л) – 187 профилем поведенческого фенотипа.

В указанных подгруппах исследовались показатели углеводного, белкового, жирового и электролитного обмена. На основании корреляционного и многофакторного анализов отбирались статистически значимые паттерны стереоизомерии по отношению к метаболизму. Результаты исследований различных видов обмена с учетом характера ЛППА при помощи лог-линейного и многофакторного («Дережья решений») анализов позволили определить латеральную подгруппу («правши»), в которой было установлено статистически значимое влияние фактора стереоизомерии на изменчивость параметров метаболизма.

На втором этапе с целью увеличения объема выборки «правши» дополнительно было обследовано 1900 беременных, из числа которых для решения поставленных задач с учетом характера метаболизма были сформированы сопоставимые по численности 2 группы: I группа (основная) - 468 беременных с нарушением метаболических процессов и II группа (контрольная) - 392 беременные с нормальным метаболизмом. В каждой из выделенных групп в зависимости от латерализации плаценты сформированы подгруппы. В I группе: 178 беременных - с правосторонним; 129 - амбидекстральным; 161 - левосторонним расположением плаценты и во II группе: 146 беременных – с правосторонним; 116 – амбидекстральным; и 130 – левосторонним расположением плаценты.

В качестве модели нарушенного метаболизма был выбран «Метаболический синдром», как мультифакторное состояние, включающее нарушения всех видов обмена (углеводного, белкового, жирового, электролитного) и другие отклонения. Диагноз «Метаболический синдром» выставлялся согласно критериям ВОЗ (1999): инсулинорезистентность и 2 и

более из далее перечисленных: уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л; липопротеидов высокой плотности $< 1,2$ ммоль/л; липопротеидов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л; экскреция альбумина с мочой > 20 мкг/мин; АД 140/90 мм. рт. ст.; отношение окружности талии к окружности бедер $> 0,85$ (для женщин в I триместре беременности) или индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² (для беременной женщины этот показатель рассчитывается по весу до беременности).

Инсулинорезистентность определялась по индексу предложенному Matthews D.R. et al. (1985) - гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – HOMA-IR.

Критерии включения в исследование: первобеременные в возрасте от 18 до 28 лет с одноплодной беременностью с нормальным и нарушенным метаболизмом.

Критерии исключения из исследования:

- повторнобеременные и повторнородящие;
- беременные с врожденными пороками развития и хромосомными аномалиями у плода;
- беременные после программ вспомогательных репродуктивных технологий;
- беременные с декомпенсированными формами экстрагенитальной патологии;
- беременные с другой эндокринопатией, в том числе сахарный диабет 1-го и 2-го типов, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/см²);
- беременные с врожденными пороками развития, в том числе с аномалиями строения мочеполовой системы;
- отказ женщины от участия в исследовании.

На третьем этапе исследования проводилось изучение функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных I и II групп. Были проанализированы биофизический профиль плода (БФПП), доплерометрические показатели кровотока в маточных, пупочной и средней мозговой артериях в динамике беременности, функциональные особенности кардиореспираторной системы плода, контрактильная активность матки, а также исходы родов, течение послеродового периода и состояние новорожденных.

Четвертый этап предусматривал анализ морфофункциональных особенностей женского организма у беременных с метаболическими нарушениями и их отсутствием. Проводилась оценка основных антрометрических показателей, вегетативного обеспечения функций, функционального состояния головного мозга, качества сна и

психосоматического статуса беременных.

На пятом этапе в выделенных группах и подгруппах определялись особенности центральной и периферической эфферентной гормональной и биохимической регуляции во время беременности.

Завершающий этап был посвящен изучению характера межсистемной интеграции при помощи корреляционного и многофакторного анализов.

Количество и структура проведенных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Виды, количество обследованных и число исследований

Вид исследования	Количество обследованных	Число исследований
Сбор анамнеза	2893	2893
Ультразвуковая фетометрия	860	2580
Ультразвуковая доплерометрия	860	2580
Механогистерография	860	860
Наружная кардиотокография	860	860
Определение латерального поведенческого профиля асимметрий	2893	4793
Антропометрия	860	860
Определение психосоматического статуса	860	860
Определение вегетативного статуса	860	860
Измерение артериального давления	860	2580
Электроэнцефалограмма	271	271
Полисомнография	860	860
Белковые фракции крови	629	1887
Липидный спектр крови	629	1887
Показатели углеводного обмена	629	1887
Электролитный состав крови	629	1887
Факторы гемостаза	860	2580
Гормональное исследование	860	2580
Биохимические исследования	860	2580
Итого	18 893	39 038

Всем беременным по месту жительства проводились общепринятые лабораторные методы исследования, предусмотренные приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 года №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», а также комплексное обследование с участием терапевта, эндокринолога, акушера-гинеколога и, при необходимости, врачей других специальностей. Обследование беременных включало общеклинические методы: общий осмотр, контроль веса, измерение величины окружности

живота и высоты стояния дна матки по общепринятому протоколу, наружное акушерское и бимануальное исследования.

Обследование новорожденных предусматривало полное клиническое обследование, включающее оценку состояния ребенка при рождении с учетом особенностей соматического, дыхательного и неврологического статуса по шкале Апгар. При недоношенности оценка дыхательной функции проводилась по шкале Сильвермана.

В ходе обследования беременным были определены антропометрические показатели (вес (в кг), рост; длины - ладони, плеча, предплечья, бедра, голени, стопы; окружности – живота, запястья, таза, груди (в см)).

Запланированная в исследовании лабораторная диагностика проводилась в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России.

Комплексная оценка состояния функциональной системы «мать-плацента-плод» включала: ультразвуковое и доплерометрическое исследование двумерным методом на УЗ-приборе «Siemens Sonoline G 50» (Германия), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2009/1686); кардиотоко- и механогистерографию с использованием двух кардиотокографов «Сономед-200» (Россия, по реестру центра сертификации медицинских изделий ВНИИМП ТУ №9442-042-31322051-2006).

Для определения латерального поведенческого профиля асимметрий использовался модифицированный тест Аннет (всем результатам тестирования присваивались весовые коэффициенты, на основании которых вычислялись средневзвешенные показатели: правши имели не менее 90% правых признаков по уровням «глаза», «уши», «руки», «ноги»; левши имели на менее 90% левых признаков по аналогичным уровням; к амбидекстрам относили респондентов имеющих 60% правых и 40% левых признаков, либо наоборот). Психологический статус беременных оценивался тестами: «Люшера», «Спилбергера-Ханина». Хронотип женщин определялся с помощью теста Остберга.

Проводилась комплексная оценка кардиореспираторной системы, включающая: измерение АД, ЧСС, регистрацию электрокардиографии компьютерным кардиорегистратором «Альтоника» (Россия) в 12 стандартных отведениях, определение показателя кардиореспираторной интеграции Хильдебранта (Вейн А.М., 1981), индекса Кердо.

Исследование деятельности вегетативной нервной системы оценивалось с помощью ортоклиностатической пробы (активный ортостаз).

Оценка функционального состояния головного мозга у беременных изучаемой выборки основана на регистрации и анализе электроэнцефалограммы с помощью программно-аппаратного комплекса ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» (Россия, г. Таганрог). Регистрация ЭЭГ проводилась в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 15 минут в полосе частот 0,1-30 Гц и частотой дискретизации аналоговых сигналов 160 Гц по каждому из 14 каналов. Графическая визуализация полученной информации и селекция артефактов немозгового происхождения из записи (по 5-6 секундных ЭЭГ-эпох) осуществлялись с использованием пакета прикладных программ. Расчет спектров мощности в диапазоне частот тета-(4-7 Гц), альфа-(8-13 Гц) и бета-(14-30) ритмов ЭЭГ производился при помощи процедуры быстрого преобразования Фурье. Значения мощности подвергались log-трансформации, а когерентности – Z-преобразованию (Афифи А., 1982; Боярский А.Я. 1985). В завершении вычислялись средние значения спектральной мощности (СпМ) ЭЭГ для каждого отведения.

Первоначальная оценка сомнологического статуса основывалась на субъективной оценке ночного сна, цикла «сон-бодрствование» и анкетирования «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна» (модификация анкеты Шпигеля), оценка дыхательной функции во сне с использованием «Анкеты для скрининга синдрома апноэ во сне», уровень дневной сонливости оценивался при помощи балльного опросника Epworth.

Полисомнографические обследования беременных проводились с 22:00 до срока естественного пробуждения. Исследование выполнялись на полисомнографе-электроэнцефалографе «Энцефалан – ЭЭГР-19/26» с регистрацией: частоты дыхания (ЧД), пульсоксиметрии, ороназального потока, актиграфии, электрокардиограммы (ЭКГ), электромиограммы (ЭМГ) подъязычной мышцы, электроокулограммы (ЭОГ). Биоэлектрическая активность мозга отводилась монополярно по системе 10/20 от симметричных отведений С3, С4, Р3, Р4, О1, О2. В качестве референтных применялись электроды, наложенные на область мастоидальной кости. Отведения С3, Р3, О1 и отведения С4, Р4, О2 регистрировались относительно противоположных мастоидальных референтных электродов (А1 и А2). Постоянная времени составляла 0,3 сек., частота сверху - 0,3 сек. и 30 Гц. Структура сна (циклы, фазы, стадии, гипнограммы) определялась по международным стандартам. Оценивалась общая длительность сна, сегментарные характеристики сна (Ковров Я.И., Вейн А.М., 2004), доля сегментации каждой стадии. Также детально анализировались разные типы межсегментных эпизодов на 1-5 циклах сна. Анализ ЭЭГ осуществлялся в отставленном режиме на эпохах в 20 секунд с определением амплитудно-

частотных характеристик методом быстрого преобразования Фурье и выделением событий сна кластерным методом. Рассчитывался индекс выраженности ритмов на основе спектральных характеристик ЭЭГ сигнала для колебаний диапазонов частот ЭЭГ: дельта-активности (0,5-2 Гц), дельта 2-активности (2-4 Гц), тета-активности (4-8 Гц), альфа-активности (8-12 Гц), сигма-активности (12-18 Гц), бета-активности (18-36 Гц) и трехмерная топическая локализация максимальной амплитуды ритмов ЭЭГ, типичных только для каждой стадии сна (Дорохов Б.В., 2000). В состоянии сна ЭЭГ анализировалась на всех его стадиях.

На автоматизированном коагулометре «Sysmex» CA-1500 (Германия) проводилась оценка показателей свертывающей системы крови (тромбинового времени; протромбинового времени; протромбиновый индекс; международное нормализованное отношение; активированного частичного тромбопластинового времени; растворимых фибринмономерных комплексов; фибриногена) наборами фирмы «Simens» (Германия); методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе TECAN SUNRISE (Австрия) определялись уровень Д-димера наборами «Technozym D-dimer ELISA» (Австрия); уровня тромбин активированного ингибитора фибринолиза тест-системами IMUCLONE (США), ингибитора активатора плазминогена-1 наборами фирмы TECHNOCLONE (Австрия).

Исследование липидного обмена проводилось на автоматизированном клиническом анализаторе «Sapphire-400» тест-системами фирмы «Randox», Англия. Исследование белкового обмена на автоматизированном клиническом анализаторе «Sapphire-400» (Великобритания) с использованием диагностических наборов «Randox» (Великобритания). Для оценки состояния углеводного обмена исследовались базальные уровни в плазме крови глюкозы (фотометрический метод, набор «Глюкоза», Biosystems, Испания), иммунореактивного инсулина (ИФА, «DRG Insulin ELISA EIA-2935», Германия) и С-пептида (радиоиммунологический метод, Bering werke-AG, Германия). Определение электролитов крови (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^-) проводилось на автоматическом анализаторе газов крови ABL800 фирмы Radiometr (Дания).

Определение гормонов, про-, контринсулярных, вазоактивных и эндометриальных факторов осуществлялось методом ИФА. Обсчет результатов проводился на фотометре TECAN SUNRISE (Австрия): эндотелин-1 определялся наборами фирмы BIOMEDICA GRUPPE (Германия); кортизол - «DBC(Канада); гликоделин – BIOSERV Diagnostics (Германия), инсулиноподобный фактор роста-1 - IDS (США); белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1 - Mediagnost (Германия); пролактин - AccuBind INC. (США); рецептор конечных продуктов

гликозилирования (RAGE) - R&D Systems (США); ретинол-связывающий белок (RBP) - IMMUN DIAGNOSTIK (Европа); ангиотензин II - RayBio (Европа); нейропептида Y - BACHEM GROUP (USA); адреналин и норадреналин - IBL (Германия).

В процессе исследований четко соблюдались условия кратности, последовательности и времени их проведения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Механизмы регуляции метаболического гомеостаза во время беременности в большей степени опосредованы морфофункциональными асимметриями в системе «мать-плацента-плод» в случае правоориентированного типа стереоизомерии женского организма.

2. Сонаправленность исходных (латеральный профиль) и формирующихся гестационных (плацентарная латерализация) асимметрий в организме беременных женщин способствует активации регуляторных механизмов, опосредующих нормальный метаболизм и физиологическое течение беременности, тогда как при их контрнаправленности (в случае правого профиля асимметрий и левостороннего расположения плаценты), повышается вероятность формирования метаболических нарушений и акушерских осложнений.

3. Регуляторные механизмы метаболических процессов при беременности зависят от хронофизиологической организации функциональной системы «мать-плацента-плод». У беременных женщин с правым профилем асимметрий в случае правостороннего расположения плаценты на фоне гестационной активации левополушарных структур мозга имеет место смещение пика активности функциональных процессов в различных звеньях системы «мать-плацента-плод» на утренние и дневные часы, что опосредует благоприятную организацию цикла «сон-бодрствование» и способствует реализации нормального метаболизма. При левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты в условиях активации правополушарных обменрегулирующих структур недоминантного полушария головного мозга, на фоне смещения пика функциональных процессов на вечерние и ночные часы, имеют место нарушения сна, сопровождающиеся манифестацией метаболических нарушений.

4. Активация левополушарных структур мозга у женщин с правым профилем асимметрий при правостороннем расположении плаценты способствует адекватному функционированию подсистем «окружения» в системе «мать-плацента-плод», тогда как в случае активации правополушарных отделов головного мозга для правой с левосторонним расположением плаценты характерна дисфункция периферических регуляторных подсистем (вегетативной нервной системы,

психоэмоционального статуса, коагуляционного звена гемостаза, вазоактивных пептидов, про- и контринсулярных факторов, а также эффекторных гормонов центральных и периферических желез внутренней секреции), которая сопровождается формированием метаболических нарушений и акушерских осложнений (плацентарная недостаточность, задержка роста плода, невынашивание беременности, преэклампсия и другие).

5. Формирование механизмов регуляции метаболического гомеостаза при беременности зависит от взаимосвязи характера латеральной конституции и морфотипа женского организма. У правшей отмечается интеграция характера метаболизма с размерами таза и ростом. У амбидекстров определяющим фактором является длина плеча, а у левшей – длина бедра и размеры таза.

Степень достоверности и апробации результатов работы. На первом этапе оценки полученных результатов проведена проверка распределения на нормальность. В настоящем исследовании использовались процедуры описательной статистики, с помощью которых находились и оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Для сравнения межгрупповых различий использовался непараметрический критерий Вилкоксона для независимых групп. Уровень значимости устанавливался равным 0,05. При помощи пакета SPSS рассчитывались доверительные интервалы для медиан и проводился корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена. Оценка результатов предусматривала учет связей средней силы ($r > 0,6$) и сильных корреляций ($r > 0,8$) (Афифи А., Эйзен С., 1982).

В работе использовался метод «Дерева решений», который является одним из самых мощных средств решения задачи отнесения какого-либо объекта (строки набора данных) к одному из заранее известных классов (Quinlan J.R., 1986; Olivas R., 2007). Анализ данных (временные ряды) по хронофизиологическому фрагменту проводился с помощью быстрого преобразования Фурье.

Межгрупповые различия определялись с использованием непараметрической альтернативы однофакторного дисперсионного анализа – критерия Краскела-Уоллиса, который основан на рангах (а не на исходных наблюдениях) и предполагал, что рассматриваемая переменная непрерывна и измерена как минимум в порядковой шкале.

Статистическая обработка полученных эмпирических данных велась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, EXCEL 2010, IBM SPSS 24.0, DeductorStudio 5.3.

Научно-исследовательская работа проведена в рамках государственных заданий, утвержденных планом Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2010-2016 гг., стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года, в соответствии с Указом Президента РФ от 07.07.2011 г. №899 «Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечня критических технологий Российской Федерации»; от 07.05.2012 г. №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения»; от 07.05.2012 г. №599 «О мерах по реализации государственной политики в области образования и науки», основанной на Прогнозе развития медицинской науки на период до 2025 года, утвержденном Президиумом Российской академии медицинских наук 31.01.2007 г.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» по нескольким областям исследований: 1. Изучение закономерностей и механизмов поддержания постоянства внутренней среды организма. 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.); 5. Исследование динамики физиологических процессов на всех стадиях развития организма. 9. Анализ характеристик и изучение механизмов биоритмов физиологических процессов. Работа соответствует также паспорту специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология» в следующих областях исследований: 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных; 5. Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне- и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

Основные положения диссертационной работы обсуждены и доложены на: V Региональном научном форуме «Мать и дитя» (2011, Геленджик); научно-практической конференции «Современные аспекты репродуктивной медицины» (Ростов-на-Дону, 2013), XXII Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (2013, Волгоград), Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (2013, Судак, Украина), Of the polish physiological society (2014, Szczecin, Poland);

Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Донские сезоны» (2015, Ростов-на-Дону); II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (2015, Екатеринбург); VII Всероссийской научной конференции с международным участием «Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты» (2015, Ростов-на-Дону); 16th World Congress on human reproduction (2015, Berlin, Germani); XXI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics (2015, Vancouver, Canada); 17th World Congress of Gynaecological Endocrinology is starting (2016, ISGE, Firenze, Itali); Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) World Congress in Obstetrics and Gynaecology (2016, Бирмингем, Великобритания); 20-й региональной научно-практической конференции с международным участием «Беременность – окно в будущую жизнь» (2016, Кемерово); IX междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина - здоровый новорожденный» (2016, Санкт-Петербург), на заседании Учёного совета Ростовского НИИ акушерства и педиатрии (2016, Ростов-на-Дону) и заседании Ростовского отделения физиологического общества им. И.П. Павлова (2016, Ростов-на-Дону).

Личный вклад автора. Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все представленные в работе научные положения получены автором лично. Автор самостоятельно осуществлял отбор пациентов для исследования, их тестировал, проводил клиническое, инструментальное и лабораторное обследование женщин. Лично диссертантом проводился анализ отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цель, задачи, этапы и методы исследования, научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Проведено математико-статистическое обоснование обобщенного материала.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты проведенных исследований используются в работе амбулаторно-консультативного отделения, отделения патологии беременных и учебного центра послевузовского профессионального образования ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, в процессе обучения врачей ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедрах акушерства и гинекологии, нормальной физиологии, в лечебном процессе гинекологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница станции Ростов Главный ОАО РЖД», родильном отделении МБУЗ «ГБ №1

им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону», а также поликлинике ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр».

Публикации. Основные результаты диссертации изложены в 41 научной работе, из них 21 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, опубликована 1 монография, 1 патент на изобретение и 1 учебно-методическое пособие.

Объем и структура работы. Материалы диссертационной работы изложен на 396 страницах машинописного текста, включает основные главы: введение, обзор литературы, пять глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы, приложения. В диссертации содержатся 67 таблиц и 37 рисунков. Список библиографических ссылок включает 484 источников: 294 - отечественные и 190 иностранные авторы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследований, на основании результатов теста Аннет, были изучены особенности морфофункциональных асимметрий женского организма в динамике двух пятилетних временных периодов. Оценивали характер ЛППА за период 2000-2005 годы и 2010-2015 годы. Было установлено значительное преобладание женщин с правым латеральным профилем асимметрий за период 2000-2005 гг., тогда как в последнее время существенно (на 20,1%) увеличилось число женщин с амбидекстральным профилем асимметрий. Аналогичная закономерность прослеживалась и при оценке морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса: в предшествующий период (2000-2005 гг.) у 46,3% беременных доминировало правостороннее расположение плаценты; сейчас у 47,3% женщин статистически значимо преобладает амбилатеральное расположение плаценты.

Очевидно, что изменение во времени стереоизомерии системы «мать-плацента-плод» с усилением влияния вектора «левых сил», как на уровне материнского организма, так и на уровне репродуктивного аппарата женщин.

На следующем этапе исследования представляло значительный интерес изучение особенностей различных видов обмена у женщин в зависимости от характера латерального профиля асимметрий. Все виды обмена веществ во время беременности претерпевают значительные изменения, перестраиваются ферментативные реакции для обеспечения растущих потребностей плода, плаценты, матки, а также базального уровня метаболизма матери. Данные литературы свидетельствуют о том, что одним из значимых для организма беременных видов обмена является белковый

обмен, от которого зависит образование пластического материала для формирования маточно-плацентарного комплекса и плода. При анализе показателей белкового обмена было установлено, что самый высокий уровень азотистых остатков (мочевой кислоты с I-III триместр: $236,2 \pm 8,2$; $229,0 \pm 7,6$; $213,3 \pm 8,4$ (соответственно); мочевины с I-III триместр: $6,5 \pm 0,4$; $6,1 \pm 0,3$; $5,6 \pm 0,6$ (соответственно)) регистрировался у женщин с правым ЛППА. При анализе показателей липидного обмена было также выявлено, что у женщин с правым ЛППА показатели триглицеридов в I-III триместрах были статистически значимо выше в сравнении с другими латеральными группами: в I и II-м триместрах с группами «левый ЛППА» ($p_1=0,0281$; $p_2=0,0302$) и «амби-ЛППА» ($p_1=0,0341$; $p_2=0,0315$), а также в III триместре относительно значений в группе «амби-ЛППА» ($p=0,0118$). Аналогичная ситуация зарегистрирована и с уровнем липопротеидов низкой плотности в I триместре в сравнении с группами «левый ЛППА» ($p=0,0271$), «амби-ЛППА» ($p=0,0375$) и в III триместре по отношению к их уровню в группе «амби-ЛППА» ($p=0,0228$). Напротив, уровень липопротеидов высокой плотности в этой латеральной подгруппе был статистически значимо ниже в сравнении с таковыми у респонденток «левый ЛППА» ($p_1=0,0114$; $p_2=0,0234$; $p_3=0,0209$) и «амби-ЛППА» ($p_1=0,0356$; $p_2=0,0180$; $p_3=0,0354$).

Анализ показателей углеводного обмена свидетельствовал о значимо более высоком уровне глюкозы у женщин с «правым ЛППА» во втором триместре беременности по сравнению с группой «амби-ЛППА» ($p=0,0362$) и «левый ЛППА» ($p=0,0415$) в III триместре беременности, а также иммунореактивного инсулина во II триместре относительно значений группы «левый ЛППА» ($p=0,0231$), а в третьем триместре беременности относительно его значений в группе «амби-ЛППА» ($p=0,0265$). Обращает на себя внимание, что только в данной подгруппе, начиная с третьего триместра, отмечалось формирование инсулинорезистентности, в связи с высокими значениями индекса НОМО-IR ($3,03 \pm 0,16$). При анализе показателей электролитного обмена установлено статистически значимое повышение уровня ионов натрия ($p_1=0,0238$ и $p_2=0,0320$, соответственно) в пределах коридора нормы у женщин с правым профилем асимметрий.

Данные предыдущего этапа исследования по изучению особенностей белкового, жирового, углеводного и электролитного видов обмена в зависимости от стереоизомерии женского организма позволили установить, что наибольшие изменения отмечаются у женщин с «правым ЛППА». Подтверждение обнаруженной закономерности было получено в ходе многофакторного анализа (Рисунок 1).

На основании вышесказанного, дальнейшие исследования проводились у женщин с правым ЛППА. В зависимости от фактора латерализации

плаценты эти беременные были разделены на две группы: с метаболическими нарушениями (МН) - 468 женщин и с нормальным метаболизмом (НМ) - 392 женщины.

Электроэнцефалографические исследования нейрофизиологических особенностей у беременных в зависимости от характера метаболизма, показали, что при нормальном метаболизме в первой половине беременности, в целом, было характерно преобладание СпМ в отведениях правого полушария ($FI(1,156)=32,91$ $p=0,0244$).

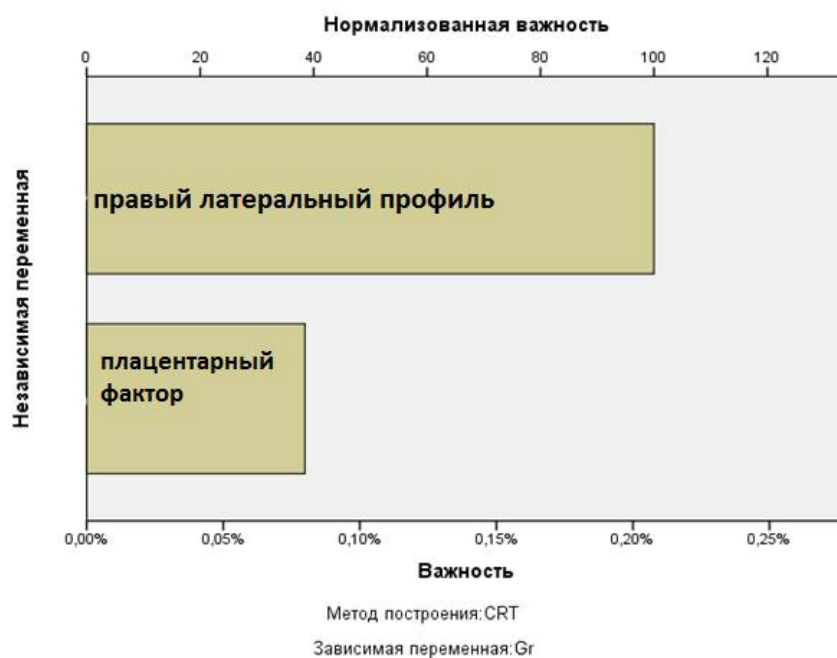


Рисунок 1 - Иерархия наиболее значимых показателей, связанных с изменениями обмена

При этом в центральных и задних отведениях этого полушария были более представлены медленные частоты, а бета-частоты в электрограммах передних областей были более выражены слева. Во второй половине беременности указанные отношения практически полностью сохранялись ($FII(1,156)=14,06$ $p=0,0208$). В ЭЭГ женщин группы «метаболические нарушения» ни в первой, ни во второй половине беременности достоверных межполушарных различий обнаружено не было, за исключением альфа-ритма (показателя здоровья мозга и церебральной синхронизации). В группе с метаболическими нарушениями основной ритм смещался из передних отведений левого полушария, где он отчётливо проявлял себя в первой половине беременности, - в правое полушарие. При этом его выраженность заметно ослабевала.

Однако наблюдались статистически значимые ПШ×О – взаимодействия ($FI(6,798)=14,89$ $p=0,0155$; $FII(6,798)=12,49$ $p=0,0470$), указывающие на существенные региональные и частотные различия. В

целом, они сводились к тому, что мощность ЭЭГ-частот в электрограммах задних отведений была выше справа. Нагрузка по формированию данной структуры межполушарной асимметрии ложилась равномерно на все частотные диапазоны.

Анализ фактора «расположение плаценты» показал, что в первой половине беременности достоверные межполушарные различия наблюдались в ЭЭГ женщин с правосторонним (FП (1,224)=19,83 $p=0,0336$) и амбилатеральным (FA (1,152)=4,94 $p=0,0281$) расположением плаценты; спектральная мощность медленных ЭЭГ-частот была выше в отведениях правого полушария, а быстрых - левого. При левостороннем расположении плаценты статистически значимые различия в частотных диапазонах отсутствовали, за исключением тренда в области альфа-частот, мощность которых у женщин с левой плацентой в первой половине беременности была выше справа. Аналогичные различия обнаруживались и во второй половине беременности. Анализ совместного влияния этих двух факторов на структуру межполушарного распределения ЭЭГ-частот показал, что у женщин групп «нормальный метаболизм» и «метаболические нарушения» независимо от сроков беременности межполушарные отношения были прямо противоположны. Таким образом, для женщин с нормальным метаболизмом характерна представленность гестационных процессов на ЭЭГ активности головного мозга в контрлатеральном по отношению к плаценте полушарии. При метаболических нарушениях регистрируется либо инверсия указанных взаимоотношений, либо изменение топики различных частотных диапазонов: у женщин с левосторонним расположением плаценты обнаруживается активация правополушарных структур в виде усиления быстрых частот в центральных и задних областях. Очевидна нейрофизиологическая «заинтересованность» правополушарных обмен-ассоциированных структур мозга в регуляции функциональных процессов в случае левоориентированного типа ФСМПП.

С этих позиций представляло значительный интерес изучение вегетативного обеспечения функций у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом. При нормальном метаболизме были выявлены наиболее высокие показатели индекса Хильдебранта в случае левостороннего расположения плаценты как до (6,2), так и после нагрузки (5,8), по сравнению с другими плацентарными подгруппами. Такая же закономерность отмечалась у женщин с нарушенным метаболизмом (до - 6,4; после - 6,6), однако абсолютные значения индекса во всех плацентарных подгруппах после активной ортостазы были выше по сравнению с нормой. Повышение индекса у женщин с левосторонним расположением плаценты свидетельствует о напряжении адаптивных ресурсов, что является еще одним

доказательством более высокой «цены адаптации» ФСМПП при данном типе гестационной стереоизомерии. С целью изучения соотношения возбудимости симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы было проведено исследование индекса Кердо. Установлено, что по мере увеличения срока беременности отмечалось нарастание влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы во всех плацентарных подгруппах как в случае нормального, так и нарушенного метаболизма. При нормальном метаболизме в случае правостороннего расположения плаценты в наибольшем числе случаев отмечалась уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний по сравнению с другими плацентарными подгруппами. Правосторонняя плацентарная латерализация характеризовалась также наибольшим числом женщин с преобладанием парасимпатического тонуса (8,2%) по сравнению с левосторонним (3,6%) и амбилатеральным (6,9%) расположением плаценты. В случае левосторонней плацентарной латерализации регистрировалось наибольшее число женщин с симпатикотонией (84,3%). При амбилатеральном расположении плаценты также регистрировалась преимущественно симпатикотония (71,8%), однако была выявлена у меньшего числа женщин (в 1,3 раза) по сравнению с левосторонним расположением плаценты. Нарушенный метаболизм в случае правостороннего расположения плаценты характеризовался преобладанием симпатикотонии у наибольшего числа женщин (90,2%), большего в 1,3 раза ($p=0,0233$), чем при нормальном метаболизме, однако число беременных с уравновешенностью симпатических и парасимпатических влияний было ниже в 2,4 раза ($p=0,0325$) по сравнению с нормой.

Функциональные процессы в системе «мать-плацента-плод» имеют не только пространственную, но и временную структуру. С хронофизиологических позиций ведущая роль принадлежит суточному циклу «сон-бодрствование». При анализе суточных ритмов показателей гемодинамики у беременных с нормальным метаболизмом был обнаружен дневной тип ритма. Акрофазы биоритма V_s/V_d правой маточной и пуповинной артерии регистрировались в 12.00 и 16.00 часов. В левой маточной артерии акрофазы регистрировались в ночные часы (24.00 – 04.00 час). Статистически достоверных отличий мезоров в правой и левой маточной артерии в этой группе обнаружено не было ($p=0,0672$) (Таблица 2). Период ритма для правой маточной артерии и артерии пуповины составил 12 часов; для левой маточной артерии - 24 часа. Амплитуда биоритма в левой маточной артерии была значительно ниже, чем в правой. На хронограммах суточных биоритмов маточного и фетального кровотока отмечено фазовое смещение кривых.

При метаболических нарушениях акрофазы биоритмов маточного и фетального кровотока были смещены на ночные часы (24 часа). Значительный интерес представляла синхронизация суточных колебаний маточного и фетального кровотока в группе с метаболическими нарушениями. Мезоры суточного биоритма в правой и левой маточных артериях достоверно не отличались ($p=0,0564$). Таким образом, анализ характера суточных биоритмов кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе позволил установить смещение акрофаз суточных биоритмов кровотока в правой и левой маточной и пуповинной артериях при нормальном метаболизме – на дневные часы, при нарушенном метаболизме – на вечерние и ночные часы, что существенно отражалось на синтезе мелатонина, который синтезируется эпифизом преимущественно в ночное время суток и играет важную роль в регуляции цикла «сон-бодрствование».

Таблица 2 - Структура суточных ритмов показателей маточной и фетальной гемодинамики при различной плацентарной латерализации плаценты во II-III триместрах беременности

ГРУППА	ПЛАЦЕНТА	МЕЗОР			АМПЛИТУДА			АКРОФАЗЫ											
		ПМА	ЛМА	АП	ПМА	ЛМА	АП												
Нормальный метаболизм	ПРАВЯЯ	1,79±0,05	1,907±0,02	3,107±0,05	0,151	0,032	0,109												
	ЛЕВАЯ	1,906±0,05	1,905±0,04	2,932±0,07	0,065	0,102	0,223												
	АМБИ	1,959±0,04	1,942±0,04	2,849±0,09	0,082	0,122	0,281												
Нарушенный метаболизм	ПРАВЯЯ	1,909±0,05	1,951±0,06	3,631±0,10	0,139	0,164	0,231												
	ЛЕВАЯ	1,623±0,06	1,747±0,06	2,958±0,06	0,197	0,203	0,112												
	АМБИ	1,875±0,04	1,925±0,04	3,515±0,05	0,13004	0,14	0,165												

Примечания ПМА – правая маточная артерия (синий); ЛМА - левая маточная артерия (красный); АП – артерия пуповины (зеленый).

Расстройства сна являются фактором, влияющим на качество жизни человека, и представляют важную социальную и медицинскую проблему (Левин Я.Н., Ковров Г.В., 2005). Нарушения сна, распространенные среди беременных женщин, рассматриваются в настоящее время в ряду важнейших факторов, определяющих исход беременности. Средняя продолжительность ночного сна у всех обследованных женщин находилась в диапазоне 7,3-7,8 часа. В результате опроса было определено, что лица с нарушениями метаболизма по сравнению с его нормальными показателями в своих ответах указывали на снижение эффективности и качества сна. Согласно результатам анкетного опроса при проведении субъективной оценки качества сна,

наиболее низкие балльные значения ($17,3 \pm 2,5$ баллов), свидетельствовавшие о снижении качества сна, были обнаружены, преимущественно, у женщин с левосторонним расположением плаценты. Полученные результаты послужили основой для проведения объективных исследований характера сна, для чего было проведено полисомнографическое исследование (Таблица 3).

Вегетативная реактивность в течение ночного сна характеризовалась наличием повторяющихся периодов повышенной вариабельности кардиоритма. Эпизоды, отличающиеся низкой вариабельностью ритма сердечных сокращений, наблюдались, в большинстве случаев при нарушенном метаболизме. Эти особенности регуляции кардиоритма отражают характер симпатической активации у беременных с нарушенным метаболизмом в динамике ночного сна.

Таблица 3 - Показатели деятельности кардиореспираторной системы беременных во время сна в зависимости от характера метаболизма

Показатели	Метаболические нарушения n=468	Нормальный метаболизм n=392	p
Средняя ЧСС в бодрствовании, уд/мин	89,2 $\pm$ 3,1	83,3 $\pm$ 3,5	0,0582
Средняя ЧСС во сне, уд/мин	79,2 $\pm$ 3,2	71,3 $\pm$ 3,2	0,0834
Минимальная ЧСС, уд/мин	59,7 $\pm$ 4,2	49,3 $\pm$ 2,8	0,0568
Максимальная ЧСС, уд/мин	135,0 $\pm$ 3,3	128,7 $\pm$ 6,8	0,0881
Средняя ЧСС в поперх. сне (1st+2st), уд/мин	73,6 $\pm$ 2,6	69,3 $\pm$ 2,3	0,1861
Средняя ЧСС в дельта-сне (3st+4st), уд/мин	68,7 $\pm$ 3,6	63,6 $\pm$ 2,7	0,3418
Средняя ЧСС в ПФС, уд/мин	78,7 $\pm$ 4,1	72,3 $\pm$ 2,2	0,5522
Индекс апноэ	2,8 $\pm$ 1,8	0,9 $\pm$ 0,04	0,0328
Индекс апноэ/гипопноэ	12,3 $\pm$ 4,0	4,3 $\pm$ 0,4	0,0333
Минимальное насыщение крови кислородом, %	86,0 $\pm$ 1,9	93,1 $\pm$ 2,3	0,0286
Длительность десатураций, сек.	151,2 $\pm$ 135,1	41,0 $\pm$ 3,3	0,0371
Количество эпизодов храпа	849,6 $\pm$ 72,8	242,3 $\pm$ 22,3	0,0101

Примечания $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами; ПФС – парадоксальная фаза сна

Анализ деятельности кардиореспираторной системы в ночное время показал, что при нарушенном метаболизме более значительное увеличение количества эпизодов апноэ/гипопноэ сна, длительности десатураций и уменьшение сатурации крови отмечалось у респонденток с левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты, в то время как при совпадении исходных и гестационных асимметрий, в случае правостороннего расположения плаценты, регистрировались более благоприятные показатели.

На основании полученных данных, к числу основных видов нарушений сна у женщин с метаболическими отклонениями необходимо отнести расстройства инициации и поддержания сна (инсомнии); патологические феномены, возникающие в процессе сна (парасомнии); вегетативные нарушения во время сна.

При изучении характера мелатонинового обмена в зависимости от плацентарной латерализации были выявлены наибольшие значения уровня 6-сульфатоксимелатонина при правостороннем расположении плаценты у женщин с нормальным метаболизмом (в III триместре $173,4 \pm 11,5$ ($p=0,0228$)) и минимальные его показатели у женщин с левосторонним расположением плаценты при нарушенном метаболизме (в III триместре $99,7 \pm 9,4$ ($p=0,0201$)).

Изучение морфо-функциональных конституциональных особенностей предусматривает обязательное рассмотрение биохимических и гормональных аспектов конституции, особенно когда речь идет о метаболизме. Соотношение морфологических и функциональных аспектов биологического статуса – один из центральных вопросов конституциологии, поскольку сама конституциональная концепция исходит из единства формы и функции.

При исследовании гормонального статуса и катехоламинов выявлены нормальные показатели стресс-либерирующих подсистем у женщин с правосторонним расположением плаценты и статистически значимое увеличение уровня пролактина на 51,2% ($p=0,0367$) во втором, кортизола на 21,3% ($p=0,0119$) в третьем триместре при нарушенном метаболизме с левосторонним расположением плаценты.

Аналогичная закономерность прослеживалась при анализе уровня катехоламинов и вазоактивных пептидов: в первом триместре беременности отмечалось повышение уровня ангиотензина II (на 49,7% ($p=0,0306$)) и адреналина (на 31,2% ($p=0,0219$)) у женщин с метаболическими нарушениями, уровни которых также преобладали у женщин с левосторонним расположением плаценты (в I триместре эндотелина-1 на 80,0% ($p=0,0268$) и адреналина на 21,5% ($p=0,0238$), тогда как для правоориентированного типа системы «мать-плацента-плод» были характерны нормальные показатели. Полученные результаты свидетельствуют о преобладании регуляторной роли симпатoadреналового

звена вегетативной регуляции, как в норме, так и при нарушенном метаболизме, однако, во втором случае, речь идет о значительном напряжении функции этого звена, которая подтверждалась в процессе изучения вегетативного статуса.

При изучении характера углеводного обмена в последние годы особое значение придается ростовым регуляторам, обладающим проинсулярным влиянием (инсулиноподобный фактор роста-1), и контрнаправленным действием (рецептор конечных продуктов гликозилирования). В процессе анализа данных установлено постепенное снижение уровня рецептора конечных продуктов гликозилирования по мере увеличения срока беременности в обеих клинических группах, однако его уровни были в среднем ниже у женщин с метаболическими нарушениями в случае левостороннего расположения плаценты (в 1 и 3 триместрах на 31,3% ($p=0,0231$) и 21,5% ($p=0,0268$)) по сравнению с правоплацентарной подгруппой. Также выявлено статистически значимое увеличение уровня проинсулярного фактора IGF-1 в течение всей беременности, который был выше у женщин с метаболическими нарушениями. Так в 1 триместре на 43,4% ($p=0,0254$), во 2 триместре на 64,2% ($p=0,0207$) и в 3 триместре на 19,6% ($p=0,0312$) в сравнении с группой с нормальным метаболизмом. Во втором триместре отмечалось достоверное нарастание его уровня на 45,1% ($p=0,0446$) в этой же группе преимущественно у женщин с левосторонним расположением плаценты. Повышение уровня этого фактора косвенно указывает на нарушение рецепторного взаимодействия в тканях и на формирование инсулинорезистентности.

Изменения характера обменных процессов при беременности в значительной степени влияет и на функционирование коагуляционного звена гемостаза, от которого зависит перфузия в плаценте. Было выявлено значимое повышение в 3 триместре уровня ингибитора активатора плазминогена 1 типа (на 33,9% ($p=0,0254$)), тромбин-активирующего ингибитора фибринолиза (на 8,2% ($p=0,0328$)) и растворимые фибрин-мономерные комплексы (на 33,8% ($p=0,0212$)), а также при введении фактора «локализация плаценты» в 1 и 2 триместрах беременности фибриногена у женщин с метаболическими нарушениями и леворасположенной плацентой по сравнению с аналогичной группой без нарушений метаболизма (на 28,0% ($p=0,0221$) и 21,3% ($p=0,0431$), соответственно), что указывает на активацию прокоагуляционных факторов.

Логическим завершением фрагмента исследований по изучению особенностей биохимической и гормональной конституции явилось исследование характера морфотипа женского организма в зависимости от латерального профиля асимметрий. Согласно результатам многофакторного

анализа было обнаружено, что нормальный метаболизм у женщин с правым профилем асимметрий с большей вероятностью реализуются при увеличении их роста ($>160,5$ см) и уменьшении окружности таза ($\leq 89,5$ см); в случае амбидекстрального профиля ведущие позиции принадлежали соотношению длины предплечья и роста женщины (при нормальном метаболизме - рост $>160,5$ см, длина предплечья $\leq 35,5$ см; при метаболических нарушениях - рост >156 см, длина предплечья $>35,5$ см.); в случае левого профиля асимметрий – рост и длина бедра (при нормальном метаболизме - рост $>160,5$ см, длина бедра $>40,5$ см.; при метаболических нарушениях - рост $>160,5$ см, длина бедра $>39,5$ см, но $<40,5$ см).

Согласно результатам анализа «Деревьев решений» для каждой из латеральных подгрупп были установлены статистически значимые варианты количественных показателей морфотипа, обуславливающих попадание в группу «нормальный метаболизм» или «нарушения метаболизма».

Следующий этап исследования был посвящен изучению функциональных особенности подсистемы «маточно-плацентарный комплекс» и подсистемы «плод».

Были проанализированы особенности сократительной активности правых и левых отделов матки в различных плацентарных подгруппах. Установлено, что во II-III триместрах беременности у женщин с нормальным метаболизмом преобладала изотоническая контрактильная активность, преимущественно правых отделов матки (правостороннее расположение плаценты – 64,7%; амбидекстрия плаценты – 51,1%; левосторонняя плацента – 46,2%), способствующая поддержанию оптимального уровня маточно-плацентарного кровотока, тогда как при метаболических нарушениях отмечалось увеличение двустороннего изометрического паттерна маточной активности (правостороннее расположение плаценты – 52,3%; амбидекстрия плаценты – 64,1%; левоориентированная плацента – 73,9%), направленного на плодоизгнание и характерного для угрозы прерывания беременности, преобладавшая у беременных с амбилатеральным и левосторонним расположением плаценты.

У женщин с левосторонним расположением плаценты в случае метаболических нарушений зарегистрированы наиболее неблагоприятные показатели биофизического профиля плода (неблагоприятный признак нестрессового теста (0 балла) в 2,1 раза ($p=0,0145$) встречался чаще), что свидетельствовало о большей вероятности развития дистресса-плода и дисфункциональных отклонений в маточно-плацентраном комплексе на фоне более выраженной центрo-периферической дезинтеграции, гемодинамических нарушений и эндотелиальной дисфункции в случае леволатерализованой ФСМПП.

Исследование интеграционных процессов в функциональной системе «мать-плацента-плод» в зависимости от характера метаболизма при помощи корреляционного анализа свидетельствовало о более выраженном напряжении подсистем окружения (стресс-либерирующих, инсулин-регулирующих и гемодинамических) в обеспечении оптимального роста плода на всех этапах беременности при нарушениях метаболизма. Тогда как при нормальном метаболизме число и качество связей свидетельствовало о меньшем напряжении стресс-либерирующих и инсулин-ассоциированных подсистем.

Ретроспективный межгрупповой анализ клинического течения беременности показал, что частота осложнения беременности в группе исследуемых с метаболическими нарушениями регистрировались в большем проценте случаев (в среднем в 3,5 раза чаще, чем у беременных с нормальным метаболизмом). При этом внутригрупповое сравнение в зависимости от фактора латерализации плаценты установил статистически значимо более высокий процент осложнений в группе беременных с левосторонним расположением плаценты. Так для первого триместра беременности были характерны явления угрожающего аборта (в 1,2 раза чаще ($p=0,0433$)) и токсикоза (в 1,5 раза чаще ($p=0,0241$)) по сравнению с нормальным метаболизмом. Во втором триместре преобладала плацентарная недостаточность (на 54,1%, чем при правостороннем расположении плаценты и 8,3% - при амбилатеральном), а также явления угрозы прерывания беременности (на 19,2% и 7,0%, чем при правосторонней и амбилатеральной локализации плаценты, соответственно) и преэклампсия (на 100% и 57,9% относительно правосторонней и амбилатеральной локализации плаценты, соответственно). В третьем триместре тенденция сохранялась, но на первое место вышли преждевременные роды (на 8,7% и 34,4% чаще, чем при амбилатеральном и правостороннем расположении плаценты, соответственно).

При анализе течения родов было выявлено, что метаболические нарушения неблагоприятно отражаются на течение беременности и родов, что является причиной значительного увеличения частоты оперативных вмешательств: наибольшее количество операций путем кесарева сечения было выполнено у женщин с нарушением метаболизма при левостороннем расположении плаценты (17,4%). В зависимости от характера стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса при метаболических нарушениях отмечалась большая частота осложнений родового акта и послеродового периода в случае леволатерализованной ФСМПП (в 1,8 раза по сравнению с нормальным метаболизмом).

Проведенный анализ дает основания относить женщин с правым ЛППА и левосторонним расположением плаценты к группе высокого риска по развитию осложнений беременности и родов, а также дистресса-плода на фоне метаболических нарушений и требует тщательного их обследования на догестационном этапе и ранних сроках беременности. Очевидна необходимость пересмотра существующих подходов к профилактике гестационных осложнений в этой группе пациенток.

Анализируя исходы родов было отмечено, что недоношенные плоды чаще регистрировались в группе женщин с нарушениями метаболизма, преимущественно в группе с левосторонним расположением плаценты (в 2,5 раза чаще ($p=0,0293$)), в то время как в группе беременных с нормальным метаболизмом, такие случаи были единичны. Подобная тенденция отмечается и в количестве крупных плодов. У женщин основной группы наибольшее количество крупных плодов в 4,9 раза ($p=0,0207$) регистрировалось при левостороннем расположении плаценты.

При оценке массы тела новорожденных на уровне тенденции определены наиболее высокие показатели в ситуации нарушенного метаболизма с левосторонним расположением плаценты (7,4%), так как при этом варианте гестационных асимметрий чаще происходит нарушение углеводного обмена в материнском организме, что способствует увеличению весовых показателей новорожденных детей.

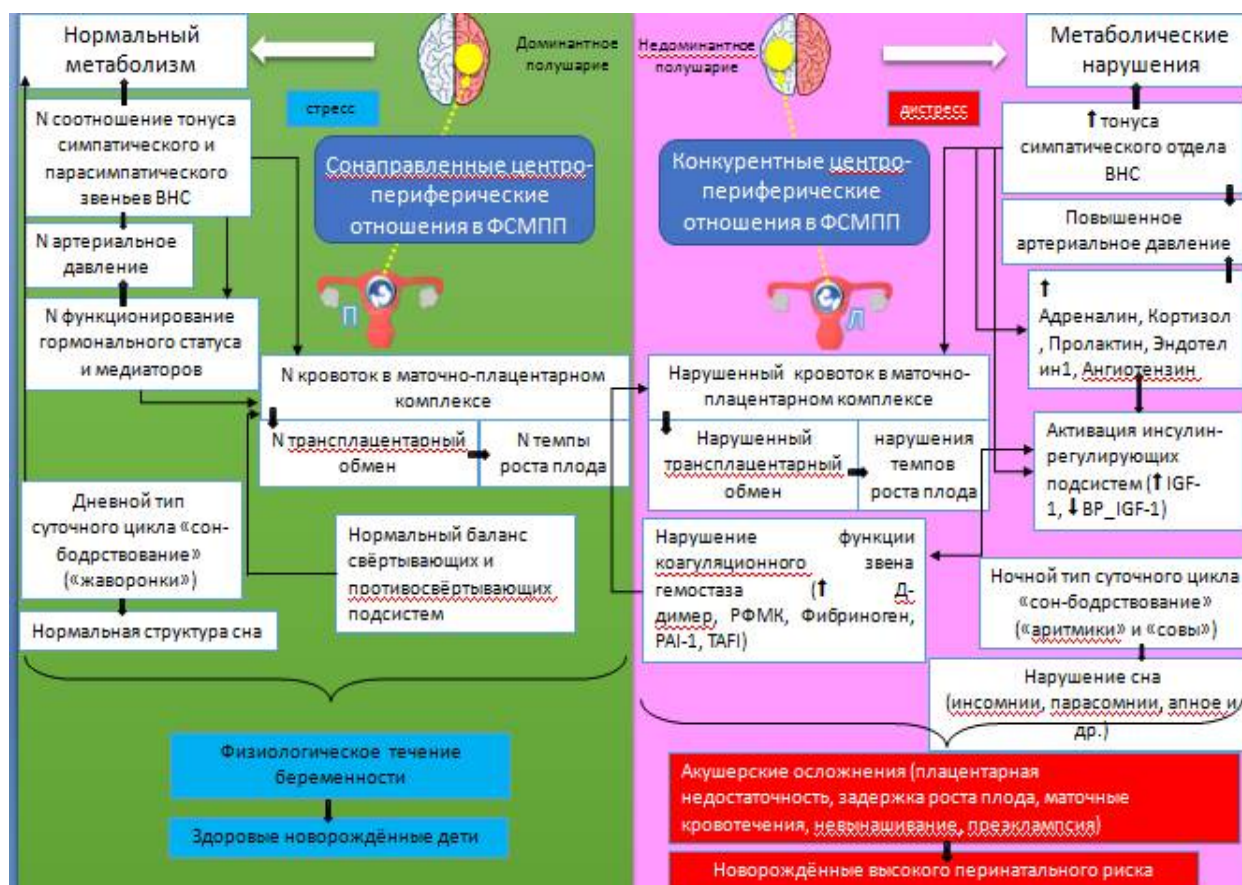
Наибольшие средние значения по шкале Апгар как на первой ($8,1 \pm 0,18$ баллов, $p=0,0230$), так и на пятой минуте ($8,5 \pm 0,23$ баллов, $p=0,1337$) выявлены у беременных с нормальным метаболизмом при правостороннем расположении плаценты.

При оценке длины тела новорожденных достоверных меж- и внутригрупповых отличий обнаружено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненные исследования позволили разработать новую концепцию поддержания метаболического гомеостаза в женском организме и формирования его нарушений во время беременности с позиции стереофункциональной и хронофизиологической конституции и их влияния на развитие акушерской патологии (Рисунок 2).

Вероятно, в масштабах человеческой популяции среди лиц женского пола во время беременности проявляет себя врождённая типизация – сонаправленность, либо контрнаправленность исходных и формирующихся гестационных асимметрий, как пример фундаментальных взаимоотношений синхронных и десинхронных процессов на уровне целостного организма.



Примечания N – нормальное; ↑ - повышение; П – правостороннее расположение плаценты; Л – левостороннее расположение плаценты; ФСМПП – функциональная система «мать-плацента-плод»; ВНС – вегетативная нервная система; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа; TAFI – тромбин-активированный ингибитор фибринолиза; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; BP_IGF-1 – протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1.

Рисунок 2 - Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод»

Физиологическая целесообразность различий в установленных эффектах церебральных и метаболических регуляторных механизмах такого рода антагонистических морфофункциональных профилей представляется, прежде всего, в исходной защитно-компенсаторной направленности целостного организма на биоэнергетическую экономизацию.

Так, у лиц, обладающих сонаправленностью вышеупомянутых свойств, энергозатраты (и на формирование гестационной доминанты, и на базовое функционирование) существенно меньше, чем у исследуемых с контранаправленностью. Ведь физиологические процессы у первых - более синхронизованы друг с другом, более оптимизированы, менее напряжены, что подтверждается нейрофизиологическими (альфа-активность) и

гормональными (мелатонин) данными настоящего исследования. На преодоление же десинхронизации (в случаях с контрнаправленностью) затратность значительно более высока, она осуществляется по стрессорному варианту, а, следовательно, требует и высокого запаса прочности. В случае отсутствия или недостаточности такового регуляторные механизмы компенсаторно тормозят как метаболизм, так и биоэлектрическую активность мозга, тем самым подключая дальнейшую экономизацию и без того ограниченных ресурсов, что может, среди прочего, выражаться в метаболических нарушениях и будущих акушерских патологиях.

Не исключено, что в данном случае такое физиологическое перераспределение энергии направлено исключительно на выживание, при котором организму приходится жертвовать полноценностью обменных и репродуктивных функций, что и выражается в установленном нами повышении вероятности формирования метаболических нарушений и акушерских осложнений.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. В результате комплексных исследований стереофункциональной и хронофизиологической организации системы «мать-плацента-плод» установлено, что совпадение вектора исходных асимметрий женского организма (латеральный профиль) и гестационных асимметрий маточно-плацентарного комплекса (плацентарная латерализация) способствует повышению вероятности реализации нормального метаболического гомеостаза у 92,0% беременных женщин, на фоне которого отмечается неосложненное течение беременности и родов у 86,3% женщин, тогда как при их контрнаправленности, преимущественно в случае левостороннего расположения плаценты у женщин с правым ЛППА, в 2,5 раза увеличивается риск развития метаболических нарушений и в 3,2 раза – риск акушерских осложнений, что сопровождается электрофизиологическими признаками торможения однополушарной гестационной доминанты в правом полушарии головного мозга беременных.

2. У женщин с правым ЛППА при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты отмечается преобладание сочетанных нарушений жирового, углеводного и электролитного видов обмена (в 1,6; 3,1 и 1,4 раза чаще), чем у женщин с правоориентированным типом функциональной системы «мать-плацента-плод».

3. Характер метаболизма при беременности у женщин с различной латеральной конституцией зависит от показателей их морфотипа: нормальный метаболизм у женщин с правым профилем асимметрий с большей вероятностью реализуются при увеличении их роста более 160 см и уменьшении окружности таза менее 89,5 см; в случае амбидекстрального

профиля – при росте более 156 см и длине плеча менее 35,5 см; в случае левого профиля асимметрий - при росте более 160 см и длине бедра менее 39,5 см.

4. Реализация нормального метаболизма на различных этапах гестации обусловлена полярной направленностью гестационной динамики компонентов циркадианных хронограмм кровотока в «маточно-плацентарно-плодовом» комплексе у беременных в зависимости от латерализации плаценты и характера метаболизма: при нормальном метаболизме отмечается смещение пика активности функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод» на дневные часы, оптимальная структура и качество сна у 91,4% женщин, тогда как при возникновении метаболических нарушений регистрируется смещение акрофаз суточных биоритмов кровотока в ФСМПП на вечерние и ночные часы, нарушение структуры и качества сна, избыточный тонус симпато-адреналового отдела вегетативной нервной системы на фоне высокого уровня ситуативной и личностной тревожности, повышение системного артериального давления, которые потенцируют развитие преэклампсии и угрозы прерывания беременности у 87,2% женщин.

5. При изучении функциональных особенностей гемодинамической подсистемы маточно-плацентарно-плодового комплекса у беременных в зависимости от плацентарной латерализации и характера метаболизма в случае левостороннего и амбилатерального расположения плаценты на фоне метаболических нарушений в 2,3 раза чаще регистрируются нарушения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока, ухудшение показателей биофизического профиля плода и в 3,6 раза чаще развивается дистресс плода.

6. В процессе изучения особенностей кровотока и сократительной активности матки у женщин с нормальным метаболизмом сосудистые и контрактильные механизмы левых и правых отделов беременной матки функционально асимметричны и характеризуются индивидуальными биоритмами, модулируемыми стороной расположения плаценты. При нарушениях метаболизма у правшей с левосторонним расположением плаценты чаще (в 25,3% случаев), чем в других латеральных подгруппах, отмечается симметрия контрактильной активности правых и левых отделов матки за счет симметрии эфферентных проекций на матку в условиях контрнаправленности исходных и формирующихся гестационных асимметрий, что сопровождается повышением вероятности развития угрожающих преждевременных родов.

7. Темпы прироста морфометрических показателей головки и бедра плода зависят от особенностей латерального профиля, латерализации плаценты и характера метаболизма матери: при правостороннем

расположении плаценты у беременных с правым латеральным профилем асимметрий на фоне нормального метаболизма имеется равномерный прирост показателей фетометрии, соответствующий данным нормативных процентильных таблиц; при метаболических нарушениях у женщин с левосторонней плацентарной латерализацией и правым латеральным профилем асимметрий значимо чаще (на 48,2%) регистрируется плацентарная недостаточность, в 56,4% случаев осложнившаяся задержкой роста плода.

8. Механизмы регуляции метаболического гомеостаза в организме беременных по результатам корреляционного анализа в норме опосредованы выраженной интеграцией (сильные и средней силы корреляции) между показателями гормонального статуса (пролактином, прогестероном, мелатонином) преимущественно у женщин с правым латеральным профилем асимметрий и правосторонней латерализацией плаценты. Метаболические нарушения характеризуются более выраженными (средней силы и сильными) связями показателей гормонального статуса со стресс-либирирующими, инсулин-регулирующими и вазоактивными подсистемами, что сопровождается повышением уровня кортизола в 2,0 раза, адреналина в 1,8 раза, пролактина в 1,7 раза, выявлена повышенная активация в 2,4 раза проинсулярных факторов (инсулиноподобный фактор роста-1 и рецептор конечных продуктов гликозилирования) на фоне значительного снижения в 3,4 раза уровня контринсулярных факторов (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1), а также увеличением уровня вазопрессорного пептида эндотелин-1 в 2,5 раза, на фоне которых формируются нарушения кровотока в маточно-плацентарном комплексе у 69,2% беременных и отмечается ухудшение показателей биофизического профиля плода в 72,6% случаев.

9. Метаболические нарушения во время беременности способствуют развитию акушерских осложнений, которые в наибольшем проценте случаев регистрируются у женщин с правым профилем асимметрий при левостороннем расположении плаценты: плацентарная недостаточность в 37,3%, задержка роста плода – 8,1%, угроза преждевременных родов – 12,5%; преэклампсия – 10,4% случаев.

10. Группой риска по развитию метаболических нарушений во время беременности являются женщины с правым ЛППА и левосторонним расположением плаценты, для которых предусмотрена индивидуализированная система мониторинга показателей углеводного и жирового обмена, тогда как для беременных с амбидекстральным и левым ЛППА валидными в отношении прогноза метаболического синдрома являются показатели морфометрии женского организма.

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. Прогностический этап (прогнозирование развития метаболических нарушений при беременности и тяжести акушерских осложнений). Беременным женщинам в I триместре необходимо провести тестирование по Аннет.

При выявлении правоориентированных показателей поведенческого профиля асимметрий рекомендуется провести ультразвуковое исследование, с целью выявления характера плацентарной латерализации (методом двумерного ультразвукового сканирования определяют сторону преимущественного расположения плаценты, то есть ее преимущественное расположение слева или справа относительно сагиттальной плоскости матки).

Женщины с правым ЛППА и левосторонней плацентарной латерализацией должны быть отнесены в группу риска по развитию метаболических нарушений.

В других латеральных подгруппах (с амбидекстральным и левым профилем асимметрий) прогноз метаболических нарушений должен опираться на показатели морфотипа женского организма: для женщин с амбидекстральным ЛППА факторами риска по развитию метаболических отклонений являются рост менее 156 см и длина плеча более 35,5 см. Для беременных с левым ЛППА факторами риска являются рост менее 160,5 см и длина бедра менее 40,5 см. Указанные показатели морфотипа могут быть использованы как прогностические критерии (предиктор нарушенного метаболизма) также и на прегравидарном этапе.

С целью построения прогноза тяжести акушерских осложнений рекомендуется использовать психологическое тестирование (восьмицветная экспресс-методика Люшера), при котором у беременных, особенно с правым профилем асимметрий и левосторонним расположением плаценты, в первой и второй цветовых выборках в одной из первых трех позиций расположены «негативные цвета» (серый, черный или коричневый), что свидетельствует о риске развития тяжелых форм преэклампсии и угрозы преждевременных родов.

2. Лечебно-диагностический этап. Для беременных групп риска предлагается индивидуальная программа мониторинга метаболических показателей, которая предусматривает определение показателей глюкозы крови и иммунореактивного инсулина в венозной крови натощак, с целью расчёта индекса НОМА-IR не реже 1 раза в триместр.

В целях профилактики метаболической дисфункции и акушерских осложнений беременным групп риска с ранних сроков предлагается:

- гипокалорийная диета (с ограничением углеводов и жиров) на протяжении всей беременности; частое дробное питание, равномерное распределение суточного объема пищи на 4-6 приемов, не должно быть перерывов между приемами пищи более 8-12 часов, калорийность одного приема пищи не должна превышать 250-300 ккал, объем принимаемой пищи не должен превышать 250-300 гр., ограничение приема легкоусвояемых углеводов и жиров. Углеводы с высоким содержанием пищевых волокон должны составлять не более 38-45% от суточной калорийности пищи, белки 20-25% (1,3 г/кг), жиры до 30%;

- дозированные аэробные физические нагрузки осуществлять с учетом особенностей суточных биоритмов маточно-плацентарно-плодового кровотока: ходьба не менее 20-30 минут в день или плавание в бассейне у женщин с правосторонней плацентарной латерализацией – в первой половине дня; с левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты – во второй половине дня;

- соблюдение режима сна в суточном цикле «сон-бодрствование» (не менее 6-8 часов ночного сна, с периодом засыпания не позже 23 часов).

Перспективы дальнейшей разработки темы. Одним из эффективных современных патогенетически обоснованных направлений, призванных улучшить оказание медицинской помощи беременным женщинам на высокотехнологическом уровне, является дальнейшее совершенствование персонифицированных подходов к профилактике, прогнозированию и диагностике гестационных осложнений с позиции хронофизиологической и стереофункциональной организации различных звеньев системы «мать-плацента-плод», а также использование других методов конституционального типирования, в том числе морфо-антропометрических подходов. Данные подходы в работе акушерско-гинекологических подразделений будут способствовать своевременному прогнозированию и профилактике метаболических нарушений, а также снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Палиева, Н. В. Ранние прогностические и диагностические гемодинамические критерии формирования акушерской патологии. Актуальные вопросы акушерства и педиатрии / Т.А. Заманская, Н.В. Палиева, З.П. Евсеева // «Известия высших учебных заведений» Северо-Кавказский регион. Спецвыпуск - Ростов-на-Дону.- 2006. - С.28-31. (0,46 п.л., личный вклад 35%)

2. Палиева, Н. В. Критерии ранней диагностики фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. / З.П. Евсеева, К.Ю.

Сагамонова, Н.В. Палиева, Т.А. Заманская, И.В. Маркарьян, Э.Ю. Мелконов // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - №3. - С. 12-15. (0,46 п.л., личный вклад 45%)

3. Палиева, Н. В. Роль факторов роста в формировании синдрома задержки развития плода. / К.Ю. Сагамонова, Т.Н. Погорелова, Н.В. Палиева, А.В. Орлов, И.В. Маркарьян, Э.Ю. Мелконов // Российский медицинский журнал. - 2008. - №4. - С. 24-27. (0,46 п.л., личный вклад 45%)

4. Палиева, Н. В. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы плода во II и III триместрах физиологической беременности в зависимости от полового диморфизма / В.В. Баринаова, Т.Л. Боташева, В.В. Авруцкая, Е.М. Александрова, Н.В. Палиева, В.В. Васильева // Современные проблемы науки и образования – 2012.- №2. Режим доступа: www.science-education.ru/102-5923. (0,93 п.л., личный вклад 30%)

5. Палиева, Н. В. Стереофункциональные аспекты регуляции функции внешнего дыхания, кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, газового состава и кислотно-щелочного состояния материнской крови при физиологической и осложненной беременности / Л.А. Гейбатова, Т.Л. Боташева, О.А. Романова, Н.В. Палиева, Е.М. Александрова, Е.А. Капустин // Современные проблемы науки и образования – 2012.- № 4. Режим доступа: www.science-education.ru/104-6800. (1,04 п.л., личный вклад 40%)

6. Палиева, Н. В. Повышение биодоступности окиси азота и адаптационные реакции сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса при плацентарной недостаточности / В.С. Гимбут, Т.Л. Боташева, В.В. Авруцкая, Н.В. Палиева // Медицинский вестник Юга России. - г. Ростов-на-Дону. - 2013. - №4. - С. 50-54. (0,58 п.л., личный вклад 45%)

7. Палиева, Н. В. Сомнологический статус женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод» / Е.Б. Гудзь, Т.Л. Боташева, В.С. Гимбут, Н.В. Палиева, Ж.А. Эльжорукаева // Медицинский вестник Юга России. - г. Ростов-на-Дону. - 2013. - №4. - С. 54-60. (0,81 п.л., личный вклад 65%)

8. Палиева, Н. В. Адаптационный статус беременных в предродовом периоде в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса и суточного фотопериодизма в различные сезоны года / Н.А. Рогова, Т.Л. Боташева, А.А. Фролов, Е.А. Капустин, А.В. Черноситов, Н.В. Палиева // Современные проблемы науки и образования – 2013. - № 5. Режим доступа: www.science-education.ru/111-10090 (дата обращения: 27.08.2013). (0,81 п.л., личный вклад 45%)

9. Палиева, Н. В. Особенности параметров ультразвуковой фетометрии в динамике физиологической беременности в зависимости от этнической принадлежности женщин / Е.М. Александрова, Т.Л. Боташева, Н.В. Ермолова, В.В. Авруцкая, Н.В. Палиева // Современные проблемы науки и образования – 2014. - №2. Режим доступа: [www.science-education.ru/ 116-12403](http://www.science-education.ru/116-12403) (дата обращения: 23.03.2014). (0,81 п.л., личный вклад 40%)

10. Палиева, Н. В. Особенности гормонального и вегетативного статуса женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода / О.Д. Саргсян, 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](http://www.science-education.ru/118-14111) (дата обращения: 30.07.2014). (0,93 п.л., личный вклад 35%)

11. Палиева, Н. В. Анатомо-функциональные особенности системы «мать-плацента-плод» при физиологической беременности в зависимости от этнической принадлежности женщин / Т.Л. Боташева, Е.М. Александрова, Н.В. Ермолова, Н.В. Палиева, А.А. Фролов, Е.И. Асвацатурьян, И.А. Денисенко // Современные проблемы науки и образования – 2014. - №6. Режим доступа: [www.science-education.ru/ 120- 16448](http://www.science-education.ru/120-16448) (дата обращения: 24.12.2014). (1,16 п.л., личный вклад 40%)

12. Палиева, Н. В. Половой диморфизм плода и его влияние на функциональные особенности системы крови женщин при физиологической беременности / Т.Л. Боташева, Н.П. Ерофеев, В.А. Линде, Е.А. Капустин, Н.В. Палиева, Л.В. Каушанская // Современные проблемы науки и образования – 2014. - №6. Режим доступа: [www.science-education.ru/ 120-15820](http://www.science-education.ru/120-15820) (дата обращения: 11.12.2014). (1,16 п.л., личный вклад 40%)

13. Палиева, Н. В. Особенности цитокинового статуса и ангиогенных факторов в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Н.В. Ермолова, О.Д. Саргсян, А.А. Фролов, Н.В. Палиева, В.С. Гимбут // Российский иммунологический журнал. – 2015. - Т. 9, №1 (1). – С. 30-32. (0,34 п.л., личный вклад 30%)

14. Палиева, Н. В. Особенности межсистемной интеграции между гормональным статусом, системой ангиогенных факторов, продукцией плацентарного белка PP 13 и гемодинамическими процессами в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при физиологической и осложненной беременности / Т.Л. Боташева, Е.И. Кудинова, А.В. Орлов, Н.В. Палиева, В.В. Авруцкая, Е.А. Капустин, В.В. Барина // Современные проблемы науки и образования – 2015. - №4. Режим доступа: [www.science-education.ru/ 127- 21222](http://www.science-education.ru/127-21222). (1,04 п.л., личный вклад 35%)

15. Палиева, Н. В. Особенности сомнологического статуса женщин с метаболическим синдромом и их влияние на течение беременности / Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, Е.Б. Гудзь, В.А. Линде, В.В. Барина, Е.М. Александрова // Таврический медико-биологический вестник. - Судак.- 2016. - Т. 19. - №2. - С. 107-112. (0,69 п.л., личный вклад 80%)

16. Палиева, Н. В. Особенности про- и контринсулярных факторов у беременных с метаболическим синдромом в зависимости от морфо-функциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса / Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, В.А. Линде, В.В. Авруцкая, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова // Таврический медико-биологический вестник. - Судак.- 2016. - Т. 19. - №2 - С. 113-118. (0,69 п.л., личный вклад 95%)

17. Палиева, Н. В. Влияние морфо-функциональных асимметрий системы «мать-плацента-плод» на гемодинамические процессы в маточно-плацентарном комплексе в зависимости от характера метаболизма в женском организме / Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Е.Г. Капустян, М.Г. Шубитидзе // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических наук. – 2016. - №2. (171). – С. 108-114. (0,81 п.л., личный вклад 85%)

18. Палиева, Н. В. Особенности спектральных электроэнцефалографических характеристик у беременных женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса / В.В. Васильева, Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Е.Б. Гудзь // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических наук. – 2016. - №2. (171). – С.83-91. (1,04 п.л., личный вклад 85%)

19. Палиева, Н. В. Влияние метаболического гомеостаза на вегетативный статус женщин в зависимости от стереоизомерии функциональной системы «мать-плацента-плод» / Т.Л. Боташева, Н.В. Палиева, В.Е. Радзинский, Е.Б. Гудзь, О.П. Заводнов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25143> (дата обращения: 16.09.2016). (1,04 п.л., личный вклад 85%)

20. Палиева, Н. В. Зависимость факторов гемостаза от стереоизомерии функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нарушенным метаболизмом / Н.В. Палиева, В.Е. Радзинский, Т.Л. Боташева, О.П. Заводнов, М.В. Дударева // Современные проблемы науки и образования – 2016. - №5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25152> (дата обращения: 19.09.2016). (0,93 п.л., личный вклад 85%)

21. Палиева, Н. В. Влияние эндотелий-опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях / В.Е. Радзинский, Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, Е.В. Железнякова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25145> (дата обращения: 16.09.2016). (0,81 п.л., личный вклад 85%)

Монография

22. Палиева, Н.В. Особенности метаболизма при физиологической и осложненной беременности с позиций стереофункциональной и хронофизиологической организаций системы «мать-плацента-плод» / Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, В.Е. Радзинский, А.В. Черноситов – Ростов-на-Дону: Изд. полиграф. комплекс РИНХ, 2016. - 178 с. (0,11 п.л., личный вклад 85%).

Работы, опубликованные в других изданиях

23. Системные аспекты репродуктивного мониторинга при организации амбулаторно-поликлинической помощи / В.В. Авруцкая, Т.Л. Боташева, А.В. Рожков, Н.В. Палиева, А.В. Хлопонина // Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя». - Геленджик. - 2011.- С. 318-319. (0,23 п.л., личный вклад 65%)

24. Палиева, Н.В. Клиническое значение сомнологического статуса в алгоритме наблюдения за репродуктивным здоровьем женщин: Учебно-методическое пособие / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, В.В. Авруцкая, Е.Б. Гудзь, О.П. Заводнов, В.О. Андреева, Н.В. Палиева, М.А. Закружная// Ростов-на-Дону. - 2012. – 19 с. (0,11 п.л., личный вклад 35%)

25. Способ прогнозирования плацентарной недостаточности во 2 триместре беременности: пат. 2581027 Российская Федерация: Т.Л. Боташева, В.А. Линде, О.Д. Саргсян, Н.В. Ермолова, Н.В. Палиева, А.А. Фролов, Ю.А. Тянь; заявитель и патентообладатель ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России - №2554827; заявл. 12.08.2014, Бюл. №18. – 9 с. (личный вклад 100%)

26. Palieva, N. 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. (0,11 п.л., личный вклад 70%)

27. Palieva, N. The influence of a fetal gender on the indices of the blood coagulation system of a mother in the dynamics of physiological pregnancy / T. Botasheva, V. Linde, E. Kapustin, N. Palieva, V. Guimbut // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. - 2014. – Vol.27, S1. – P. 327. (0,11 п.л., личный вклад 75%)

28. Palieva, N. Peculiarities of the fetus growth rate in the dynamics of physiological pregnancy depending on the ethnic affiliation of pregnant women // T. Botasheva, E. Aleksandrova, N. Ermolova, N. Palieva, Zh. Elzhorukaeva // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. - 2014. – Vol.27, S1. – P. 326. (0,11 п.л., личный вклад 75%)

29. Palieva, N.V. The influence of fetal sex on the functional state of women blood coagulative system in physiological pregnancy / T.L. Botasheva, V.A. Linde, E.A. Kapustin, N.V. Palieva, V.V. Barinova, V.O. Gunko // Physiology and Pharmacology formerly Acta Physiologica Polonica. Of the polish physiological society September 18-20, 2014. – Szczecin, Poland. - 2014. – Vol.65, S3.3. – P. 61. (0,11 п.л., личный вклад 85%)

30. Palieva, N.V. Somnological status and melatonin metabolism in women in the dynamics of physiological pregnancy and in case of metabolic syndrome / T.L. Botasheva, V.A. Linde, E.B. Gudź, N.V. Palieva, O.P. Zavodnov // Physiology and Pharmacology formerly Acta Physiologica Polonica. Of the polish physiological society September 18-20, 2014. – Szczecin, Poland. - Vol.65, S3.4. – P. 61. (0,11 п.л., личный вклад 80%)

31. Palieva, N.V. The Influence of Fetal Sex on the System of Angiogenic Factors and Cytokines in Women with Physiological and Complicated Pregnancy in Second and Third Trimesters / T.L. Botasheva, V.A. Linde, N.V. Ermolova, O.D. Sargsyan, N.V. Palieva, V.V. Barinova // 16th World Congress on human reproduction 18/21 March 2015 Berlin, Germany. – 2015. – Berlin. – P. 107. (0,11 п.л., личный вклад 50%)

32. Palieva, N.V. The system of Angiogenic Factors and Cytokines in Women with Physiological and Complicated Pregnancy in Second and Third Trimesters in Dependence on Fetal Sex / T.L. Botasheva, V.A. Linde, N.V. Ermolova, O.D. Sargsyan, N.V. Palieva, V.V. Barinova // International Journal of Gynecology Obstetrics / XXI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. – Vancouver, Canada, 4-9 October, 2015. – Canada. – 2015. – P. 452-453. (0,23 п.л., личный вклад 65%)

33. Palieva, N.V. Prognostic value of certain rates of the system of endometrial factors and cytokines in case of placental insufficiency depending on the fetal gender. / T.L. Botasheva, V.A. Linde, N.V. Ermolova, O.D. Sargsyan, N.V. Palieva // BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2015. - Vol. 122, Issue S1. – P.193. (0,23 п.л., личный вклад 70%)

34. Palieva, N. Influence of fetus sex on blood coagulative system in physiological pregnancy sex / N. Palieva, T. Botasheva, V. Linde, A. Hloponina, E. Gudź, V. Barinova // Gynecological Endocrinology. - 2016; 32(S1): 1-189. - V. 156. (0,11 п.л., личный вклад 65%)

35. Palieva, N.V. Peculiarities of somnological status and melatonin metabolism in pregnant women in the dynamics of physiological pregnancy and in case of metabolic syndrome / T.L. Botasheva, V.A. Linde, N.V. Palieva, V.V. Barinova, E.B. Gudz // *Gynecological Endocrinology*. - 2016; 32(S1): 1-189. -V. 155. (0,11 п.л., личный вклад 80%)

36. Palieva, N. The peculiarities of angiogenic factors' system and cytokines system in women with physiological and complicated pregnancy in second and third trimesters in dependence on fetal sex / N. Palieva, T. Botasheva, N. Ermolova, A. Hloponina, V. Barinova // *Gynecological Endocrinology*. - 2016; 32(S1): 1-189. - V.155. (0,11 п.л., личный вклад 90%)

37. Влияние вазоактивных регуляторов и эндотелиальных факторов на формирование акушерской патологии при метаболическом синдроме / Н.В. Палиева, В.А. Линде, Т.Л. Боташева, Е.В. Железнякова // Тезисы IX междисциплинарной всероссийской конференции с международным участием по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина-здоровый новорожденный», 23-24 июня 2016, Научно-практический рецензируемый медицинский журнал «Трансляционная медицина». - Санкт-Петербург. - 2016. - Приложение №4. С.32. (0,11 п.л., личный вклад 100%)

38. Palieva, N.V. Proteomic technologies in prenatal diagnosis / T.N. Pogorelova, V.O. Gunko, V.A. Linde, I.I. Krukier, A.A. Nikashina, N.V. Palieva, V.V. Avrutskaya, Zh.A. Elzhorukaeva // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol.29, Suppl.1. – P. 18.DOI: 10.1080/14767058.2016.1191212. (0,11 п.л., личный вклад 50%)

39. Palieva, N.V. Influence of sexual dimorphism on women blood coagulative system in physiological pregnancy / T.L. Botasheva, E.A. Kapustin, N.V. Palieva, V.V. Barinova, A.V. Hloponina, L.V. Kaushanskaya // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol.29, Suppl.1. – P. 108. (0,11 п.л., личный вклад 90%)

40. Palieva, N.V. Peculiarities of angiogenic factors and cytokines in the physiological and complicated pregnancy, depending on the sex of the fetus / T.L. Botasheva, V.A. Linde, N.V. Ermolova, N.V. Palieva, O.D. Sargsyan, V.V. Barinova // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol.29, Suppl.1. – P. 134.DOI: 10.1080/14767058.2016.1191212. (0,11 п.л., личный вклад 65%)

41. Palieva, N.V. Peculiarities of blood coagulation in pregnant women depending on the sex of the fetus / T. Botasheva, E. Kapustin, N. Palieva, V. Barinova, A. Hloponina, L. Kaushanskaya // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol.29, Suppl.1. – P. 134-135.DOI: 10.1080/14767058.2016.1191212. (0,23 п.л., личный вклад 65%).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ФСМПП	функциональная система «мать-плацента-плод»	МТ	масса тела
ИР	инсулинорезистентность	ОЖ	окружность живота
ГИ	гиперинсулинизм	ИФА	иммуноферментный анализ
НА	норадреналин	ЭЭГ	электроэнцефалография
АТФ	аденозин трифосфат	СпМ	спектральная мощность
НП-У	нейропептид У	ПСГ	полисомнография
САС	симпато-адреналовая система	ПШ	полушария
ИПФР	инсулиноподобный фактор роста	О	отведения
РАI-1	ингибитор активатора плазминогена 1 типа	F	критерий Фишера
ЛППА	латеральный поведенческий профиль асимметрий	Vs/Vd	систо-диастолическое соотношение кровотока
ИМТ	индекс массы тела	ПМА	правая маточная артерия
БФПП	биофизический профиль плода	ЛМА	левая маточная артерия
Р	рост	АП	артерия пуповины