

На правах рукописи

Хлопонина Анна Валерьевна

Хронофизиологические закономерности влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы 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–2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

**Боташева Татьяна
Леонидовна**

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, 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 биологических наук, профессор, профессор кафедры биологии и экологии ГБОУ ВО «Ставропольский государственный педагогический институт»

**Водолажская
Маргарита
Геннадьевна**

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 «.....» 2019 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 на сайтах: www.volgmed.ru, www.vak2.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2019_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 208.008.06, доктор медицинских наук

Долецкий Алексей Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Изучение системных аспектов функционирования женской репродуктивной системы, влияющих на особенности гестационных процессов, приобретает все большую актуальность (Агаджанян Н.А. с соавт., 2009, 2011, 2014; Черноситов А.В., 2009, 2011, 2016; Баев О.Р., 2017; Боташева Т.Л. с соавт., 2010-2018; Volpe G. et al., 2018; Barreto R.S.N. et al., 2018). В настоящее время большинство исследований в области репродуктивной физиологии базируются на основных положениях концепции Н.Л. Гармашевой и Н.И. Константиновой (1971-1978) о формировании функциональной системы «мать-плацента-плод» (ФСМПП) в динамике 38-40 недель гестации. Однако концепция не принимает во внимание, что для подсистемы «плод» характерен важный, генетически обусловленный признак – ее половая принадлежность. Вместе с тем, проблема разработки системных хронофизиологических подходов к половой дифференциации плода в рамках ФСМПП требует обоснования и дальнейшего решения. До сих пор не были расшифрованы биоритмологические механизмы влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы в ФСМПП при физиологической и осложненной беременности, а также остаются практически не изученными вопросы, касающиеся проекции пола рожденных детей на последующие этапы жизни женщины (Гармашева Н.Л., 1971, 1972; Гармашева Н.Л., Константинова Н.И., 1978; Андрианов В.В. с соавт., 2013; Радзинский В.Е. с соавт., 2011, 2012, 2017).

Многие формы акушерской патологии определяются снижением адаптационно-приспособительных механизмов женского организма (Агаджанян Н.А. с соавт. 2014; Савельева Г.М. с соавт., 2016; Айламазян Э.К. с соавт. 2009, 2017), между тем, устойчивость к неблагоприятным эндогенным и экзогенным воздействиям в зависимости от половой принадлежности плода не одинакова (Боташева Т.Л. с соавт., 2014; Капустин Е.А. с соавт., 2014; Саргсян О.Д. с соавт., 2015) и требует дальнейшего изучения.

В результате периодически повторяющихся и эволюционно закрепившихся циклических процессов, происходящих в репродуктивной системе (овариально-менструальный цикл, гестации, роды, лактации), возникла парная и биоритмическая организация репродуктивной системы (Боташева Т.Л. с соавт. 2016, Палиева Н.В. с соавт., 2016), что сопровождалось формированием защитно-компенсаторных механизмов, существенно модулированных гестационными особенностями (Порошенко А.Б. с соавт., 1987-1992; Кураев Г.А., Орлов В.И., 1989; Орлов В.И. 1989-2010; Черноситов А.В., 1989-2017; Боташева Т.Л. 1989-2018; Радзинский В.Е.

с соавт., 2011-2017; Фатеева Н. М., 2018; Zaguskin S.L., 2018), в том числе и полом вынашиваемого ребенка. Поэтому организация функциональных процессов в каждом из элементов ФСМПП приобрела пространственно-временной (континуумный) характер.

Степень научной разработанности темы.

Многочисленными исследованиями доказано, что хронофизиологическая и стереофункциональная организация системы «мать-плацента-плод» является одним из основополагающих принципов устойчивости, позволяющих женскому организму оптимизировать реализацию гестационных задач (Черноситов А.В., 2011; Радзинский В.Е. с соавт., 2016; Боташева Т.Л. с соавт., 2018). Без хронофизиологической подстройки функциональных процессов в организме плода к биоритмам аналогичных процессов в материнском организме вынашивание беременности было бы невозможно (Zhang W.X. et al., 2016). Однако закономерности формирования и механизмы регуляции хронофизиологической интеграции подсистемы «мать» и «плод» с позиции полового диморфизма окончательно не выяснены. Немаловажным является тот факт, что адаптация женщин к гестационным процессам в зависимости от пола вынашиваемого плода практически не изучена.

В процессе адаптации женского организма к меняющейся во времени гестационной перестройке и при формировании плодo-материнских отношений ведущие позиции принадлежат нервному и гуморальному контурам регуляции (Гиршева Е.М., 2015). Взаимный биохимический сигналинг между матерью и плодом осуществляется целым рядом подсистем.

Развитие гестационных процессов предусматривает оптимальное функционирование сосудов плаценты, которое регулируется сосудисто-эндотелиальными факторами роста (СЭФР) и интерлейкинами (ИЛ) (Соколов Д.И. с соавт., 2017). Их продукция существенно отличается в зависимости от пола вынашиваемого плода (Боташева Т.Л., Саргсян О.Д., 2014), однако механизмы этих отличий окончательно не выяснены. Нарушение экспрессии СЭФР и ИЛ сопровождается развитием многочисленных осложнений беременности (Радзинский В.Е., 2012; Дубоссарская З.М. с соавт., 2014; Башмакова Н.В. с соавт., 2017).

Особое влияние на газовый обмен и транспорт питательных веществ между подсистемой «мать» и «плод» оказывает система крови матери (Сюндюкова Е.Г. с соавт., 2016), на коагуляционное звено которой также возложена важнейшая функция по профилактике акушерских кровотечений (Соколов Е.И. с соавт., 2011). Имеются сообщения о различной функциональной активности крови у матерей мальчиков и девочек,

требующие объяснения причин этих гестационных изменений в материнском организме (Боташева Т.Л., Капустин Е.А., 2015).

В последние годы при рассмотрении хронофизиологических и хрономедицинских вопросов пристальное внимание уделяется разработке мониторинга различных функциональных процессов в организме человека (Чибисов С.М., Катинас Г.С., Рагульская М.В., 2013), в том числе, и во время беременности. Хронофизиологический принцип положен в основу акушерских скрининговых программ, позволяющих в определенные, наиболее информативные, временные этапы с максимальной эффективностью выявлять группы риска и проводить своевременную коррекцию функционального состояния ФСМПП (Григорьев К.И. с соавт., 2017; Медведев М.В. с соавт., 2018). Однако существующие программы, по-прежнему, не учитывают модулирующую роль половой принадлежности плода в формировании плодo-материнских отношений, хотя попытки в этом направлении уже предпринимаются. Так, в 2014 году FIGO мужской пол плода был признан фактором риска угрозы преждевременных родов (Di Renzo et al., 2007, 2017). Некоторые виды хромосомных aberrаций ассоциированы с половым диморфизмом, что проявляется в особенностях биохимических и сонографических маркёров (Larsen S.O., Wojdemann K.R., Shalmi A.C. et al., 2002; Knippel A.J., 2002; Gol M., Tuna B., Dogan E. et al., 2004). Во время проведения скрининговых исследований в сроки 11-14 недель используются данные о том, что превышение нормативных значений толщины воротникового пространства среди пациенток старше 35 лет более характерно для мужского пола плода (Drugan A., Weissman A., Avrahami R. et al. 2002), а во II триместре беременности этот же вариант половой принадлежности плода является фактором риска по развитию фетальной пиелoэктазии и гиперэхогенного кишечника (Wax J.R., Cartin A., Pinette M.G., Blackstone J., 2005).

Немаловажное значение половой диморфизм имеет для изучения патогенеза гестационного сахарного диабета: согласно результатам исследования, полученным Sheiner E. с соавторами (2004), его возникновение более вероятно у беременных, вынашивающих мальчиков. Мужской пол плода является фактором риска возникновения плацентарной дисфункции, что связано с патологией инвазии трофобласта (Боташева Т.Л. с соавт., 2014; Chidini A., Salafia C.M., 2005; Gonzalez T.L. et al., 2018), а женский пол плода ассоциирован с риском формирования гестоза первой половины и преэклампсии, хотя тяжелые ее формы более характерны для беременных с мужским полом плода (Merelo-Montis M., Jick H., 2000).

Несмотря на имеющиеся исследования, демонстрирующие взаимосвязь пола плода с характером течения беременности и родов, механизмы

формирования этого влияния остаются недостаточно изученными. Практически отсутствуют данные о хронофизиологической изменчивости плодo-материнских взаимоотношений и, возникающих на этом фоне, изменений функционального состояния организма беременных. Определенный интерес представляют исследования отдаленных последствий гестационного сигналинга для женского организма, обусловленного половой принадлежностью плода. Не определены особенности структурно-функционального «следа», формирующегося в результате гестационного взаимодействия матери и плода в зависимости от его половой принадлежности на более ранних этапах репродуктивного периода. В связи с вышесказанным были определены цели и задачи настоящего исследования.

Цель исследования:

Изучение хронофизиологических закономерностей влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы в материнском и плодовом организмах с обоснованием концепции о функциональной системе «мать-плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола» и разработкой на их основе новых подходов к оптимизации тактики ведения беременности, профилактике акушерских осложнений, выявлению факторов риска по развитию патологии репродуктивных органов в перименопаузальном периоде.

Задачи исследования:

1. Определить хронофизиологические закономерности формирования мезоритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса и темпов роста плода в динамике физиологической и, осложненной плацентарной дисфункцией, беременности в зависимости от пола плода.
2. Оценить характер суточной периодичности времени начала и завершения родов во взаимосвязи с мелатониновым обменом у женщин в зависимости от пола плода и паритета.
3. Установить закономерности центрo-периферической интеграции биоэлектрической активности мозга и плацентарной латерализации в женском организме при физиологической и осложненной беременности в зависимости от половой принадлежности плода.
4. Исследовать механизмы формирования различных форм сократительной активности матки с учетом плацентарной латерализации у женщин, вынашивающих плодов мужского и женского пола и установить их роль в возникновении акушерских осложнений.
5. Выявить особенности показателей гормонального статуса, цитокинов, некоторых гемостатических и ангиогенных факторов женского организма в процессе формирования плодo-материнских взаимодействий на

различных этапах физиологической и осложненной беременности в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода.

6. Оценить характер вегетативной регуляции и психологического статуса женщин с учетом пола вынашиваемого плода.

7. Исследовать характер адаптивно-приспособительных реакций кардиореспираторной системы плода во внутриутробном периоде онтогенеза в зависимости от их половой принадлежности и латерализации плацентарного комплекса.

8. Провести анализ особенностей течения беременности, структуры акушерских осложнений, исходов родов для женщин и новорожденных в зависимости от половой принадлежности детей.

9. Разработать концепцию функциональных систем «мать-плацента-плод» женского пола («МППЖП») и «мать-плацента-плод мужского пола» («МППМП»), имеющих хронофизиологические отличия, которые модулируют характер течения гестационных процессов, и определить новые подходы к оптимизации тактики ведения беременности и родов с учетом половой дифференцировки плода.

10. Исследовать состояние репродуктивного и соматического здоровья женщин в перименопаузальном периоде в зависимости от паритета беременностей, родов, половой принадлежности рожденных детей и на их основе выявить факторы риска развития гинекологических и экстрагенитальных заболеваний в перименопаузальном периоде.

Теоретической основой исследования явились:

- теоретические положения о функциональной системе «мать-плацента-плод» (Гармашева Н.Л., 1972, 1978, 1985; Гармашева Н.Л., Константинова Н.И., 1985);

- концепция о хронофизиологической и стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод» (Агаджанян Н.А., Орлов В.И., Боташева Т.Л., 1999-2019);

- концепция о гестационной доминанте, являющейся ведущим регуляторным звеном в гестационных процессах (Аршавский И.А., 1957, 1967; Порошенко А.Б., 1985, 1987; Орлов В.И., 1988-2007; Черноситов А.В., 2000, 2011, 2016; Боташева Т.Л., 1999-2018; Васильева В.В., 2016, 2018);

- положения эволюционной теории пола (Геодакян В.А., 2009);

- положения о морфо-функциональных асимметриях у человека (Фокин В.Ф., 2014; Бердичевская Е.М., 2004, 2014, 2017), в том числе, репродуктивных асимметрий (Порошенко А.Б., 1985, 1987; Орлов В.И., 1988-2007; Черноситов А.В., 2000, 2011, 2016; Боташева Т.Л., 1992-2018; Васильева В.В., 2016, 2018);

- фундаментальные научные работы, характеризующие онтогенетическую изменчивость функциональных систем организма (Аршавский И.А., 1957; Коркушко О.В., 1979, 2015; Белозерова Л.М., 2001; Astrand P.O., 1970);

- основные теоретические положения о стрессе и адаптации (Селье Г. 1972; Косицкий Г.И. и соавт., 1985; Гаркави Л.Х. и Квакина Е.Б., 1998; Казначеев В.П., 1980, 2015; Агаджанян Н.А., 1998-2014);

- научные сведения об адаптационном проявлении перераспределения внутримозговой энергии, а также о физиологическом единстве метаболических, биохимических и биоритмических процессов (Алякринский Б.С., 1979, 1982, 1985; Рослый И.М. и соавт., 2014; Водолажская М.Г. и соавт., 2010-2015).

Гипотеза исследования.

Половая принадлежность плода во внутриутробном периоде онтогенеза является значимым фактором, влияющим на процессы межсистемного взаимодействия между организмами матери и плода на различных этапах гестации. Поскольку беременность является развернутым во времени процессом, для нее характерна определенная структура биоритмов различной периодичности, которая формируется при непосредственном участии нервного и гуморального механизмов регуляции, имеющих определенные функциональные отличия в зависимости от пола вынашиваемого плода и стереоизомеризации маточно-плацентарного комплекса. Структурный и функциональный гестационный «след», формирующийся в результате 40-недельного взаимодействия между материнским и плодовым организмами, может оказывать влияние на характер течения отсроченных по времени периодов жизни женщины и опосредовать формирование заболеваний репродуктивной сферы.

Научная новизна работы.

В процессе проведенных исследований впервые установлено, что:

- увеличение частотного и снижение амплитудного компонентов мезоритмов темпов роста плода и гемодинамических процессов в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса, более выраженное при вынашивании плода мужского пола, является адаптивно-приспособительным хронофизиологическим механизмом, направленным на поддержание оптимума трансплацентарного обмена;

- независимо от пола плода, гестационный срок с 18 по 21 недели беременности является временной зоной риска, в которой потенцируется формирование дисфункциональных отклонений в деятельности гемодинамических подсистем маточно-плацентарно-плодового комплекса и темпов роста плода;

- пол плода модулирует у женщин суточные биоритмы времени окончания родов: наибольшее число девочек рождается в условиях постепенного нарастания уровня естественной освещенности при более высоком уровне мелатонина, тогда как мальчиков рождается больше в вечернее время при снижении освещенности и более низких значениях мелатонина;

- пол плода и паритет являются факторами, опосредующими характер частотно-амплитудных характеристик суточных биоритмов времени окончания родов посредством изменения характера их центральной регуляции при каждой последующей беременности;

- гестационные процессы, направленные на вынашивание плода женского пола, сопровождаются более выраженной перестройкой со стороны иммунной системы и коагуляционного звена гемостаза материнского организма преимущественно на ранних этапах беременности. При наличии мужского пола плода изменения в коагуляционном звене гемостаза отмечаются по мере увеличения срока беременности, что потенцирует развитие у беременных коагулопатий в III триместре;

- при вынашивании плодов мужского пола в материнском организме формируется более высокий уровень гестационного стресса, на фоне которого имеют место повышение реактивной и личностной тревожности и снижение адаптационного потенциала, тогда как при вынашивании плода женского пола характерна более выраженная экспрессия женских половых гормонов преимущественно в III триместре беременности, опосредующая более высокий адаптационный ресурс;

- мужской пол плода чаще сопряжен с формированием левоориентированного и комбинированного типа ФСМПП, для которых характерно амбилатеральное расположение плаценты, обуславливающее активацию правополушарных обмен-ассоциированных структур головного мозга женщин и манифестацию метаболических нарушений, а также значимо чаще инициируется двусторонний паттерн сократительной активности матки за счет преобладания процессов центральной и периферической симметрии, на фоне которого возрастает риск развития угрожающих преждевременных родов и дистресса плода;

- женский пол плода потенцирует гестационную перестройку функциональных процессов в материнском организме, обуславливающую более частое развитие патологических изменений со стороны шейки матки (истмико-цервикальной недостаточности и разрывами шейки матки в родах), тогда как при вынашивании плода мужского пола для женщин более характерно формирование нарушений углеводного обмена в виде гестационного сахарного диабета;

- в результате проведенных хронофизиологических исследований обоснована концепция о закономерностях формирования в процессе гестации двух различных функциональных систем «мать плацента-плод женского пола» и «мать-плацента-плод мужского пола» с присущими для каждого типа системы адаптационными особенностями;

- гестационная перестройка функциональных процессов в материнском организме способствует формированию адаптационно-приспособительного «следа», модулируемого половой принадлежностью выношенного плода, которая, в сочетании с паритетом статистически значимо потенцирует развитие заболеваний органов репродуктивной системы на более поздних этапах жизни женщины;

- выявлены временные зоны риска функционального состояния ФСМПП в зависимости от половой принадлежности плода, позволяющие прогнозировать развитие акушерских осложнений, на основании которых определены подходы к выбору оптимальной тактики ультразвукового скрининга и профилактики акушерских осложнений;

- установлена взаимосвязь между манифестацией гинекологических и онкологических заболеваний на более поздних этапах жизни женщины с учетом половой принадлежности рожденных детей, позволяющие существенно улучшить профилактические мероприятия и разработать оптимальный индивидуальный план диспансерного наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные результаты позволяют расширить существующие представления о хронофизиологических закономерностях формирования функциональных процессов в женском организме в зависимости от половой принадлежности плода во время физиологической и осложненной беременности, а также разработать критерии прогнозирования патологии репродуктивной сферы женщин на последующих онтогенетических этапах.

Для достижения и усиления системного диалектического единства человеческой популяции концептуально важно формирование понимания значимости гендерных различий, которые, как следует из результатов работы, функционально (на хронофизиологическом уровне) реализуются гораздо раньше перехода человеческого организма во внеутробный период индивидуального развития. Полученные результаты позволяют констатировать тот факт, что специфика биохимического и гормонального сигналинга со стороны как материнского, так и плодового организмов предопределяет особенности биоритмических процессов в системе «мать-плацента-плод», обусловленные половым диморфизмом вынашиваемого плода, что позволило разработать теоретически значимую концепцию о формировании во время беременности двух самостоятельных систем «мать-

плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола», сосуществующих в диалектическом единстве, стратегически обеспечивающих гармоничное взаимодействие полов в человеческой популяции. Такое единство подтверждается метаболической общностью функционирования обеих систем. Однако «ФСМПП женского пола» обладает целым рядом адаптационных преимуществ по сравнению с «ФСМПП мужского пола», что определяет характер гестационных осложнений, модулируемых полом плода.

Кроме того, в работе показана хронофизиологическая взаимосвязь биоритмов различного диапазона: мезоритмики (гемодинамика), микроритмики (электрическая активность мозга), циркадных (время окончания родов), циркануальных (влияние продолжительности светового дня на родовую деятельность), флуктуаций с макро- и мегаритмическими (возраст матери, паритет родов) физиологическими процессами, что отражает деятельность организма на системном уровне.

На основании теоретических положений предложены критерии прогнозирования патологии репродуктивной сферы женщин на последующих онтогенетических этапах. Определены прогностически значимые факторы риска развития акушерских осложнений для матери и плода. Установленная структурно-функциональная связь между особенностями функциональных изменений в женском организме, обусловленном полом выношенных детей, и развитием заболеваний органов репродуктивной системы в перименопаузальном периоде.

Методология и методы исследования.

Методологической основой настоящего исследования явился системный подход, базирующийся на фундаментальных положениях: «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); «Об основных закономерностях теории о функциональных системах» (Могендович М.Р., 1957; Парин В.В., 1974; Анохин П.К., 1975, 1980); «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).

Исследования проводились на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации за период с 2013 по 2018 гг.

У всех беременных получено информированное согласие, содержащее всю необходимую информацию о выполняемых исследованиях, потенциальных осложнениях для здоровья женщины и плода («Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» от 29.12.1998 г.). Исследования одобрены Этическим комитетом Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии (Протокол №23/2 от 25 апреля 2013 г.).

Основные этапы исследования.

На первом этапе был проведен хронофизиологический фрагмент исследования, предусматривавший сравнительный анализ хроноструктуры мезоритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса и изменений фетометрических параметров. Для этого из 41956 женщин, проходивших обследование в отделении ультразвуковой диагностики НИИАП ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России в период с 2013 по 2018 гг., путем многоступенчатой рандомизации с использованием метода «Монета» было отобрано 12800 женщин в возрастном диапазоне от 18 до 28 лет со спонтанно наступившей одноплодной беременностью. Объем выборки был обоснован необходимостью иметь достаточный массив данных для каждой из временных точек в процессе статистической обработки. Из когорты исследуемых женщин путем использования критериев включения и исключения были образованы две группы обследуемых.

I группа «физиологическая беременность» включала 1864 женщины, разделенные, в зависимости от фактора «пол плода», на Ia и Ib группы. Ia группу составили 936 беременных, вынашивающих плодов женского пола, Ib группу – 928 беременных с плодами мужского пола. Во II группу «плацентарная дисфункция» были включены 1834 женщины, из которых 926 вынашивали плодов женского пола (IIa группа) и 908 беременных вынашивали плодов мужского пола (IIb группа).

Критериями включения в I группу на первом этапе исследования являлись: возрастной диапазон женщин 18 - 28 лет; одноплодная беременность с неосложненным ее течением; отсутствие признаков акушерской патологии по итогам клинических, гормональных, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических исследований. К критериям исключения из I группы на этом этапе исследования были отнесены: беременности, наступившие в результате программ вспомогательных репродуктивных технологий; хромосомные аберрации и врожденные аномалии развития плода; врожденные пороки развития у женщин, в том числе мочеполовой системы; декомпенсация экстрагенитальных заболеваний и эндокринопатий; а также нежелание женщин участвовать в исследовании.

II группа «плацентарная дисфункция» на первом этапе исследования была сформирована с использованием следующих критериев включения: возраст женщин от 18 до 28 лет; одноплодная беременность; нарушения кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса по данным доплерометрического исследования; задержка роста плода (асимметричная и симметричная формы); патологические показатели биофизического профиля плода (изменения характера кардиоритма плода на основании ареактивного нестрессового теста, характера двигательной активности, дыхательных движений и тонуса плода, наличие маловодия) (Сидельникова В.М., 2010; Sherer D.M. et al., 2001). Критерии исключения из II группы были аналогичны таковым в I группе.

На втором этапе для изучения функциональных особенностей материнского организма (биоэлектрической активности мозга, гормонального, вегетативного, психо-эмоционального статуса, свертывающей системы, биологически активных пептидов, адаптивных особенностей), из состава I и II групп были образованы I* и II* группы. В I* группу «физиологическая беременность» были включены 584 женщины, из которых 280 вынашивали плодов женского пола (I*а группа) и 304 беременных с плодами мужского пола (I*б группа). II* группу «плацентарная дисфункция» составили 517 беременных, 253 из них вынашивали плодов женского пола (II*а группа) и 264 – плодов мужского пола (II*б группа).

На третьем этапе анализировали структуру акушерских осложнений и экстрагенитальной заболеваемости, осложнивших течение настоящей беременности у женщин I*а и II*а групп.

На четвертом этапе для изучения хронофизиологических особенностей исходов родов в зависимости от половой принадлежности плода проанализированы 1980 историй родов и историй новорожденных (III группа), родившихся в период с 1 января по 31 декабря 2016 года в родильном отделении ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России.

На пятом этапе с целью изучения влияния временных проекций гестационных процессов и пола плода на структуру заболеваемости у женщин на различных этапах онтогенеза путем анкетирования было обследовано 540 женщин (IV группа) в пре- и постменопаузальном периодах, а также путем анонимного анкетирования обследовано 500 женщин (V группа) с онкозаболеваниями, находившимися на лечении в отделении противоопухолевой лекарственной терапии Ростовского научно-исследовательского онкологического института.

Рандомизации групп проводилась при помощи метода случайных чисел и «Монета» (Двойрин В.В., Клименков А.А., 2004). Прогноз необходимого количества наблюдений обосновывался на основании метода

«Общей теории статистики» (Боярский А.Я., Громыко Г.Л., 1985). Сформированные группы в выборке обследуемых женщин количественно сопоставимы. Проведенные исследования классифицировались как корпоративные, с учетом ретроспективных и проспективных исследований. В процессе исследований соблюдались условия последовательности, кратности и времени их проведения.

Объем выборки соответствовал диапазону, в рамках которого может быть получен доверительный интервал вероятности 0,95, с точностью расчета статистических данных, составляющей 0,05. Термин «влияние» в работе использовался для демонстрации событийной связи.

В процессе обследования женщин использовались общеклинические, наружный акушерский и бимануальный методы, осмотр шейки матки в зеркалах в соответствии со стандартным протоколом. В соответствии с приказом №572н Минздрава России от 1 ноября 2012 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» в процессе обследования использовались лабораторные и функциональные методы исследования.

Срок беременности устанавливался на основе совокупности данных о первом дне последней менструации, сведениях о первичной явке и постановке на учет в женской консультации, дате начала шевелений плода, а также данные ультразвукового исследования (в 11-14 недель беременности).

Функциональное состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар, а у недоношенных дополнительно использовалась шкала Сильвермана.

Ультразвуковое исследование проводилось с использованием ультразвукового аппарата «VOLUSON E8 EXPERT» (Австрия), оснащенного цветовым доплеровским картированием) (удостоверение о прохождении процедуры регистрации ФС № 2008/02741). Согласно требованиям стандартного протокола, ультразвуковое исследование включало осуществление фетометрии, оценку анатомического строения плода, выявление расположения (латерализации) плаценты по отношению к сагиттальной оси матки и степени ее зрелости, а также определение количества и качества околоплодных вод. Анализ биофизического профиля плода (изменения характера сердечной деятельности плода (на основании ареактивного нестрессового теста), характера двигательной активности, дыхательных движений и тонуса плода, маловодия) производилась по шкале F.A. Manning (1980).

Допплерометрическое исследование кровотока (пульсационный индекс S/D, PI) проводили с помощью дуплексного и триплексного ультразвукового сканирования на ультразвуковом аппарате «VOLUSON E8 EXPERT»

(Австрия) с режимом цветового доплеровского картирования (регистрационное удостоверение ФС № 2008/02741) в левой и правой артериях матки, а также пуповинной и средней мозговой артериях плода.

Нарушение кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе оценивали по классификации Медведева М.В. (2005).

Кардиотоко- и механогистерография.

Процесс регистрации контрактильной активности матки осуществлялся с помощью наружной механогистерографии в течение 40 минут с симметричных участков левых и правых отделов передней брюшной стенки путем использования двух кардиотокографов «Сономед-200» (Россия, ТУ №9442-042-31322051-2006). Результат распечатывался в виде отчета с учетом «критериев Доуса-Редмана».

Тестирование.

С целью оценки латерального поведенческого профиля асимметрий применяли модифицированный тест Аннет. Психологический статус определяли с помощью тестов «Люшера» и «Спилбергера-Ханина». Для исследования хронотипа использовали тест Остберга.

Оценка кардиореспираторной системы у беременных.

Измерение артериального давления (АД) осуществлялось по методу Короткова. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательных движений (ЧДД) матери оценивали за 60 секунд по стандартной методике. Индекс кардиореспираторной интеграции Хильдебранта (Вейн А.М., 1988) определялся по формуле: $Q = \text{ЧСС} / \text{ЧДД}$ (ЧСС - это число сердечных сокращений в течение 60 секунд; ЧДД – число дыхательных движений в течение 60 секунд. Индекс Кердо, определялся по формуле: $\text{ИК} = (1 - \text{АДд} / \text{ЧСС}) \times 100$. Исследование функций вегетативной нервной системы оценивали при помощи ортоклиностатической пробы (активная ортостаза).

Методика регистрации и анализа электроэнцефалограммы.

Оценку биоэлектрической активности мозга осуществляли программно-аппаратным комплексом «Энцефалан 131-03». Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) регистрировалась в лобных, височных, центральных, теменных и затылочных областях в состоянии с закрытыми глазами. С целью обработки сигнала для анализа спектров мощности и когерентности на основных частотах применялось Фурье-преобразование с дальнейшим \log - (в случае мощности) и Z-трансформациями (в случае когерентности). Многофакторный дисперсионный анализ позволил провести статистическую обработку с учетом различных факторов. Выделяли течение гестации – физиологическая беременность и плацентарная дисфункция; латерализация плаценты - левая, правая, амбилатеральная; пол плода - мальчик, девочка; основные частоты ЭЭГ (Ч) - дельта-, тета-, альфа-, бета-;

отведения ЭЭГ (О) - F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3, C4, P3, P4, O1, O2; пары отведений; полушария – правое и левое.

Определение характеристик межполушарной асимметрии когерентности – коэффициента асимметрии когерентности проводилось в качестве нормированной разницы средних параметров когерентности ЭЭГ симметричных пар отведений. При анализе средних значений применялся критерий Стьюдента для рядов равного и неравного объема. В статистической обработке использовались программы IBM SPSS 24.0, DeductorStudio 5.3., Statistica версии 10.01, EXCEL 2010.

Исследование системы гемостаза

Процедура забора венозной крови у пациенток осуществлялась в утренние часы натощак из локтевой вены. Факторы свертывающей системы крови (показатели протромбинового времени; тромбинового времени; протромбинового индекса; фибриногена; активированного частичного тромбопластинового времени; растворимых фибрин-мономерных комплексов; международного нормализованного отношения) оценивали с помощью наборов фирмы «Siemens» (Германия) на автоматизированном коагулометре «Sysmex» CA-1500 (Германия). Для определения уровня Д-димера использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА) с применением анализатора «Tecan Sunrise» (Австрия) и наборов «Technozym D-dimer ELISA» (Австрия). С целью определения концентрации тромбин-активированного ингибитора фибринолиза в цитратной плазме использовался метод ИФА с применением тест-систем фирмы IMUCLONE (США) и последующим обсчетом результатов на фотометре «Tecan Sunrise» (Австрия). Уровень ингибиторов активатора плазминогена-1 в цитратной плазме определялся методом ИФА с использованием наборов фирмы TECHNOCLONE (Австрия) с последующим обсчетом результатов с помощью фотометра «Tecan Sunrise» (Австрия), получаемых после исследования концентрации PAI-1 в нг/мл в опытных пробах.

Исследование особенностей углеводного обмена.

Для оценки состояния углеводного обмена в плазме крови проводился анализ базального уровня глюкозы (глюкозоксидазный метод с использованием наборов «Глюкоза», Vandox, Англия). С-пептид исследовался радиоиммунологическим методом (Bering werke-AG, Германия), иммунореактивный инсулин – методом ИФА («DRG Insulin ELISA EIA-2935», Германия). В целях определения показателя инсулинорезистентности анализировался индекс НОМА-IR (глюкоза натощак (ммоль/л)×иммунореактивный инсулин (мкЕД/мл)/22,5).

Исследование гормонов и вазоактивных факторов

Для исследования концентрации исследуемых факторов в сыворотке крови беременных использовали метод иммуноферментного анализа. С целью количественной обработки результатов применяли фотометр «Tescan Sunrise» (Австрия). Уровень кортизола (мкг/дл) вычислялся с помощью наборов фирмы «DBC(Канада); адреналина и норадреналина (нг/мл) - наборов фирмы IBL (Германия); эндотелина-1 (ммоль/мл) - наборов фирмы BIOMEDICA GRUPPE (Германия); гликоделина (нг/мл) - наборов фирмы BIOSERV Diagnostics (Германия). Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF 1) (мкг/л) определялся путем использования наборов фирмы IDS (США); белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF_BP-1) (нг/мл) – наборов фирмы Mediagnost (Германия); рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE) (пг/мл) – тест-системами фирмы R&D Systems (США). Уровень пролактина (нг/мл) исследовался с помощью тест-систем фирмы AccuBind INC (США); ретинол-связывающий белок (RBP) (мкг/л) - наборами фирмы IMMUN DIAGNOSTIK (Европа); ангиотензин II (Angiot.) (пг/мл) – наборами фирмы RayBio (Европа); нейропептид Y (NPY) (нг/мл) – наборами фирмы BACHEM GROUP (USA). Продукцию мелатонина определяли по уровню экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) (его основного метаболита), исследуя утреннюю порцию мочи женщин методом ИФА (в 8.00 в эпиндорфы собиралось по 3 мл мочи).

Положения, выносимые на защиту:

1. Хронофизиологическая структура мезоритмов гемодинамических процессов в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса и темпов роста плода у первобеременных женщин характеризуется большей частотой в случае мужского пола плода. При повторных беременностях, независимо от характера их течения, в случае мужского пола плода отмечается нарастание частотного и снижение амплитудного компонентов биоритмов исследуемых функциональных процессов, имеющих адаптивно-приспособительную направленность.

2. Хронофизиологические особенности биоритмов средней периодичности материнского и плодового организмов в динамике физиологической и осложненной беременности характеризуются наличием временных зон «бифуркации», во время которых отмечается высокий риск параметрической изменчивости различных функциональных показателей, потенцирующих манифестацию акушерских осложнений на последующих этапах беременности.

3. Половая принадлежность плода модулирует деятельность центральных регуляторных механизмов, ответственных за суточную периодику функциональных процессов в женском организме и инициацию

родовой деятельности: наибольшее число родов детьми мужского пола происходит с раннего вечера до полуночи на фоне снижения суточной освещенности, тогда как рождение девочек – в период с полуночи до раннего утра. При этом у матерей мальчиков отмечается более низкая продукция мелатонина по сравнению с таковым у матерей девочек.

4. Пол плода опосредует специфику перестройки функциональных процессов в различных подсистемах женского организма в динамике физиологической и осложненной беременности: в случае женского пола плода отмечается более выраженная активность иммунной системы матери, более высокая продукция половых гормонов, тогда как для матерей мальчиков более характерно повышение активности коагуляционного звена гемостаза, снижение стресс-устойчивости и более выраженное психоэмоциональное напряжение, что способствует риску развития плацентарных и других дисфункциональных отклонений.

5. У беременных плодами мужского пола в динамике неосложненной беременности и при плацентарной дисфункции чаще проявляются механизмы центральной и периферической симметрии, заключающейся в преобладании амбилатерального расположения плаценты и активации правополушарных обмен-ассоциированных структур головного мозга, что сопровождается значительным увеличением риска развития гестационного сахарного диабета и угрожающих преждевременных родов.

6. Морфо-функциональные особенности гестационной перестройки в женском организме, обусловленные половой принадлежностью рожденных детей и паритетом потенцирует развитие дисфункциональных отклонений в репродуктивных органах женщины в перименопаузальном периоде.

7. В процессе физиологической и осложненной беременности формируются две различные функциональные системы «мать-плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола», возникновение которых опосредовано половым диморфизмом вынашиваемого плода, с присущими для каждого типа системы хронофизиологическими закономерностями развития и спецификой жизнедеятельности.

Степень достоверности и апробации результатов работы.

В процессе статистической обработки данных для проверки нормальности распределений использовали критерий Шапиро-Уилка и критерий Гири. В случае, когда изучаемые параметры не подчинялись закону нормального распределения, в качестве дескриптивных статистик использовалась медиана и межквартильный размах, коэффициент корреляции Спирмена; для проверки значимости различий – непараметрические методы. Для сравнения межгрупповых различий

использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни и Краскала-Уоллиса для независимых групп.

Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка медианы, с определением 25 % и 75 % перцентилей (1-3 квартиль). Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок и критерий U Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи входных переменных использовался непараметрический корреляционный анализ, а также многофакторный анализ «Деревья решений» [595]. Анализ данных хронофизиологического фрагмента осуществлялся с использованием быстрого преобразования Фурье [250].

Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 12.5, EXCEL 2010, IBMSPSS 25.0.0.2.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: XIV международном симпозиуме «Эколого - физиологические проблемы адаптации» (2009, Москва); V Региональном научном форуме «Мать и дитя» (2011, Геленджик); XII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI Веке». (2012, Москва); XXII Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (2013, Волгоград); 17th World Congress of Gynaecological Endocrinology is starting on 02 March, 2016 and ending on 05 March (2016, ISGE, Firenze, Itali); Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (2016, Судак, Украина); V Межрегиональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (20-21 апреля 2017 г., Ростов-на-Дону); XXIII съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (18-22 сентября 2017 г., г. Воронеж); 13th World Congress of Perinatal Medicine (26-29 october 2017, Belgrad, Serbia); Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы экстрагенитальной патологии у беременных» (24 марта 2017 г., Ростов-на-Дону); VI Межрегиональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (19-20 апреля 2018г., Ростов-на-Дону); конференции посвященной 115-летию со дня рождения академика РАН В.С. Русинова «Нейрофизиологические и ультразвуковые исследования в неврологии и нейрохирургии» (12-13 апреля 2018 г., Москва); Международной конференции «Психофизиология и психонейроэндокринология» (23-26 мая 2018г., Ставрополь).

Личный вклад автора.

Автор самостоятельно провел сбор первичного материала (90%), осуществил обобщение, анализ и внедрение в практику результатов работы (100%), осуществил отбор пациентов для участия в исследовании, их тестирование, принималось непосредственное участие в клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании женщин, а также лично получены все представленные в работе научные положения. Диссертантом лично проводился анализ отечественной и зарубежной профильной литературы, сформулированы цель, задачи, определены этапы и выбраны методы исследования, сформулированы научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, а также выполнено математико-статистическое обоснование полученного материала.

Внедрение результатов исследования.

Основные результаты проведенных исследований используются в работе акушерского отделения патологии беременности и амбулаторно-консультативного отделения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (НИИАП); родильного дома МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону»; в поликлиническом отделении ГБУЗ «Перинатальный центр» Ростовской области, а также в учебном процессе симуляционно-аттестационного центра ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (НИИАП) и кафедры акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, что подтверждено соответствующими актами о внедрении.

Публикации.

Основные результаты диссертации изложены в 45 научных работах, из них 14 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получено 7 патентов на изобретения, изданы 1 монография и 1 учебно-методическое пособие.

Объем и структура работы.

Материалы диссертационной работы изложены на 313 страницах машинописного текста, включают основные главы: введение, обзор литературы, четыре главы результатов собственных исследований с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы, приложение. В диссертации содержатся 34 таблицы и 20 рисунков. Список библиографических ссылок включает 663 источника: 427 – отечественные и 236 – иностранные авторы.

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании координационного совета и отдела медико-биологических проблем в акушерстве-гинекологии и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский

государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №7 от 10.01.2019 г.)

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Хронофизиологическая организация процессов гемодинамики в маточно-плацентарно-плодовом комплексе у беременных с плодами мужского и женского пола.

На первом этапе исследования проводили изучение структуры мезоритмов кровотока в сосудах матери и плода в связи с двумя факторами: полом плода и осложнениями беременности. Для выявления временной развертки мезоритмов кровотока сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса были построены хронограммы с акрофазами биоритмов по первой ведущей гармонике. Анализ хроноструктуры околосемянных биоритмов за весь период гестации позволил установить определенную последовательность акрофаз маточного и фетального кровотока в случае женского пола плода (Таблица 1): в 14 недель беременности отмечалась синхронизация акрофаз материнской и плодовой гемодинамики; затем в 19 недель регистрировали акрофазу левой маточной артерии; в 22 недели – правой маточной артерии; в 23,5 недели – вновь доминировала акрофаза левой маточной артерии; и в 26 недель – акрофаза артерии пуповины. В третьем триместре беременности на 36 неделе акрофаза левой маточной артерии предшествовала акрофазе биоритма кровотока в средней мозговой артерии плода.

В дальнейшем отмечалось повторение цикла и к 38 неделе вновь регистрировали синхронизацию акрофаз материнской и плодовой гемодинамики. Биоритмы материнского и плодового кровотока имели четко выраженную последовательность и проявлялись явно выраженные процессы хронофизиологической подстройки между ними. У женщин с плодами мужского пола выявляли временные колебания показателей кровотока в правой и левой маточных артериях, при которой акрофаза биоритма кровотока справа на 5,3 дня опережала аналогичный показатель слева. Однако, биоритмы кровотока в артерии пуповины и средней мозговой артерии плода были рассогласованы с биоритмами кровотока в правом и левом маточных сосудах: отмечалась хронофизиологическая «автономия» для материнского и плодового организмов, отмечавшаяся до последнего триместра гестации.

Задачей следующего этапа явилось изучение хронограмм сократительной активности матки. При анализе показателей было показано, что за второй и третий триместр контрактильная активность правых маточных отделов имеет период 8,1 недели, левых – 5,2 недели. У женщин с плодами мужского пола регистрировали фазовое смещение биоритмов маточной активности за счет увеличения частоты биоритмов и уменьшения

их периода.

При неосложненной гестации в 18-24 недели были выявлены, так называемые, временные периоды «бифуркации», при которых отмечалась наибольшая параметрическая изменчивость гемодинамических показателей сосудов маточно-плацентано-плодового комплекса (МППК), с фазовым смещением, определяемым полом плода: у беременных плодами мужского пола в 19-24 недели, при наличии женского пола – в 18-22 недели беременности.

Проведено изучение циркадианной периодичности родов, как важного завершающего этапа гестации. Анализ начала родовой деятельности и ее характера на протяжении циркануального цикла не показал статистически значимой связи с полом плода ($p=0,0693$).

Детализируя задачу, проанализировали суточную периодику времени окончания родов в связи с полом плода. В ходе анализа экспериментальных данных установлено, что при снижении суточной освещенности во временной период с 18.00 до 24.00 часов рождалось на 36,4 % больше мальчиков ($p=0,0296$), в то время как девочки рождались преимущественно на фоне постепенного увеличения освещенности во временной период с 24.00 до 6.00 утра ($p=0,0163$).

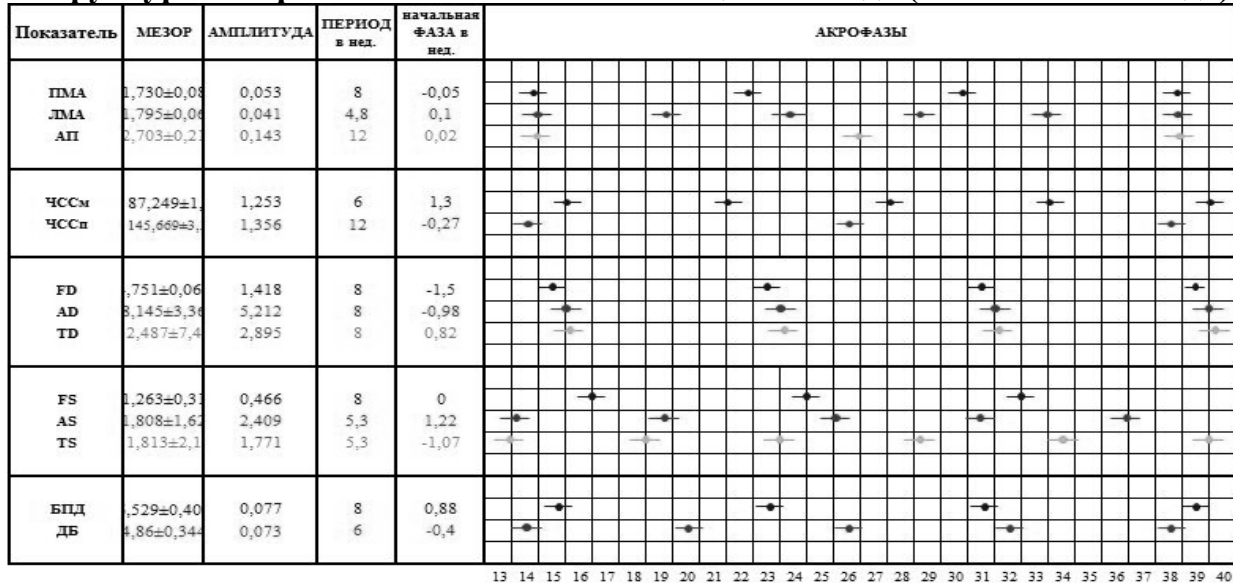
В дневное время значимых различий во времени окончания родов в зависимости от половой принадлежности детей выявлено не было, что, по-видимому, связано с медико-социальными особенностями процесса родоразрешения женщин в дневное время суток. У первородящих женщин обнаружен суточный биоритм времени окончания родов с периодом 12 часов при акрофазе и батифазе, приходившихся на 12 часов дня. В процессе изучения времени окончания родов у повторнородящих женщин зарегистрирован суточный биоритм с периодом 12 часов, при этом акрофазы биоритмов были смещены на 15 часов и находились в противофазе с биоритмами первородящих женщин. При анализе суточной периодичности времени окончания третьих родов отмечалось увеличение частоты суточного биоритма в два раза, период биоритма составил 6 часов. Акрофазы биоритма регистрировались в 3.00, 9.00, в 15.00 и 21.00 часов. Количество стремительных родов и родов, осложненных слабостью родовой деятельности, увеличивалось прямо пропорционально удлинению светлого периода суток весной и летом, независимо от фактора «пол плода» ($p=0,0212$ и $p=0,0417$). Зависимость родовой деятельности от геофизических циркануальных флуктуаций, вероятно, служит упреждающей подготовкой к реализации адаптационных процессов у новорожденных к воздействию природных экзогенных факторов по типу импринтинга.

Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между процессами, обеспечивающими инициацию и определяющими продолжительность родовой деятельности с половой принадлежностью

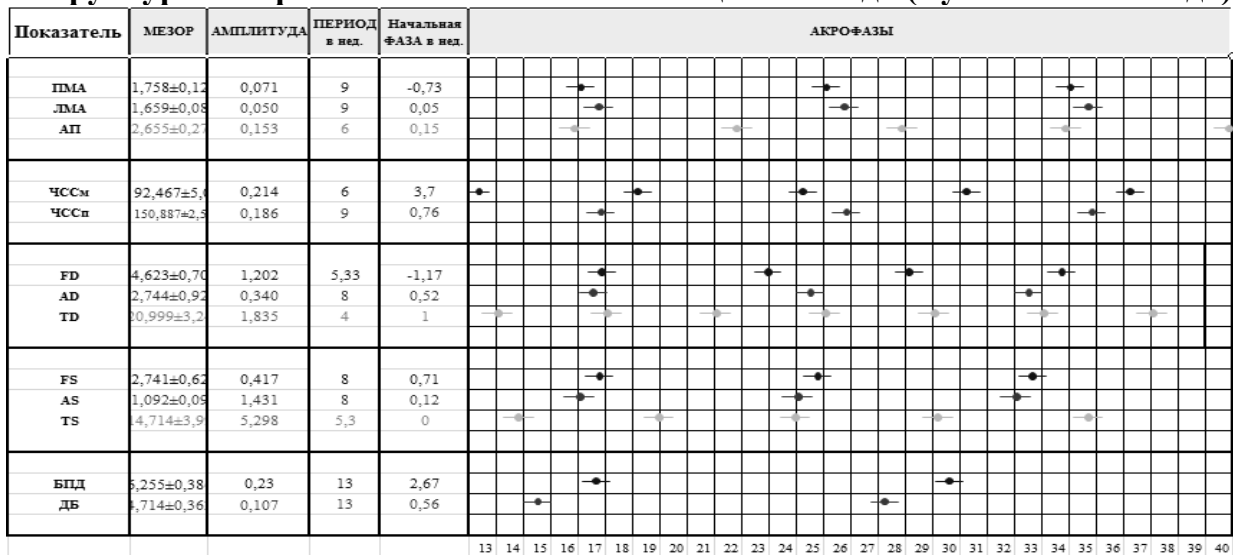
вынашиваемого плода, в которых прослеживается регуляторное влияние эпифиза и мелатонинового обмена. В этой связи, был исследован уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче беременных в предродовом периоде в утренние часы.

Таблица 1 – Хронограммы показателей кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса, темпов роста фетометрических показателей, частотно-амплитудных параметров сократительной активности правых и левых отделов матки в зависимости от характера течения беременности и пола плода

Структура мезоритмов системы «мать-плацента-плод» (женский пол плода)



Структура мезоритмов системы «мать-плацента-плод» (мужской пол плода)



Примечания

- 1 ПМА – правая маточная артерия, ЛМА – левая маточная артерия, АП – артерия пуповины.
- 2 БПД – бипаритальный размер головки плода, ДБ – длина бедра.
- 3 FD – частота контракций справа, AD – амплитуда контракций справа, TD – длительность контракций справа, FS – частота контракций слева, AS – амплитуда контракций слева, TS – длительность контракций слева.
- 4 ЧССм – частота сердечных сокращений матери, ЧССп – частота сердечных сокращений плода.

Доказано, что у 86% беременных с мужским полом плода выявляли более низкие его значения (в 1,6 раза), в сравнении с противоположным полом, что, по-видимому, обусловлено особенностями гормонального профиля ФСМПП.

Особенности экспрессии некоторых биоактивных пептидов в зависимости от характера течения беременности и половой принадлежности вынашиваемого плода

В процессе изучения особенностей гормонального статуса выявлено, что при неосложненной гестации у беременных с плодами женского пола (БПЖП) уровень прогестерона был значимо (в 2,3 раза) выше по сравнению с аналогичными показателями у беременных мальчиками ($p=0,0421$). Его прирост в группах с различной половой принадлежностью плода по мере приближения срока родов, статистически значимо не отличался ($p=0,0573$). При плацентарной дисфункции прирост уровня прогестерона у БПЖП был в 2 раза больше, чем у женщин, вынашивающих мальчиков ($p=0,0495$). Показатели плацентарного лактогена и эстриола в течение всей гестации были также выше у БПЖП в 2,5 раза и 1,4 раза соответственно ($p=0,0267$ и $p=0,0375$).

В процессе сравнительного анализа гомонов стресса (АКТГ и кортизола) обнаружено, что показатели АКТГ были в 1,5 раза выше у беременных мальчиками (второй триместр физиологической гестации ($p=0,0352$) и в 1,4 раза – при плацентарной дисфункции ($p=0,0469$). Выявлено также, что уровень кортизола в динамике гестации в большей степени (в 1,6 раза) нарастал у беременных с плодами мужского пола (БПМП) ($p=0,0124$), что сопровождалось формированием вазоспазма в сосудах маточно-плацентарного комплекса и более частым (в 1,4 раз) развитием плацентарной дисфункции.

При изучении коммуникативных процессов между организмом матери и плода важное значение имеет система сосудисто-эндотелиальных факторов и интерлейкинов, нарушение экспрессии которых обуславливает формирование различных осложнений гестации в силу изменений гуморального и клеточного иммунитета. Обнаружено, что в случае физиологической гестации показатель СЭФР-А был значимо выше у беременных с девочками ($p=0,0428$ и $p=0,0359$ соответственно). Кроме того, отмечали более высокие значения у этих женщин уровня ЭТ-1 ($p=0,0231$). Отличия между группами беременных с разной половой принадлежностью отмечалась и по уровню фактора роста плаценты: значения этого фактора, независимо от характера течения беременности, было выше при вынашивании девочек во втором ($p=0,0294$) и в третьем ($p=0,0176$)

триместрах беременности. Уровни исследованных интерлейкинов (1, 6, 10, 12) были статистически значимо выше также у беременных с плодами женского пола, как в случае физиологической, так и осложненной гестацией.

Функциональное состояние коагуляционного звена гемостаза в зависимости от половой принадлежности плода

Изучены взаимосвязи пола плода и коагуляционных показателей гемостаза беременных, играющих ключевую роль на этапе nidации плодного яйца и профилактике акушерских кровотечений на поздних этапах гестации (Серов В.Н. с соавт., 2011; Капустин Е.А. с соавт., 2014; Радзинский В.Е. с соавт., 2017). Доказана более выраженная активация свертывающей системы у женщин, вынашивающих мальчиков: протромбиновое время было выше у беременных плодами мужского пола на протяжении всей беременности, однако уровень Д-димера возрастал на 32% во втором триместре ($p=0,0135$) и на 24% ($p=0,0231$) в третьем триместре гестации. Более выраженное повышение показателей тромбоцитов было выявлено в группе беременных мальчиками только в третьем триместре ($p=0,0413$).

Согласно результатам корреляционной адаптометрии, установлено, что в первом триместре гестации у женщин в случае плодов женского пола выявлено наибольшее число значимых корреляций между различными показателями свертывающей системы (корреляционный вес 1,96 по сравнению с 1,3 у БПМП), тогда как во втором и третьем триместрах гестации сильных и средней силы корреляций между этими показателями значимо было больше у матерей мальчиков (корреляционный вес 1,83 по сравнению с 1,22 у БПЖП). Полученная закономерность свидетельствует о более выраженном напряжении в коагуляционном звене системы гемостаза у беременных плодами женского пола в ранние сроки гестации, в то время как в случае мужского пола плода – на заключительных ее этапах.

Вегетативное обеспечение функций и адаптационные особенности организма беременных в зависимости от половой принадлежности плода.

Установлено, что у всех обследуемых превалировал тонус симпатического отдела нервной системы, при незначительном увеличении доли парасимпатического тонуса (в 25,2% случаев) в группе беременных, вынашивающих девочек. При оценке неврологического статуса было показано, что в группе беременных мальчиками наиболее часто диагностировался цефалгический синдром (46,3% случаев), в то время как у беременных девочками он отмечался в 1,3 раза реже ($p=0,0197$). Второе

место по частоте обнаружения занимал астено-вегетативный синдром. В группе пациенток с плодами мужского пола он отмечался в 35,9% случаев, тогда как в группе пациенток с плодами женского пола только в 10,4% случаев ($p=0,0381$). Выраженность вегетативных отклонений в виде вегетативной лабильности и вегето-сосудистой дистонии у беременных мальчиками была выше (на 38,2% и 27,5% соответственно).

Проведенный анализ адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы показал, что наиболее стабильные показатели были отмечены в группе пациенток, вынашивающих девочек, независимо от характера течения беременности. У женщин плодами мужского пола чаще регистрировалась неудовлетворительная адаптация, независимо от характера течения беременности (при физиологической беременности – 46,24%, при плацентарной дисфункции – 82,14%).

Нейрофизиологические детерминанты регуляции гестационных процессов в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода и стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса.

Изучение особенностей асимметрий центральных регуляторных процессов материнского организма в связи с латерализацией маточно-плацентарного комплекса при различной половой принадлежности плода представляет большой научный интерес, поскольку доказано многочисленными исследованиями влияние на регуляторные структуры головного мозга афферентной импульсации из субплацентарного участка миометрия (Порошенко А.Б., 1985-1992; Орлов В.И., 1989-2010; Черноситов А.В., 1996-2018; Боташева Т.Л., 1999-2018; Васильева В.В., 2006-2018). При определении характера плацентарной латерализации в группе беременных с девочками преобладала правосторонняя плацентарная латерализация (40,9%) (по сравнению с левосторонним и амбилатеральным ее расположением ($p=0,0354$), в то время как у пациенток с мальчиками чаще регистрировалось (54,3%) амбилатеральное расположение плаценты ($p=0,0378$).

Анализ биоэлектрической активности мозга беременных во втором триместре гестации позволил установить выраженные различия в латерализации ЭЭГ-активации у пациенток в зависимости от сочетания факторов «пол плода», «характер течения беременности» и «расположение плаценты». Наибольшие различия по спектральным и когерентным характеристикам ЭЭГ отмечались между пациентками группы «физиологическая беременность» с правой плацентой и полом плода «девочка» и пациентками группы «плацентарная дисфункция» с левыми плацентами и полом плода «мальчик». Для матерей девочек при

неосложненной беременности было характерно увеличение активации, наиболее выраженное в височных зонах полушария, контрлатеральной стороне локализации плаценты. Угрожающее состояние гестации было наиболее характерно для пациенток с леволокализованной плацентой, мужским полом плода и сопровождалось отсутствием асимметрии активации ЭЭГ.

Стереои́зомерия маточной активности и плацентарной латерализации с учетом пола плода.

Одним из осложнений плацентарной дисфункции является угроза преждевременных родов, в механизме формирования которой ведущие позиции принадлежат контрактильной активности правых и левых отделов матки. В процессе изучения особенностей сократительной активности матки при вынашивании плодов противоположного пола установлено, что двусторонний паттерн изометрической маточной активности регистрировался значимо чаще у беременных мальчиками ($p=0,0391$). Одним из основных механизмов формирования угрозы преждевременных родов является инициация генерализованной двусторонней (изометрической) маточной активности, которая чаще выявляется у матерей мальчиков, что подтверждается данными литературы (Di Renzo et al., 2007) о большем проценте преждевременных родов у беременных плодами мужского пола. Именно при этом варианте полового диморфизма отмечалось амбилатеральное расположение плаценты, что обуславливает процессы функциональной симметрии в маточно-плацентарном комплексе и приводит к возникновению двусторонней формы маточной активности, способствующей развитию преждевременных родов, что было подтверждено в процессе клинического анализа характера беременности.

Клинические особенности течения беременности и родов в зависимости от пола вынашиваемого ребенка.

При анализе частоты и структуры акушерской патологии в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода было обнаружено, что антифосфолипидный синдром статистически значимо чаще (98,4%) выявлялся у матерей девочек как при одноплодной, так и при многоплодной беременности (тройня) с плодами женского пола. Среди юных первородящих отмечался больший удельный вес плодов мужского пола (60,2%) ($p=0,0574$). Обращало на себя внимание нарастание доли БПЖП среди пациенток с ИЦН по мере увеличения паритета родов: если при первых родах соотношение плодов мужского пола (ПМП) и плодов женского пола (ПЖП) у женщин с данным осложнением было равным, то уже при вторых родах ПЖП

составляли 54,5%, а к третьим родам этот процент увеличивался до 71,4% ($p=0,0219$), что позволяет отнести беременных с предстоящими третьими родами и женский пол плода в группу риска по ИЦН с соответствующими рекомендациями по ведению беременности и динамическому контролю состояния шейки матки.

В процессе анализа частоты возникновения заболеваний эндокринной системы установлено, что у беременных, вынашивающих мальчиков, значительно чаще выявлялся гестационный сахарный диабет, независимо от паритета родов, с максимальным его преобладанием у первородящих (82,8%, $p=0,0375$). Аналогичные, более выраженные в процентном соотношении, тенденции были обнаружены и при анализе заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа: среди беременных, вынашивающих мальчиков, доля пациенток с этим заболеванием составляла у первобеременных – 71,3% ($p=0,0415$); у повторнородящих женщин с предстоящими вторыми родами – 85,7% ($p=0,0382$).

В процессе анализа особенностей течения родов у первобеременных первородящих женщин с физиологическим течением беременности роды через естественные родовые пути и при помощи операции кесарева сечения у женщин с плодами различного пола статистически значимо не отличались ($p=0,0533$ и $p=0,0671$ соответственно).

При анализе осложнений родов обращало на себя внимание, что отслойка плаценты чаще (в 75,4% случаев, $p=0,0489$) выявлялась у рожениц с мальчиками при третьих родах.

При заднем виде затылочного предлежания и преждевременном разрыве плодных оболочек было зафиксировано абсолютное доминирование БПП (98% и 83% соответственно). Незрелая шейка матки имела место у первобеременных и первородящих с ПЖП в 66,7% и 60% случаев соответственно. У БЖП чаще выявлялся общеравномерносуженный таз у перво- и повторнородящих (в 65,3% и 63,8% случаев соответственно). Вакуум-экстракция плода чаще (66,7%, $p=0,0496$) применялась у первородящих мальчиками.

Обзор случаев осложнений последового и раннего послеродового периодов продемонстрировал, что послеродовое гипотоническое кровотечение, интимное прикрепление и дефект плаценты в подавляющем проценте случаев имели место у родильниц с новорожденными мальчиками, что, в свою очередь, обуславливало большее количество случаев экстирпации матки и применения ручного контроля полости матки у женщин, родивших мальчиков.

Изучение структуры родового травматизма показало, что у родильниц с новорожденными девочками чаще выявлялся разрыв шейки матки (75,2%,

$p=0,0125$), развитие которого, по-видимому, было обусловлено более частой встречаемостью незрелой шейки матки в родах. Разрывы промежности при родоразрешении чаще встречались у матерей мальчиков (73,7%, $p=0,0315$), что объясняется более высокими фетометрическими параметрами (в частности, бипариетальный размер головки плода и окружность живота) у плодов мужского пола и тенденцией к перенашиванию у БПМП: так диагноз «крупный плод» звучал чаще (64% среди всех обследуемых и 72,2% у первородящих, $p=0,0484$). Среди плодов с диабетической фетопатией мальчики также встречались в большем проценте случаев (63,6%, $p=0,0492$), в то время как задержка развития плода в 61,7% наблюдений выявлялась у БПЖП ($p=0,0234$).

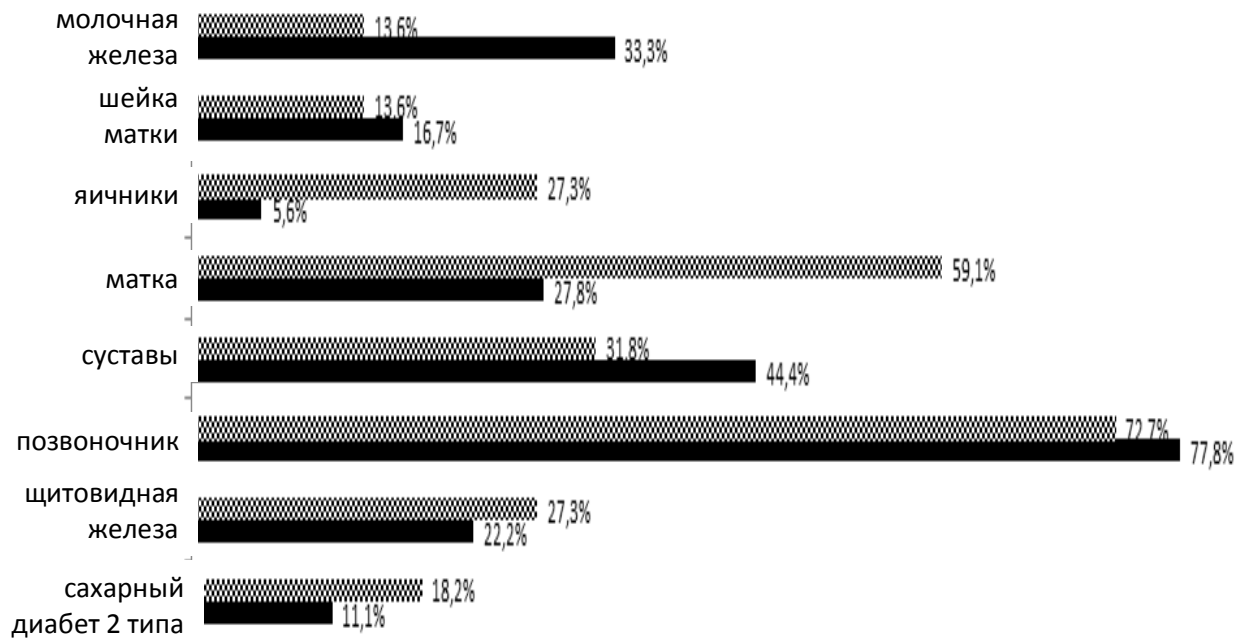
Анализ состояния новорожденных по шкале Апгар констатировал, что более низкие (6 и ниже) баллы на 1-й минуте после рождения были у 64,7% новорожденных мальчиков ($p=0,0233$). К 5-й минуте после рождения показатели по шкале Апгар в различных по полу группах значимо не отличались.

В контексте проведенных исследований интерес представляла оценка здоровья женщин в период перименопаузы, в связи с тем, что этот период характеризуется существенной перестройкой всех органов экстрагенитальной и репродуктивной систем женщин. С целью изучения временных проекций периода гестации на состояние здоровья женщин за период от первых родов до перименопаузы проведено анкетирование у 540 женщин в зависимости о половой принадлежности рожденных детей (Рисунок 1).

В результате анализа гинекологической заболеваемости было выявлено, что у женщин, имевших в анамнезе 1 роды и ребенка женского пола, мастопатии выявлялись достоверно чаще, чем у матерей мальчиков (33,3% против 13,6%, $p=0,0247$) (Рисунок 1). В то же время обнаружено, что миома матки в большинстве случаев диагностировалась у матерей мальчиков (59,1% против 27,8% соответственно, $p=0,0361$). У женщин, вынашивавших плодов мужского пола, также чаще регистрировались заболевания яичников (27,3% против 5,6% соответственно, $p=0,0478$). Обращало на себя внимание, что наибольшие отличия в частоте обнаружения отдельных нозологических форм в зависимости от пола рожденных детей отмечались в части репродуктивных органов женщины, которые были наиболее вовлечены в предшествующие процессы вынашивания: матка, яичники, молочные железы.

С целью детализации выявленных закономерностей был проведен многофакторный анализ «Деревья решений», позволивший выявить наиболее значимые факторы и их иерархию в формировании гестационных

проекции на перименопаузальный период. Наибольший статистический «отклик» имели злокачественные заболевания молочной железы.

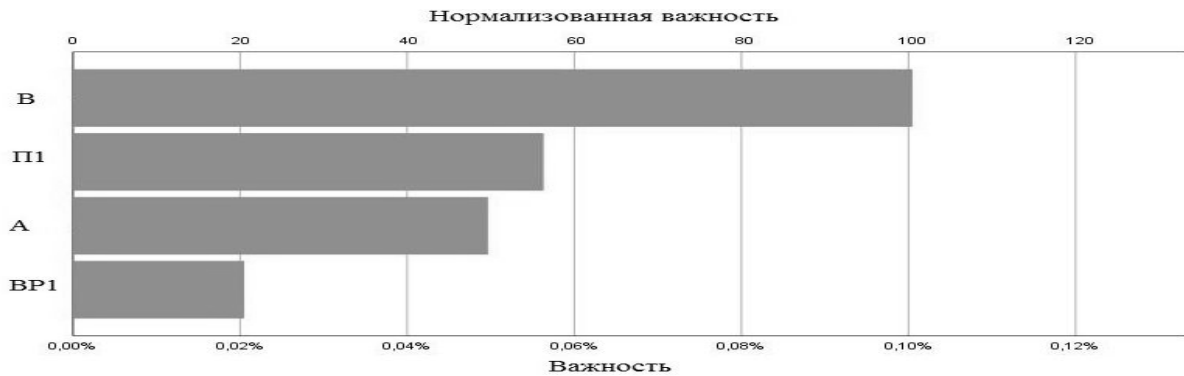


Примечание — черный цвет — заболеваемость матерей девочек, серый цвет — заболеваемость матерей мальчиков

Рисунок 1 – Структура заболеваемости женщин в перименопаузальном периоде в зависимости от половой принадлежности рожденных детей

В процессе ранжирования факторов, определяющих риск развития заболеваний органов репродуктивной системы в перименопаузальном периоде были определены прогностически значимые: пол плода, возраст женщины на момент наступления первой беременности, искусственные и самопроизвольные аборты в анамнезе. Поскольку пол плода значительно повышал вероятность мастопатии и рака молочной железы, для уточнения силы и характера влияния был проведен многофакторный анализ «Дерево решений», позволивший сформировать статистически значимый прогностический алгоритм для рака молочной железы. Обработку данных проводили с учетом паритета родов. У женщин, имевших в анамнезе двое родов, иерархия значимости факторов была представлена следующим образом: первые позиции принадлежали фактору «возраст» (нормализованная важность 100%) (Рисунок 2). Вторую позицию занимал фактор «пол первого ребенка (мужской)» (нормализованная важность 57,8%). Третья позиция принадлежала фактору «наличие 1 аборта в анамнезе» (нормализованная важность 51,4%). Фактор «возраст женщины на момент 1-

х родов» завершал иерархию прогностически значимых факторов риска (нормализованная важность 20,5%).



Примечание – В-возраст женщины; П1- пол 1 ребенка (мужской); А –наличие 1 аборта в анамнезе; ВР 1- возраст женщины на момент 1-х родов.

Рисунок 2 – Иерархия значимых признаков определяющих вероятность формирования рака молочной железы у женщин в периоде перименопаузы с двумя родами в анамнезе

В результате было сформулировано прогностическое правило, которое содержит в себе следующий алгоритм: если возраст женщины на момент обследования составляет от 44 до 57 лет, в анамнезе – не более 1 аборта, имеется двое родов, первые из которых произошли в возрасте не более 23 лет и завершились рождением ребенка мужского пола, а вторые роды – ребенком женского пола, то имеется высокая вероятность возникновения рака молочной железы (чувствительность 86% и специфичность 83%) (Рисунок 3).



Примечание – П3- пол 3 ребенка; В-возраст женщины; ВР-возраст женщины на момент 1-х родов.

Рисунок 3 – Иерархия значимых признаков определяющих вероятность формирования рака молочной железы у женщин в периоде перименопаузы с тремя родами в анамнезе

Женский пол ребенка статистически значимо увеличивал вероятность возникновения рака молочной железы в случае трех родов в анамнезе,

последние из которых завершились рождением девочки с чувствительностью 85% и специфичностью 90%.

Заключение.

Результаты проведенных исследований способствуют расширению научных представлений о механизмах регуляции и закономерностях формирования биоритмических процессов в системе «мать-плацента-плод» в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от половой принадлежности плода, которые определяются спецификой биохимического и гормонального сигналинга со стороны материнского и плодового организмов (Рисунок 4).

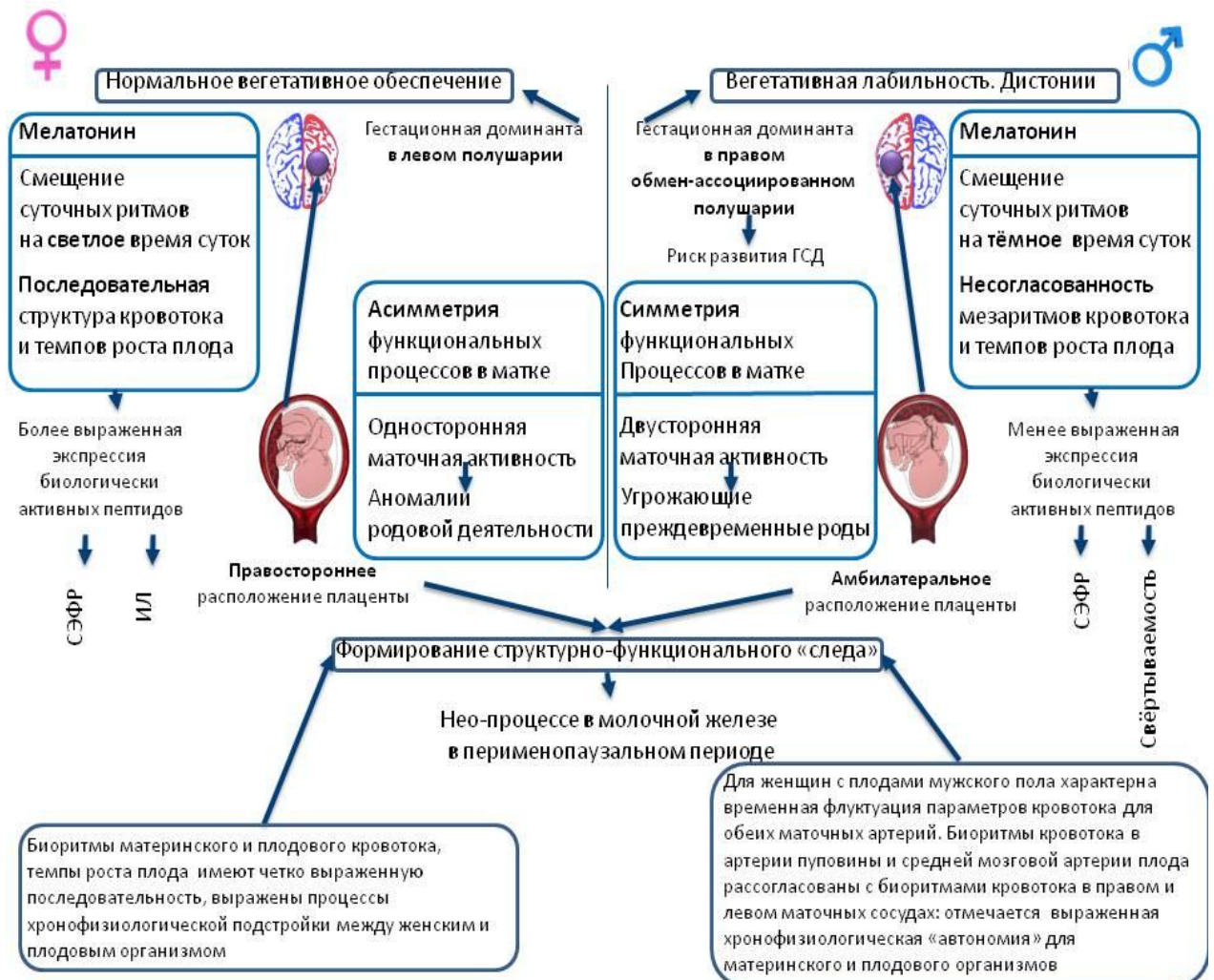


Рисунок 4 – Пространственно-временные аспекты плодo-материнского взаимодействия в зависимости от половой принадлежности плода

Единство закономерностей, установленных при нормальной и осложненной беременностях (уплощение амплитуды мезоритмов при каждой последующей беременности, более частое формирование механизмов центральной и периферической симметрии у матерей мальчиков в динамике

неосложненной беременности и при плацентарной дисфункции) подтверждает ведущий системный пространственно-временной принцип организации живых систем, а также принципиальную общность сано- и патогенеза. Дополнительно проиллюстрирована правота классического утверждения Рудольфа Вирхова о том, что любая патологическая форма имеет физиологический образец.

Установленные различия в хронофизиологической организации в случае мужского или женского пола плода явились основой для разработки концепции о формировании двух самостоятельных функциональных систем «мать-плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола», тем не менее, сосуществующих в диалектическом единстве и стратегически обеспечивающих гармоничное взаимодействие полов в масштабах человеческой популяции. Диалектическое единство двух систем иллюстрируется и подтверждается метаболической общностью процессов. Выявленные различия в них, вплоть до антагонизма (по ряду параметров), тактически направленные на полноценную реализацию генеративных процессов, легли в основу прогностического алгоритма возможных дисфункциональных отклонений.

Полученные результаты доказывают существование стереоспецифики женской репродуктивной системы и межполушарных асимметрий у беременных плодами различного пола, заключающихся в преобладании левоориентированных программ функционального «поведения» в женском организме в случае мужского пола плода, инициирующих в нем правополушарную активность головного мозга и требующих более выраженных энергозатрат. Поставщиком повышено востребованной энергии выступает общий белковый пул, изначально находящийся в состоянии неизбежного дефицита в организме беременной и плода. Первыми расходуются (метаболизируются) аминокислоты недавно образовавшихся белково-пептидных структур (новых эмбриональных закладок, развивающихся органов, систем, микроструктур плода, маточно-плацентарных компонентов) (Рослый И.М. и соавт., 2006). Высвободившаяся энергия обеспечивает фазу подъема биоритмов, величину амплитуды флуктуаций (Водолажская М.Г. и соавт., 2006-2015). Большая энергозатратность и, как следствие, эннегодефицит беременности плодом мужского пола выражается в компенсаторно большей частоте и меньшей амплитуде ритмики организма матери. На этом фоне начинают преобладать процессы центральной и периферической симметрии, обуславливающие предрасположенность к формированию угрожающих преждевременных родов и разнообразных обменных нарушений, одним из которых является

гестационный сахарный диабет, с ключевым вектором к преодолению белкового дефицита.

Как первая, так и каждая последующая беременность и роды, в зависимости от половой принадлежности плода, оставляют в организме матери структурно-функциональный след, который, наряду с возрастом женщины, паритетом родов, наличием аборт в анамнезе, оказывает влияние на развитие заболеваний органов репродуктивной системы женщины на более поздних этапах онтогенеза.

Межполовой антагонизм, проявляющийся в отдельных функциональных системах «мать-плацента-плод женского пола» и «мать-плацента-плод мужского пола», поддерживающий единство, иерархическую структурированность каждой из них, в конечном итоге, оборачивается функциональным синергизмом на уровне целостной, способной к воспроизведению, живой системы вида «Homo Sapiens».

Проведенные исследования позволяют сделать следующие **ВЫВОДЫ**:

1. Выявлены отличия в характере мезоритмов материнского и плодового организмов: при неосложненной беременности в случае мужского пола плода биоритмы характеризуются большей частотой и меньшей амплитудой. При осложненном течении гестационного периода увеличение частоты биоритмов характерно для обоих вариантов пола плода.

2. Определены временные зоны «бифуркации» в 18 – 21 недели, в течение которых отмечается наибольшая параметрическая изменчивость показателей кровотока и темпов роста плода (у 92,3% беременных – при вынашивании девочек и у 95,1% беременных – при вынашивании мальчиков). В эти периоды имеется высокий риск формирования различных дисфункциональных состояний, потенцируется развитие плацентарной дисфункции и ЗРП (у 87,4% беременных с плодами женского пола и у 91,7% беременных – с плодами мужского пола).

3. Установлено, что пол плода оказывает модулирующее влияние на механизмы регуляции суточных биоритмов, ответственные за суточную периодичность родов: время завершения родов в случае женского пола плода приходится на промежуток от 24.00 часов до 6.00 часов утра при нарастании естественной освещенности, а в случае мужского пола плода – с 18.00 до 24.00 часов на фоне снижения естественной освещенности. При этом у матерей мальчиков уровень мелатонина в крови на 38,6% ниже по сравнению с таковым в крови матерей девочек.

4. В зависимости от паритета родов у первобеременных первородящих женщин с доминирующим хронотипом «аритмики» регистрируется суточный биоритм времени завершения родов с периодом 12 часов с акрофазой (в случае женского пола плода) и батифазой (в случае

мужского пола плода) в 12 часов дня. При повторных беременностях и родах выявлен суточный биоритм окончания родов с периодом 12 часов, однако акрофазы биоритмов в случае обоих вариантов пола плода смещены на 15 часов и находятся в противофазе с биоритмами, характерными для первородящих женщин. В случае третьих родов отмечается увеличение частоты суточного биоритма в 2 раза и укорочение его периода до 6 часов с акрофазами в 3.00, 9.00, в 15.00 и 21.00 час.

5. Доказано, что адаптивно-приспособительные реакции материнского организма во время беременности в случае женского пола плода характеризуются более выраженной продукцией половых стероидов (эстриола, прогестерона и плацентарного лактогена), некоторых сосудисто-эндотелиальных факторов (СЭФР-А, эндотелина-1, ЭФР) и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-6), что свидетельствует о большей функциональной активности иммунной системы матери. В случае мужского пола плода, по мере увеличения гестационного срока, более характерно повышение активности коагуляционного звена гемостаза (увеличение числа тромбоцитов, протромбинового времени, Д-димера), что потенцирует в материнском организме более частое (в 1,8 раза) развитие коагулопатий.

6. При вынашивании плода мужского пола в ответ на гестационные изменения формируется более выраженная стрессированность материнского организма (имеют место более высокие показатели АКТГ и кортизола), сопровождающееся повышением ситуативной и личностной тревожности и снижением адаптационного потенциала беременных.

7. При амбидекстральности маточно-плацентарного комплекса, регистрирующейся у беременных преимущественно в случае мужского пола плода, независимо от паритета, создаются предпосылки для активации обмен-ассоциированных правополушарных структур головного мозга, что способствует более частому (в 2,1 раза) возникновению нарушений метаболизма в виде гестационного сахарного диабета, а также инициации двусторонней сократительной активности матки и развитию угрожающих преждевременных родов.

8. Выявленные отличия в мезоритмах темпов прироста фетометрических показателей, интенсивности кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса, особенностей кардио-респираторной системы плода, сократительной активности матки, некоторых сосудисто-эндотелиальных факторов, интерлейкинов, свертывающей системы крови, гормонального, вегетативного и психо-эмоционального статуса, обусловленные отличиями в характере плодo-материнских взаимоотношений в зависимости от пола вынашиваемого плода, свидетельствуют о формировании в процессе беременности двух различных функциональных

систем «мать-плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола», с присущими для каждого типа системы особенностями функционирования и закономерностями развития.

9. Пол плода влияет на характер акушерских осложнений и особенности течения родов. У матерей девочек значимо чаще обнаруживаются изменения в шейке матки (истмико-цервикальная недостаточность преимущественно в случае трех родов - у 71,4% женщин, незрелая шейка матки и дистоция шейки матки - у первобеременных и первородящих (66,7 % и 60,4% женщин)). Послеродовые гипотонические кровотечения, а также связанные с патологией прикрепления плаценты в подавляющем проценте случаев обнаруживаются у рожениц мальчиками (70,4%), что обуславливает более высокую частоту применения консервативных (75,2% – ручной контроль полости матки) и радикальных хирургических методов гемостаза (85,75% экстирпаций матки).

10. Особенности реакций кардиореспираторной системы у плодов мужского пола в антенатальном и интранатальном периодах характеризуются более частым возникновением патологических паттернов КТГ (длительных и средней периодичности), а также большей частотой интранатального дистресса по сравнению с женским полом плода, что сопровождается более низкими значениями по шкале Апгар (на первой минуте от 6 баллов и ниже) у 68,7% новорожденных мальчиков.

11. Перестройка функциональных процессов в материнском организме, возникающая на фоне беременности и модулируемая половой принадлежностью плода, обуславливает формирование адаптационно-приспособительного «следа», который влияет на характер заболеваемости репродуктивных органов в перименопаузальном периоде: у женщин с одними родами в анамнезе и женским полом ребенка статистически значимо чаще (в 1,6 раза) встречается мастопатия; в случае мужского пола ребенка чаще (в 1,9 раза) регистрируется миома матки и (в 2,1 раза) – патология яичников. Сахарный диабет 2 типа во время перименопаузы также чаще развивается у матерей мальчиков (у 71,3% женщин в случае одного ребенка и у 85,7% пациенток с двумя детьми, первый из которых мальчик).

12. Риск развития рака молочной железы в перименопаузальном периоде статистически значимо повышается в случае, если возраст женщины на момент обследования находится в диапазоне от 44 до 57 лет, в анамнезе имеется не более одного аборта и двух родов, первые из которых наступили в возрасте не старше 23 лет и завершились рождением мальчика, а вторые роды – рождением девочки (чувствительность 81% и специфичность 83%). В случае трех родов в анамнезе и рождения третьего ребенка женского пола

имеется высокая вероятность развития рака молочной железы (чувствительность 85% и специфичность 90%).

Практические рекомендации.

1. С целью прогнозирования дисфункции сосудов МППК доплерометрическое исследование (определение величины пульсационного индекса) и ультразвуковую фетометрию необходимо проводить в сроки 18-21 недели с учетом хронофизиологических особенностей онтогенетической изменчивости кровотока и темпов роста плода. Выход значений кривых скоростей кровотока за пределы нормативного коридора в этот временной период не является проявлением патологии. Для дальнейшей объективизации ДПМ-показателей рекомендуется повторное доплерометрическое исследование в 22-24 недели.

2. Мужской пол плода является фактором риска угрожающих преждевременных родов, гестационного сахарного диабета, дородового излития околоплодных вод, коагулопатии в III триместре беременности; женский пол потенцирует риск истмико-цервикальной недостаточности, анемии беременных.

3. В соответствии с суточными биоритмами физиологических родов в зависимости от пола вынашиваемого плода наиболее оптимальным временем суток для родоразрешения в случае женского пола является первая половина дня, в случае мужского пола – вторая половина дня.

4. В связи с функциональным напряжением свертывающей системы крови женщин в третьем триместре беременности, обусловленным подготовкой материнского организма к кровопотере в родах, которое более выражено в случае мужского пола плода, в сроки 28-36 недель беременности, дополнительно к стандартному протоколу обследования рекомендуется проводить исследование показателей коагулограммы..

5. Амбилатеральное и левостороннее расположение плаценты у беременных с плодом мужского пола является фактором риска развития гестационного сахарного диабета и угрожающих преждевременных родов. С целью своевременного выявления данной патологии в группе риска рекомендуется один раз в триместр исследовать уровень глюкозы и иммунореактивного инсулина (натошак, в венозной крови) для расчета индекса НОМА IR с последующими стандартными диетой, физической активностью и соблюдением режима в цикле «сон-бодрствование».

6. С целью прогнозирования рака молочной железы у женщин в перименопаузальном периоде необходимо установить возраст обследуемой, паритеты и пол плода первого и второго ребенка. Если возраст женщины на момент обследования находится в диапазоне от 44,5 до 57,5 лет, в анамнезе имеется не более одного аборта и двух родов, первые из которых наступили в

возрасте не старше 23 лет и завершились рождением мальчика, а вторые роды – рождением девочки, то имеется высокая вероятность возникновения рака молочной железы с чувствительностью 81% и специфичностью 83%. В случае трех родов в анамнезе и рождения третьего ребенка женского пола имеется высокая вероятность развития рака молочной железы (чувствительность 85% и специфичность 90%).

7. С целью своевременной диагностики ИЦН у беременных с предстоящими третьими родами в случае женского пола плода в процессе УЗ скрининга в 11-13,6 недель рекомендуется трансвагинальное измерение длины сомкнутой части цервикального канала с последующей кратностью не реже одного раза в месяц до 30 недель беременности.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Проведение дальнейших исследований с целью разработки индивидуальных подходов к прогнозированию, профилактике и диагностике гестационных осложнений с позиции хронофизиологических особенностей ФСМПП является актуальным, патогенетически обоснованным научным направлением, способствующим улучшению оказания качества медицинской помощи беременным женщинам на высокотехнологическом уровне. Обозначенные в настоящем исследовании подходы требуют дальнейшего продолжения в области скрининга беременных, а также изучения влияния структурно-функциональных изменений в женском организме, обусловленных гестационными процессами на последующие этапы жизни женщины. Они могут быть рекомендованы для использования в деятельности медицинских подразделений акушерско-гинекологического профиля, что будет способствовать прогнозированию, своевременной диагностике, профилактике акушерских осложнений, а также снижению перинатальной заболеваемости и смертности. Немаловажное значение имеет прогностическая направленность работы на выявление вероятности формирования заболеваемости у женщин в перименопаузальном периоде.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Хлопонина, А.В. Адаптационные особенности сердечно-сосудистой системы плода во внутриутробном периоде онтогенеза в зависимости от полового диморфизма / В.Е. Радзинский, Т.Л. Боташева, В.В. Барина, В.В. Авруцкая, Е.Б. Гудзь, А.В. Хлопонина, А.А. Михельсон // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2011. – №6. – С. 90-101. (1,4 п.л., личный вклад 40%).

2. Хлопонина, А.В. Хронофизиологические и стереофункциональные аспекты адаптивности и вегетативной регуляции в

перименопаузальном периоде / Т.Л. Боташева, И.В. Радыш, О.П. Заводнов, М.А. Закружная, А.В. Хлопонина О.И. Рудова // Технологии живых систем. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 8-12. (0,58 п.л., личный вклад 25%).

3. Хлопонина, А.В. Влияние этнических особенностей на адаптационные процессы женского организма в репродуктивном периоде / Е.М. Александрова, Т.Л. Боташева, Н.В. Ермолова, А.В. Хлопонина, Е.В. Плигина // Медицинский вестник Юга России. – Ростов-на-Дону. – 2013. – № 4. – С. 5-8. (0,47 п.л., личный вклад 30%).

4. Хлопонина, А.В. Влияние стереофункциональной и хронофизиологической организации женского организма на его функциональное состояние в перименопаузальном периоде / Е.Б. Гудзь, Т.Л. Боташева, М.А. Закружная, А.В. Черноситов, А.В. Хлопонина, Е.В. Плигина, М.Г. Шубитидзе // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6; Режим доступа: www.science-education.ru/120-15818. (0,93 п.л., личный вклад 35%).

5. Хлопонина, А.В. Особенности межсистемной интеграции респираторной системы беременных и кардиореспираторной системы плода в предродовом периоде и в родах в зависимости от стереоизомерии женского организма / Т.Л. Боташева, А.А. Фролов, О.П. Заводнов, Л.В. Каушанская, В.В. Васильева, А.В. Хлопонина, О.И. Рудова, Е.В. Плигина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4; Режим доступа: www.science-education.ru/127-20703 (0,81 п.л., личный вклад 35%).

6. Хлопонина, А.В. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма в условиях ортостатической пробы у женщин в пре- и постменопаузальном периодах в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Л.Р. Гурбанова, А.В. Черноситов, В.В. Авруцкая, А.В. Хлопонина, О.И. Рудова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3; Режим доступа: www.science-education.ru/123-19594 (1,05 п.л., личный вклад 25%).

7. Хлопонина, А.В. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Н.В. Ермолова, А.В. Хлопонина, О.Д. Саргсян, В.В. Барина // Таврический медико-биологический вестник. – Т. 19, № 2. – Судак. – 2016. – С. 22-27. (0,7 п.л., личный вклад 60%).

8. Хлопонина, А.В. Статистические характеристики кардиоинтервалограммы у женщин в послеродовом периоде в условиях функционального покоя и в состоянии активного ортостаза в зависимости от латерального поведенческого профиля и гестационных асимметрий / Т.Л. Боташева, Е.Г. Капустян, А.В. Черноситов, В.А. Линде, А.В. Хлопонина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6; Режим доступа:

<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25356> (0,93 п.л., личный вклад 20%).

9. Хлопонина, А.В. Исследование миграции плаценты в зависимости от центрo-периферических асимметрий функциональной системы «мать-плацента-плод» / В.В. Васильева, Т.Л. Боташева, А.В. Хлопонина, И.Г. Пелипенко, М.Г. Шубитидзе // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 1.; Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27399> (0,93 п.л., личный вклад 70%).

10. Хлопонина, А.В. Особенности биоэлектрической активности мозга при физиологической и осложненной беременности в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса и пола плода / В.В. Васильева Т.Л. Боташева, А.В. Шаханова, А.В. Хлопонина, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических наук. – 2018. – Вып. 3 (226). – С. 46-55. (1,05 п.л., личный вклад 45%).

11. Хлопонина, А.В. Суточная периодичность родов в зависимости от пола плода / А.В. Хлопонина, Т.Л. Боташева, В.Е. Радзинский, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов, В.С. Гимбут // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических наук. – 2018. – Вып. 3 (226). – С. 76-83. (0,81 п.л., личный вклад 90%).

12. Хлопонина, А.В. Сезонная периодичность мелатонинового обмена и гормонального статуса беременных в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.В. Васильева, А.В. Хлопонина, О.П. Заводнов, Л.В. Каушанская, Е.В. Железнякова // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Том 9, № 3. – С. 70-76. (0,81 п.л., личный вклад 88%).

13. Хлопонина, А.В. Влияние морфо-функциональных асимметрий системы «мать-плацента-плод» на метаболический гомеостаз при физиологической и осложненной беременности / Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, А.В. Хлопонина, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова, Ю.В. Ганиковская // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических наук. – 2018. – Вып. 4 (231). – С. 63-71. (0,82 п.л., личный вклад 45%).

14. Хлопонина, А.В. Особенности пространственно-временной организации биоэлектрической активности мозга беременных с эндокринной патологией / В.В. Васильева, Т.Л. Боташева, А.В. Хлопонина, А.В. Шаханова, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, №1.1 – С. 68-72. (0,58 п.л., личный вклад 45%).

Работы, опубликованные в других изданиях

15. Хлопонина, А.В. Половой диморфизм плода и функциональные особенности материнского организма на различных этапах онтогенеза (научная монография) / Т.Л. Боташева, В.Е. Радзинский, Н.В. Палиева, А.В. Хлопонина. – Ростов-на-Дону: Изд. полиграф. комплекс РИНХ, 2019. – 253 с. (0,12 п.л., личный вклад 45%).

16. Хлопонина, А.В. Суточные биоритмы времени наступления родов и темпов созревания плода в различные сезоны года в зависимости от морфофункциональных асимметрий системы "Мать-Плод" / М.Е. Власюк, Т.Л. Боташева, А.В. Хлопонина, Е.В. Плигина // Эколого-физиологические проблемы адаптации. Мат. XIV международного симпозиума. – М.: РУДН, 2009. – С. 130-132. (0, 35 п.л., личный вклад 35%).

17. Хлопонина, А.В. Способ лечения фетоплацентарной недостаточности / Т.Л. Боташева, О.И. Рудова, Е.Б. Гудзь, Т.А. Заманская, А.В. Хлопонина, Е.В. Плигина, А.В. Орлов // Патент на изобретение №2426521 от 20.08.2011г. (личный вклад 45%).

18. Хлопонина, А.В. Способ лечения плацентарной недостаточности во II-III триместре беременности / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Е.С. Емельяненко, В.В. Авруцкая, Е.Б. Гудзь, А.А. Писарева, А.В. Хлопонина, Е.В. Плигина // Патент на изобретение №2435594 от 10.12. 2011г. (личный вклад 30%).

19. Хлопонина, А.В. 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. (0,12 п.л., личный вклад 25%).

20. Хлопонина, А.В. Новые методы регистрации и принципы дифференцированного анализа кардиотоко- и гистерограмм в III триместре беременности с учетом стереофункциональной специфики маточно-плацентарного комплекса и пола плода / Т.Л. Боташева, А.В., Черноситов, А.В. Хлопонина, В.В. Барина, Е.Б. Гудзь, М.А. Закружная, Е.М. Александрова // Методические рекомендации. – Ростов-на-Дону. – 2012. – 20с. (1,2 п.л., личный вклад 65%).

21. Хлопонина, А.В. Доминантно-асимметричная и хронофизиологическая основа адаптивности и резистентности женской репродуктивной системы / Т.Л. Боташева, А.В. Черноситов, А.В. Хлопонина, Е.Б. Гудзь // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. – № 1. – С. 50-56. (0,81 п.л., личный вклад 50%).

22. Хлопонина, А.В. Особенности биометрических показателей плода в зависимости от этнической принадлежности беременных / Т.Л.

Боташева, Н.В. Ермолова, А.В. Хлопонина, Е.М. Александрова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 277. (0,12 п.л., личный вклад 40%).

23. Хлопонина, А.В. Световая депривация в коррекции климактерических нарушений / В.А. Линде, О.П. Заводнов, Т.Л. Боташева, В.В. Авруцкая, А.В. Хлопонина, Е.В. Плигина // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2-2. – С. 129-133. (0,58 п.л., личный вклад 35%).

24. Хлопонина, А.В. Способ профилактики и лечения климактерического синдрома у женщин пременопаузального периода / В.А. Линде, А.В. Хлопонина, Е.В. Плигина, Т.Л. Боташева, В.В. Авруцкая, М.А. Закружная, Е.Б. Гудзь, О.П. Заводнов, С.Н. Селютин // Патент на изобретение №2477080 от 10.03.2013г. (личный вклад 65%).

25. Хлопонина, А.В. Влияние этнической принадлежности беременных на темпы роста и развития плода / Е.М. Александрова, Т.Л. Боташева, Н.В. Ермолова, А.В. Хлопонина // XXII Съезд Физиологического общества имени И.П. Павлова 16-20 сентября 2013. – Волгоград. – 2013. – С. 18-19. (0,12 п.л., личный вклад 25%).

26. Хлопонина, А.В. Способ профилактики дистресса плода в родах / Т.Л. Боташева, А.А. Фролов, Л.В. Каушанская, В.В. Авруцкая, А.В. Хлопонина, О.И. Рудова, Е.М. Александрова, Е.Б. Гудзь // Патент на изобретение №2596727 от 01.07.2015 г. (личный вклад 35%).

27. Хлопонина, А.В. Способ прогнозирования задержки роста плода у беременных с плацентарной недостаточностью / Е.И. Кудинова, Т.Л. Боташева, А.В. Орлов, А.В. Хлопонина, Н.В. Палиева, М.Г. Шубитидзе, А.Ю. Ильин // Патент на изобретение №2614692 от 13.10.2015г. (личный вклад 60%).

28. Хлопонина, А.В. Способ прогнозирования метаболического синдрома во II триместре беременности / Т.Л. Боташева, Н.В. Палиева, В.А. Линде, А.В. Хлопонина, Е.Б. Гудзь, Е.В. Железнякова, А.В. Черноситов, В.В. Авруцкая, М.Г. Шубитидзе // Патент на изобретение № 2617182 от 15.03.2016г. (личный вклад 25%).

29. Hloponina, A.V. Influence of fetus sex on blood coagulative system in physiological pregnancy sex / N. Palieva, T. Botasheva, V. Linde, A. Hloponina, E. Gudz, V. Barinova // 17th World Congress of Gynaecological Endocrinology is starting on 02 March, 2016 and ending on 05 March, 2016. – Firenze Itali. – Vol. 32. – S1. – P. 156. (0,12 п.л., личный вклад 60%).

30. Hloponina, A.V. 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 // 17th World Congress of Gynaecological Endocrinology is starting on 02 March, 2016 and ending on 05 March, 2016. – Firenze Itali. – Vol. 32. – S1. – P. 155-156. (0,12 п.л., личный вклад 80%).

31. Hloponina, A.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. (0,12 п.л., личный вклад 55%).

32. Hloponina, A.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. (0,23 п.л., личный вклад 75%).

33. Хлопонина, А.В. Пол плода в регуляции синтеза ангиогенных факторов и цитокинов у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности / Т.Л. Боташева, А.В. Хлопонина, О.Д. Саргсян, А.А. Михельсон // Материалы V межрегиональной научно-практической конференции «приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» 20-21 апреля 2017 г. – Ростов-на-Дону. – С. 144-145. (0,12 п.л., личный вклад 70%).

34. Хлопонина, А.В. Влияние пола плода на особенности экспрессии некоторых ангиогенных факторов и цитокинов у женщин в динамике физиологической беременности / Т.Л. Боташева, А.В. Хлопонина, В.Е. Радзинский, В.В. Авруцкая, О.Д. Саргсян // Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова 18-22 сентября 2017. – Воронеж. – С. 2224-2225. (0,12 п.л., личный вклад 70%).

35. Хлопонина, А.В. Особенности почечного и мозгового кровотока плода в зависимости от полового диморфизма при физиологической и осложненной беременности / А.В. Хлопонина, Т.Л. Боташева, В.Е. Радзинский, К.А. Быстрая, Е.В. Железнякова // Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова 18-22 сентября 2017. – Воронеж. – С. 948-949. (0,12 п.л., личный вклад 95%).

36. Khloponina, A.V. Haemodynamics in a vessels of lower extremities and it influence on uteroplacental and fetal blood circulation in normal pregnancy and in threatened abortion or premature birth / T.L. Botasheva, A.V. Khloponina, O.I. Rudova, V.S. Gimbut, E.V. Zheleznyakova, E.B. Gudz // 13th World Congress of Perinatal Medicine, October 26-29, 2017. – Sava Center, Belgrade, Serbia. – С. 91. (0,12 п.л., личный вклад 85%).

37. Khloponina, A.V. Symmetry-asymmetry of uterine activity and utero-placental hemodynamics using normobaric oxygenotherapy in pregnancy with threatening preterm birth / A.V. Khloponina, T.L. Botasheva, I.G. Pelipenko, V.V. Avrutskaya, E.V. Pligina // 13th World Congress of Perinatal Medicine, October 26-29, 2017. – Sava Center, Belgrade, Serbia. – С. 77. (0,12 п.л., личный вклад 90%).

38. Khloponina, A.V. Prognostic value of the blood flow gradient in the renal and brain arteries of the fetus in accordance with its sexual dimorphism in fetal growth retardation development / T.L. Botasheva, A.V. Khloponina, V.E. Radzinsky, Y.V. Ganikovskaya, A.A. Mikhelson // 13th World Congress of Perinatal Medicine, October 26-29, 2017.– Sava Center, Belgrade, Serbia. – С. 72. (0,12 п.л., личный вклад 75%).

39. Хлопонина, А.В. Особенности про- и контринсулярных факторов у беременных в зависимости от характера метаболизма и плацентарной латерализации / Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, В.В. Авруцкая, А.В. Хлопонина, А.В. Кузьмин // Материалы межрегиональной конференции «Актуальные вопросы экстрагенитальной патологии у беременных» 24 марта 2017 г., г. Ростов-на-Дону. – С. 73-77. (0,58 п.л., личный вклад 45%).

40. Хлопонина, А.В. Способ коррекции угрожающих преждевременных родов / Т.Л. Боташева, И.Г. Пелипенко, Е.Ю. Лебедеко, О.П. Заводнов, А.В. Хлопонина, Е.В. Плигина, О.И. Рудова // Патент на изобретение №2647227 от 14.03.2018г.

41. Хлопонина, А.В. Оптимизация медикаментозной коррекции угрозы преждевременных родов и психоэмоционального статуса беременных в зависимости от морфо-функциональных асимметрий системы «мать-плацента плод» при помощи темновой терапии / Т.Л. Боташева, И.Г. Пелипенко, Е.Ю. Лебедеко, А.В. Хлопонина, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова // VI Межрегиональная научно-практическая конференция «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» 19-20 апреля 2018г., Ростов-на-Дону. – С. 49-50. (0,12 п.л., личный вклад 30%).

42. Хлопонина, А.В. Сезонная периодичность функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод» в зависимости от ее стерео-функциональной организации / Т.Л. Боташева, Н.А. Рогова, А.В. Хлопонина, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов, Л.В. Каушанская // VI Межрегиональная научно-практическая конференция «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» 19-20 апреля 2018г., Ростов-на-Дону. – С. 53-54. (0,12 п.л., личный вклад 60%).

43. Хлопонина, А.В. Электрофизиологические предикторы доминант в системах женской репродукции / В.В. Васильева, Т.Л. Боташева, А.В.

Черноситов, А.В. Хлопонина // Конференция, посвященная 115-летию со дня рождения академика РАН В.С. Русинова «Нейрофизиологические и ультразвуковые исследования в неврологии и нейрохирургии» 12-13 апреля 2018 г., г. Москва. – Т. 16. – С. 23-24. (0,12 п.л., личный вклад 25%).

44. Хлопонина, А.В. Полисомнографические особенности вегетативного статуса беременных женщин в зависимости от характера метаболизма / Т.Л. Боташева, Е.Б. Гудзь, А.В. Хлопонина, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова, С.Н. Селютина // Материалы международной конференции. Психофизиология и психонейроэндокринология. Ставрополь. 23-26 мая / Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, Вып.1. – С. 36. (0,12 п.л., личный вклад 45%).

45. Хлопонина, А.В. Темновая терапия в оптимизации медикаментозной коррекции угрозы преждевременных родов и психоэмоционального статуса беременных в зависимости от морфо-функциональных асимметрий системы «мать-плацента плод» / Т.Л. Боташева, И.Г. Пелипенко, Е.Ю. Лебеденко, А.В. Хлопонина, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова // Материалы международной конференции. Психофизиология и психонейроэндокринология. Ставрополь. 23-26 мая / Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, Вып.1. – С. 35. (0,12 п.л., личный вклад 50%).

Список сокращений.

ФСМПП – функциональная система «мать-плацента-плод»

СЭФР – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

ИЛ – интерлейкины

АД – артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧДД – частота дыхательных движений

ЭЭГ – электроэнцефалография

ИФА – иммуноферментный анализ

СД2 – сахарный диабет второго типа

МППК – маточно-плацентарно-плодовый комплекс

БПЖП – беременные плодами женского пола

БМПП – беременные плодами мужского пола

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

ПМП – плод мужского пола

ПЖП – плод женского пола

Хлопонина Анна Валерьевна

**Хронофизиологические закономерности влияния половой
дифференциации плода на функциональные процессы 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

Подписано в печать 04.06.2019 г.
Печать цифровая. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».
Формат 60x84/16. Объем 1.0 уч.-изд.-л.
Заказ № 4516. Тираж 100 экз.
Отпечатано в КМЦ «КОПИЦЕНТР»
344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 19, тел. 250-11-25
