

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Саргсян Оксана Джемсиовна

**ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВОГО
БАЛАНСА У ЖЕНЩИН В ДИНАМИКЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И
ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА
ПЛОДА**

03.03.01 – физиология

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители: д.м.н., профессор Т.Л. Боташева

д.м.н. Н.В. Ермолова

Ростов-на-Дону
2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	14
<i>1.1. Плацентарная дисфункция. Механизмы формирования, современные подходы к диагностике и коррекции.....</i>	14
<i>1.2. Пол плода как значимый фактор в регуляции функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод».....</i>	19
<i>1.3. Система ангиогенных факторов в обеспечении оптимального уровня трансплацентарного обмена.....</i>	28
<i>1.4. Цитокины: современные представления, значение для акушерства.....</i>	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
<i>2.1. Организация исследования.....</i>	38
<i>2.2. Общая характеристика обследованных беременных.....</i>	38
<i>2.3. Клиническая характеристика обследованных беременных.....</i>	40
<i>2.3.1. Возраст.....</i>	40
<i>2.3.2. Менструальная функция.....</i>	41
<i>2.3.3. Перенесенные заболевания.....</i>	45
<i>2.3.4. Гинекологические заболевания.....</i>	46
<i>2.3.5. Экстрагенитальные заболевания.....</i>	47
<i>2.4. Общая характеристика методов исследования.....</i>	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
<i>3.1. Особенности системы ангиогенных факторов и цитокинов во II-III триместрах физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода.....</i>	56
<i>3.1.1. Влияние пола плода на ангиогенные факторы при физиологической и осложненной беременности.....</i>	57
<i>3.1.2. Влияние пола плода на уровень цитокинов при физиологической и осложненной беременности.....</i>	60
<i>3.1.3. Интегративные процессы в системе ангиогенных факторов и цитокинов у женщин в зависимости от пола плода при физиологической и осложненной беременности.....</i>	64

3.2. Адаптационные особенности материнского организма при физиологической и осложненной беременности с учетом полового диморфизма.....	68
3.2.1. Вегетативное обеспечение функций у пациенток с физиологической и осложненной беременностью в зависимости от пола плода.....	69
3.2.2. Особенности адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы женщины в зависимости от пола плода и характера течения беременности.....	72
3.2.3. Особенности гормонального статуса при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода.....	74
3.3. Особенности гемодинамических процессов в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода с учетом системы ангиогенных факторов.....	80
3.3.1. Особенности кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в зависимости от пола плода.....	81
3.4. Особенности кардиореспираторной системы плода в зависимости от полового диморфизма при физиологической и осложненной беременности.....	83
3.4.1. Основные выявленные паттерны кардиотокографии в зависимости от пола плода на различных этапах физиологической и осложненной беременности.....	84
3.4.2. Особенности биофизического профиля плода в зависимости от полового диморфизма.....	89
3.5. Особенности течения беременностей, исходов родов и состояния новорожденных в зависимости от пола плода.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	152

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	Адренкортикотропный гормон
БР	Базальный ритм
ДАП	Двигательная активность плода
ДДП	Дыхательные движения плода
ЗРП	Задержка развития плода
ИЛ-10	Интерлейкин-10
ИЛ-12	Интерлейкин-12
ИЛ-1β	Интерлейкин-1 β
ИЛ-6	Интерлейкин-6
КСК	Кривые скоростей кровотока
КТГ	Кардиотокограмма
ПД	Плацентарная дисфункция
СМА	Среднемозговая артерия
СЭФР-А	Сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ТП	Тонус плода
ФНО-α	Фактор некроза опухоли- α
ФРП	Фактор роста плаценты
ФСМПП	Функциональная система «мать-плацента-плод»
ЭТ-1	Эндотелин-1
ЭФР	Эндотелиальный фактор роста
Pi	Пульсационный индекс
VS/VD	Систоладиастолическое отношение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

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

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

Немаловажное значение для физиологического течения беременности имеет еще одна группа полипептидных медиаторов – цитокинов, среди которых выделяют про- и противовоспалительные регуляторы клеточного и гуморального иммунитета. Цитокины активно участвуют в формировании иммунного ответа матери и осуществляют связь между основными системами организма (нервной, иммунной, эндокринной).

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

Цель и задачи исследования

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Научная новизна

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

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

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

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Полученные результаты углубляют представления о механизмах формирования сосудистой системы маточно-плацентарного комплекса, создают

научную основу для разработки дифференцированного подхода к прогнозированию акушерских осложнений с учетом фактора «пол плода».

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

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

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

Внедрение результатов исследования

Исследование выполнено в рамках приоритетных направлений фундаментальных исследований, утвержденных Президиумом РАН от 1 июля 2003 г. № 233 «Проблемы экологии, популяционной биологии и адаптации организмов к среде обитания»; приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в РФ и перечня критических технологий РФ, утвержденных Президентом РФ Д. Медведевым 7 июля 2011 года № 899 «Науки о жизни» и «Биомедицинские и ветеринарные технологии».

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» по нескольким областям исследований: 2. Анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических

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

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

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI Веке» (Москва, 2011); XIII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Ростов-на-Дону 2012); первом национальном форуме «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации» (Ростов-на-Дону, октябрь 2013); заседании ростовского отделения физиологического общества им. И.П. Павлова (Ростов-на-

Дону, 2013); конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь» (Москва, 2013); Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Украина, Судак, 2013); XXII Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Волгоград, 2013); научно-практической конференции «Современные аспекты репродуктивной медицины», ФГБУ «РНИИАП» Минздрава; научной конференции во Флоренции, 2014 год.

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

Публикации

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

Объем и структура диссертации

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Плацентарная дисфункция. Механизмы формирования, современные подходы к диагностике и коррекции

Охрана плода в антенатальном периоде развития на данном этапе репродуктивной физиологии - одно из важных направлений работы здравоохранения. Обнаружению новых прогностически значимых параметров диагностики состояния плода уделяется большое внимание, так как антенатальный период включает в себя органогенез и функциональное формирование систем плода, которое определяет развитие человека на протяжении всей жизни (Баранов В.С., 2009; Кулаков В.И., 2004; Орлов В.И., 2007; Baschat A.A., 2004).

На протяжении последних лет многие ученые отмечают снижение показателей популяционного здоровья, данный факт связывают с нарушениями, возникшими во внутриутробном периоде развития (Володин Н.Н., 2004; Буштырева И.О., 2005). Одновременно у первобеременных женщин регистрируется прирост процента самоабортов и неразвивающихся беременностей в первом триместре (Савельева Г.М., Караганова Е.Я., Курцер М.А., 2006; Серов В.Н. и соавт., 2011; Nakatsuka M. et al., 2003). При этом признаки плацентарной дисфункции обнаруживаются чуть ли не у половины всех беременных (Пересада О.А., 2009). Кроме того следует отметить, что несмотря на нередкие случаи гипердиагностики, количество беременных с различными формами осложнений гестации остается высоким (Малевич Ю.К., 2007; Макаров О.В., 2007, 2010).

Плацентарная дисфункция (ПД) и задержка развития плода (ЗРП) составляют от 35 до 40% в структуре неонатальной заболеваемости и смертности, а в сочетании с другими патологиями достигают 69%. Из этого можно сделать заключение, что решению вопросов, связанных со своевременной диагностикой и

лечением ПД, по прежнему необходимо уделять большое внимание в акушерской практике (Кулаков В.И. и соавт., 2004).

По сведениям А.Н. Стрижакова с соавторами (2005), частота возникновения плацентарной дисфункции практически одинакова при акушерской и экстрагенитальной патологии беременных, и составляет от 22,4% до 30,6%. При угрозе прерывания беременности плацентарная дисфункция отмечается у 84%, при сахарном диабете – у 55%, при миоме матки – у 46%, при артериальной гипертензии – у 45%, при изосерологической несовместимости крови матери и плода и анемии - до 32,2%, при развитии преэклампсии или эклампсии – у 30,3%, при нарушениях жирового обмена – у 24% женщин. Плацентарная дисфункция обеспечивает стабильно высокий показатель перинатальной смертности, который достигает 40%, а в структуре перинатальной заболеваемости - 738-802‰. При плацентарной дисфункции частота ЗРП в популяции составляет от 10 до 23% даже у доношенных новорожденных.

ПД является одной из причин, приводящих к задержке развития плода, гипоксии, внутриутробной гипотрофии и как следствие – возможной внутриутробной гибели плода. Принципиально важный вопрос - отношение к плацентарной дисфункции как к самостоятельному клиническому синдрому или симптомокомплексу, который может диагностироваться наряду с угрозой прерывания беременности, синдромом задержки роста плода и хронической внутриутробной гипоксией (Сидорова И.С., 2006; Медведев М.В., 2009).

В акушерской практике ПД подразделяют на первичную и вторичную. Первичная плацентарная дисфункции характеризуется наличием структурных изменений в расположении, прикреплении и строении плаценты, созревании хориона. Вторичная ПД возникает во втором и третьем триместрах гестации при уже сформированной плаценте на фоне осложненного течения беременности. Она зависит от степени воспалительных и инволюционно – дистрофических изменений, возникших в плаценте (Кулаков В.И., 2006). Так же первичную и вторичную ПД необходимо классифицировать по течению: острое или

хроническое. Нарушения маточной и плацентарной гемодинамики играют важную роль в развитии острой плацентарной дисфункции. Одной из причин ее возникновения являются обширные инфаркты и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, при этом может наступить прерывание беременности и гибель плода. Причинами возникновения хронической ПД могут быть несостоятельность компенсаторно-приспособительных процессов, а так же нарушения гемодинамики в сочетании с дистрофическими процессами в тканях плаценты (Стрижаков А.Н., 2004; ChaouiR., 2005).

В зависимости от характера нарушений обменных процессов выделяют две ведущие формы плацентарной дисфункции. Первая - трофическая недостаточность (происходит нарушение всасывания и усвоения питательных веществ и производство собственных метаболитов организма плода). Вторая форма - дыхательная недостаточность (заключается в патологическом изменении транспортных механизмов углекислоты и кислорода в маточно-плацентарном комплексе). Многочисленные результаты исследований, посвященных изучению системных изменений при ПД, приводят к выводу, что снижение перфузии органов и гиповолемия являются наиболее важными патофизиологическими механизмами формирования ПД в организме женщины. В данном каскаде реакций происходит повышение чувствительности элементов сосудистого русла к циркулирующим прессорным веществам, вследствие чего активируются коагуляционные механизмы, приводящие к понижению перфузии в межворсинчатом пространстве (Сидельникова В.М., 2005, 2011; Ушаков И.Б., 2004; UchikovaЕ.Н., 2005).

В современном акушерстве ПД подразделяют на абсолютную и относительную. Повреждение одного из механизмов физиологической адаптации организма матери к гестационному процессу приводит к развитию «дезадаптационной болезни», которая в свою очередь может стать причиной возникновения гипертензивных нарушений, формирования острой или хронической формы плацентарной дисфункции, ЗРП различной степени. При

сохранении компенсаторных возможностей плаценты, ПД не нуждается в лечении. При компенсированном течении ПД беременность может завершиться родами в срок, здоровым и жизнеспособным ребенком, однако возможно формирование задержки внутриутробного развития плода. В частности при осложнении акушерской ситуации эта форма ПД может служить причиной развития гипоксии плода (Кулаков В.И., 2004; Сидорова И.С., 2006, 2007).

Гипоксия плода не является самостоятельным заболеванием. В ее основе лежат различные патологические процессы в организме плода, беременной и в плаценте. По своему течению гипоксия подразделяется на острую (внезапно развившуюся) и хроническую (формирующуюся в течение длительного периода). Острая гипоксия плода часто возникает в процессе родов, реже - во время гестации. Развитие хронической гипоксии происходит во время беременности.

Развитию гипоксии способствуют многочисленные факторы. Во-первых, это заболевания матери (сердечно-сосудистые, анемия, легочные, интоксикации и др.), во-вторых, в результате нарушения плодово-плацентарной гемодинамики (гестоз, перенашивание, патология пуповины и плаценты, аномалии родовой деятельности). Из патофизиологических механизмов развития гипоксии можно выделить следующие: снижение обменных процессов в плаценте, нарушение оксигенации миометрия, недостаточность сердечно-сосудистой системы, снижение концентрации гемоглобина в кровотоке беременной, общие нарушения гемодинамики.

Основными методами диагностики разных форм ПД являются: ультразвуковое и доплерометрическое исследование, кардиотокография (КТГ), гормональный и биохимический, а так же другие способы (Савельева Г.М., 2006). Оценка плодовой гемодинамики и маточно-плацентарного кровотока в последние десятилетия используются наиболее часто при диагностике различных форм плацентарной недостаточности. Выбор данных методов исследования для диагностики ПД можно объяснить патогенезом рассматриваемой проблемы, ведь основной причиной развития данной патологии являются нарушения

гемодинамики в маточно-плацентарно-плодовом комплексе (Медведев М.В., 2003; Стрижаков А.Н., 2009; Arbeille P., 2005). Именно эти механизмы обеспечивают достаточный уровень трансплацентарного обмена и созданию оптимальных условий для физиологического формирования органов и систем плода (Медведев М.В., 2008; Szymanski W., 2005).

В патогенезе ПД большую роль играют центрo-периферические взаимоотношения. Репродуктивная функция человека с системных позиций является многоуровневой саморегулирующейся системой, организованной по принципам прямой и обратной связей, находящейся в состоянии динамического равновесия и взаимодействия с другими системами организма и окружающей средой. При реализации дезадаптации по механизму ПД, качественные и количественные патофизиологические изменения происходят на всех уровнях и различных звеньях репродуктивной системы - от регулирующих лимбико-ретикулярной и гипоталамо-гипофизарной структур до морфофункциональных изменений в клетках децидуальной оболочки и плодного яйца. Между тем, на любом этапе беременности у каждой конкретной женщины с ПД может быть индивидуальное сочетание различных по степени выраженности патогенетических проявлений и, как следствие, уникальный механизм патогенеза, клинически реализующийся в ПД, задержке развития плода, угрозе прерывания беременности.

В отечественных и зарубежных публикациях активно обсуждается значение, механизмы действия и пути коррекции неблагоприятных нейро-вегетативных и психогенных взаимоотношений, которые в свою очередь нарушают формирование доминанты беременности и нормальное функционирование лимбико-ретикулярной и гипоталамо-гипофизарных структур (Демидова Е.М., 2005). Исследования последних лет показали, что основными центрами регуляции индивидуума, «как сложной динамической системы, находящейся в состоянии неустойчивого равновесия и реагирующей на все изменения как в окружающей среде, так и внутри самой системы» являются

кортикальные и субкортикальные структуры головного мозга, в первую очередь, лимбико-ретикулярные структуры и гипоталамус (Сидельникова В.М., Сухих Г.М., 2010).

Э.К. Айламазян (2005), В.А. Линде, Н.А. Татарова (2006) считают, что воздействие психогенного стресса на организм женщины при беременности и нарушения деятельности высших нервных центров саморегуляции являются серьезной медицинской проблемой. Эндогенные и экзогенные стрессовые ситуации проецируются префронтальными долями коры головного мозга в лимбическую систему, где перерабатываются в ходе нейрональных реакций. Лимбической системе подчинена и нейроэндокринная система гипоталамуса, которая, в свою очередь, регулирует адекватное функционирование гипофиза и его связи с периферическими эндокринными железами (Демидова Е.М., 2005).

Пациентки с ПД составляют группу риска по развитию хронической внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода (Серов В.С., 2008, 2011; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. 2010). В связи с этим с ранних сроков беременности целесообразно проведение комплекса мероприятий с целью функциональной оценки состояния фетоплацентарного комплекса и профилактики плацентарной дисфункции.

1.2. Пол плода как значимый фактор в регуляции функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод».

Несмотря на ряд значимых достижений современной науки и клинической медицины, наиболее важным из которых являются снижение показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, на данном этапе развития акушерства сохраняется тенденция к увеличению числа врожденных заболеваний, связанных с нарушением внутриутробного развития плода. Согласно литературным данным, одним из значимых факторов, определяющих

характер течения беременности, роста и развития плода во внутриутробном периоде является половой диморфизм (DiRenzoG.C. и соавт., 2007).

В частности, указывается, что «Y» хромосома содержит MSY ген, который является изначальной гендерной детерминантой, обнаруженной у всех млекопитающих. При этом установлено, что гены «Y» хромосомы оказывают влияние на экспрессию большого количества генов, в их числе протокадхериновый гена, отвечающий за сцепленные с полом механизмы формирования головного мозга во внутриутробном периоде и химические процессы, лежащих в основе трансмиссии нейронов.

В современном научном обществе остается без объяснения тот факт, что среднее соотношение при рождении плодов мужского и женского пола составляет 1,03:1. Новорождённые тихоокеанского и азиатского регионов имеют максимальное соотношение при рождении плодов мужского и женского пола 1,06:1. Для жителей латиноамериканских стран это отношение составляет 1,04:1 (VattenL.G., SkjaervenR., 2004). По данным европейских исследований, соотношение мальчиков и девочек составляет 1,05:1 (MaconochieN., RomanE.Etal., 2004). Китайскими исследователями установлено, что соотношение в пользу рождённых мальчиков в 1994 году составило 105,2:100 (Xu H., 2003).

Максимальное соотношение плодов мужского пола относительно плодов женского пола регистрируется в 16-19 недель гестации (247:100). К 20 неделям этот показатель уменьшается до 130:100, после чего до 36 недель остается неизменным и уменьшается только к началу родов.

Преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек чаще регистрируются у беременных с плодами мужского пола. Такая тенденция может быть связана с более высокими показателями веса плода мужского пола при одинаковом сроке гестации, по сравнению с женскими плодами. Поданным E. Sheiner, A. Levy, M. Katz et all. (2004) такая патология как гестационный сахарный диабет, фетальная макросомия, патология первого и второго периода родов, выпадение петель пуповины, обвитие пуповиной, истинные узлы пуповины чаще

регистрируются у беременных с плодами мужского пола. Так же установлено, что родоразрешение путем операции кесарева сечения чаще отмечается у беременных мальчиками чем девочками (23,1% и 21,2% соответственно) (Sheiner E. и соавт., 2004; Di Renzo G.C. и соавт., 2007). Такая же тенденция сохраняется на фоне отслойки плаценты, при которой мертворождаемость встречается чаще у мальчиков. Вместе с тем, по данным шведского национального регистра рождаемости, частота антенатальной гибели плода у плодов мужского и женского пола существенно не отличается (3,8 на 1000 и 3,9 на 1000 родившихся живыми и мертвыми соответственно). Однако при этом показатель младенческой смертности у детей мужского пола за последние годы возрос на 50%. I. Ingemarsson и соавт. (2004) установили, что показатель перинатальной смертности у мальчиков составляет 3,44, а у девочек - 2,18 на 1000 родившихся живыми и мертвыми.

В настоящее время пол плода признан одним из статистически значимых среди показателей перинатальной смертности. Так по S.Sami и S.N.Baloch (2004), мертворождение плодами мужского пола составляет 62,4% антенатально и 89,1% интранатально.

Общеизвестным является тот факт, что мужского пола плода обуславливает предрасположенность к преждевременному разрыву плодных оболочек, вызванного наличием инфекционного фактора. В то время как для беременных с плодами женского пола более характерны преждевременные роды, которые сопровождаются артериальной гипертензией (Zeitlin J., Ancel P.Y., Laroque V., Kaminski M., 2004). По мнению ряда авторов, мужской пол плода чаще регистрируется при перенашивании беременности. M.YH. Divon., A. Ferber, H. Nisell, M.Westgren (2002) установили, что к 43 неделе беременности плодов мужского пола в 3,2 раза больше, чем женского. Средний гестационный возраст на момент рождения больше у мальчиков (280,5 дней) по сравнению с девочками (279,7 дней) (Divon M.Y. и соавт., 2002). Это связано с тем, что дефицит плацентарной стероидной сульфатазы, сцепленный с «X» хромосомой,

обеспечивает каскад сложных реакций, инициирующих начало родового акта. Тенденцию к перенашиванию беременности у плодов мужского пола можно объяснить недостатком этого фермента, приводящим к снижению уровня синтеза эстрогенов во время гестации, что приводит к ее пролонгации.

Также С.М. Salafia (1998) было установлено, что хроническая плацентарная дисфункция возникает у беременных с плодами мужского пола чаще, чем женского. Причиной могут быть нарушения процессов инвазии трофобласта из-за иммунного ответа организма матери. При изучении факторов риска формирования гипоплазии легочной ткани у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек до 28 недели гестации, Р. Vergani и соавт. (2005) установили, что 75% плодов с развившейся легочной гипоплазией, были мужского пола.

При изучении степени влияния пола плода, задержка развития плода и гестационного возраста на бронхопульмональную дисплазию, перинатальную смертность и интравентрикулярные кровоизлияния, было определено, что срок гестации влияет на все три параметра. Влияние ЗРП в большей степени было доказано на показатель перинатальной смертности, мужской пол статистически значимо коррелировал с бронхопульмональной дисплазией (Chen S.J., Vohr B.R., Oh V.,1993).

Задержка развития плода на фоне беременности, осложнённой поздним гестозом, встречается в 2,9 раза чаще у плодов женского пола, чем мужского. Однако в своих исследованиях А. Spinillo, Е. Capuzzo, S. Nicola (1994) показали, что пол плода не оказывает влияния на перинатальную смертность при задержке внутриутробного развития плода. J.N. Quinones, D.M Stamilia и К.М Coassola, et al (1995) при исследовании 3455 случаев церебрального паралича у новорождённых установили, что несоответствие внутриутробного размера гестационному возрасту чаще встречалось у плодов мужского пола.

По данным М. Merelo-Montis и Н. Jick (2000) гестоз первой половины беременности чаще регистрировался у матерей с плодами женского пола. При

исследовании беременности, осложненной предлежанием плаценты, плодов мужского пола было значительно больше, чем женского (Demissie K. et al. 1999). Значительно чаще рождались мальчики у беременных с преэклампсией, имеющих низкие показатели гемоглобина в III триместре беременности (Naeye R.L., Demers L.M., 1987). У беременных с сахарным диабетом I типа перинатальная заболеваемость и смертность мальчиков была значительно выше и требовалось проведение интенсивной терапии (Bracero L.A., Cassidy S., Byrne D.W., 1996).

На сегодняшний день имеется достаточное число научно-исследовательских работ, проведенных в «Ростовском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии», которые выявили различия в продукции цитокинов, циркулирующих в периферической крови матери в зависимости от пола новорожденных. Так В.В. Авруцкая (2008) и Т.Л. Боташева (2010) установили, что концентрация определенных цитокинов (интерлейкинов и факторов роста) у женщин статистически значимо коррелирует с полом плода.

Ряд авторов в своих исследованиях проводили изучение влияния пола плода на процессы гестации при многоплодной беременности. N. Melamed, Y. Yogev и M. Glezerman (2009) провели анализ течения и исходов 2705 беременностей у женщин с дихориальными двойнями. Преждевременные роды регистрировались чаще (9,2%) в случаях, когда оба плода имели мужской пол, несколько реже, преждевременные роды наступали при разнополой двойне (7,5%). При многоплодной беременности плодами женского пола отмечался самый низкий в выборке риск преждевременных родов (5,5%). По результатам ретроспективного анализа 2491 историй беременности и родов В. Luke, M. Hediger, S.J. Min (2005) установили, что мужской пол плода при многоплодной беременности является самостоятельным фактором риска возникновения акушерских осложнений. Дело в том, что при разнополых двойнях длительность гестации и темпы внутриутробного роста были выше у обоих плодов, по сравнению с однополыми двойнями, где были плоды только мужского пола.

Проведенный анализ влияния пренатального стрессового воздействия на беременных самок крыс позволил установить, что при полной иммобилизации в течение 60 минут у беременной крысы происходила супрессия компенсаторных реакций у плодов мужского пола. Это проявлялось в снижении концентрации кортизола плазмы крови и высвобождения норадреналина (А. Г. Резников и соавт. 2004). При этом, у крыс, вынашивающих плоды женского пола, подобные реакции не наблюдались. В научных трудах F. Laplante, W.G. Brake, S.L. Chehab, R.M. Sullivan (2011) было изучено влияние гипоксии на беременных крысах. Проведенные исследования выявили, что последствия перинатальной гипоксии, проявлявшиеся в отдаленном периоде, такие как снижение сенсомоторной фильтрации (нарушение процессов преимпульсного ингибирования), чаще регистрировались у плодов мужского пола.

Влияние пола плода было так же доказано при анализе степени тяжести поведенческих нарушений, возникших по причине акушерские осложнения и дисрегуляция системы моноаминов в головном мозге. Научные работы и эксперименты по данной тематике выполнялись большей частью на животных. Максимальные количественные значения эpineфрина сыворотки крови при рождении отмечались у крыс, рождённых оперативным родоразрешением. По данным исследований EL-Khodor B.F., Voksa P. (2003) уровень неврологических осложнений статистически значимо коррелирует с мужским полом плода у млекопитающих.

При этом у девочек обнаружено более высокое содержание катехоламинов после перенесённой асфиксии, что в свою очередь объясняет наиболее благоприятные исходы после перенесённой внутриутробной гипоксии (Greenough A., Lagercrantz H., Pool J., Dahlin I., 1987). Наиболее характерная реакция плодов женского пола на родовой стресс – развитие тахикардии (149-200 ударов в минуту), плоды мужского пола, наоборот, реагировали появлением брадикардии (51-119 ударов в минуту) (Dawes N.W. et al. 1999). Результатами данного исследования можно объяснить более низкий процент числа операций кесарево

сечение у женщин, вынашивающих девочек, так как наибольшее внимание и опасение у акушеров-гинекологов вызывают плоды с брадикардией. Согласно данным национального исследования, которое было проведено в Швеции (1999-2000) достоверно установлено, что количество операций кесарево сечение у беременных, вынашивающих мальчиков выше (9,1%), чем у альтернативного пола плода (7,2%). Аналогичные результаты были получены после проведения анализа оперативного родоразрешения в сроке с 23 по 32 недели беременности (24% для мальчиков и 21,2% для девочек).

Согласно исследованиям Ingemarsson I. и соавт. (1997) ацидемия ($\text{pH} < 7$) встречалась у 61 новорожденного, из них 38 (63,9%) были мужского пола, что статистически значимо выше количества девочек (35,8%).

В настоящее время проведено большое количество исследований, изучающих влияние строения жировой ткани, уровень свободного лептина крови, секреции лептина, чувствительности к инсулину и глюкокортикоидам, а также обратное действие эстрогенов и андрогенов на синтез лептина на половой диморфизм. Во время беременности, отягощенной гестационным сахарным диабетом или сахарным диабетом 2 типа, у плодов женского пола чаще регистрируется большая масса тела по сравнению с мальчиками. Данный факт, скорее всего, связан с более высокой концентрацией лептина пуповинной крови у девочек (Kayemba-Kay's S., Geary M.P., Pringle J., Rodeck C.H., Kingdom J.C., Hindmarsh P.C., 2008; Jahan S., Hassan Z., Zinnat R., Biswas K.B., Habib S.H., 2009). В свою очередь мужской пол является самостоятельным фактором риска антенатальной гибели плода у беременных, страдающих сахарным диабетом (Engel P.J., Smith R., Brinsmead M.W., Bowe S.J., Clifton V.L., 2008).

Воздействие неблагоприятных и вредных факторов окружающей среды может приводить к рождению детей с врожденной патологией. Плоды мужского пола чаще подвергаются влиянию токсинов во время беременности. Согласно исследованиям В. Zarén, G. Lindmark, L. Bakketeig (2000), у плодов мужского пола, рожденных курящими женщинами, вес при рождении был ниже на 8,1% от

среднестатистической нормы, толщина кожной складки в подлопаточной области - ниже на 10,8%, тогда как у девочек эти показатели составили 4,8% и 1,7% соответственно. Бипариетальный размер и окружность головки были статистически значимо меньше у новорожденных мальчиков по сравнению с девочками. Согласно литературным данным (Ghosh R., Rankin J., Pless-M ulloli T., Glinianaia S., 2007) загрязнение воздуха по-разному осложняет течение беременности у плодов разного пола: у мальчиков повышается риск преждевременных родов, у девочек – рождение с низкой массой тела.

Пол вынашиваемого плода, возможно, запускает различные варианты течения внутриутробного периода и влияет на исходы беременности (Di Renzo G.C. et al., 2007). Однако, конкретные реакции, опосредующие эти влияния, на сегодняшний день изучены недостаточно.

Системный анализ, проведенных на сегодняшний день исследований (Clur S. A.V., K. Rengerink Oude, Mol B. W., Ottenkamp J., Bilardo C. M., 2011; Баринова В.В., 2012), позволил выявить некоторые закономерности в работе сердечно-сосудистой системы в зависимости от пола плода. У плодов женского пола была зарегистрирована более выраженное расслабление и повышенная постнагрузка правого желудочка. При оценке доплерометрических параметров работы сердечно-сосудистой системы во втором триместре беременности, было обнаружено, что пик скорости во время желудочковой систолы и пульсационный индекс вен были статистически значимо ниже у мальчиков по сравнению с девочками (Prefumo F., Venturini P.L., De Biasio P., 2003; Баринова В.В., 2012). Согласно исследованиям Т.Л. Боташевой (2006), К.А. Быстрой (2006) на выраженность асимметрии кровотока ренальных артерий плода влияет течение беременности и пол плода. Обнаружено, что при физиологическом течении гестации асимметрия ренального кровотока максимально выражена у плодов мужского пола, в то время как при плацентарной дисфункции (ПД) у плодов женского пола. Установлено, что стойкая дилатация ренальных артерий у всех плодов в конце второго триместра гестации является прогностически

неблагоприятным признаком и сопровождается повышением риска патологической централизации кровотока в конце беременности, а также ухудшением характеристик биофизического профиля плода.

Острая и хроническая плацентарная дисфункция способна вызвать существенное поражение миокарда с дальнейшим развитием некроза и инфаркта (Прахов А. В., 2008). Белок тропонин Т, глобулярная фракция, - специфический маркер разрушения сердечной мышцы, который участвует в реакциях сокращения и расслабления кардиомиоцитов (Добронравов А. В., 2003). R.M. Nomura, C. Ortigosa, L.R. Fiorelli A.W. Liao, M. Zugaib (2011) исследовали уровень сердечной фракции тропонина Т пуповинной крови сразу после рождения. У плодов от беременных с плацентарной недостаточностью уровень тропонина Т был значительно выше у мальчиков, чем у девочек. Из результатов данного исследования можно сделать вывод, что у плодов мужского пола риск развития ишемических повреждений миокарда выше, чем у девочек.

Согласно результатам исследования J. Bernardes и соавт. (2009), в процессе родов у плодов женского пола регистрируется более высокая частота сердечных сокращений, чем у плодов мужского пола, это связано с большей активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы. Такая же тенденция ЧСС у плодов женского пола сохраняется и в условиях ацидемии. Выше перечисленные данные свидетельствуют о влиянии полового диморфизма на специфику реакций адаптации на стресс и дистресс. Однако по данным McKenna с соавт. (2006) статистически значимых различий в ЧСС у плодов разного пола в первом триместре беременности не обнаружено. Авторы зарегистрировали монотонность сердечного ритма у плодов женского и мужского пола, это можно объяснить реакцией сердечного автоматизма и недостаточной зрелостью симпатопарасимпатических механизмов, влияющих на миокард плода (Аршавский И.А., 1960).

1.3. Система ангиогенных факторов в обеспечении оптимального уровня трансплацентрного обмена.

Система сосудисто-эндотелиальных факторов роста (СЭФР-А, фактор роста плаценты, эндотелина-1, ФНО- α), обуславливающих рост сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса, оказывает влияние на процессы развития и функционирования сосудистого русла маточно-плацентарно-плодового комплекса. Установлено, что рост и развитие сосудистой сети, в значительной степени, зависит от напряжения кислорода (pO_2) в межворсинчатом пространстве. Согласно исследованиям, выполненным при прерывании беременности, выявлено, что в сроке 7-8 недель гестации pO_2 в межворсинчатом пространстве составляет менее 20 мм.рт.ст., в 12 недель pO_2 повышается до 50 мм.рт.ст., а в 16 недель – достигает 60 мм.рт.ст. к моменту родов происходит постепенное снижение данного показателя до 45 мм.рт.ст. (Jauniaux E. et al., 2000, 2001; Charnock-Jones D.S. et al., 2000).

В научных трудах K.R. Hauser et al. (2004) доказал важную роль условий гипоксии в раннем развитии плаценты и эмбриона. I. Caniggia et al. (2000), не опровергая данных других ученых о кровотоке в межворсинчатом пространстве к концу первого триместра беременности, установил, что трофобласт до этого момента активно блокирует кровоток в концевых ветвях спиральных артерий при помощи скопления клеток (plugging the lumina of the decidual vessels).

Вышеупомянутые авторы в своих исследованиях проводили культивирование трофобласта *in vitro* и обнаружили, что он пролиферирует исключительно в условиях гипоксии. Данный эксперимент воспроизводит условия формирования и прогрессирования беременности раннего срока в полости матки и поверхностном слое децидуальной оболочки. Вышеупомянутые авторы частично объяснили, почему масса плаценты увеличивается быстрее массы эмбриона. Этот феномен обусловлен парадоксальным эффектом кислорода,

который контролирует баланс пролиферативных реакций и процессов дифференцировки тканей.

Исследования последних лет показали, что условия гипоксии поддерживают митоз и стимулируют цитотрофобласт, а не другие клетки. Именно этот факт объясняет механизм формирования различий размеров между плацентой и эмбрионом (Paria V.C. et al., 2001). Согласно данным J.C. Kingdom et al. (1999), структура плаценты окончательно сформируется в период максимального роста плода с 20 недели беременности и до конца гестации.

I. Canniggia et al. (2000) в экспериментах по культивированию ворсин хориона в сроке пятинедельной гестации в условиях гипоксии продемонстрировали, что именно условия с пониженным содержанием кислорода запускают триггерный механизм, который, в свою очередь, инициирует синтез фибронектина, пролиферацию трофобласта, экспрессию интегрина и другие реакции. Исследования последних лет показали, что эффективная работа этих механизмов возможна при участии фактора, активируемого гипоксией (HIF-1) – основного биорегулятора гомеостаза кислорода. Активное участие во всех процессах совместно с этим фактором принимает трансформирующий фактор роста (TGF- β), так как ингибирует дифференцировку вневорсинчатого пространства. После 9 недель беременности экспрессия этих молекул, которая была интенсивной на ранних сроках, снижается в связи с возрастанием уровня кислорода в плаценте, и все выше озвученные реакции становятся менее интенсивными. Авторами установлено, что реакции на ранних сроках гестации имеют связь с TGF- β при участии HIF-1. A. Hennessy et al., 2002 пришел к выводу, что на 10-11 неделе беременности плацента формируется при пониженном содержании кислорода.

На сегодняшний день представление о механизмах, участвующих в формировании сосудистого русла во время физиологического процесса гестации неполное. Между тем ряд авторов отмечает, что плацента самостоятельно синтезирует определенные вещества, которые участвуют в ангиогенезе. На

данный момент выявлено 20 факторов, которые оказывают стимулирующее влияние на рост сосудистого русла и 30 ингибирующих факторов (Зинчук В.В. и соавт., 2002; Alessi P. et al., 2004). Так, ключевая роль в имплантации, росте и дифференцировке плаценты при физиологической гестации, согласно исследованиям G.E. Hofmann et al., 1990, 1991 принадлежит эпидермальному фактору роста (ЭФР). Он является активатором пролиферации клеток эпидермальной и мезенхимальной природы у эмбриона. Данный фактор роста также обнаружен в клетках стромы эндометрия. Между тем, ЭФР локализован во многих тканях организма, так же в молочной железе. M. Fenton (2003) доказал весомую роль ЭФР в процессе канцерогенеза.

На сегодняшний день одними из важных регуляторов ангиогенеза в системе мать-плацента-плод являются сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР-А) и фактор роста плаценты (ФРП), которые являются двумя родственными факторами и обладают стимулирующим действием на ангио - и митогенез (Ahmed A. et al., 2000; Ferrara N., 2000; Shijubo N. et al., 2000).

СЭФР является активным митогеном для микро - и макроvasкулярных клеток кровеносных и лимфоидных сосудов. Однако он не влияет на другие ткани и эффективно работает в синергизме с основным фактором роста фибробластов-2. Также СЭФР – это главный регулятор васкулогенеза в постнатальном периоде и активно участвует в ангиогенезе сосудов, идентичных эмбриональным (Spense G.M. et al., 2002). Известно, что продукция СЭФР при беременности реализуется по средствам следующих составляющих фетоплацентарного комплекса: фетальными и материнскими макрофагами, железистым эпителием, а также цитотрофобластом (Shore V.H. et al., 1997). При прогрессировании беременности, по данным D. Ghosh et al. (2000), увеличивается синтез СЭФР преимущественно в клетках железистого эпителия и стромальных клетках.

Большой интерес ученые проявляют к плацентарному фактору роста (PLGF). Он синтезируется в плаценте, легких и щитовидной железой (Ziche M. et

al., 1994). V.H. Shore et al. (1997), D.E. Clark et al. (1998) определили, что PLGF синтезируется большей частью в плаценте, а именно трофобластами.

По своему строению плацентарный фактор роста близок к СЭФР и, в свою очередь, индуцирует пролиферацию, миграцию и активацию эндотелиальных клеток, связываясь со специфическим рецептором, известным как FLT-1 (M.Clauss, 2000).

По имеющимся данным плацентарный фактор роста обнаружен в амниотической жидкости и пуповинной крови. Это позволило прийти к выводу, что они являются сырьем для синтеза плацентарного фактора роста (Torru D.S. et al., 2003; Seubert D.E. et al., 2000). Концентрация плацентарного фактора роста при физиологической гестации повышается по мере прогрессирования беременности: к концу II триместра увеличивается примерно в четыре раза по сравнению с I триместром. Этот факт отражает механизмы увеличения массы плаценты и соответственно, повышение объема циркулирующей крови в плаценте.

D.E. Seubert (2000), Y. N. Su (2001), S.C.Tidwell (2001), G.E. Lash (2002) в своих исследованиях показали достоверное снижение плацентарного фактора роста при преэклампсии и гипоксии. Однако, другие авторы отмечают усиление экспрессии плацентарного фактора роста при гипоксии в межворсинчатом пространстве у беременных с ЗРП (Hecht J.L. et al., 2005, 2006).

S.L. Staszewski-Chaves et al. (2005) установили существование еще одного фактора, стимулирующего процессы апоптоза на ранних стадиях гестации - фактор некроза опухоли (ФНО- α). В последние годы появились сообщения о его роли в регуляции инвазии клеток трофобласта (Demir R. et al., 2007). Установлено, что в ранние сроки беременности ФНО- α совместно с ТФР- β усиливают экспрессию СЭФР, поддерживая тем самым процесс васкулогенеза (Chung L.B. et al., 2000). Также ФНО- α вызывает вазоконстрикцию сосудов плацентарной сети с последующим снижением в ней кровотока (Holcberg C. et al., 2001).

Немаловажную роль в указанных процессах отводится еще одному вазоактивному пептиду, который вызывает гипертензию и уменьшает циркуляцию крови в маточно-плацентарной сосудистой системе - эндотелину (ЕТ-1). L.J. Thaete (2004), L.J. Heffner (2006) доказали, что ЭТ-1 является потенциальным вазоконстриктором, который вырабатывается эндотелием при осложненном течении беременности (при СЗРП и гипертензии, связанной с беременностью). Между тем, механизм регулирующего действия эндотелина помимо его вазоконстрикторного эффекта основан на участии этого эндотелиального пептида в процессах клеточной адгезии, тромбоза, гипертрофии сосудистой стенки. Последнее, по мнению О.А. Гомазкова (1998) осуществляется через эндотелий сосудов, являющийся наиболее активным компонентом сосудистой стенки.

Недостаточно изучена роль вазоактивных пептидов в формировании акушерской патологии. Имеются публикации, указывающие на существенное увеличение уровня эндотелина-1 в плацентарной ткани и материнской плазме в случаях преэклампсии (Singh H.J. et al., 2001). Эндотелиальные клетки являются источником эндотелина, количество которых у взрослых достигает приблизительно $1-6 \times 10^{13}$, их вес около 1 кг, а покрываемая ими поверхность колеблется от 1 до 7 м² (Бувальцев В.И., 2001).

Эндотелины как потенциальные активаторы миометрия (Ong S. et al., 2000), вырабатываясь в плаценте, а также в децидуальной оболочке и в мышце беременной матки, стимулируют выработку простагландинов эндотелиальными клетками. В III триместре беременности, благодаря воздействию интерлейкина-1, усиливается экспрессия эндотелина в этих тканях (Bowen J.M. et al., 2002).

1.4. Цитокины: современные представления, значение для акушерства

Цитокины - это группа полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия. Они участвуют, главным образом, в формировании и регуляции

защитных процессов в организме при проникновении патогенных агентов и нарушении целостности тканей, а также обеспечивают регуляцию ряда нормальных физиологических функций.

Цитокины могут быть выделены в отдельную самостоятельную систему регуляции, наряду с нервной и эндокринной системами обеспечения гомеостаза. При этом все три системы тесно взаимосвязаны и взаимозависимы. За последние два десятилетия клонированы гены большинства цитокинов и получены рекомбинантные аналоги, полностью повторяющие биологические свойства природных молекул.

История изучения цитокинов началась в 40-е годы XX века. В то время изучение цитокинов проходило по принципу обнаружения какого-либо одного биологического эффекта, служившего отправной точкой для названия соответствующего медиатора. Интерлейкин-1 вначале назывался эндогенным пирогенном.

Следующий этап изучения цитокинов, относящийся к 60-70 годам, связан с очисткой природных молекул и всесторонней характеристикой их биологического действия. В 1979 году для их обозначения и систематизации был предложен термин «интерлейкины», то есть медиаторы, осуществляющие связь между лейкоцитами. Однако очень скоро выяснилось, что биологические эффекты цитокинов распространяются далеко за пределы иммунной системы, и поэтому более приемлемым стал ранее предложенный термин «цитокины» (Cohn H.E., Sacks E.J., Neumann M.A., Rudolph A.M., 1974), сохранившийся и по сей день.

Цитокины работают по принципу сети. Они могут действовать согласовано. Многие функции приписываемые первоначально одному цитокину, как оказалось, обусловлены согласованным действием нескольких цитокинов (синергизм действия). Одни цитокины индуцируют синтез других цитокинов (каскад). Каскадность действия необходима для развития воспалительных и иммунных реакций. Способность одних цитокинов усиливать или ослаблять продукцию

других обуславливает важные позитивные и негативные регуляторные механизмы.

Известно также антагонистическое действие цитокинов. Например продукция ИЛ-6 в ответ на увеличение концентрации ФНО- α может быть негативным регуляторным механизмом контроля выработки этого медиатора при воспалении. Цитокиновая регуляция клеток-мишеней осуществляется с помощью аутокринного, паракринного или эндокринного механизмов. Некоторые цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) способны участвовать в реализации всех перечисленных механизмов.

На современном этапе развития науки цитокины стали изучаться в других областях (онкология, неврология, акушерство и гинекология), повсеместно внося совершенно новое понимание патогенеза заболеваний, развития критических состояний и принципов терапии. Цитокины признали одним из важнейших видов коммуникативных связей между различными типами клеток, и это послужило основанием для изучения их роли в разных патофизиологических реакциях.

Изучение влияния цитокинового каскада на течение и исход беременности в настоящее время является предметом исследования ученых-экспериментаторов и клиницистов во всем мире (Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М., 2004). На сегодняшний день можно с уверенностью говорить о том, что беременность оказывает влияние на изменение цитокинов. Различные виды патологии беременности, в том числе плацентарная дисфункция, вызывают развитие дисбаланса в цитокиновом сопровождении. Можно предположить, что максимальное индуцирующее влияние на синтез цитокинов оказывает плацента.

Плацентарная иммунорегуляция, как и любой другой вид регуляции, скорее всего, имеет несколько контуров: внешний и внутренний, которые вписаны один в другой. Стероидные и белковые гормоны, в первую очередь половые и глюкокортикоиды, можно рассматривать в качестве внешнего контура (Йена С.К., Джаффе Р.Б., 1998). Внутренним контуром регуляции, могут быть полифункциональные вещества, которые синтезируются в плаценте.

Основная роль иммуномодуляции – это выработка особого спектра цитокинов для протекания физиологической гестации. Из вышесказанного можно сделать заключение, что главной задачей иммунной системы организма матери является повышение толерантности к антигенам из фетоплацентарного комплекса. При этом функцией плаценты должно быть обеспечение определенного противовоспалительного набора цитокинов для физиологического течения процесса гестации. Например, при активации синтеза и секреции ФНО- α происходит его повышение в маточно-плацентарном комплексе и в крови, что по мнению некоторых авторов, положительно коррелирует с частотой прерывания беременности (Симбирцев А.С., 2004; Akira S. et al., 2004). С другой стороны, высокие показатели интерлейкина-10, который является противовоспалительным цитокином, характеризуют физиологическое течение беременности. Дисбаланс, при котором происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов и снижение противовоспалительных, можно считать одним из патогенетических звеньев плацентарной дисфункции (Redman C.W., et al., 2009).

Широкий спектр цитокинов участвует в реализации физиологических механизмов на протяжении всей гестации, обеспечивая прогрессирование беременности (Ширшев С.В., 2002). Они запускают такие репродуктивные реакции, как овуляцию, внедрение яйцеклетки и прикрепление плаценты, расширение цервикального канала, роды (Saji F., et al., 2000), а также могут быть причиной самопроизвольного аборта и бесплодия (Сухих Г.Т., 2010).

Постоянный контакт ворсин хориона с кровью матери позволяет цитокинам легко попадать в системный кровоток и оказывать воздействие на эндотелий сосудов матери, вызывая при гиперпродукции цитокинов повышение проницаемости и синдром генерализованной эндотелиальной дисфункции (Криворучко А.Ю., 2000).

К. Kosaka с соавторами (2002) установили, что только 2-4% ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α проходят через маточный барьер.

Уникальным провоспалительным цитокином, способным стимулировать активность многих типов лейкоцитов в ходе воспаления и иммунного ответа, является ИЛ-1 β , который опосредует множество физиологических процессов, включая иммунные ответы, провоспалительные реакции, метаболизм, гемопоэз (Кадагидзе З.Г., 2003).

Еще одним провоспалительным цитокином является ИЛ-6, который синтезируется мононуклеарными фагоцитами, фибробластами, лимфоцитами. Индукторами выработки ИЛ-6 являются ИЛ-1 β и ФНО- α .

Установлено, что ИЛ-6 относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции, и обладает большим влиянием на регуляцию иммунного ответа: стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток, усиливает антителообразование.

ИЛ-12 также относится к сильным провоспалительным цитокинам, продуцируется макрофагами, моноцитами и дендритными клетками. В присутствии ИЛ-12 незрелые Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы.

При физиологической беременности выявлено преобладание ИЛ-10, который секретируется клетками децидуальной ткани. Он подавляет секрецию интерферона- γ , продуцируется преимущественно моноцитами/макрофагами, а также Т-хелперами и В-лимфоцитами, является мощным ингибитором иммунных и воспалительных реакций (Eskdale J. et al., 1998). Есть предположение, что ИЛ-10 способствует нормальной дифференцировке трофобласта и его полноценной инвазии, а также опосредует пролонгирование физиологической беременности (Мещерякова А.В., Демидова Е.М., 2001).

Обнаружение нового цитокинового механизма регуляции поставило задачи по исследованию его взаимодействия с другими механизмами, изученными ранее: «цитокины-плацентарные пептиды», «цитокины-стероидные гормоны» и другие (Федосов А.В., Семейкин А.В., 2003). В этом разделе науки встречается мало работ. Это связано со сложным анализом по изучению воздействия одних реагентов на остальные. Однако имеющиеся сведения указывают на

существующие взаимовлияния этих контуров регуляции, при этом нарушения работы одного влечет за собой изменения в других, что в конечном счете оказывает влияние на прогрессирование беременности, рост плаценты и развитие плода (Kosaka K. et al., 2002, 2003). Существует точка зрения, что большинство заболеваний у взрослых связаны с патологическими процессами, возникающими во внутриутробном периоде, и эта гипотеза находит все больше подтверждений (Петерсон В.Д., 2004).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования

Работа выполнялась на базе ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России.

2.2. Общая характеристика обследованных беременных

Под наблюдением находилось 735 беременных, которые проходили обследование в отделении патологии беременности и консультативной поликлинике ФГБУ «РНИИАП» Министерства здравоохранения РФ, наблюдавшихся в программе «Акушерский мониторинг» за период 01.2011 г. по 06.2014 г. На основании результатов биохимического, гормонального, ультразвукового, доплерометрического и кардиотокографического исследований были сформированы две основные группы. В I основную группу вошли 390 женщин с физиологическим течением беременности (из них - 187 женщин с плодами женского пола и 203 – с плодами мужского пола). Во II (контрольную) группу были включены 345 женщин с плацентарной дисфункцией (169 женщин - с плодами женского пола, 176 - с плодами мужского пола).

Согласно юридическим аспектам проведения научных исследований у женщин репродуктивного возраста (отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», утверждено МЗ РФ от 29.12.1998г) исследования, в которых беременные женщины являются непосредственно субъектами исследования, требуют обязательного получения от них информированного согласия. Информирование согласие содержит всю доступную информацию о возможных осложнениях для здоровья женщин, возникающих вследствие проводимого исследования или медицинских процедур, а также здоровья плода и будущего ребенка. В рамках проведенного

исследования, объем которых одобрен Этическим Комитетом РНИИАП, информированное согласие было получено у всех обследованных беременных.

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

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

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

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

Рандомизация выборки проводилась с помощью метода "Монета" (Двойрин В.В., Клименков А.А., 2004). При этом соблюдались строгие условия времени проведения, последовательности и кратности исследований.

При стратификации изучаемых клинических групп по возрасту, характеру менструального цикла, паритету родов, исходов предыдущих беременностей, перенесенных гинекологических заболеваний, соматическому состоянию достоверных отличий обнаружено не было ($p < 0,05$).

Верификация результатов проводилась при комплексном анализе имеющихся у беременной ультразвуковых, доплерометрических исследований, исходов родов и состояния рожденных детей.

2.3. Клиническая характеристика обследованных беременных

2.3.1. Возраст обследованных беременных

Встречаемость плодов различного пола в изучаемых возрастных группах оказалась приблизительно одинаковой. Одной из многочисленной была группа пациенток в возрасте 26-30 и 31-35 лет, а самой малочисленной – возрастная группа 17-20 лет (таблица 1).

Таблица 1

Возраст беременных обследованных групп

Возраст (лет)	Клинические группы								Всего	
	I группа n=390				II группа n=345					
	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)		Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
17-20	7	3,74	3	1,48	3	1,78	2	1,14	15	2,04
21-25	39	20,85	53	26,11	38	22,49	46	26,14	176	23,95
26-30	73	39,03	72	35,47	51	30,18	54	30,68	250	34,01
31-35	64	34,22	70	34,48	58	34,32	65	36,93	257	34,97
36-41	4	2,16	5	2,46	19	11,23	9	5,11	37	5,03
Всего	187	100	203	100	169	100	176	100	735	100

Примечание: * - достоверность отличий по возрасту между беременными с плодами женского и мужского пола ($p < 0,05$).

В I группе средний возраст пациенток с плодами женского пола составил $24,87 \pm 0,52$ года, с плодами мужского пола $25,21 \pm 0,31$ лет. Во II группе средний возраст пациенток с плодами женского пола составил $26,87 \pm 0,63$ лет, а с плодами мужского пола $27,21 \pm 0,33$ лет. Таким образом, изучаемые клинические группы по возрасту были сопоставимы.

2.3.2. Менструальная функция

Менструальную функцию пациенток оценивали по возрасту наступления менархе, времени установления регулярного цикла, длительности менструации. Средний возраст наступления менархе у беременных основной группы составил $13,43 \pm 1,4$ лет, контрольной группы - $12,25 \pm 1,28$ лет. Во всех клинических группах возраст наступления менархе приходился на 11-14 лет. В нашей работе мы не обнаружили различий в количественном отношении ранних и поздних менархе у женщин всех групп сравнения (таблица 2).

Таблица 2

Время наступления менархе по группам обследования

Возраст (лет)	Клинические группы								Всего	
	I группа (n=390)				II группа (n=345)					
	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)		Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
до 11 лет	10	5,3	11	5,4	5	3,0	4	2,3	30	4,1
11-14	167	89,4	175	86,2	155	91,7	164	93,2	661	89,9
15 и более	10	5,3	17	8,4	9	5,3	8	4,5	44	6,0
Всего	187	100	203	100	169	100	176	100	735	100

Примечание: * - достоверность отличий по возрасту наступления менархе между беременными с плодами женского и мужского пола ($p < 0,05$).

По результатам опроса было выявлено, что в среднем длительность менструального цикла в основной группе составила $27,2 \pm 2,4$ дня, в контрольной группе составила $32,4 \pm 2,1$ дня. Таким образом, во II группе чаще отмечался пролонгированный менструальный цикл (31-35 дней) – 11,94% случаев и длительный менструальный цикл (более 35 дней) - 5,11% случаев (таблица 3).

Таблица 3

Продолжительность менструального цикла по группам обследования

Продолжительность (дни)	Клинические группы								Всего	
	I группа (n=390)				II группа (n=345)					
	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)		Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)		Абс	%
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
21-23	7	3,75	3	1,47	4	2,37	3	1,70	17	2,31
24-26	39	20,85	31	15,27	34	20,12	29	16,48	133	18,1
27-30	126	67,38	147	72,41	109	64,50	114	64,77	496	67,48
31-35	11	5,88	16	7,88	17	10,06	21	11,94	65	8,84
>35	4	2,15	6	2,96	5	2,95	9	5,11	24	3,27
Всего	187	100	203	100	169	100	176	100	735	100

Примечание: * - достоверность отличий продолжительности менструального цикла между беременными с плодами женского и мужского пола ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным можно констатировать, что у подавляющего числа пациенток отмечался регулярный менструальный цикл и в среднем составил 27-30 дней. В I группе регулярный менструальный цикл выявлялся у матерей с плодами женского пола в 67,38% случаев, с плодами мужского пола в 72,41% случаев, во II группе у матерей с плодами женского пола составил 64,5%, с плодами мужского пола - 64,7%. В основной группе частота встречаемости антепонирующего менструального цикла у матерей с плодами женского пола составляла 3,75%, мужского пола - 1,47%, в группе контроля - 2,37% и 1,70%

соответственно. Постпонирующий менструальный цикл наблюдался в I группе у женщин с плодами женского пола в 2,15%, а с плодами мужского пола в 2,96% случаев. Во II группе в 2,95% и 5,11% обследованных пациенток. Таким образом, оценка полученных данных выявила сопоставимость изучаемых клинических групп.

Во всех группах обследования продолжительность менструации в среднем составила от 3-х до 5 дней. Пол плода не зависел от продолжительности предшествующего менструального цикла (таблица 4).

Таблица 4

Продолжительность менструации

Продолжительность (дни)	Клинические группы								Всего	
	I группа (n=390)				II группа (n=345)					
	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)		Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)		Абс	%
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
3-5	103	55,08	111	54,67	106	62,72	108	61,36	428	58,23
Более 5	84	44,92	92	45,33	63	37,28	68	38,64	307	41,76
Всего	187	100	203	100	169	100	176	100	735	100

Примечание: * - достоверность отличий продолжительности менструации между беременными с плодами женского и мужского пола ($p < 0,05$).

Во всех группах обследования большинство пациенток в анамнезе имели более одной беременности. Таким образом, в основной группе число первобеременных с плодами женского пола составило 48,2%, повторнобеременных - 51,80%, с плодами мужского пола количество первобеременных составило 41,80%, повторнобеременных - 58,13%. В контрольной группе первобеременных с плодами женского пола - 36,69%,

повторнобеременных - 63,31%, первобеременных с плодами мужского пола - 48,86%, повторнобеременных - 51,14% (таблица 5).

Таблица 5

Детородная функция

Беременность	Клинические группы								Всего	
	I группа (n=390)				II группа (n=345)					
	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)		Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Одна	90	48,20	85	41,80	62	36,69	86	48,86	319	43,4
Более одной	97	51,80	118	58,13	107	63,31	90	51,14	412	56,6
Всего	187	100	203	100	169	100	176	100	735	100

Примечание: * - достоверность отличий детородной функции между беременными с плодами женского и мужского пола ($p < 0,05$).

В I клинической группе в анамнезе роды через естественные родовые пути были у 36,40% женщин с плодами женского пола и у 28,57% женщин с плодами мужского пола. Во II группе изучаемый показатель у матерей с плодами женского пола составил 29,00%, а у матерей с плодами мужского пола встречался в 17,10% случаев. Преждевременные роды в анамнезе отмечались только у женщин контрольной группы как с плодами женского пола – 3,55% , так и с плодами мужского пола – 5,68% беременных. Число медицинских абортвов оказалось максимальным также во II группе у матерей с плодами мужского пола - 13,64% случаев.

Число неразвивающихся беременностей во II группе в 2 раза превышало аналогичный показатель I группы. Наиболее часто самопроизвольный аборт, встречался у женщин с осложненным течением беременности: 10,00% случаев у пациенток с плодами женского пола и в 7,40% случаев у пациенток с плодами мужского пола. В группе с физиологическим течением беременности

аналогичный показатель отмечался в 3,21% и 5,00% случаев соответственно (таблица 6).

Таблица 6

Исход предыдущих беременностей

Исходы предыдущих беременностей	Клинические группы							
	I группа (n=390)				II группа (n=345)			
	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)		Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Искусственный аборт	12	6,42	17	8,37	20	11,83	24	13,64
Неразвивающаяся беременность	10	5,35	8	4,00	19	11,24	16	9,10
Самоаборт	6	3,21	10	5,00	17	10,00	13	7,40
Преждевременные роды	1	0,53	2	1,00	8	4,73	12	6,82
Роды в срок	68	36,40	58	28,57	49	29,00	30	17,10
Осложнения после родов и аборт	0	0	0	0	6	3,55	7	3,98

Примечание: * - достоверность отличий исходов предыдущих беременностей между беременными с плодами женского и мужского пола ($p < 0,05$).

Осложнения после родов и аборт в анамнезе отмечались только у женщин с осложненным течением гестации, причем приблизительно в одинаковом проценте случаев (3,55% и 3,98% соответственно).

Проведенная оценка полученных результатов позволяет констатировать о доминировании неблагоприятных исходов беременности в группе женщин с плацентарной дисфункцией.

2.3.3. Перенесенные заболевания

Проведенный анализ анамнестических данных выявил генитальную и экстрагенитальную патологию. Заболевания детского возраста не учитывались,

так как частота перенесенных детских инфекций в каждой из групп была практически одинаковой.

2.3.4. Гинекологические заболевания

Оценка структуры ранее перенесенных гинекологических заболеваний позволила установить их низкий удельный вес у пациенток с физиологическим течением беременности относительно беременных с плацентарной дисфункцией. Так, в анамнезе воспалительные процессы половых органов отмечались у 25,7% женщин с плодами женского пола и у 26,5% беременных с плодами мужского пола при физиологической гестации. При плацентарной дисфункции хронические воспалительные процессы матки и придатков встречались в 1,2 раза чаще, причем с некоторым преобладанием их встречаемости у матерей с плодами мужского пола (таблица 7).

Таблица 7

Перенесенные гинекологические заболевания

Нозология	Клинические группы							
	I группа (n=390)				II группа (n=345)			
	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)		Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Хронические воспалительные процессы женских половых органов	48	25,70	52	26,10	48	28,4	54	30,7
Нарушения менструального цикла	22	11,80	23	11,33	38	22,50	43	24,43

Примечание: * - достоверность отличий перенесенных гинекологических заболеваний между беременными с плодами женского и мужского пола ($p < 0,05$).

Нарушение менструального цикла в анамнезе отмечалось в 1,2 раза чаще также при осложненной беременности на фоне несущественного доминирования их частоты у беременных с плодами мужского пола.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о повышении удельного веса нарушений менструального цикла и хронических воспалительных процессов матки и придатков у пациенток с осложненным течением беременности.

2.3.5. Экстрагенитальные заболевания

Среди экстрагенитальных заболеваний наиболее часто отмечались заболевания ЛОР-органов, хронический пиелонефрит, миопия, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Структура экстрагенитальных заболеваний у женщин в исследуемых группах представлена в таблице 8.

Таблица 8

Экстрагенитальная заболеваемость

Нозология	Клинические группы							
	I группа (n=390)				II группа (n=345)			
	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)		Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Заболевания ЛОР - органов	9	4,8	15	7,4	16	9,5	18	10,2
Хронический пиелонефрит, цистит	16	8,6	18	8,9	23	13,6	25	14,2
Миопия	7	3,8	10	5,0	11	6,5	12	6,8
Хронические заболевания ЖКТ	10	5,35	14	6,90	16	9,5	18	10,2

Примечание: * - достоверность отличий экстрагенитальной патологии между беременными с плодами женского и мужского пола ($p < 0,05$).

Проведенный анализ полученных данных свидетельствует о большей частоте встречаемости экстрагенитальной патологии у беременных женщин с плацентарной дисфункцией, причем независимо от пола плода. Так, в отличие от физиологического течения беременности у пациенток с ее осложненным течением в 1,7 раза чаще имели место заболевания ЛОР-органов, в 1,61 раза хронические заболевания моче-выделительной системы (хронический цистит, пиелонефрит) и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, а также в 1,4 раза чаще встречалась миопия. При этом следует отметить, что анализируемая патология доминировала в группах пациенток с плодами мужского пола. Так, при физиологическом течении беременности у женщин с плодами мужского пола экстрагенитальная патология в анамнезе встречалась в 1,3 раза чаще, а при плацентарной недостаточности в 1,1 раза чаще.

2.4. Общая характеристика методов исследования

Клиническое обследование

Анамнез

При сборе анамнестических данных учитывались жалобы пациенток, перенесенные заболевания детского и зрелого возраста, наследственный и семейный анамнез заболеваний, аллергологический статус и наличие гемотрансфузий. Была изучена менструальная функция (возраст менархе, время становления менструальной функции, регулярность и характер менструаций). Учитывались данные о ранее проводимой гормональной терапии.

Оценка половой жизни проводилась по возрасту начала, количеству половых партнеров и браков.

Выяснялась информация о ранее перенесенных оперативных вмешательствах (протоколы операций, результаты гистологических исследований), а также учитывались данные о проведенной прегравидарной

подготовке. При обследовании беременных использовались традиционные методы: общий осмотр, контроль веса, измерение артериального давления на обеих руках, наружное акушерское и бимануальное исследование по общепринятой методике.

Осмотр пациенток

При внешнем осмотре женщин внимание обращали на телосложение, состояние кожи, волос и ногтей, характер и степень оволосения, развитие подкожной жировой клетчатки и характере ее отложения, наличие послеоперационных рубцов. В обязательном порядке проводили осмотр молочных желез.

Бимануальное исследование пациенток

Бимануальное исследование женских половых органов проводили по общепринятому протоколу: определяли размер, расположение, консистенцию матки, наличие образований в области придатков, оценивалось состояние шейки матки (длина, положение, консистенция, форма, отклонение).

Осмотр шейки матки проводился в зеркалах. Обращали внимание на патологические процессы (эктопия, эндоцервицит, рубцовая деформация шейки матки), уточнялся характер и количество выделений из половых путей.

Установление срока гестации проводилось на основании даты последней менструации при первой явке в женскую консультацию. При этом решающее значение в постановке срока беременности имело ультразвуковое исследование, проведенное в I триместре беременности.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование фетометрических показателей, а также оценка функционального состояния кровотока в маточно-плацентарно-плодовом

комплексе осуществлялось при помощи двумерного ультразвукового и доплерометрического методов наУЗ приборе «Toshiba (Eccocore) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2005/1686).

Комплексное ультразвуковое исследование во II и III триместрах включало фетометрию, плацентографию, определение индекса амниотической жидкости. При ультразвуковой фетометрии проводилось измерение бипариетального размера головки плода, окружности головки, длины бедренной кости, окружности живота. По средствам ультразвуковой плацентографии определялась толщина и степень зрелости плаценты.

Определение биофизического профиля плода проводилось по шкале Manning F.A. (1980), предусматривающей оценку нормального признака в 2 балла, патологического – 0 баллов.

Индекс амниотической жидкости определяли методом измерения «свободного кармана», при котором измерялся вертикальный размер свободного участка околоплодных вод.

Для определения дыхательных движений плода (ДДП), двигательной активности плода (ДАП) и тонуса плода (ТП) использовалось поперечное сечение живота плода при ультразвуковом исследовании в реальном масштабе времени. При оценке нестрессового теста плода тест считался реактивным, если в ответ на шевеление возникало не менее двух акцелераций.

Допплерометрическое исследование

При исследовании гемодинамических особенностей ФСМПП в настоящей работе оценивались такие углозависимые показатели как систоло-диастолическое соотношение в правой и левой маточных артериях, в артерии пуповины, а также систоло-диастолическое соотношение и пульсационный индекс в средней мозговой артерии плода. При этом использовалась следующая оценка нарушений кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

I степень: А - нарушение кривых скоростей кровотока (КСК) в маточных артериях при нормальных КСК в артериях пуповины; Б – нарушение КСК в артериях пуповины при нормальных КСК в маточных артериях.

II степень: одновременное нарушение КСК в маточных артериях и артериях пуповины, не достигающие критических изменений (сохранение конечного диастолического кровотока).

III степень: критические нарушения КСК в артериях пуповины (отсутствие или реверсный диастолический кровоток) при сохраненном либо нарушенном маточно-плацентарном кровотоке (Медведев М.В., 2009; Parageorghiou A.T., Yu C.K. et al., 2002).

При проведении доплерометрических исследований в маточных артериях датчик устанавливался в паховой области поперечно функции цветного доплеровского картирования, что позволяло проводить визуализацию сосудов, располагающихся на различной глубине, с одновременной селективной регистрацией кривых скоростей кровотока с их проекцией. Полученные таким образом артериальные доплерограммы подвергались качественному анализу.

Допплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины проводилось в средней ее части на достаточном удалении от мест вхождения в плаценту и выхода из брюшной полости плода. Петли пуповины определялись в свободных карманах околоплодных вод с выводом участка артерии как можно продольнее.

Для проведения исследования кровотока в средней мозговой артерии плода в В-режиме сканирования определялось среднее аксиальное сечение головки плода на уровне ножек мозга с выделением костной границы передней и средней черепных ямок, являющейся анатомической проекцией расположения средней мозговой артерии в области Сильвиевой борозды (Синельников Р.Д., 1981). Контрольный объем устанавливался на среднюю мозговую артерию, расположенную ближе к датчику, с соблюдением угла инсонации.

Наружная кардиотокография проводилась на двух кардиотокографах «Сономед-200», Россия, ТУ 9442-042-31322051-2006. Кардиотокографический датчик закреплялся на передней брюшной стенке в области наилучшей локации сердцебиения плода. Регистрация механогистерограмм осуществлялась параллельно с симметричных участков правых и левых отделов передней брюшной стенки (Боташева Т.Л., 1999) по 30 минут с каждой стороны.

Клинико-лабораторное обследование

Общепринятые лабораторные методы исследования (RW, ВИЧ, HbS, HbC, ТОХО, Rubella, клинические и биохимические анализы крови) беременной рекомендовалось провести по месту жительства. Всем беременным выполнялся стандарт обследования, предусмотренный приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012г. «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Биохимические методы исследования

Биохимические исследования, предусматривали изучение содержания в сыворотке крови беременных исследуемых групп ангиогенных факторов (СЭФР-А, ЭФР, эндотелина-1, ФРП), цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО- α), гормонов (АКТГ, кортизол, плацентарный лактоген, эстриол, прогестерон).

Определение ангиогенных факторов

В сыворотке крови для определения уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста-А (СЭФР-А), фактора роста плаценты (ФРП), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), эпидермального фактора роста (ЭФР) использовались иммуноферментные наборы (Cytimmunesystems, USA). Содержание в сыворотке крови эндотелина-1 (ЭТ-1) в обследованной выборке определялось иммуноферментными наборами REDsystems, USA.

Определение ангиогенных цитокинов

Для определения содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-12 использовались тест-системы фирмы «Cytimmune» (USA). Чувствительность методов составляла 9,2 пг/мл, 8,4 пг/мл, 5,6 пг/мл. Все исследования проводились на многофункциональном счетчике для иммуноферментных исследований с программным обеспечением Victor (Finland).

Гормональное обследование пациенток

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

Вегетативный статус пациенток

Количественная оценка вегетативного статуса проводилась с использованием опросника А.М. Вейна (1998), с помощью которого оценивались признаки вегетативных изменений. Отклонением от нормы по бальной шкале

считалась сумма баллов более 15. Для определения особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы и оценка ее адаптационного потенциала использован индекс функциональных изменений Р.М. Баевского и А.П. Берсеновой (1997), который определяется в условных единицах – баллах. Для вычисления ИФИ регистрировали данные о частоте пульса (ЧП), артериального давления (САД- систолическое, ДАД – диастолическое), росте (Р), массе тела (МТ) и возрасте (В) обследуемых:

$$\text{ИФИ} = 0,011\text{ЧП} + 0,014\text{САД} + 0,008\text{ДАД} + 0,014\text{В} + 0,009\text{МТ} - 0,009\text{Р} - 0,27$$

Статус новорожденного

Новорожденным проводилось клиническое обследование, включающее стандартную оценку по шкале Апгар, а также оценку особенностей соматического и неврологического статуса.

Общее количество исследованных методик составило 11. База данных по всем сериям обследования составила 15604 числовых значений параметров, полученных в процессе исследования (таблица 9).

Таблица 9

Общее количество проведенных исследований

Название метода	Количество измерений
Сбор анамнеза	735
Бимануальное исследование	2215
Исследование вегетативного статуса	1470
Определение адаптационного потенциала	1470
Определение цитокинов	1470
Определение ангиогенных факторов	1470
Исследование гормонального статуса	1470
Допплерометрия	2015
Ультразвуковое исследование	2134
Наружная кардиотокография	420
Определение состояния новорожденных	735
Всего	15604

Математические методы анализа данных

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ статистической обработки информации из пакетов Statistica (Statsoft, версия 6.0), сертификат № 76456-OEM-0012344-54060.

Для анализа многомерных нелинейных зависимостей использовался пакет PolyAnalyst 3.5 Pro, одна из функций которого включает в себя технологию «эволюционного программирования».

Объемы выборок пациенток удовлетворяли требованию статистической мощности исследований на уровне 80-85%. Статистическое обоснование различий между группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни при максимально допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p < 0,05$.

Для классификации изучаемых факторов на основе их вероятности попадания в отдельный класс по степени значимости в зависимости от характера течения беременности и пола плода использовались метод «Деревья решений» и лог-линейный анализ (Афифи А., Эйзен С., 1982). Данные приведены в формате: медиана (25 перцентиль – 75 перцентиль).

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований

Учитывая системную направленность работы, исследование проводилось в рамках концепции «ФСМПП», при этом основные этапы исследования включали в себя последовательное изучение особенностей в каждой из подсистем: подсистемы «мать», подсистемы «маточно-плацентарный комплекс» и подсистемы «плод».

Наибольший интерес со стороны подсистемы «мать» представляли особенности функционирования системы ангиогенных факторов, цитокинов и гормонального статуса беременных в зависимости от пола плода, а также характер вегетативной регуляции функций, особенности адаптационного потенциала материнского организма обследуемых групп. Морфофункциональные характеристики маточно-плацентарного комплекса предусматривали изучение кровотока в правой и левой маточных артериях.

Со стороны подсистемы «плод» наибольший интерес представляли особенности гемодинамики в пуповинной и средней мозговой артериях плода, биофизический профиль плода, кардиотокография плода.

3.1. Особенности системы ангиогенных факторов и цитокинов во II-III триместрах физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода

Как уже подчеркивалось выше, прогрессирование беременности и адекватное развитие плода невозможно без оптимальной работы сосудистой системы плаценты, образование и функционирование которой регулируют ангиогенные факторы роста наряду с другими внутриклеточными компонентами. Следует учитывать, что ангиогенные факторы роста представляют собой

несколько семейств белковпептидов, которые за счет связывания со специфическими рецепторами клеточных поверхностей участвуют в паракринной, интракринной и аутокринной регуляции клеточных реакций (Крукиер И.И., 2005, 2007).

Нарушение экспрессии ангиогенных факторов: сосудисто-эндотелиального фактора роста-А (СЭФР-А), фактора роста плаценты (ФРП), эпидермального фактора роста (ЭФР), эндотелина-1 (ЭТ-1), а также важного регуляторного цитокина – фактора некроза опухоли α (ФНО- α) является универсальным патогенетическим процессом в формировании основных патологических состояний беременности (Орлов А.В., 2006). Следовательно, ангиогенез – комплексный процесс, который при акушерских осложнениях, в том числе при плацентарной дисфункции сопровождается значительными нарушениями.

3.1.1. Влияние пола плода на ангиогенные факторы при физиологической и осложненной беременности

При проведении анализа полученных результатов было обнаружено, что у пациенток с физиологическим течением беременности в зависимости от градации «пол плода» уровень СЭФР-А по мере прогрессирования беременности увеличивался как у матерей с плодами мужского пола, так и женского. Абсолютный уровень этого фактора как во II триместре, так и в III триместре оказался достоверно выше у матерей девочек ($p=0,04282$ и $p=0,03591$) (таблица 10). При этом более значимый его прирост относительно II триместра (в 1,7 раза) был установлен в случае мужского пола плода.

Одним из факторов риска осложненного течения беременности также является эндотелиальная дисфункция, поскольку повреждение и последующая за ним дисфункция эндотелия лежат в основе развития нарушений эндотелий-

зависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса и сосудистой проницаемости, что приводит к развитию основных акушерских осложнений. В настоящем исследовании в динамике физиологической беременности отмечалось увеличение уровня ЭТ-1 у матерей девочек ($p=0,00271$), тогда как в случае мужского пола его продукция достоверно не изменялась.

Таблица 10

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

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

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

Сравнительное изучение содержания ЭФР позволило установить, что при физиологическом процессе гестации уровень ЭФР во II и в III триместре беременности оказался достоверно выше у матерей с плодами женского пола ($p=0,02312$ и $p=0,03734$). В динамике беременности уровень ЭФР снижался в случае обоих вариантов альтернативного пола плода, однако в случае мужского пола эти отличия были достоверны ($p=0,04893$), а в случае женского – на уровне тенденции ($p=0,05738$).

Важное значение в имплантационном периоде и во время формирования плаценты играет высокий уровень пролиферации и дифференциации клеток. Ангиогенные факторы участвуют в этом процессе, контролируя его на всех этапах формирования плацентарной ткани. Исходя из этих данных, развитие плаценты представляет собой процесс, состоящий из серии последовательных реакций, которые регулируются локальными медиаторами. Одним из наиболее значимых медиаторов является ФРП, он играет ведущую роль в процессах становления и развития кровообращения в плаценте, а также принимает участие в функционировании фетоплацентарного комплекса.

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

Следующий этап работы предусматривал исследование уровня изучаемых полипептидов при патологическом течении беременности. При этом было установлено, что уровень СЭФР-А по мере приближения срока родов увеличивался как у матерей с плодами мужского пола, так и женского пола ($p=0,02718$ и $p=0,34235$). Однако по сравнению с физиологическим течением беременности, уровень этого показателя у матерей с плодами женского пола во II триместре в 4,9 раз, а в III триместре в 2,2 раза превышал таковой у беременных с плодами мужского пола (таблица 11).

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

Таблица 11

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

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

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

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

3.1.2. Влияние пола плода на уровень цитокинов при физиологической и осложненной беременности

Изучение влияния цитокинового каскада на течение и исход беременности в настоящее время является предметом исследования ученых-экспериментаторов и клиницистов во всем мире (Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М., 2002; Тетруашвили Н.К., 2008). На данный момент можно с уверенностью говорить что,

по мере прогрессирования беременности происходят изменения качественного и количественного состава цитокинов. Различные виды патологии гестационного процесса, в том числе и плацентарная недостаточность, оказывают влияние на цитокиновое сопровождение беременности.

ФНО- α , участвующий в индукции фермента коллагеназы и поддержании его активности, напрямую влияет на формирование соединительнотканного фрагмента хориона в динамике всей беременности. При анализе динамики этого фактора при физиологической беременности было выявлено достоверное повышение его значений у матерей мальчиков ($p=0,042875$). Напротив, для матерей девочек более характерной оказалась тенденция к снижению его уровня ($p=0,05336$) (таблица 12).

При сравнительном анализе содержания ИЛ-1 β при физиологической беременности обнаружено, что его уровень с 13 по 24 недели беременности был статистически значимо выше у матерей девочек ($p=0,02763$), который существенно снижался в III триместре ($p=0,04968$). У беременных с плодами мужского пола имела место обратная зависимость.

Известно, что ФНО- α и интерлейкин-1 β являются непосредственными индукторами провоспалительного ИЛ-6. Именно поэтому его уровень во II триместре также был выше у матерей девочек ($p=0,07391$). По мере увеличения срока беременности экспрессия этого показателя снижалась в обоих случаях альтернативного пола плода, хотя в большей степени у матерей девочек.

При физиологической беременности содержание ИЛ-10 во II триместре беременности было выше у матерей девочек ($p=0,05264$) и снижалось в III триместре беременности ($p=0,06851$). У матерей с плодами мужского пола выявлена обратная зависимость.

ИЛ-12 относится к провоспалительным цитокинам и является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противоинойфекционной защиты. ИЛ-12 активируя дифференцировку Т-лимфоцитов, стимулирует их цитотоксическую активность.

Его уровень во II триместре беременности в 3,8 раза был выше у матерей девочек ($p=0,03763$) и достоверно снижался в III триместре ($p=0,05678$). У беременных с плодами мужского пола отмечалась обратная зависимость.

Таблица 12

Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью

Показатели, пг/мл	Физиологическая беременность			
	II Триместр		III Триместр	
	Беременные с плодами женского пола (n=187)	Беременные с плодами мужского пола (n=203)	Беременные с плодами женского пола (n=187)	Беременные с плодами мужского пола (n=203)
ФНО- α	6,9 (6,3-6,54)	6,7 (4,8-12)	5,5 (3,9-7,2)	7,4 (5,6-9,3) ♦
ИЛ-1 β	149,2 (122-176,3)	93,7 (77,7-139,4)*	62,8 (58,4-67,2)♦	128,9 (102,5-182)♦
ИЛ-6	8,6 (1,8-15,4)	4,7 (3,8-10,9)*	3,5 (3,1-3,8)♦	4,1 (3,4-5,3)
ИЛ-10	2,3 (1,3-3,2)	0,4 (0,1-1,1)*	1,2 (0,8-1,5)♦	1,1 (0,3-2,5)♦
ИЛ-12	7,6 (1-14,2)	2,0 (1,3-3,2) *	3,4 (2,1-4,8)♦	4,5 (1,4-4,7)♦

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

Что касается ФНО- α при плацентарной дисфункции, то в отличие от физиологического течения беременности, по мере прогрессирования беременности отмечалась тенденция к повышению этого показателя как у матерей с плодами женского ($p=0,05731$), так и мужского пола ($p=0,04865$).

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

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

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

Таблица 13

Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с плацентарной дисфункцией

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

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

Абсолютный уровень ИЛ-12 при плацентарной дисфункции, в отличие от физиологического течения беременности, был статистически значимо выше у

матерей мальчиков во II и в III триместре гестации ($p=0,02541$ и $p=0,04183$). По мере увеличения срока беременности содержание ИЛ-12 у матерей с плодами мужского пола снижалось в 2,2 раза, тогда как у беременных с плодами женского пола отмечалась обратная зависимость.

Таким образом, проведенный фрагмент исследований позволяет сделать следующее заключение: как при физиологической, так и осложненной беременности в каждом триместре имеются определенные различия абсолютных уровней изученных полипептидов. У беременных с плодами женского пола на всех этапах физиологической и осложненной беременности регистрируется более выраженная продукция сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинов, что свидетельствует об особенностях анатомо-функционального «запроса» со стороны маточно-плацентарно-плодового комплекса и различиях в формировании иммунного ответа у беременных при определенном виде полового диморфизма. Важную роль в выявленной динамике изученных биоактивных полипептидов у беременных с плодами разного пола, по-видимому, играют эндокринные различия в организмах альтернативных плодов, поскольку экспрессия факторов роста и различных цитокинов находится под гормональным контролем системы «мать-плацента-плод».

3.1.3. Интегративные процессы в системе ангиогенных факторов и цитокинов у женщин в зависимости от пола плода при физиологической и осложненной беременности

Для оценки значимости изучаемых факторов для возникновения шанса развития плацентарной дисфункции был проведен анализ данных по методу «Дерева решений» (рис.1).

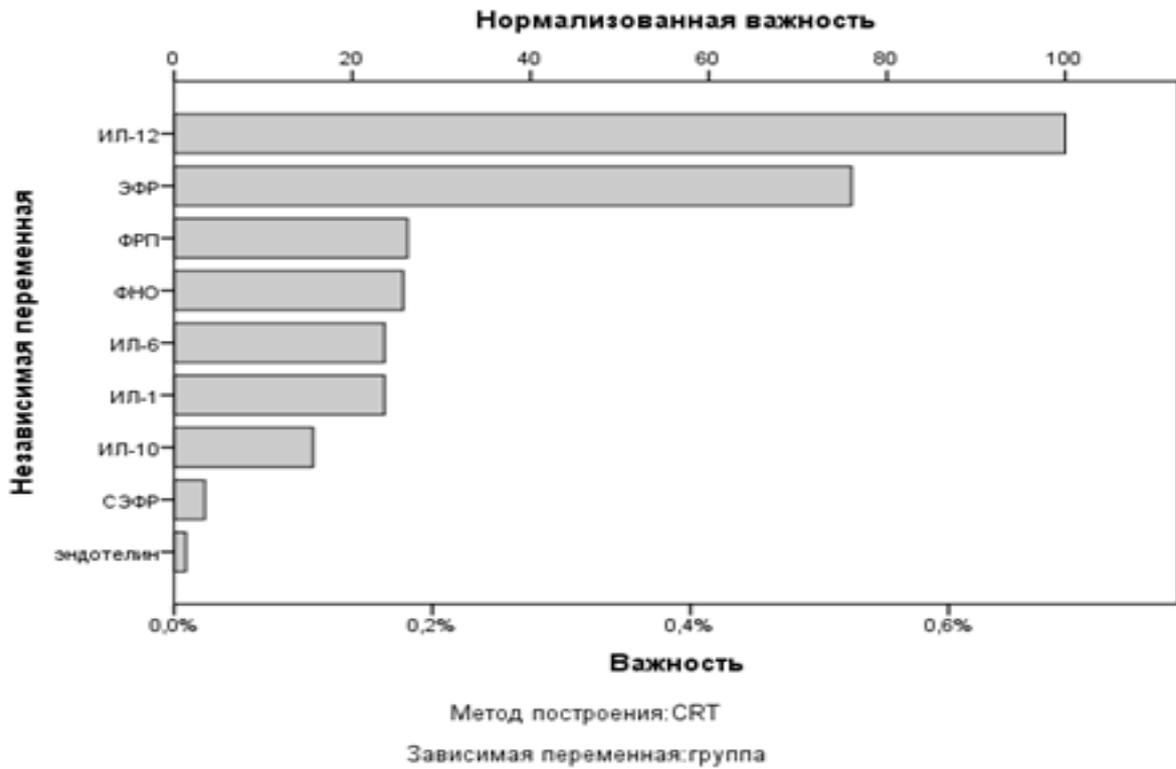


Рисунок. 1. Шкала шансов формирования осложненного течения гестации в зависимости от степени значимости ангиогенных факторов и цитокинов беременных с плодами мужского пола, II триместр беременности.

Выявлено, что во II триместре беременности клинически значимой триадой факторов у матерей мальчиков явились ИЛ-12 (при уровне более 3,2 пг/мл), ЭФР (при уровне более 310 пг/мл), ФРП (при уровне менее 40,0 пг/мл) (рис. 1, прилож. I таблица 1). Для матерей девочек во II триместре беременности клинически значимой триадой факторов были ЭТ-1 (при уровне более 0,42 пг/мл), ИЛ-1 β (при уровне более 176 пг/мл), ФНО- α (при уровне более 6,5 пг/мл) (рис. 2, прилож. I таблица 2).

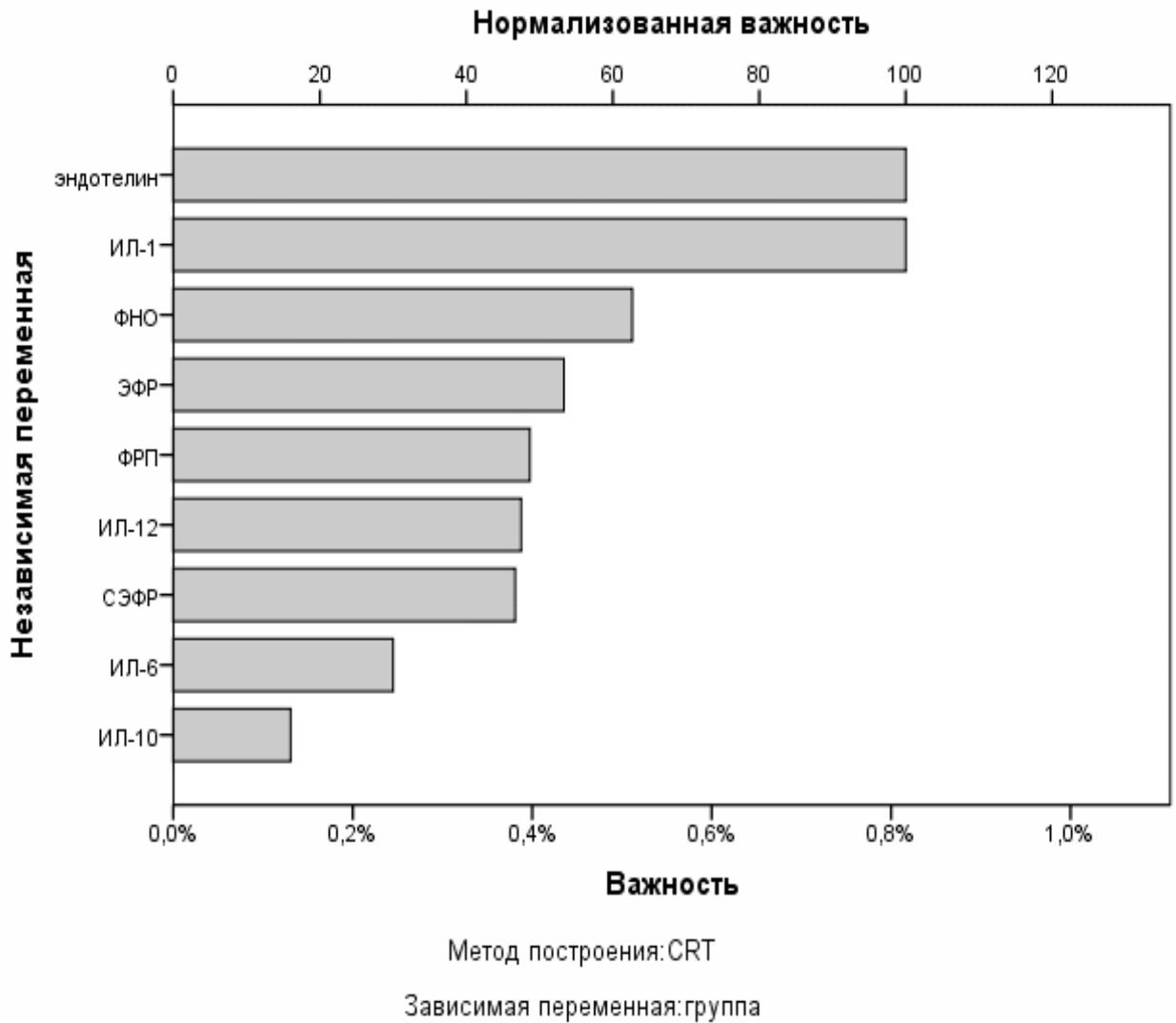


Рисунок 2. Шкала шансов формирования осложненного течения беременности в зависимости от степени значимости ангиогенных факторов и цитокинов женщин с плодами женского пола во II триместре беременности.

В III триместре ситуация несколько менялась. Так, для беременных с плодами мужского пола значимыми факторами в триаде оказались СЭФР-А (при уровне более 84 пг/мл), ИЛ-6 (при уровне более 5,3 пг/мл) и ИЛ-12 (при уровне более 4,7 пг/мл) (рис. 3, прилож. I таблица 3).

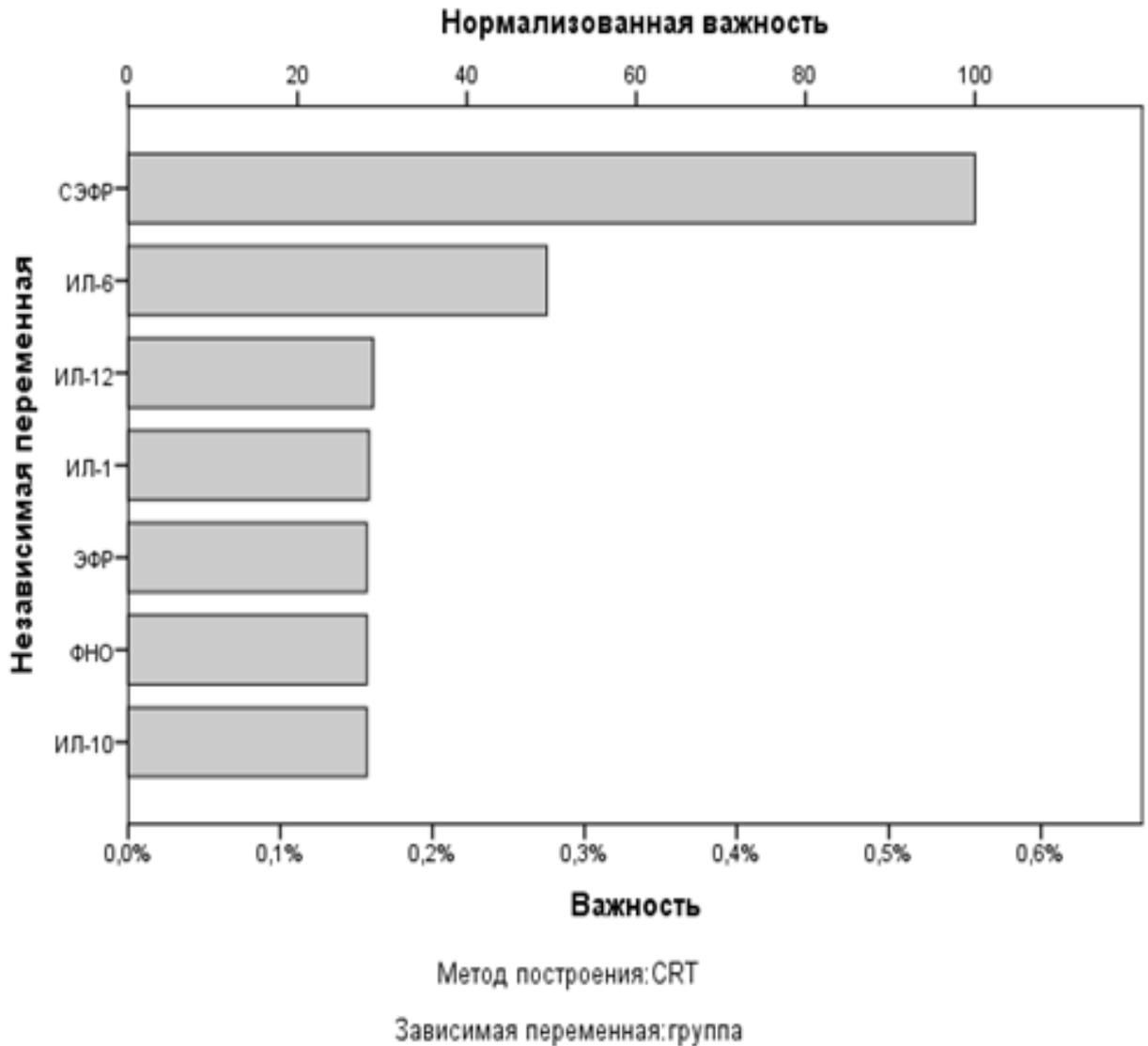


Рисунок 3. Шкала шансов формирования осложненного течения беременности в зависимости от степени значимости ангиогенных факторов и цитокинов женщин с плодами мужского пола в III триместре беременности.

Согласно полученным данным у пациенток с плодами женского пола значимой триадой факторов в III триместре явились СЭФР-А (при уровне более 83 пг/мл), ИЛ-10 (при уровне более 1,5 пг/мл) и ИЛ-1 β (при уровне более 67,2 пг/мл) (рис. 4, прилож. I таблица 4).

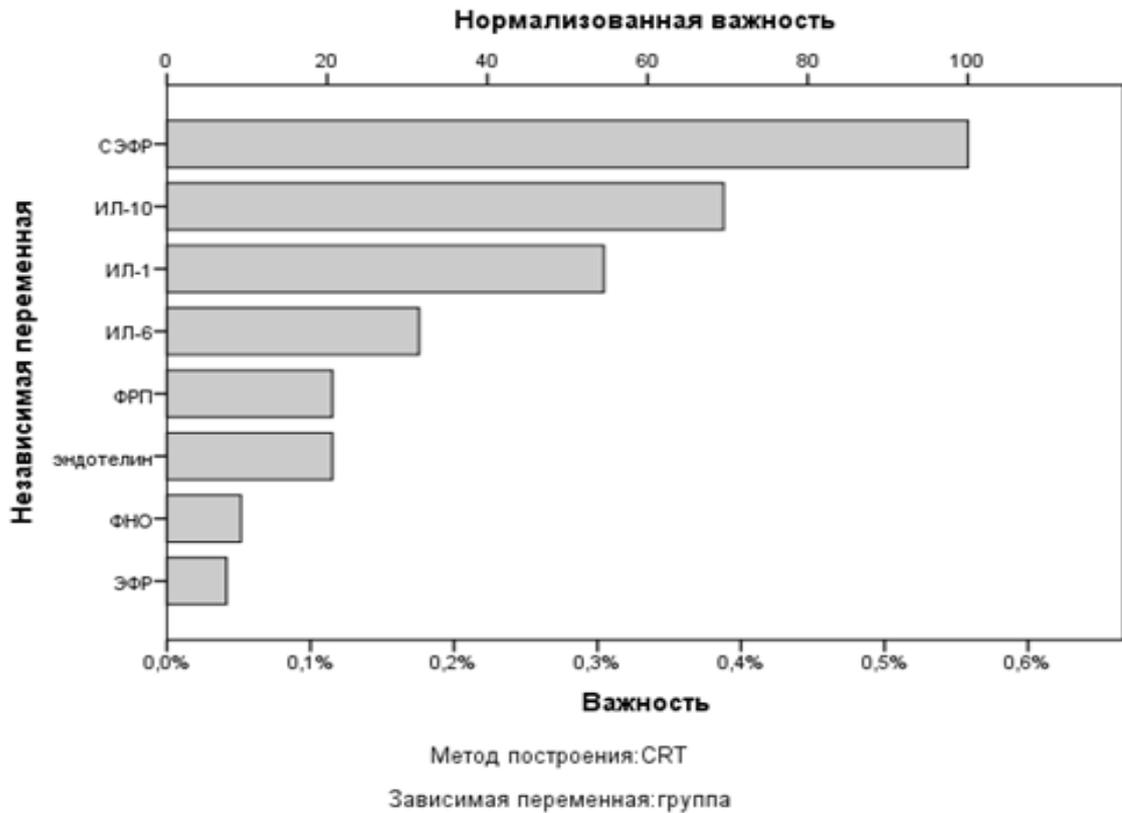


Рисунок 4. Шкала шансов формирования осложненного течения беременности в зависимости от степени значимости ангиогенных факторов и цитокинов женщин с плодами женского пола в III триместре беременности.

Проведенный анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что вероятность возникновения плацентарной недостаточности (согласно «шкале шансов») во II и III триместрах беременности повышается при определенном соотношении ангиогенных факторов роста и цитокинов, последовательность которых существенно отличается в группах с альтернативным полом плода.

3.2. Адаптационные особенности материнского организма при физиологической и осложненной беременности с учетом полового диморфизма

Известно, что в ответ на беременность в организме женщины происходят физиологические адаптационные перестройки в связи с повышенной нагрузкой на ряд органов и систем. Пределы изменений адаптационных возможностей

организма матери определяют текущий уровень гомеостаза в системе мать-плацента-плод. При этом осложнения беременности или заболевания матери при беременности приводят либо к увеличению напряжения в работе адаптивных механизмов, выходящих за рамки физиологической нормы, либо к включению дополнительных механизмов компенсации нарушенной функции, либо к их срыву. Наиболее нестабильный гомеостаз, а в связи с этим и наибольшее напряжение в работе регуляторных механизмов наблюдается в I и III триместрах беременности, т.е. в момент становления беременности и в период ее завершения. Адаптационные механизмы матери на всех этапах беременности направлены на обеспечение плода достаточным количеством кислорода и питательных веществ, что достигается в результате согласования механизмов метаболической адаптации.

3.2.1. Вегетативное обеспечение функций у пациенток с физиологической и осложненной беременностью в зависимости от пола плода

Для изучения интегративных процессов в организме женщины проводится обязательная оценка статуса вегетативной нервной системы (Вейн А.М. с соавт., 1998), от функционирования которой во многом зависит характер течения беременности и самих родов. Согласно литературным данным, в регуляции любых функциональных процессов в организме человека участвуют два основных механизма: нервный и гуморальный. Нервный компонент реализуется по средствам участия надсегментарных структур вегетативной нервной системы в реакциях приспособительного характера организма как адаптационного ответа на воздействия окружающей среды обитания.

В группе пациенток с плодами мужского пола изменения неврологического статуса были представлены цефалгическим синдромом и наблюдались в 46,0%

случаев. У матерей с плодами женского пола цефалгический синдром выявлялся в 1,3 раза реже.

Астено-вегетативный синдром у беременных, вынашивающих мальчиков по частоте его регистрации занимал второе место и составил 35,0% случаев, а у беременных с плодами женского пола – 10,0% случаев.

Независимо от характера течения беременности и пола плода во всех группах преобладал тонус симпатического отдела нервной системы. Однако частота встречаемости парасимпатического тонуса была несколько выше у матерей девочек во II триместре неосложненной беременности (21,0%), тогда как у матерей с плодами мужского пола анализируемый показатель составил 14,0%. У матерей мальчиков превалировала повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (53,0%) (рис.5).



Рисунок 5. Типы вегетативного статуса женщин с плодами мужского и женского пола, II триместр физиологической беременности.

При исследовании особенностей вегетативной регуляции в III триместре физиологической беременности максимальное количество женщин с преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы было зарегистрировано в группе матерей с плодами женского пола (16,0%), тогда как у матерей мальчиков этот показатель составил 9,0% (рис. 6). Одновременно у

матерей с плодами мужского пола обнаружено превалирование симпатического отдела вегетативной нервной системы (67,0%).



Рисунок 6. Типы вегетативного статуса женщин с плодами мужского и женского пола, III триместр физиологической беременности.

На следующем этапе проводилось изучение особенностей вегетативного обеспечения женщин с осложненным течением процесса гестации в зависимости от полового деморфизма. В ходе проведенного фрагмента исследования было установлено, что наибольшее количество женщин с преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы во II триместре также оказалось в группе с плодами женского пола (28,0%), а у матерей мальчиков в большем числе случаев регистрировалась повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (54,0%) (рис.7).



Рисунок 7. Типы вегетативного статуса женщин с плодами мужского и женского пола, II триместр осложненной беременности.

При оценке особенностей вегетативного статуса в III триместре осложненной беременности максимальное число женщин с превалированием тонуса парасимпатической нервной системы также оказалось в группе пациенток с плодами женского пола (21,0%), тогда как у матерей мальчиков парасимпатическая активность отмечалась только 15,0% случаев. У женщин с плодами мужского пола по-прежнему преобладал тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы (57,0%) (рис.8).



Рисунок 8. Типы вегетативного статуса женщин с плодами мужского и женского пола, III триместр осложненной беременности.

Превалирование тонуса парасимпатической нервной системы материнского организма с плодами женского пола, скорее всего связано со спецификой метаболических процессов и реакций, а так же гормональными и иммунологическими факторами, обусловленными женским полом плода.

3.2.2. Особенности адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы женщин в зависимости от пола плода и характера течения беременности

Для оценки уровня функционирования системы кровообращения и определения ее адаптационного потенциала Р.М. Баевский и А.П. Берсенева в 1997 г. ввели в научную практику индекс функциональных изменений (ИФИ). Для расчета ИФИ необходимо определить следующие параметры пациента:

частота пульса (ЧП), артериальное давление (САД - систолическое, ДАД – диастолическое), рост (Р), масса тела (МТ) и возраст (В). ИФИ исчисляется в условных единицах (баллах) и рассчитывается по следующей формуле:

$$ИФИ=0,011 ЧП+0,014 САД+0,008 ДАД+0,014 В+0,009 МТ-0,009 Р-0,27$$

Значение ИФИ позволяет разделить пациентов на четыре группы, по классификации уровней здоровья. С целью оценки функционирования системы кровообращения используют терминологию адаптационной теории: удовлетворительный уровень адаптации (значение ИФИ до 2,59 баллов); напряжение адаптационных механизмов (значение ИФИ 2,60-3,09 баллов); неудовлетворительный уровень адаптации (значение ИФИ 3,10-3,49 баллов); срыв адаптации (значение ИФИ 3,50 баллов и выше). Коэффициент ИФИ определялся у беременных с физиологической и осложненной беременностью.

В процессе проведенных исследований выявлено, что при физиологической беременности наибольший процент с удовлетворительной адаптацией регистрировался во втором триместре у матерей с плодами женского пола (50,48%). В III триместре гестации у матерей с плодами мужского пола регистрировался обратный процесс, то есть отмечалось наибольшее число женщин с напряжением механизмов адаптации (46,24%) и неудовлетворительным уровнем адаптации (12,16%). Срыв механизмов адаптации чаще отмечался у женщин с плодами мужского пола (3,43%) (таблица. 14).

Таблица 14

Оценка адаптационного потенциала у беременных в зависимости от пола плода при физиологической беременности (%)

Зависимость адаптации от пола плода	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
Удовлетворительная адаптация	50,48%	49,27%	46,79%	38,17%
Напряжение механизмов адаптации	45,87%	39,43%	42,87%	46,24%
Неудовлетворительная адаптация	3,65%	9,02%	10,34%	12,16 %
Срыв адаптации	0	2,28%	0	3,43%

При плацентарной дисфункции наибольший процент удовлетворительной адаптации отмечался у матерей с плодами женского пола во втором триместре беременности (38,24%) и напряжение механизмов адаптации в III триместре (53,01%). У матерей с плодами мужского пола значительно чаще регистрировалась неудовлетворительная адаптация (29,11%) и срыв адаптации (13,17%) в III триместре гестации (таблица 15).

Таблица 15

Оценка адаптационного потенциала у беременных в зависимости от пола плода при плацентарной дисфункции (%)

Зависимость адаптации от пола плода	Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)	
	II триместр (n=169)	III триместр (n=176)	II триместр (n=169)	III триместр (n=176)
Удовлетворительная адаптация	38,24%	35,22%	27,10%	19,70%
Напряжение механизмов адаптации	48,21%	53,01%	50,01%	38,02%
Неудовлетворительная адаптация	8,32%	8,61%	14,72%	29,11%
Срыв адаптации	5,23%	3,16%	8,17%	13,17%

Таким образом, полученные результаты указывают на снижение адаптивных возможностей у женщин с плацентарной дисфункцией и у беременных, вынашивающих мальчиков, особенно выраженное при сочетании неблагоприятного течения беременности с мужским полом плода.

3.2.3. Особенности гормонального статуса при физиологической беременности и осложненной беременности в зависимости от пола плода

Гормональный уровень маточно-плацентарно-плодового комплекса имеет первостепенное значение в общем адаптационном процессе. Стероидогенез при

беременности не может рассматриваться как производное одного какого-то органа. Это целая система, в которой принимает участие мать, плацента и плод.

С точки зрения биосинтеза стероидов плацента и плод в отдельности представляют собой несовершенные системы, т.к. у них нет определенных ферментов, необходимых для синтеза стероидов. Три ферментативные системы «мать-плацента-плод» работают, дополняя друг друга, как единая гормональная система, которая основана на взаимодействии органов матери и плода: плацента, кора надпочечников плода, печень плода, кора надпочечников матери (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010).

Одним из критериев постановки диагноза «плацентарная недостаточность» является исследование особенностей гормонального статуса при беременности высокого риска (Маркин С.А., Серов В.Н., Стрижаков А.Н., 1997). Для диагностики ПН во втором и третьем триместрах беременности, согласно рекомендациям М.И. Балаболкиной, И.П. Ларичевой и Г.А. Ткачевой(1983), скрининговым методом является определение уровня эстриола, плацентарного лактогена и прогестерона. Снижение уровня одного из вышеназванных гормонов на 50,0% от нормы является показанием для назначения медикаментозного лечения этой патологии.

При анализе полученных результатов, у пациенток с физиологическим течением беременности в зависимости от градации «пол плода» было выявлено, что исходный уровень прогестерона (II триместр) по мере прогрессирования физиологической беременности (III триместр) увеличился в 3,8 раза как у матерей с плодами женского пола с 90,4 нмоль/л до 340,8 нмоль/л соответственно, так и у женщин с плодами мужского пола с 82,4 нмоль/л до 320,8 нмоль/л соответственно на фоне более высокого уровня этого гормона у матерей с плодами женского пола ($p=0,00012$) (таблица 16).

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

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

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

У беременных с плацентарной дисфункцией в случаях женского и мужского пола плода также выявлено увеличение уровня прогестерона в динамике беременности (в 2,5 и 2 раза соответственно) на фоне более высокого уровня прогестерона у матерей девочек как во II, так и в III триместре беременности по сравнению с альтернативным полом в 1,1 и 1,4 раза соответственно (таблица 17).

Уровень эстриола на всех этапах как физиологической, так и осложненной беременности увеличивался в случаях обоих вариантов альтернативного пола плода примерно в 1,6 раза. Однако следует подчеркнуть, что у матерей девочек независимо от формы течения беременности (физиологическая или плацентарная дисфункция) на всех этапах имели место более высокие значения эстриола, которые в 1,2 раза превышали таковые у матерей альтернативного пола.

Уровень плацентарного лактогена при физиологически протекающей беременности также увеличивался в обоих случаях альтернативного пола плода по мере ее прогрессирования. При этом у матерей девочек значения показателя к III триместру увеличивались в 2,3 раза, а у матерей мальчиков в 2,5 раза.

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

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

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

При оценке изучаемого показателя в динамике осложненной беременности установлено достоверное повышение уровня плацентарного лактогена по мере приближения срока родов у матерей девочек, превышая таковые у женщин альтернативного пола в 2,5 раза. Для матерей мальчиков, наоборот, значения плацентарного лактогена становятся меньше, чем у женщин, вынашивающих девочек, в 1,3 раза, достигая при этом минимального уровня (1,4 мкг/л).

Важное значение при изучении адаптивности организма матери имеет группа «стресс-гормонов», к которым относятся АКТГ и гормоны коры надпочечников.

Сравнительное изучение содержания АКТГ в сыворотке крови женщин обследуемой выборки позволило зарегистрировать специфику его синтеза с учетом полового диморфизма плода. Проведенный фрагмент исследований свидетельствуют о том, что уровень АКТГ по мере прогрессирования физиологической беременности увеличивался у женщин не зависимо от пола

плода. Абсолютный уровень этого гормона оказался достоверно выше в 1,3 раза у матерей мальчиков во II триместре ($p=0,00428$).

У беременных с плацентарной дисфункцией в случаях женского и мужского пола плода выявлено увеличение уровня АКТГ по мере прогрессирования беременности (на 25,1% и 11,0% соответственно), однако уровень АКТГ оказался максимальным у матерей мальчиков, который во II триместре беременности в 1,2 раза превышал значения группы, а в III триместре только в 1,1 раза.

Кортизол синтезируется в пучковой зоне коры надпочечников. Во время беременности в его образовании принимают участие плацента, печень и надпочечники плода. При этом активизация биосинтеза кортизола является физиологической для гестации, поскольку высокий уровень гормона необходим для обеспечения метаболических потребностей организма беременной.

В процессе исследований было обнаружено, что уровень кортизола на всех этапах как физиологической, так и осложненной беременности увеличивался как у матерей с плодами женского пола, так и мужского. Содержание этого гормона по мере прогрессирования физиологической беременности увеличивалось у матерей с плодами женского пола в 1,4 раза, а у беременных с плодами мужского пола в 1,6 раза. Одновременно следует отметить, что максимальные значения показателя были зарегистрированы у женщин, вынашивающих мальчиков, которые превышали значения альтернативной группы во II триместре в 1,1 раза, а в III триместре 1,2 раза.

При плацентарной дисфункции уровень кортизола на всех этапах беременности оказался достоверно выше, чем при неосложненном течении гестации. По мере увеличения срока беременности количество кортизола увеличивалось у беременных с плодами женского пола 1,5 раза, а с плодами альтернативного пола только 1,2 раза, хотя в последнем случае на всех этапах беременности значения этого гормона были максимальными.

Для оценки меж- и внутрисистемных взаимоотношений был проведен корреляционный анализ между системой ангиогенных факторов, цитокинов,

показателями вегетативного и гормонального статуса, индексом функциональных изменений. В результате были выявлены характерные отличия в корреляционных плеядах в зависимости от фактора «пол плода». В процессе анализа учитывались сильные связи ($r > 0,8$) и связи средней силы ($r > 0,6$, $0 < 0,8$) при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Как показали полученные результаты, у беременных с плодами женского пола имели место сильные отрицательные связи между уровнем эстриола и СЭФР-А ($r = -0,834$), ФРП ($r = -0,811$) ($p = 0,03981$), а также отрицательные связи средней силы между уровнем эстриола и ИЛ-1 β ($r = -0,734$), ИЛ-10 ($r = -0,621$). Также обнаружены сильные положительные связи между кортизолом и индексом функциональных изменений, характеризующим неудовлетворительную адаптацию ($r = 0,816$) и срыв адаптации ($r = 0,907$), а также положительные связи средней силы между прогестероном и ИЛ-1 β ($r = 0,629$), ИЛ-6 ($r = 0,627$) и ИЛ-12 ($r = 0,745$).

Характерно, что у беременных с плодами мужского пола отмечались отрицательные связи средней силы между уровнем плацентарного лактогена и СЭФР-А ($r = -0,673$), ФРП ($r = -0,726$). Также обнаружены сильные положительные связи между прогестероном и ФРП ($r = 0,814$) и положительные связи средней силы между уровнем кортизола и показателями неудовлетворительной адаптации по индексу функциональных изменений ($r = 0,635$).

На следующем этапе исследования с целью оценки интегративных связей между системой ангиогенных факторов, цитокинов, вегетативного и гормонального статуса, а также адаптационных особенностей кардио-респираторной системы беременной в зависимости от полового диморфизма был проведен лог-линейный анализ (Афифи А., Эйзен С., 1982).

Градации вегетативного статуса определялись согласно пробе А.М. Вейна (1998): нормальное вегетативное обеспечение (НВО), вегетативная лабильность (ВЛ) и вегето-сосудистая дистония (ВСД). Выделение значимых взаимодействий осуществлялось с помощью процедур отсеивания.

На начальном этапе анализа, несмотря на последовательное сопоставление всех возможных комбинаций факторов в зависимости от пола плода значимых воздействий отклика найдено не было. В связи с этим возникла необходимость отдельного сопоставления признаков при физиологическом и осложненном течении беременности.

В процессе проведенного исследования было обнаружено, что у беременных с плодами женского пола доля случаев с плацентарной недостаточностью увеличивалась при сочетании признаков «СЭФР-А», «ИЛ-1β», «ИЛ-10», «эстриол», «вегето-сосудистая дистония» и «срыв адаптации» ($p=0,04793$). Наибольшее число случаев с плацентарной дисфункцией у матерей мальчиков было выявлено при сочетании «ЭФР», «ФРП», «ИЛ-12», «плацентарный лактоген», «вегетативная лабильность» «напряжение механизмов адаптации и неудовлетворительная адаптация кардиореспираторной системы беременных» ($p=0,04653$).

3.3. Особенности гемодинамических процессов в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода с учетом системы ангиогенных факторов

Плацента - это главное связующее звено, соединяющее функциональные подсистемы «мать» и «плод» с точки зрения системного подхода. Вместе с маткой она формирует дополнительный коммуникативный элемент ФСМПП, т.е. «маточно-плацентарный комплекс». Допплерометрия получила широкое распространение в изучение функциональных особенностей кровотока в маточно-плацентарном комплексе и является высокоинформативным, относительно простым и безопасным методом диагностики, получившим применение в комплексном динамическом наблюдении и оценке кровообращения в системе мать-плацента-плод (Papageorghiou A.T. et al., 2004; Szymanski W. et al., 2005).

В настоящее время внедрение доплерометрии с цветовым доплеровским картированием открыло возможность для исследования кровотока сосудов

маточно-плацентарно-плодового комплекса. Это позволило значительно расширить возможности ранней диагностики в прогнозировании основных осложнений гестации (Юдина Е.В., 2002; Малевич Ю.К., Шостак В.А. 2007). Как известно, нарушения маточно-плацентарной гемодинамики играют важную роль в формировании различных осложнений беременности, а этот метод позволяет диагностировать отклонения в маточно-плацентарной гемодинамике с ранних сроков. Кроме того, доплерометрия является методом выбора при определении состояния плода (GevaT., 1998).

3.3.1. Особенности кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в зависимости от пола плода

В настоящей работе при оценке состояния кровотока в ФСМПП исследовались такие уголнезависимые показатели как систоло-диастолическое соотношение в правой и левой маточных артериях, в артерии пуповины, а также систоло-диастолическое соотношение и пульсационный индекс в средней мозговой артерии плода.

При сравнительном анализе результатов исследования было установлено, что систоло-диастолический индекс (V_s/V_d) на правой маточной артерии оказался достоверно выше у матерей с плодами мужского пола на всех этапах физиологической беременности ($p=0,00461$) (таблица 18). В свою очередь у пациенток с плодами женского пола этот показатель на правой маточной артерии оказался достоверно ниже, что свидетельствует о более благоприятной маточно-плацентарной гемодинамике.

При сравнении интенсивности кровотока в артерии пуповины (АП) было выявлено, что систоло-диастолический индекс на АП был достоверно выше у матерей с плодами мужского пола во II и в III триместрах как физиологической, так и осложненной беременности, что свидетельствует о более выраженном снижении интенсивности кровотока (таблица 18, таблица 19).

Особенности кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в динамике физиологической беременности в зависимости от пола плода

Гемодинамические показатели	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
a.uteri dextra - Vs/Vd	1,81±0,02	1,59±0,03	1,91±0,01	1,71±0,03*
a.uteri sinistra - Vs/Vd	1,86±0,04	1,67±0,05	1,89±0,03	1,70±0,03
a.umbilicalis - Vs/Vd	3,41±0,06	2,39±0,02□	3,71±0,02*	2,61±0,02*
a.cerebri - Vs/Vd	4,09±0,02	3,53±0,02□	4,19±0,04	3,68±0,02
a.cerebri – Pi	1,83±0,04	1,94±0,03	2,03±0,03	2,07±0,04

Примечание: обозначения: * - достоверность различий ($p < 0,05$) одноименных показателей между мужским и женским полом в динамике физиологической беременности; □ - достоверность различий ($p < 0,05$) одноименных показателей в динамике физиологической беременности в рамках одного пола

При плацентарной дисфункции по мере прогрессирования беременности показатели систоло-диастолического соотношения в правой и левой маточных артерий оказались достоверно выше также у матерей с плодами мужского пола (таблица 19).

При плацентарной дисфункции по показателям фетального кровотока (в средней мозговой артерии) в III триместре беременности обнаружены достоверные отличия с максимальным уровнем систоло-диастолического соотношения у плодов мужского пола.

Пульсационный индекс средней мозговой артерии достоверно отличался только при осложненной беременности в III триместре гестации у матерей с плодами мужского пола (таблица 19).

Таким образом, более высокие значения систоло-диастолического соотношения у беременных с плодами мужского пола указывали на большее суммарное сосудистое периферическое сопротивление материнской части плаценты. Одновременно достоверное увеличение скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода и артерии пуповины у женщин с плодами мужского пола

свидетельствовало о большем суммарном периферическом сопротивлении фетальной части плаценты и мозговых сосудов плода.

Таблица 19

Особенности кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в динамике осложненной беременности в зависимости от пола плода

Гемодинамические показатели	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
a.uteri dextra - Vs/Vd	1,82±0,02	2,05±0,02	1,94±0,03 □	2,52±0,02* □
a.uteri sinistra – Vs/Vd	1,84±0,04	1,86±0,05	2,82±0,04 □	1,92±0,03* □
a.umbilicalis - Vs/Vd	4,22±0,02	4,02±0,02	5,02±0,02* □	5,68±0,03* □
a.cerebri - Vs/Vd	3,83±0,02	4,10±0,04	4,58±0,04 □	5,12±0,02* □
a.cerebri - Pi	1,62±0,03	2,08±0,04	1,78±0,02	2,72±0,04*

Примечание: обозначения: * - достоверность различий ($p < 0,05$) одноименных показателей между мужским и женским полом в динамике осложненной беременности; □ - достоверность различий ($p < 0,05$) одноименных показателей в динамике осложненной беременности в рамках одного пола

Очевидно, что для поддержания оптимального уровня гемодинамических процессов в маточно-плацентарном комплексе при наличии плодов мужского пола функциональной системе «мать-плацента-плод» приходится прибегать к инициации механизмов, обеспечивающих повышение сосудистого тонуса.

3.4. Особенности кардиореспираторной системы плода в зависимости от полового диморфизма при физиологической и осложненной беременности

Кардиотокография является одним из высокочувствительных методов исследования состояния плода и механизмов регуляции кардиоритма (Воскресенский С.Л., 2004).

При анализе результатов кардиотахографического исследования оценивают: паттерны кратковременной variability – мгновенные осцилляции (Heinrich J., Seidenschnur G., 1985); паттерны variability средней продолжительности – спорадические, периодические и регулярные акцелерации, пролонгированные и типичные акцелерации; спорадические, периодические и регулярные децелерации, ранние, поздние, variability, пикообразные децелерации; паттерны долговременной variability – базальный ритм, амплитуда variability базального ритма. Проводя оценку перечисленных параметров, можно с определенной вероятностью говорить о состоянии плода (Воскресенский С.Л., 2004).

С учетом исходов гестации кардиотокографические паттерны разделяют на:

- 1) физиологические ритмы сердцебиений плода (сопутствуют удовлетворительному состоянию плода во время беременности и родов);
- 2) патологические ритмы сердцебиений плода (отражают неудовлетворительное состояние плода).
- 3) тревожные ритмы сердцебиений плода (не дают однозначной оценки состояния плода);

Регистрация наружной кардиотокографии плода в процессе настоящего исследования проводилась в течение 60 минут у пациенток с 30-ой недели беременности.

3.4.1 Основные выявляемые паттерны кардиотокографии в зависимости от пола плода на различных этапах физиологической и осложненной беременности

В рамках настоящего исследования проводилось сопоставление кривых кардиотокограмм плодов мужского и женского пола во II и в III триместрах физиологической и осложненной беременности (таблица 20).

При физиологическом течение беременности были выявлены статистически значимые различия базального ритма у плодов мужского и женского пола ($p < 0,01$).

Базальный ритм во II триместре беременности у пациенток с плодами мужского пола был выше, чем у матерей с плодами женского пола ($p < 0,01$) и составил у мальчиков $159,22 \pm 1,734$ уд/мин, у девочек $145,14 \pm 2,256$ уд/мин.

Кроме того, эта зависимость сохранялась и в III триместре беременности, в котором базальный ритм у плодов мужского пола составлял $154,13 \pm 1,563$ уд/мин, а у девочек $136,51 \pm 2,175$ уд/мин ($p < 0,01$).

В единичных случаях как во II, так и в III триместрах беременности были зарегистрированы умеренная тахикардия (от 160 до 180 уд/мин) и умеренная брадикардия (от 120 до 100 уд/мин) плодов, что можно расценивать как вариант физиологической нормы.

По мере прогрессирования беременности независимо от пола вынашиваемого плода регистрировалось некоторое увеличение амплитуды variability базального ритма. Амплитуда variability во II и в III триместрах физиологической беременности была наибольшей у плодов мужского пола с тенденцией увеличения на поздних сроках беременности. Также наблюдались различия при оценке амплитуды и частоты осцилляций, которые в группе беременных с плодами мужского пола, оказались выше, чем в группе матерей с плодами женского пола независимо от срока беременности.

По мере нарастания срока гестации отмечалось увеличение числа беременных, у которых регистрировались акцелерации и децелерации. Так у матерей с плодами мужского пола встречаемость спорадических акцелераций в динамике физиологической беременности составила 100%. У матерей с плодами женского пола во II триместре спорадические акцелерации были зарегистрированы в 69,34% случаев, а в III триместре в 85,4% случаев. При неосложненном течении беременности регулярные акцелерации во II триместре не регистрировались, а в третьем триместре беременности регулярные

акцелерации становились распространенным явлением, обнаруживаясь у 26,49% беременных с плодами мужского пола и у 23,51% беременных с плодами женского пола.

У пациенток с плодами мужского пола в динамике неосложненной беременности показатели частоты, длительности и амплитуды спорадических акцелераций были достоверно выше ($p < 0,01$), чем у беременных с плодами женского пола.

Регулярные децелерации, характеризующие патологические состояния плода, в динамике неосложненной беременности у плодов женского и мужского пола не обнаруживались. Однако у беременных с плацентарной дисфункцией отмечалась тенденция к увеличению числа регулярных децелераций как у плодов мужского пола, так и у плодов женского пола.

Во II триместре физиологически протекающей беременности частота спорадических децелераций в группе женщин с плодами мужского пола превышала в 3,2 раза таковую у матерей с плодами женского пола ($2,78 \pm 0,124$ мин⁻¹ и $0,87 \pm 0,221$ мин⁻¹ соответственно с $p < 0,01$). У матерей с плодами мужского пола эта зависимость сохранялась и в III триместре беременности.

При плацентарной дисфункции частота спорадических децелераций в группе женщин с плодами мужского пола в 2,1 раза превышала аналогичный показатель у матерей с плодами женского пола как во II триместре ($3,62 \pm 0,721$ мин⁻¹ и $1,61 \pm 1,328$ мин⁻¹ соответственно с $p < 0,01$), так и в III триместрах беременности ($3,98 \pm 0,891$ мин⁻¹ и $2,54 \pm 1,489$ мин⁻¹ соответственно с $p < 0,01$).

При сравнительном анализе частоты спорадических децелераций при физиологическом течение беременности в зависимости от пола вынашиваемого плода было выявлено, что частота появления этого паттерна за 60 минут регистрации была достоверно ($p < 0,01$) более высокой у матерей с плодами мужского пола. Выявленная тенденция сохранялась и при оценке аналогичного показателя в динамике осложненной беременности.

При физиологическом течение беременности самые продолжительные децелерации отмечались у плодов мужского пола во II и III триместрах, что в 1,5 раза превышало ($p < 0,01$) аналогичный показатель у пациенток с плодами женского пола. При плацентарной дисфункции изучаемый показатель у плодов мужского пола в 1,6 раза превышал ($p < 0,01$) значения у плодов женского пола во II триместре и в 1,2 раза в III триместре беременности.

Ранние децелерации, являясь по своему характеру периодическими, регистрировались у плодов женского пола только в единичных случаях. Однако при этом отмечалось увеличение этого показателя у плодов мужского пола.

Частота регистрации ранних децелераций у матерей с плодами мужского пола во II триместре физиологической беременности превышала в 4,9 раза таковую у матерей с плодами женского пола. При плацентарной дисфункции выявленная тенденция сохранялась. Так, значения этого показателя у плодов мужского пола оказались в 1,4 раза выше ($p < 0,01$) в динамике беременности.

Аналогичные различия наблюдались и при оценке амплитуды ранних децелераций. Во всех клинических группах изучаемый показатель во II и в III триместрах беременности был достоверно ($p < 0,01$) выше у плодов мужского пола.

Таблица 20

Паттерны кардиотокографии при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода

Паттерны	Физиологическое течение беременности (n=390)				Плацентарная дисфункция (n=345)			
	Плоды женского пола		Плоды мужского пола		Плоды женского пола		Плоды мужского пола	
	II тримес тр	III тримес тр	II тримес тр	III тримес тр	II тримес тр	III тримес тр	II тримес тр	III тримес тр
Базальный ритм:	145,14± 2,256	136,51± 2,175	159,22± 1,734	154,13± 1,563	142,24± 2,341	141,22± 1,785	147,52± 2,289	144,76± 3,173
Тахикардия, (%)	19,24%	26%	26,13%	31,14%	34,1%	42,7%	51,4%	57,12%
Брадикардия (%)	0	0	4,3%	5,6%	7,12%	6,9%	11,83%	14,21%
Амплитуда variability ритма, уд/мин	13,45± 1,236	14,16± 2,132	15,62± 4,113	16,21± 1,971	14,65± 2,644	14,91± 1,767	19,47± 2,152	22,14± 4,344

Таблица 20 (продолжение)

Амплитуда осцилляций, уд/мин	8,02± 2,123	10,14± 3,405	15,84± 2,236	16,82± 1,604	11,35± 3,534	13,71± 1,812	16,73± 1,636	18,33± 3,015
Частота осцилляций, мин⁻¹	6,113± 2,202	9,148± 1,256	10,67± 1,020	13,77± 1,901	8,049± 1,082	9,784± 1,902	12,024± 3,07	14,148± 1,256
Спорадические акцелерации	69,34%	85,40%	100%	100%	54,32%	46,50%	64,21%	30,14%
Регулярные акцелерации	0	23,51%	0	26,49%	13,22%	36,11%	14,30%	38,51%
Акцелерации спорадические								
Частота, мин⁻¹	6,24± 1,253	10,07± 1,173	12,16± 1,964	18,74± 1,195	5,06± 1,262	8,46± 1,633	4,97± 1,535	5,32± 1,643
Амплитуда, уд/мин	21,33± 2,163	23,32± 2,266	28,38± 2,427	30,42± 2,853	24,41± 2,216	26,44± 2,764	31,17± 2,55	33,31± 0,82
Длительность, сек	21,67± 2,194	20,55± 1,263	28,58± 3,193	29,42± 1,213	22,56± 1,492	25,45± 1,217	30,86± 1,232°	33,36± 1,653
Спорадические децелерации	0	6,24%	18,01% *	15,76% *	15,02%	18,01%	22,74% *	25,21% *
Регулярные децелерации	0	0	0	0	11,71%	13,79%	13,91%	16,75%
Ранние децелерации	0	0	12,34%	24,00%	13,10%	14,60%	15,20%	26,50%
Децелерации спорадические								
Частота, мин⁻¹	0,87± 0,221	1,03± 0,265	2,78± 0,124*	2,41± 0,389*	1,61± 1,328	2,54± 1,489	3,62± 0,721*	3,98± 0,891*
Амплитуда, уд/мин	8,81± 1,874	8,44± 1,653	13,88± 2,542*	14,73± 2,216*	11,33± 0,216	10,82± 1,622	13,28± 1,327*	14,44± 1,523*
Длительность, сек	11,84± 0,163	10,32± 0,277	17,65± 2,026*	16,75± 1,283*	12,12± 0,513	14,83± 1,124	18,31± 1,272*	17,23± 2,114*
Децелерации ранние								
Частота, мин⁻¹	0,22± 0,042	0,55± 0,079	1,81± 0,343*	1,83± 0,123*	1,77± 0,433	1,84± 0,653	2,32± 0,217*	2,64± 0,187*
Амплитуда, уд/мин	12,17± 0,622	11,24± 0,596	14,16± 0,137*	14,23± 0,257*	13,73± 0,314	12,37± 0,851	16,12± 1,133*	15,72± 1,121*
Длительность, сек	12,12± 1,126*°	12,33± 0,762*	15,44± 0,234°	15,47± 0,275*	14,68± 0,953	13,13± 0,728	16,74± 1,427*	17,12± 0,841*
Актограмма	9,29± 1,109	10,35± 1,732	17,42± 1,129*	18,44± 1,123*	16,43± 1,702	17,79± 2,025	18,65± 1,408*	24,81± 1,756*

Примечание: * - различия одноименных показателей в пределах одной клинической группы (p<0,01).

- различия одноименных показателей в пределах разных клинических групп (p<0,01).

Во II триместре физиологической беременности у плодов мужского пола длительность ранних децелераций также была выше, чем у плодов женского пола ($15,44 \pm 0,234$ сек и $12,12 \pm 1,126$ сек соответственно, $p < 0,01$). При плацентарной дисфункции во II триместре длительность ранних децелераций составила у плодов мужского пола $16,73 \pm 1,428$ сек, а у плодов женского пола $14,68 \pm 0,953$ сек. В III триместре выявленная зависимость сохранялась ($17,12 \pm 0,841$ сек и $13,13 \pm 0,728$ сек соответственно, $p < 0,01$).

Актография является неотъемлемой частью кардиотокографического исследования, включающая в себя регистрацию двигательной активности плода. При оценке двигательной активности плодов в динамике беременности были выявлены статистически значимые отличия числа шевелений между основными группами. При этом как при физиологической, так и при осложненной беременности максимальная двигательная активность достоверно чаще ($p < 0,01$) определялась у матерей с плодами мужского пола.

3.4.2. Особенности биофизического профиля плода в зависимости от полового диморфизма

Одним из методов диагностики внутриутробного состояния плода является исследование его биофизического профиля (БФП). Для определения биофизического профиля плода использовалась шкала Manning F.A. (1980), предусматривающая оценку результатов нестрессового теста (НСТ), дыхательных движений плода (ДДП), двигательной активности плода (ДАП), тонуса плода (ТП) и качественную оценку объема околоплодных вод (ООВ). Исследование биофизического профиля плода проводилось с учетом пола плода и характера течения беременности.

Нестрессовый тест определялся при кардиотокографическом исследовании. В основе нестрессового теста лежит закономерность, полученная Н.Л. Гармашевой в 1967 году, и названная миокардиальным рефлексом. Этот рефлекс представляет собой реакцию сердечно-сосудистой системы плода в ответ на его

спонтанные шевеления. Реакция плода, страдающего внутриутробно, отличается от реакции здорового плода. При нормальном состоянии плода в ответ на его движения, сокращения матки и действие внешних раздражителей возникают акцелерации, отражающие степень его компенсаторных возможностей.

Реактивный НСТ указывает на нормальное состояние плода (Кирокосян С.А., Окоев Г.Г., 1986; Patrick J. et al, 1982), а наличие ареактивного НСТ характеризует снижение компенсаторных возможностей и является одним из признаков гипоксии.

При сравнительном анализе полученных результатов выявлено, что у беременных с плодами женского пола регистрировались наиболее благоприятные показатели нестрессового теста (2 балла), тогда как у беременных с плодами мужского пола отмечался преимущественно ареактивный тест (0 баллов) (таблица 21).

Определение количества околоплодных вод имеет важное прогностическое значение для изучения внутриутробного состояния плода. Развитие маловодия при беременности связывают со снижением продукции амниотической оболочкой околоплодных вод, а также с нарушением экскреции фетальной мочи почками плода вследствие централизации кровообращения и длительной гипоксемии. Появление многоводия при беременности чаще связывают с инфекционными поражениями плода, а также с пороками развития и хромосомными абберациями плода. Индекс амниотической жидкости вычислялся методом измерения свободного пространства («кармана») между частями тела плода и стенкой матки.

При сравнении объема околоплодных вод при физиологически протекающей беременности с учетом пола плода отмечалось достоверное увеличение частоты встречаемости неблагоприятного признака у беременных с плодами мужского пола ($18,20 \pm 2,9\%$).

Общеизвестным является тот факт, что впервые ритмичные дыхательные движения плода начинают выявляться с 24-26 недель беременности. По мере прогрессирования беременности частота дыхательных движений плода

увеличивается и в сроке 34-35 недель составляет в среднем 50-60 дыхательных движений в минуту. В условиях внутриутробной гипоксии на начальных этапах происходит компенсаторное увеличение глубины дыхательных движений и продолжительности эпизодов их регистрации. Последующее углубление гипоксии характеризуется учащением дыхательного ритма плода и уменьшением амплитуды дыхательных движений. В стадии декомпенсации появляются патологические формы дыхательных движений плода.

Таблица 21

Оценка параметров биофизического профиля плода физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода

	Физиологическое течение беременности (n=390)				Плацентарная дисфункция (n=345)			
	Плоды женского пола		Плоды мужского пола		Плоды женского пола		Плоды мужского пола	
баллы	0	2	0	2	0	2	0	2
НСТ	7,2%* ± 2,5	92,8%* ± 2,6	15,9% ± 1,2	84,1% ± 2,7	19,8% ± 4,4	80,1%* ± 4,0	38,3% ± 2,5	61,7% ± 2,4
ООВ	6,3% ± 2,7	93,70% ± 3,3	18,2%* ± 2,9	82,8% ± 1,8	30,9% ± 5,1	69,1% ± 5,1	34,7% ± 3,1	65,3% ± 3,1
ДДП	12,8% ± 2,7	88,20% ± 3,6	24,5%* ± 2,3	75,7% ± 2,1	29,6% ± 3,4	70,4% ± 3,3	34,2% ± 3,5	75,8% ± 3,3
ДАП	8,4% ± 2,9	91,60% ± 3,0	16,8%* ± 2,4	83,8% ± 3,2	26,5%# ± 3,7	73,2% ± 3,2	34,6%*# ± 3,6	65,4% ± 3,4
ТП	4,7% ± 3,0	95,4%* ± 3,1	17,6%* ± 2,4	82,5% ± 3,6	11,4% ± 2,7	88,6% ± 2,9	14,1% ± 2,9	85,9% ± 2,7

Примечание: * - различия одноименных показателей в пределах одной клинической группы (p<0,01).

- различия одноименных показателей в пределах разных клинических групп (p<0,01).

НСТ – нестрессовый тест; ООВ – объем околоплодных вод; ДДП – дыхательные движения плода; ДАП – двигательная активность плода; ТП – тонус плода.

При сравнении частоты встречаемости неблагоприятного признака с учетом пола вынашиваемого плода установлено, что у женщин с плодами женского пола частота встречаемости неблагоприятного признака оказалась достоверно ниже (12,80± 2,7%), чем в группе женщин с плодами мужского пола (24,50± 2,3%).

Субъективное ощущение шевелений плода появляется у женщин, начиная с 18-20 недель беременности. Сочетание всех типов двигательной активности плода можно наблюдать при ультразвуковом исследовании уже на 25 неделе беременности с пиком двигательной активности плода между 28-й и 34-й неделями. К окончанию беременности количество движений постепенно снижается, однако значительных изменений их картины не происходит. При этом наблюдается повышение двигательной активности плода в вечернее время суток и особенно с 21.00 до 10.00 часов, что свидетельствует о благополучии плода (Евсюкова И.И., 2004).

У беременных с плодами мужского пола неблагоприятный признак двигательной активности плода (наличие менее 3-х эпизодов движения туловища плода за 30 минут) регистрировался достоверно чаще ($16,80 \pm 2,4\%$). Достоверные отличия при сравнении показателей двигательной активности плода у беременных с плодами женского и мужского пола были обнаружены и при плацентарной дисфункции, при которой у беременных с плодами женского пола частота регистрация негативного признака оказалась достоверно ниже и составляла $26,5 \pm 3,7\%$.

Тонус плода (ТП) оценивается как благоприятный (2 балла) в случае регистрации хотя бы 1 эпизода разгибания туловища плода с возвратом в флексорное положение позвоночника и костей при прижатом к груди подбородке за 30 минут исследования (Сидорова И.С., Макаров И.О., 2007). При гипотонии плод постоянно пребывает в состоянии полного разгибания при отсутствии шевелений (0 баллов), появляется симптом «открытой руки». По данным И.О. Макарова (2010) снижение тонуса плода является одним из неблагоприятных диагностических критериев и при его присутствии частота перинатальных потерь достигает 100%.

При физиологической беременности у матерей с плодами женского пола благоприятный признак тонуса плода встречался достоверно чаще ($95,4 \pm 3,1\%$ и $82,50 \pm 3,6\%$), а неблагоприятный признак достоверно реже ($4,7 \pm 3,0\%$ и

17,60±2,4%), чем у беременных с плодами мужского пола. При плацентарной дисфункции наблюдалась аналогичная тенденция.

Таким образом, наиболее неблагоприятные показатели биофизического профиля выявлялись у плодов мужского пола как при физиологически протекающей беременности, так и при плацентарной дисфункции, что указывает на большую резистентность плодов женского пола во внутриутробном периоде развития.

3.5. Особенности течения беременностей, исходов родов и состояния новорожденных в зависимости от полового диморфизма

Одним из фрагментов настоящих исследований явилось сравнительное изучение частоты акушерских осложнений у беременных в зависимости от пола вынашиваемого плода и характера течения беременности. Оценка особенностей течения беременности, родов и состояния новорожденных детей осуществлялась ретроспективно на основании данных историй болезни.

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

Преэклампсия является сложным патологическим процессом, в развитии которого участвуют многие факторы, одни из которых способствуют развитию осложнения, а другие имеют непосредственное отношение к его возникновению. В течении преэклампсии между анализируемыми группами выявлены

характерные различия. Так, при повышении экспрессии СЭФР-А в 3,6 раза, ЭТ-1 в 1,25 раза, снижении ФРП в 2 раза, а так же повышении ИЛ-1 β в 3,5 раза, ИЛ-6 в 2,6 раза, снижении ИЛ-12 в 7 раза, по сравнению с показателями при физиологической беременности, у матерей с плодами женского пола была выявлена преэклампсия легкой и средней степеней тяжести (6,0% и 4,1% соответственно), тогда как у матерей с плодами мужского пола при повышении уровня СЭФР-А в 1,2 раза и снижении ЭТ-1 в 2,5 раза, ФРП в 1,75 раза, а так же повышение ИЛ-1 β в 1,1 раза, ИЛ-6 в 2 раза, ИЛ-12 в 5,4 раза чаще регистрировалась тяжелая степень преэклампсии (6,8% случаев).

При анализе показателей ДПМ (предыдущий раздел) у беременных с плацентарной дисфункцией в случае мужского пола плода были выявлены более выраженные нарушения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока (таблица 19), по сравнению с женским полом плода. Аналогичная зависимость была установлена при анализе ультразвуковых паттернов (таблица 20). При этом у матерей с плодами мужского пола беременность осложнялась гипоплазией плаценты в 8,5% случаев, что в 1,6 раза чаще чем у матерей с плодами женского пола. Преждевременное созревание плаценты также в 1,3 раза чаще встречались у матерей с плодами мужского пола (таблица 22).

Изменение количества околоплодных вод было характерно в случае обоих вариантов пола плода. Однако у матерей с плодами мужского пола беременность осложнилась маловодием в 11,4%, а многоводием в 9,0% случаев, что в 1,5 раза превышала встречаемость этой патологии у матерей с плодами женского пола.

К патологическим состояниям, возникающим во время беременности, относят также задержку развития плода (ЗРП). Одной из ведущих причин, приводящих к этой патологии по мере прогрессирования беременности, является нарушение процессов клеточной регуляции, обусловленное изменением продукции и функционирования факторов роста, обеспечивающих рост плаценты и формирование ее сосудистой системы, а, следовательно, и рост плода.

Структура осложнений беременности у пациенток с учетом пола плода

Осложнения	Плацентарная дисфункция N=345			
	Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)	
	Абс.	%	Абс.	%
Преэклампсия:				
Легкая степень	10*	6,0	7	4,0
Средняя степень	7	4,1	9	5,1
Тяжелая степень	5	3,0	12*	6,8
Многоводие	13	7,7	16*	9,0
Маловодие	11	6,5	20*	11,4
Задержка развития плода:				
I степени	15*	8,9	13	7,4
II степени	12	7,1	15	8,5
III степени	9	5,3	17*	10,0
Преждевременное созревание плаценты, сопровожающееся нарушениями кровотока в маточно-плацентарно- плодовом комплексе	15	8,9	19*	10,8
Гипоплазия плаценты	9	5,3	15*	8,5
Анемия:				
Легкая степень	53*	31,3	20	11,4
Тяжелая степень	10	6	17*	9,6

Примечание: * - достоверность отличий осложнений беременности с учетом пола плода (p<0,05).

При повышении уровня СЭФР-А в 4 раза, снижении ЭТ-1 в 1,2 раза, ФРП в 1,3 раза, а так же повышении ИЛ-1 β в 1,8 раза, ИЛ-10 в 2 раза и снижении ИЛ-12 в 1,5 раза по сравнению с показателями при физиологической беременности, задержка развития плода выявлялась у матерей девочек чаще в виде асимметричной формы I-II степени (8,9% и 7,1% случаев), тогда как у матерей с

плодами мужского пола при повышении уровня СЭФР-А в 2 раза, ЭТ-1 в 1,4 раза, ФРП в 1,2 раза, ИЛ-1 β в 1,3 раза, ИЛ-6 в 1,5 раза, ИЛ-10 в 1,9 раза чаще выявлялась симметричная форма задержки развития плода III степени тяжести (10,0% случаев).

Наличие регуляторно-метаболических взаимоотношений между функцией плаценты и развивающимися органами и тканями плода является необходимым звеном системогенеза и осуществляется по типу обратной связи, характеризующейся тем, что дифференцировка дефинитивных клеток или их отдельных функций вызывает блокирование взаимодействующей системы в элементах плаценты, обеспечивающее, таким образом, становление собственных регулирующих механизмов плода к моменту рождения. Нарушение этих взаимоотношений начинается с нарушения микроциркуляции маточно-плацентарного кровообращения. Вероятно, именно поэтому частота тяжелых форм преэклампсии и задержки развития плода оказалась выше в группе матерей с плодами мужского пола. В связи с вышеизложенным у матерей с плодами мужского пола почти в 1,2 раза чаще имели место декомпенсированные формы плацентарной недостаточности.

При плацентарной дисфункции роды в срок достоверно чаще регистрировались в группе пациенток с плодами женского пола (82,8%). В связи с высокой распространенностью гестационных осложнений беременность у матерей с плодами мужского пола в 1,7 раза чаще завершалась преждевременными родами (31,8%) (таблица 23).

Сравнительный анализ осложнений, возникших в процессе родов при плацентарной дисфункции, выявил преобладание осложнений у беременных с плодами мужского пола. Так аномалии родовой деятельности регистрировались у матерей мальчиков в 9,1% случаев, а у матерей девочек – в 6,5% случаев. Травматизм родовых путей также чаще встречался у матерей мальчиков (25,0% и 21,3% соответственно).

Таблица 23

Исходы родов у пациенток клинических групп с учетом пола плода

Исходы родов	Физиологическое течение беременности				Плацентарная дисфункция			
	Беременные с плодами женского пола (n=187)		Беременные с плодами мужского пола (n=203)		Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Роды в срок	175*	93,58%	170	83,74%	140*	82,8%	120	68,2%
Преждевременные роды	12	6,42%	33*	16,26%	29	17,2%	56*	31,8%

Примечание: * - достоверность отличий исходов родов с учетом пола плода (p<0,05).

У пациенток, вынашивающих плоды мужского пола беременность в 1,5 раза чаще завершалась оперативным родоразрешением. Кровотечение в последовом или раннем послеродовом периодах в 1,6 раза чаще регистрировалось также у женщин с плодами мужского пола (таблица 24).

Таблица 24

Осложнения в родах у пациенток с учетом пола плода

Осложнения	Плацентарная дисфункция			
	Беременные с плодами женского пола (n=169)		Беременные с плодами мужского пола (n=176)	
	Абс.	%	Абс.	%
Аномалии развития родовой деятельности	11	6,50%	16 *	9,10%
Кровотечения	7	4,14%	12*	6,82%
Травмы мягких тканей	36	21,30%	44*	25,00%
Кесарево сечение по экстренным показаниям	45	26,60%	71*	40,30%

Примечание: * - достоверность отличий осложнений в родах с учетом пола плода (p<0,05).

Согласно полученным результатам, наиболее благоприятные исходы родов регистрировались у женщин с плодами женского пола как при физиологической, так и при осложненной беременности.

Особый интерес представляли результаты, характеризующие состояние детей после рождения в зависимости от полового диморфизма. Для этого была проведена оценка состояния новорожденных по шкале Апгар в обследуемых группах. В зависимости от пола плода наибольший процент здоровых детей (оценка по шкале Апгар более 7 баллов) был зарегистрирован у матерей с плодами женского пола, тогда как наименее благоприятные исходы обнаружены у женщин с плодами мужского пола (таблица 25).

Таблица 25

Средняя масса и состояние новорожденных с учетом пола плода

	Физиологическое течение беременности		Плацентарная дисфункция	
	Беременные с плодами женского пола (n=187)	Беременные с плодами мужского пола (n=203)	Беременные с плодами женского пола (n=169)	Беременные с плодами мужского пола (n=176)
Средняя масса новорожденных, М±m, г	3417±154	3513±242*	2915±219	3007±229*
Оценка по шкале Апгар, %	≥7	96,2%*	92,7%	89,6%*
	< 7	3,8%	7,3%*	4,1%
				16,4%*

Примечание: * - достоверность отличий средней массы и состояний новорожденных с учетом пола плода (p<0,05).

При оценке массы тела детей после рождения в обследуемых группах наиболее высокие показатели регистрировались в группе пациенток с плодами мужского пола.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что на фоне плацентарной дисфункции течение беременности характеризуется большей распространенностью преэклампсии у матерей девочек, но более тяжелым ее течением у матерей мальчиков. При этом в случае мужского пола плода чаще

регистрируется декомпенсированная форма плацентарной дисфункции с задержкой развития плода, а также маловодие и многоводие. Существенной особенностью в течении беременности с учетом фактора «пол плода» явилось также то, что при незначительном изменении активности системы ангиогенных факторов и цитокинов у матерей мальчиков имеют место более выраженные клинические проявления осложнений плацентарной дисфункции, чем у матерей девочек.

Полученные в процессе проведенных исследований результаты также свидетельствуют о том, что при физиологическом течении беременности во II и III триместрах имеются определенные различия абсолютных уровней изученных полипептидов. Так, у беременных с плодами женского пола на всех этапах как физиологической, так и осложненной беременности регистрировалась более выраженная продукция сосудисто-эндотелиальных факторов и некоторых цитокинов, что свидетельствует об особенностях анатомо-функционального «запроса» со стороны маточно-плацентарно-плодового комплекса и различиях в формировании иммунного ответа у беременных при этом виде полового диморфизма. Важную роль в выявленной динамике изученных биоактивных полипептидов, по-видимому, играют отличия иммунно-гормонального контроля системы «мать-плацента-плод», определяемые альтернативным полом плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно многочисленным данным литературы, в основе многих видов акушерских осложнений, приводящих к неблагоприятным исходам беременности, лежит плацентарная дисфункция. При этом частота развития указанной патологии неуклонно растет и обуславливает 68,8% мертворождений, 45,6% перинатальной смертности и 40% заболеваемости новорожденных.

Плацентарная дисфункция является одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности. Она обусловлена морфофункциональными изменениями в плаценте, ведущими к нарушениям компенсаторно-приспособительных механизмов в системе "мать-плацента-плод" на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. В своей основе плацентарная недостаточность является результатом сложной многогранной и в отдельных случаях дезадаптивной реакцией плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма, исследование механизмов формирования которых представляет значительный интерес и по сей день.

Одним из проявлений ПД являются нарушения кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе различной степени тяжести (Стрижаков А.Н., 2004; Радзинский В.Е., 2012). Указанные изменения возникают на фоне значительной перестройки в микроциркуляторном русле (Орлов В.И., 2007), изменений в системе ангиогенных факторов роста (Погорелова Т.Н. и соавт., 1997), а также существенных гормональных и гуморальных трансформациях.

Возникающие в развивающейся плаценте инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта и образование маточно-плацентарных артерий, процессы формирования межворсинчатого пространства, венозного оттока маточно-плацентарного комплекса обеспечивают постоянный кровоток от матери в плаценту и тем самым обеспечивают развитие эмбриона и плода (Милованов А.П. и соавт., 1999).

В современной научной литературе указано, что физиологическое развитие беременности возможно при четком функционировании сосудистой системы плаценты, в формировании которой участвуют, наряду с различными внутриклеточными компонентами, ангиогенные факторы роста. Факторы роста представлены несколькими семействами пептидов и белков, которые вовлечены в паракринную, интракринную и аутокринную регуляцию клеточных реакций за счет связывания со специфическими рецепторами клеточной поверхности.

Адекватность деятельности системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста в процессе беременности, во многом, влияет на процессы в маточно-плацентарно-плодовом комплексе. Очевидно, что, в свою очередь, гарантом физиологического течения гестационного процесса, нормального внутриутробного развития плода и благоприятного исхода родов является его адекватное обеспечение маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики. Нарушение экспрессии ангиогенных факторов (эпидермального фактора роста, эндотелина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста-А, фактора роста плаценты) представляет собой универсальный патогенетический процесс в формировании основных патологических состояний беременности (Орлов А.В., 2006). Следовательно, ангиогенез – комплексный процесс, который при акушерских осложнениях, в том числе при плацентарной дисфункции (ПД) и задержке развития плода (ЗРП) сопровождается значительными нарушениями.

Важное значение для развития и физиологического течения беременности имеет еще одна группа полипептидных медиаторов – цитокины, среди которых выделяют про- и противовоспалительные, а также регуляторы клеточного и гуморального иммунитета. При этом цитокины активно участвуют в формировании иммунного ответа матери и осуществляют связь между основными системами организма (нервной, иммунной, эндокринной).

Особенности системы ангиогенных факторов и цитокинов достаточно широко освещены в современной литературе, однако их характер в зависимости от пола плода ранее не исследовался, в связи с чем, была сформулирована цель

настоящего исследования: изучение особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода и разработка на их основе нового подхода к прогнозированию плацентарной дисфункции.

Для реализации поставленной цели были сформированы две основные группы. В I основную группу вошли 390 женщин с физиологическим течением беременности (из них - 187 женщин с плодами женского пола и 203 – с плодами мужского пола). Во II (контрольную) группу были включены 345 женщин с осложненной беременностью (169 женщин - с плодами женского пола, 176 - с плодами мужского пола), наблюдавшихся в поликлиническом отделении ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» по системе «Акушерский мониторинг».

Проводилось клиническое обследование женщин, ультразвуковое и доплерометрическое исследование. Определялись ангиогенные факторы, цитокины и гормоны. Вегетативное обеспечение функций оценивалось по Вейну А.М. (1998). Для оценки уровня функционирования системы кровообращения и определения ее адаптационного потенциала использовался индекс функциональных изменений по Р.М. Баевскому и А.П. Берсеновой (1997).

Забор материала для исследования проводился в одно и то же время суток, натощак с использованием методов иммуноферментного и калориметрического анализа. Ультразвуковое и доплерометрическое исследование в динамике, проводились на одном и том же аппарате, одним и тем же специалистом.

Информированное согласие на проведение исследования было получено у всех беременных женщин исследуемых групп. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и проводилось при наличии информированного согласия, подписанного каждой пациенткой.

При оценке полученных результатов, у пациенток с физиологическим течением беременности в зависимости от градации «пол плода» было выявлено, что уровень СЭФР-А по мере прогрессирования беременности увеличивался как у

матерей с плодами мужского пола, так и женского. Абсолютный уровень этого фактора как во II триместре, так и в III триместре оказался достоверно выше у матерей девочек ($p=0,04282$ и $p=0,03591$). При этом более значимый его прирост относительно II триместра (в 1,7 раза) был установлен в случае мужского пола плода. Такая высокая степень экспрессии СЭФР-А в III триместре физиологической беременности, по-видимому, обусловлена нарастанием гипоксемии, следствием которой в этом случае является генерация гипоксией индуцируемого фактора HIF, контролирующего в процессе эмбриогенеза васкуляризацию (KurzH.A., 2001).

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

В настоящем исследовании в динамике физиологической беременности отмечалось увеличение уровня ЭТ-1 у матерей девочек ($p=0,00271$), тогда как в случае мужского пола его продукция достоверно не изменялась. Если учесть важную роль ЭТ-1 в регуляции функции тонуса кровеносных сосудов (Гомазков О.А., 1998), то становится очевидной более выраженная метаболическая целесообразность увеличения продукции этого полипептида при физиологическом течении беременности уже во II триместре и сохранения ее на постоянном уровне в III триместре преимущественно у беременных с плодами женского пола.

Сравнительное изучение содержания ЭФР позволило установить, что при физиологической беременности уровень ЭФР во II и в III триместрах беременности оказался достоверно выше у матерей с плодами женского пола ($p=0,02312$ и $p=0,03734$). В динамике беременности уровень ЭФР снижался в случае обоих вариантов альтернативного пола плода, однако в случае мужского пола эти отличия были достоверны ($p=0,04893$), а в случае женского – на уровне

тенденции ($p=0,05738$).

В период имплантации и плацентации важное значение имеет высокий уровень пролиферации и дифференциации клеток. Ангиогенные факторы участвуют в этом процессе, контролируя его на всех этапах формирования плацентарной ткани. Исходя из этих данных, развитие плаценты представляет собой процесс, состоящий из серии последовательных реакций, которые регулируются локальными медиаторами. Одним из наиболее значимых медиаторов является ФРП, он играет ведущую роль в процессах становления и развития кровообращения в плаценте, а также принимает участие в функционировании фетоплацентарного комплекса.

Одним из наиболее значимых медиаторов является ФРП, он играет ведущую роль в процессах становления и развития кровообращения в плаценте, а также принимает участие в функционировании фетоплацентарного комплекса.

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

Значительное повышение содержания ФРП в процессе прогрессирования беременности, несомненно, обусловлено интенсивным ростом структур плаценты, которое должно быть скоординировано с развитием сосудистой системы, определяющим формирование капилляров ворсин на фоне инвазии трофобласта (LyalF., 1999). Регуляция этих процессов осуществляется при непосредственном взаимодействии ФРП с Flt-1 рецептором, либо путем активации экспрессии СЭФР (Гомазков О.А., 1998), что позволяет поддерживать СЭФР-А в высоко диффузном состоянии, увеличивая, таким образом, его ангиогенный эффект. Также известно, что значительный рост продукции ФРП до 28 недель физиологически протекающей беременности отражает соответствующее увеличение объема плацентарного кровообращения.

Следующий этап работы предусматривал исследование уровня изучаемых полипептидов при осложненном течении беременности. При этом было обнаружено, что уровень СЭФР-А по мере приближения срока родов увеличивался как у матерей с плодами мужского пола, так и женского пола ($p=0,02718$ и $p=0,34235$). Однако по сравнению с физиологическим течением беременности, уровень этого показателя у матерей с плодами женского пола во II триместре в 4,9 раз, а в III триместре в 2,2 раза превышал таковой у беременных с плодами мужского пола. При оценке полученных данных не остается сомнений, что нарушенная экспрессия СЭФР-А при осложненном течении беременности свидетельствует о выраженной гипоксемии в месте имплантации плодного яйца (Clark, D.E., 1999), причем преимущественно у матерей девочек.

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

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

Изучение влияния цитокинового каскада на течение и исход беременности в настоящее время является предметом исследования ученых-экспериментаторов и клиницистов во всем мире (Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М., 2002; Тетруашвили Н.К., 2008). К настоящему времени можно совершенно уверенно говорить о том, что беременность на всем своем протяжении сопровождается изменением цитокинов. При этом цитокиновое сопровождение нарушается при

различной патологии беременности, в том числе и при плацентарной недостаточности.

Известно, что продукция ФНО- α в процессе прогрессирования беременности обусловлена необходимостью обеспечения формирования соединительнотканного компонента хориона путем поддержания необходимой активности коллагеназы, в индукции которой участвует указанный фактор.

При анализе динамики этого фактора при физиологической беременности было выявлено достоверное повышение его значений у матерей мальчиков ($p=0,04287$). Напротив, для матерей девочек более характерной оказалась тенденция к снижению его уровня ($p=0,05336$).

При сравнительном анализе содержания ИЛ-1 β в I и во II клинических группах выявлено, что его уровень во II триместре беременности был достоверно выше у матерей девочек ($p=0,02763$), который существенно снижался в III триместре ($p=0,04968$). У беременных с плодами мужского пола имела место обратная зависимость.

Известно, что ФНО- α и интерлейкин-1 β являются непосредственными индукторами провоспалительного ИЛ-6. Именно поэтому его уровень во II триместре был выше у матерей девочек ($p=0,07391$). По мере увеличения срока беременности экспрессия этого показателя снижалась в обоих случаях альтернативного пола плода, хотя в большей степени у матерей девочек.

При физиологической беременности содержание ИЛ-10 во II триместре беременности было выше у матерей девочек ($p=0,05264$) и снижалось в III триместре беременности ($p=0,06851$). У матерей с плодами мужского пола выявлена обратная зависимость.

ИЛ-12 относится к провоспалительным цитокинам и является ключевым цитокином для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противоинойфекционной защиты. ИЛ-12 активируя дифференцировку Т-лимфоцитов, стимулирует их цитотоксическую активность. Его уровень во II триместре беременности в 3,8 раза был выше у матерей девочек

($p=0,03763$) и достоверно снижался в III триместре ($p=0,05678$). У беременных с плодами мужского пола отмечалась обратная зависимость.

Что касается ФНО- α при плацентарной дисфункции, то в отличие от физиологического течения беременности, по мере прогрессирования беременности отмечалась тенденция к повышению этого показателя как у матерей с плодами женского ($p=0,05731$), так и мужского пола ($p=0,04865$).

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

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

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

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

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что как при физиологической, так и осложненной беременности в каждом триместре имеются определенные различия абсолютных уровней изученных полипептидов. У беременных с плодами женского пола на всех этапах физиологической и

осложненной беременности регистрируется более выраженная продукция сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинов, что свидетельствует об особенностях анатомо-функционального «запроса» со стороны маточно-плацентарно-плодового комплекса и различиях в формировании иммунного ответа у беременных при определенном виде полового диморфизма. Важную роль в выявленной динамике изученных биоактивных полипептидов у беременных с плодами разного пола, по-видимому, играют эндокринные различия в организмах альтернативных плодов, поскольку экспрессия факторов роста и различных цитокинов находится под гормональным контролем системы «мать-плацента-плод».

С целью оценки значимости изучаемых факторов для возникновения шанса развития плацентарной дисфункции был проведен анализ данных по методу «Дерева решений». При этом выявлено, что во II триместре беременности клинически значимой триадой факторов у матерей мальчиков явились ИЛ-12 (при уровне более 3,2 пг/мл), ЭФР (при уровне более 310 пг/мл), ФРП (при уровне менее 40,0 пг/мл), тогда как для матерей девочек это были ЭТ-1 (при уровне более 0,42 пг/мл), ИЛ-1 β (при уровне более 176 пг/мл), ФНО- α (при уровне более 6,5 пг/мл). В III триместре для беременных с плодами мужского пола значимыми факторами в триаде оказались СЭФР-А (при уровне более 84 пг/мл), ИЛ-6 (при уровне более 5,3 пг/мл) и ИЛ-12 (при уровне более 4,7 пг/мл). У пациенток с плодами женского пола триада представлена - СЭФР-А (при уровне более 83 пг/мл), ИЛ-10 (при уровне более 1,5 пг/мл) и ИЛ-1 β (при уровне более 67,2 пг/мл).

На следующем этапе проводилось изучение особенностей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе. Анализ показателей доплерометрии был основан на принципе доминантной артерии (Боташева Т.Л. с соавт.: патент на изобретение «Способ прогнозирования угрожающего прерывания беременности» №2152170 от 10.07.2000.; Орлов А.В., 2006). В процессе проведенных исследований было установлено, что во всех исследуемых группах превалировал правосторонний тип доминантной артерии.

Настоящие исследования подтвердили, что при физиологическом течении беременности, важнейшим маркером является признак асимметрии в показателях S/D кривых скоростей кровотока в доминантной и субдоминантной маточных артериях. При этом установлено, что в группе с осложненным течением беременности патологическим признаком являлось отсутствие асимметрии систоло-диастолического отношения в правой и левой маточной артериях, которое сопровождалось снижением интенсивности кровотока и патологической продукцией СЭФР, ЭТ-1 при недостаточной выработке ФРП. В результате такого нарушения в выработке факторов роста и вазоактивных пептидов, происходит неполноценная перестройка маточных артерий с сохранением их чувствительности к действию вазопрессоров, что и приводит к изменению маточно-плацентарной гемодинамики.

В зависимости от пола плода было установлено, что у матерей мальчиков как при физиологической, так и осложненной беременности регистрировались имели более высокие показатели КСК в маточных и пуповинной артериях, свидетельствовавшие о более высоком общем суммарном сопротивлении сосудов материнской и плодовой частей плаценты.

Дальнейшие усилия были направлены на поиск корреляционных взаимоотношений, между изучаемыми ангиогенными факторами, цитокинами и показателями кровотока. Для их изучения был применен математический анализ с использованием непараметрического метода Спирмена. Проведенный корреляционный анализ показал, что имеется сильная функциональная связь ($r > 0,8$) между высокой концентрацией СЭФР - А при низком содержании ФРП и высокими показателями КСК маточных артерий, свидетельствующая о снижении интенсивности кровотока в маточно-плацентарном комплексе преимущественно у матерей мальчиков ($p = 0,02641$).

Для изучения интегративных процессов в организме женщины проводилась оценка вегетативного статуса (Вейн А.М. с соавт., 1998), от функционирования которого во многом зависит характер течения перинатального периода.

В группе пациенток с плодами мужского пола изменения неврологического статуса были представлены цефалгическим синдромом и наблюдались в 46,0% случаев. У матерей с плодами женского пола цефалгический синдром выявлялся в 1,3 раза реже. Астено-вегетативный синдром в группе женщин с плодами мужского пола по частоте встречаемости занимал второе место и составил 35,0% случаев, а у беременных с плодами женского пола – 10,0% случаев.

В процессе проведенных исследований было установлено, что выраженность вегетативных сдвигов у женщин, вынашивающих мальчиков, оказалась достоверно выше, чем у беременных с плодами женского пола ($29,36 \pm 2,1$ и $24,34 \pm 1,8$ баллов, соответственно $p=0,02536$).

Особенности вегетативного статуса при обоих вариантах пола плода было установлено преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Однако у беременных с плодами женского пола без учета срока гестации при физиологическом течении беременности в большем числе случаев регистрировался повышенный тонус парасимпатического отдела. При плацентарной дисфункции наибольшее количество пациенток с преобладанием парасимпатической активности также оказалось в группе беременных с плодами женского пола.

Более выраженная парасимпатическая «востребованность» в организме матерей с плодами женского пола, по всей видимости, объясняется особенностями обменных процессов, гормональными и иммунологическими «сигналами» со стороны девочек.

При анализе адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы женщин после проведения регрессионного анализа было обнаружено, что при физиологической беременности наибольший процент с удовлетворительной адаптацией регистрировался во втором триместре у беременных с плодами женского пола (50,48%). У матерей с плодами мужского пола в III триместре гестации отмечалась обратная тенденция, то есть регистрировался наибольший процент с напряжением в работе механизмов адаптации (46,24%) и

неудовлетворительной адаптацией (12,16%). Срыв адаптации наиболее часто регистрировался у беременных также с плодами мужского пола (3,43%). При плацентарной дисфункции наибольший процент удовлетворительной адаптации отмечался у матерей с плодами женского пола во II триместре беременности (38,24%) и напряжение механизмов адаптации в III триместре (53,01%). У матерей с плодами мужского пола чаще регистрировалась неудовлетворительная адаптация (29,11%) и срыв адаптации (13,17%).

Для оценки меж- и внутрисистемных взаимоотношений был проведен корреляционный анализ между системой ангиогенных факторов, цитокинов, показателями вегетативного и гормонального статуса, индексом функциональных изменений. В результате были выявлены характерные отличия в корреляционных плеядах в зависимости от фактора «пол плода». В процессе анализа учитывались сильные связи ($r > 0,8$) и связи средней силы ($r > 0,6$, $0 < 0,8$) при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Как показали полученные результаты, у беременных с плодами женского пола имели место сильные отрицательные связи между уровнем эстриола и СЭФР-А ($r = -0,834$), ФРП ($r = -0,811$) ($p = 0,03981$), а также отрицательные связи средней силы между уровнем эстриола и ИЛ-1 β ($r = -0,734$), ИЛ-10 ($r = -0,621$). Также обнаружены сильные положительные связи между кортизолом и индексом функциональных изменений, характеризующим неудовлетворительную адаптацию ($r = 0,816$) и срыв адаптации ($r = 0,907$), а также положительные связи средней силы между прогестероном и ИЛ-1 β ($r = 0,629$), ИЛ-6 ($r = 0,627$) и ИЛ-12 ($r = 0,745$).

Характерно, что у беременных с плодами мужского пола отмечались отрицательные связи средней силы между уровнем плацентарного лактогена и СЭФР-А ($r = -0,673$), ФРП ($r = -0,726$). Также обнаружены сильные положительные связи между прогестероном и ФРП ($r = 0,814$) и положительные связи средней силы между уровнем кортизола и показателями неудовлетворительной адаптации по индексу функциональных изменений ($r = 0,635$).

На следующем этапе с целью оценки интегративных связей между системой ангиогенных факторов, цитокинов, вегетативного и гормонального статуса, а также адаптационных особенностей кардио-респираторной системы беременной в зависимости от полового диморфизма был проведен лог-линейный анализ (Афифи А., Эйзен С., 1982). Градации вегетативного статуса определялись согласно пробе А.М. Вейна (1998): нормальное вегетативное обеспечение (НВО), вегетативная лабильность (ВЛ) и вегето-сосудистая дистония (ВСД). Выделение значимых взаимодействий осуществлялось с помощью процедур отсеивания. На первом этапе, несмотря на последовательный перебор всех возможных комбинаций факторов в зависимости от пола плода значимых воздействий отклика найдено не было. В связи с этим возникла необходимость отдельного сопоставления признаков при физиологическом и осложненном течении беременности. В процессе проведенного исследования было обнаружено что у беременных с плодами женского пола доля случаев с плацентарной недостаточностью увеличивалась при сочетании признаков «СЭФР-А», «ИЛ-1 β », «ИЛ-10», «эстриол», «вегето-сосудистая дистония» и «срыв адаптации кардиореспираторной системы беременных» ($p=0,04793$). Наибольшее число случаев с плацентарной дисфункцией у матерей мальчиков было выявлено при сочетании «ЭФР», «ФРП», «ИЛ-12», «плацентарный лактоген», «вегетативная лабильность» «напряжение механизмов адаптации и неудовлетворительная адаптация кардиореспираторной системы беременных» ($p=0,04653$).

Особое значение полученные результаты имели при клиническом анализе данных. Ретроспективно на основании данных амбулаторных карт наблюдения и историй родов была проведена оценка особенностей течения беременности, родов и состояния новорожденных детей.

Существенными явились особенности течения плацентарной дисфункции и степень их выраженности в зависимости от фактора «пол плода». Так при незначительном изменении активности системы ангиогенных факторов и цитокинов у матерей мальчиков имели место более выраженные клинические проявления осложнений плацентарной дисфункции, чем у матерей девочек.

Наиболее частым осложнением гестации в случае обоих вариантов пола плода была анемия во время беременности. При этом анемия легкой степени тяжести достоверно чаще регистрировалась у матерей девочек по сравнению с альтернативным полом плода (31,3% и 11,4% соответственно), тогда как анемия тяжелой степени несколько чаще выявлялась у матерей мальчиков (9,6% и 6,0% соответственно).

Преэклампсия является сложным патологическим процессом, в развитии которого участвуют многие факторы, одни из которых способствуют развитию осложнения, другие имеют непосредственное отношение к его возникновению. В течении преэклампсии между анализируемыми группами имели место характерные различия. Так при повышении экспрессии СЭФР в 3,6 раза, ЭТ-1 в 1,25 раза, снижении ФРП в 2 раза, а так же повышении ИЛ-1 β в 3,5 раза, ИЛ-6 в 2,6 раза, снижении ИЛ-12 в 7 раз, по сравнению с показателями при физиологической беременности, у матерей с плодами женского пола чаще выявлялась преэклампсия легкой и средней степеней тяжести (6,0% и 4,1% соответственно), тогда как у матерей с плодами мужского пола при повышении уровня СЭФР в 1,2 раза и снижении ЭТ-1 в 2,5 раза, ФРП в 1,75 раза, а так же повышении ИЛ-1 β в 1,1 раза, ИЛ-6 в 2 раза, ИЛ-12 в 5,4 раза чаще регистрировалась тяжелая степень преэклампсии (6,8% случаев).

При анализе показателей ДПМ у беременных с плацентарной недостаточностью в случае мужского пола плода были выявлены более выраженные нарушения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока по сравнению с женским полом плода. Аналогичная зависимость была установлена при анализе ультразвуковых паттернов. При этом у матерей с плодами мужского пола беременность осложнялась гипоплазией плаценты в 8,5% случаев, что в 1,6 раза чаще чем у матерей с плодами женского пола. Преждевременное созревание плаценты также в 1,3 раза чаще встречались у матерей с плодами мужского пола.

Изменение количества околоплодных вод было характерно в случае обоих вариантов пола плода. Однако у матерей с плодами мужского пола беременность осложнилась маловодием в 11,4%, а многоводием в 9,0% случаев, что в 1,5 раза превышала встречаемость этой патологии у матерей с плодами женского пола.

К патологическим состояниям, возникающим во время беременности, относят также задержку развития плода (ЗРП). При повышении уровня СЭФР в 4 раза, снижении ЭТ-1 в 1,2 раза, ФРП в 1,3 раза, а так же повышении ИЛ-1 β в 1,8 раза, ИЛ-10 в 2 раза и снижении ИЛ-12 в 1,5 раза по сравнению с показателями при физиологической беременности, задержка развития плода выявлялась у матерей девочек чаще в виде асимметричной формы I–II степени тяжести (8,9% и 7,1% случаев), тогда как у матерей с плодами мужского пола при повышении уровня СЭФР в 2 раза, ЭТ-1 в 1,4 раза, ФРП в 1,2 раза, ИЛ-1 β в 1,3 раза, ИЛ-6 в 1,5 раза, ИЛ-10 в 1,9 раз чаще выявлялась симметричная форма задержки развития плода III степени тяжести (10,0% случаев).

При плацентарной дисфункции роды в срок достоверно чаще встречались у матерей девочек (82,8%) по сравнению с матерями мальчиков (68,2%). В связи с высокой распространенностью гестационных осложнений беременность у женщин с плодами мужского пола в 1,7 раза чаще заканчивалась преждевременными родами (31,8%).

Наиболее частыми осложнениями в родах явились: аномалия родовой деятельности, кровотечения, кесарево сечение по экстренным показаниям, родовой травматизм матери. Оперативное родоразрешение в 1,5 раза чаще проводилось у матерей мальчиков. Кровотечение в последовом или раннем послеродовом периоде в 1,6 раза чаще встречалось также у матерей мальчиков. Аномалии родовой деятельности регистрировались у матерей мальчиков в 9,1 % случаев и у матерей девочек – в 6,5%. Травматизм родовых путей чаще встречался также у матерей мальчиков, чем у матерей девочек (25,0% и 21,3% соответственно).

Таким образом, полученные в процессе проведенных исследований результаты свидетельствуют о том, что при физиологическом течении беременности в каждом триместре имеются определенные различия абсолютных уровней изученных полипептидов. У беременных с плодами женского пола на всех этапах как физиологической, так и осложненной беременности регистрируется более выраженная продукция сосудисто-эндотелиальных факторов и некоторых цитокинов, что свидетельствует об особенностях анатомо-функционального «запроса» со стороны маточно-плацентарно-плодового комплекса и различиях в формировании иммунного ответа у беременных при этой форме полового диморфизма.

Полученные данные также свидетельствуют о том, что основополагающими процессами, обеспечивающими физиологическое и осложненное течения беременности, с одной стороны, являются ангио-и васкулогенез, модулируемый полом плода, с другой стороны, адекватная требованиям плода интенсивность кровотока в маточно-плацентарных сосудах, которые, в значительной степени, зависят от характера вегетативной регуляции и адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы матери. При этом длительно сохраняющееся нарушение маточно-плацентарной гемодинамики приводит к снижению перфузии крови в плаценте, что создает условия для развития и прогрессирования патологии плаценты.

ВЫВОДЫ

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

2. Выявлены механизмы регуляции системы ангиогенных факторов роста и цитокинового баланса, свидетельствующие о нарушении экспрессии СЭФР-А, ФРП, ЭФР, ИЛ-1 β на фоне снижения адаптационного потенциала и усиления вегетативной лабильности, что способствует формированию осложненного течения беременности (возникновению большего числа случаев маловодия - в 2 раза, многоводия – в 1,2 раза, преэклампсии – в 2 раза) у матерей с плодами мужского пола.

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

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

индексом функциональных изменений, характеризующим неудовлетворительный уровень адаптации ($r=0,635$).

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

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

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

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

уматерей девочек ЭТ-1 более 0,42 пг/мл, ФНО α более 6,5 пг/мл), ИЛ-1 β более 17,6 пг/мл.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко, В. В. Беременность и роды высокого риска: Руководство для врачей / В. В. Абрамченко. - М.: МИА, 2008. - 400 с.
2. Авруцкая, В. В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности / В. В. Авруцкая // Российский Вестник акушера-гинеколога. - 2008. - №3. – С.45-48.
3. Авруцкая, В. В. Научное обоснование клинико–организационной модели оказания помощи беременным»: автореф. дис. ... д-ра.мед. наук: 14.00.01 / Авруцкая Валерия Викторовна. – Ростов н/Д, 2008. – 41 с.
4. Авруцкая, В. В. Продукция интерлейкинов при физиологической и осложненной беременности / В. В. Авруцкая, М. Г. Некрасова, Е. А. Михайлова // Материалы 9-го Всероссийского форума «Мать и дитя». Москва, 2007. – С. 6-7.
5. Агаджанян, Н. А. Хронофизиология хронофармакология и хронотерапия / Н. А. Агаджанян, В. И. Петров, И. В. Радыш. – М.; Волгоград, 2005. – 335 с.
6. Агеева, М. И. Характер развития и нормативные параметры артериальной гемодинамики плода / М. И. Агеева // Ультразвук.и функцион. диагност. – 2004. – №3. – С. 44–51.
7. Айламазян, Э. К. Акушерство: Национальное руководство. Краткое издание / Э. К. Айламазян, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский, Г. Н. Савельева // – М: ГЭОТАР Медиа, 2012. - 608с.
8. Айламазян, Э. К. Молекулярные маркеры старения и зрелости плаценты / Э. К. Айламазян, И. М. Кветной // Мать и дитя: материалы 7-го Рос. Форума. – М., 2005. – С. 12–13.
9. Аллахвердов, Ю. А. Ультразвуковая диагностика. Атлас: учебно-практическое пособие / Ю. А. Аллахвердов. – Ростов-на-Дону. - 2013. -324с.
10. Анастасьева, В. Г. Морфофункциональные нарушения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности / В. Г. Анастасьева. – Новосибирск. – 1997. - 506 с.
11. Аржанова, О. Н. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение / О.

- Н. Аржанова и др. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2001. – 32 с.
12. Аршавский, И. А. Физиология кровообращения во внутриутробном периоде. / И. А. Аршавский - М.: Медицина, 1960. - 336 с.
13. Афанасьева, Н. В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н. В. Афанасьева, А. Н. Стрижаков // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2004. – Т.3, №2. – С. 1–13.
14. Афифи, А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен. / Пер: с англ. – М.: Мир, 1982. – 486 с.
15. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 236 с.
16. Баранов, В. С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В. С. Баранова. – СПб.: Изд-во "Н Л", 2009. – 528 с.
17. Баринова, В. В. Адаптационные особенности сердечно-сосудистой системы плода в зависимости от полового диморфизма при различной стереофункциональной организации маточно-плацентарного комплекса: автореф. дис. ... кан. мед.наук: 03.03.01 / Баринова Виктория Владиславовна. – Волгоград., 2012. – 24 с.
18. Боташева, Т. Л. Онтогенетические аспекты формирования асимметрии почечного кровотока плода с учетом полового диморфизма в условиях физиологической и осложненной беременности. Актуальные проблемы акушерства и педиатрии / Т. Л. Боташева // Известия высш. учеб.заведений. Северо-Кавказский регион. Спец. вып. – Ростов н/Д. – 2006. – С. 46–51.
19. Боташева, Т. Л. Особенности системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста при физиологической беременности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Н. В. Ермолова, О. Д. Саргсян, Н. А. Рогова // Медицинский вестник юга России. – Ростов-на-Дону. - 2013. - №4. - С. 38-42.

20. Боташева, Т. Л. Способ прогнозирования угрожающего прерывания беременности / Т. Л. Боташева, А. В. Орлов, Т. А. Заманская, Е. И. Кутьин, З. Л. Калмыкова, А. В. Хлопонина, В. А. Подольцев // Патент на изобретение №2152170 от 10.07.2000г.
21. Боташева, Т. Л. Сравнительный анализ влияния полового диморфизма на адаптационные особенности функциональной системы «мать-плацента-плод» / Т. Л. Боташева, Е. С. Емельяненко, Е. Б. Гудзь, В. В. Барина, В. С. Гимбут // XXI съезд физиологического общества имени И. П. Павлова. - Москва – Калуга. - 2010. - С. 82.
22. Боташева, Т. Л. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности системы "мать–плацента–плод" при нормальном и осложненном течении беременности: дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.17; 14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна. – Ростов н/Д, 1999. – 392 с.
23. Боярский, А. Я. Общая теория статистики / А. Я. Боярский, Л. Г. Громыко. – М.: Московский университет, 1985. – 376 с.
24. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Междунар. мед. журн. - 2001.- №3.- С. 202-207.
25. Буштырева, И. О. Управляемые факторы в снижении материнской смертности в Ростовской области / И. О. Буштырева, Е. Ю. Лебеденко, М.П. Курочка и др. // Материалы 7-го Всероссийского форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 611.
26. Быстрая, К. А. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности почечного кровотока плода с позиции полового диморфизма и их клиническое значение: дис. ... канд. мед.наук: 14.00.01; 03.00.13 / Быстрая Каринэ Альбертовна. – Ростов н/Д, 2006. – 22 с.
27. Вейн, А. М. Заболевания вегетативной нервной системы / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, В. Л. Голубев и соавт.- М., Медицина, 1991. - 622 с.

28. Вейн, А. М. Классификация вегетативных нарушений // Неврология и психиатрия. - 1988. - Т. 88, Вып. 10. - С. 9 -12.
29. Вейн, А. М. Лечение вегетативной дистонии. Традиционные и нетрадиционные подходы. Краткое руководство для врачей / А. М. Вейн , Н. А. Яковлев, Т. К. Каримов, Т. А. Слюсарь - М.: Медицина, 1993. - 237 с.
30. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А. М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агенство, 1998. – 752 с.
31. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 148 с.
32. Володин, Н. Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н. Н. Володин // Педиатрия. – 2004. – №3. – С. 56–60.
33. Волощук, И. Н. Патология беременности и послеродового периода. Пре- и постнатальные расстройства, заболевания младенчества и детства. Учебник / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. - М.: Медицина, 2001. - Т. 2. - Часть 2. - Глава 22. - С. 239-311.
34. Волощук, И. Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.15 / Волощук Ирина Николаевна– М., 2002. – 48 с.
35. Воскресенский, С. Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль плода / С. Л. Воскресенский. – Минск. - 2004. - 304с.
36. Гармашева, Н. Л. Введение в перинатальную медицину / Н. Л. Гармашева, Н. И. Константинова - М.: Медицина, 1978. - 294 с.
37. Гармашева, Н. Л. Некоторые гемодинамические процессы в функциональной системе мать-плацента-плод, их регуляция в интересах плода / Н. Л. Гармашева // Акуш. и гин. – 1972. – № 12. – С. 33–38.

38. Гармашева, Н. Л. Патологические основы охраны внутриутробного развития человека / Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинова. – Л.: Медицина, 1985. – 159 с.
39. Гармашева, Н. Л. Плацентарное кровообращение / Н. Л. Гармашева. – Л.: Медицина, 1967. – С. 243.
40. Геодакян, В. А. Доминантность, пол и возраст гена в свете теории дихронизма / Геодакян, В. А. // Съезд ВОГИС 20-27 июня 2009.
41. Геодакян, В. А. Регуляция соотношения полов отрицательной обратной связью / В. А. Геодакян, В. И. Кособутский, Д. С. Билева // Генетика. – 1967. – № 9. – С. 153–163.
42. Геодакян, В. А. Роль полов в передаче и преобразовании генетической информации. Пробл. передачи информ / В. А. Геодакян. – 1965а. – Т. 1. – № 1. – С. 105–112.
43. Геодакян, В. А. Связь врожденных аномалий развития с полом / В. А. Геодакян, А. Л. Шерман // Журн. общ. Биологии. – 1971. – Т. 32. – № 4 – С. 417–424.
44. Гинецкий, А. Г. Гуморальная передача нервного импульса от матери к плоду / А. Г. Гинецкий, Н. М. Шамарина // Физиологический журнал СССР. – 1938. – Т.25. - № 5. – С. 655.
45. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: [пер. с англ.] / С. Гланц. - М.: Практика, 1999. - 459 с.
46. Гомазков, О. А. Эндотелии превращающий фермент: функциональный план / О. А. Гомазков // Биохимия. - 1998.- Т. 63, Вып. 2.- С. 156-164.
47. Двойрин, В. В. Методика контролируемых клинических испытаний / В. В. Двойрин, А. А. Клименков. – М., 2004. – 143 с.
48. Демидова, Е. М. Привычный выкидыш (патогенез; акушерская тактика): дис. ... д-ра мед.наук / Е. М. Демидова. М., 1993. - 225 с.
49. Демидова, Е. М. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности / Е. М. Демидова // Акушерство и гинекология. – 2005. - № 6. - С. 11-13.
50. Дильман, В. М. Большие биологические часы / В. М. Дильман. - М.: Знание,

1986. - 256 с.

51. Добронравов, А. В. Сердечная недостаточность / А. В. Добронравов. - СПб.: Диля, 2002. - 128 с.
52. Думитру, И. Физиология и патофизиология воспроизводства человека / И. Думитру, М. Ротару, И. Теодореску-Эксарку и соавт. - Бухарест: Медицинское издательство, 1981. - 845 с.
53. Евсюкова, И. И. Патогенез перинатальной патологии у новорожденных детей, развившихся в условиях хронической гипоксии при плацентарной недостаточности / Евсюкова И. И. // Журн. акуш. и жен.бол. – 2004. –Т. LIII. – № 2. – С. 26–29.
54. Зарубина, Е. Н.Современные подходы к лечению хронической фетоплацентарной недостаточности / Е. Н.Зарубина, А. А.Смирнова, О. А. Бермишева // Проблемы репродукции. – 2000. - № 5. - С. 61-63.
55. Зинчук, В. В. Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние при реперфузии печени / В. В. Зинчук, М. Н. Ходосовский, И. К. Дремза // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 2002. — № 4. — С. 8-11.
56. Йен, С. С. К. Репродуктивная эндокринология. Пер. с англ. / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. – М.: Медицина, 1998. –Т.2. – С. 432.
57. Йен, С. С. К. Хроническая ановуляция, обусловленная дисфункцией ЦНС-гипоталамо-гипофизарной системы / Репродуктивная эндокринология / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. - М.: Медицина, 1998. - Т. 2. - С. 7-80.
58. Йен, С. С. К. Нейроэндокринная регуляция функций гипофиза: физиологические и клинические аспекты / Репродуктивная эндокринология. Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. – Т.1. - М.: Медицина, 1998. - С. 53-109.
59. Йен, С. С. К. Хроническая ановуляция, обусловленная периферическими эндокринными нарушениями. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. - М.: Медицина, 1998. - Т.1. - С. 612-691.
60. Кадагидзе, З. Г. Цитокины /З. Г. Кадагидзе // Практическая онкология. -

2003. - Т.4. - №3. - С. 131-139.

61. Казначев, В. П. Современные аспекты адаптации / В. П. Казначев. – Новосибирск: Наука, 1980. – 169 с.

62. Кветной, И. М. Сигнальные молекулы маркеры зрелости плаценты / И. М. Кветной и соавт. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - 96 с.

63. Киракосян, С. А. Клиническое применение кардиотокографии в диагностике хронической гипоксии плода / С. А. Киракосян, Г. Г. Окоев // акуш. и гин. - 1986. - №3. - С. 16-18.

64. Краснопольский, В. И. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова // Рос. Вестн. акуш. -гин. – 2008. – №5. – С. 87- 95.

65. Криворучко, А. Ю. Состояние клеточного уровня реакций компенсации в плаценте при воздействии гипоксии / Криворучко А. Ю. // Фундаментальные исследования в биологии и медицине: сборник научных трудов. — Вып. II. — Ставрополь: Изд-во СГУ, 2007. — С. 167-169.

66. Криворучко, А. Ю. Продукция цитокинов культурой ворсин хориона больных поздним гестозом в условиях гипоксии / А. Ю. Криворучко, Аксененко В. А., Квочко А. Н. и соавт. // Журн. акуш. и жен. Бол. – 2000. – №4. – С. 36-38.

67. Криворучко, А. Ю. Роль системы плацентарных цитокинов в патогенезе позднего гестоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / А. Ю. Криворучко— СПб., 2001. – 22 с.

68. Крукиер, И. И. Протеинкиназные системы плаценты при физиологической и осложненной беременности / И. И. Крукиер, Т. Н. Погорелова // Акуш. и гин. – 2005. – №1. – С. 6–9.

69. Крукиер, И. И. Процессы рецепции ангиогенных факторов роста в плаценте, плодных оболочках и сыворотке крови при осложненной беременности / И. И. Крукиер, Т. Н. Погорелова, В. В. Авруцкая // Материалы I регионального научного форума «Мать и дитя». – Казань, 2007. – С. 80–81.

70. Кулаков, В. И. Беременность и роды при пороках развития плода / В. И. Кулаков, И. А. Ушакова, Л. Е. Мурашко и соавт. // Акуш. и гин. – 2007. – №6. – С. 21–25.
71. Кулаков, В. И. Возможности антенатальной компьютерной кардиотокографии в оценке состояния плода в III триместре беременности / В. И. Кулаков, В. Н. Демидов, И. М. Сигизбаева и соавт. // Акуш. и гин. – 2001. – №5. – С. 12–16.
72. Кулаков, В. И. Кардиомониторинг в выборе метода родоразрешения у женщин с угрозой развития дистресса плода / В. И. Кулаков, Е. Н. Зарубина, В. Ф. Кузин, Н. Д. Ильина // Клинический вестник. – 1997. – №2. - С. 10-12.
73. Кулаков, В. И. Комплексная перинатальная диагностика / В. И. Кулаков // Мать и дитя: материалы 6-го Рос. Форума. – М. – 2004. – С. 3–6.
74. Кулаков, В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция. Руководство для врачей / В. И. Кулаков, Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюнник. – М. – 2004. – 494с.
75. Линде, В. А. Эпидемиологические аспекты невынашивания беременности / В. А. Линде, Н. А. Татарова // Проблемы репродукции, 2006. – №6. – С. 89-93.
76. Макаров, О. В. Гинекология. Клинические лекции. / Учебное пособие под ред. О. В. Макарова. – М. – 2010. – 352 с.
77. Макаров, О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое пособие / под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: Изд-во: МЕДпресс- информ, 2007. – 280 с.
78. Малевич, Ю. К. Фетоплацентарная недостаточность / Ю. К. Малевич, В. А. Шостак. – Минск: Беларусь, 2007. – 158 с.
79. Медведев, М. В. Допплерография в акушерстве / М. В. Медведев. – М.: Реал. время, 1999. – 157 с.
80. Медведев, М. В. Допплерэхокардиографическая оценка гемодинамики плода в третьем триместре неосложненной беременности / М. В. Медведев, А. Н. Стрижаков // Акуш. и гин. - 1990. - №12. - С. 26-30.
81. Медведев, М. В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и

прогноз / М. В. Медведев. – М.: Реал Тайм, 2009. – 368 с.

82. Мещерякова, А. В. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции / А. В. Мещерякова, Е. М. Демидова, Т. А. Старостина, И. Н. Волощук, Ф. Г. Нагиева // *Акушерство и гинекология*. – 2001.- № 3.- С.22-24.

83. Милованов, А. П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей / А. П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 447 с.

84. Орлов, А. В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... д-ра.мед. наук: 14.00.01 / Орлов Александр Владимирович. – Ростов н/Д, 2006. – 47 с.

85. Орлов, А. В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Александр Владимирович Орлов. — Ростов н/Д., 2006. – 274 с.

86. Орлов, В. И. Кардиотокография и доплерометрия в современном акушерстве / В. И. Орлов, Т. Л. Боташева, А. В. Орлов. - Ростов-на-Дону.: Издательство ЮНЦ РАН, 2007. - 287 с.

87. Орлов, В. И. Механизмы формирования перинатальной патологии и заболеваемости взрослых / В. И. Орлов, А. В. Орлов, В. В. Авруцкая // *Казан.мед. журнал*. – 2007. – Т. 88, №2. – С.117–121.

88. Орлов, В. И. Перинатальные аспекты Здоровья нации / В. И. Орлов, В. В. Авруцкая // *Материалы I регионального научного форума «Мать и дитя»*. – Казань, 2007. – С. 116–117.

89. Орлов, В. И. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности почечного кровотока плода с позиции полового диморфизма и их клиническое значение. Эколого-физиологические проблемы адаптации / В. И. Орлов, Т. Л. Боташева, Т. А. Заманская и соавт. // *Материалы XII международного симпозиума*. – М. – 2007. – С. 322–324.

90. Панина, О. Б. Гемодинамические особенности системы мать-плацента-плод в ранние сроки беременности / О. Б. Панина // *Акуш. и гин.* – 2000.- №3. – С. 17–21.
91. Панков, Ю. А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции / Ю. А. Панков // *Биохимия.* 1999. - Т. 64, Вып. 64. - С. 725-734.
92. Пасман, Н. М. Клинико-морфологическая характеристика адаптационных реакций при беременности: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.01 / Пасман Наталья Михайловна. – Новосибирск, 1996. – 48с.
93. Пересада, О. А. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей./ О. А. Пересада. – М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2009. – 680 с.
94. Персианов, Л. С. Ультразвуковая диагностика в акушерстве / Л. С. Персианов, В. Н. Демидов. - М.: Медицина, 1982.– 334 с.
95. Петерсон, В. Н. Взаимосвязь патологии антенатального периода с состоянием здоровья детей и подростков: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.16 / Петерсон Валентина Дмитриевна. - Новосибирск, 2004.- 43 с.
96. Побединский, Н. М. Исследование плацентарных белков в 3 триместре беременности у женщин с хронической внутриутробной гипоксией плода / Н. М. Побединский, Е. С. Ляшко, И. Н. Волощук и соавт. // *Акушерство и гинекология.* — 1999. — №4. — С. 15-19
97. Побединский, Н. М. Морфофункциональная характеристика маточно-плацентарного кровотока / Н. М. Побединский, И. Н. Волощук, Е. С. Ляшко, П. А. Ковганко // *Акушерство и гинекология.* — 1999. — №2. — С. 7-9.
98. Погорелова, Т. Н. Молекулярные аспекты плацентарной недостаточности / Т. Н. Погорелова, В. И. Орлов, Н. А. Друккер, И. И. Крукиер. – Ростов н/Д: Изд-во Рост.ун-та, 1997. — 176 с.
99. Прахов, А. В. Неонатальная кардиология / А. В. Прахов. – Н.Новгород: Издательство Нижегородской госмедакадемии, 2008. – 389с.

100. Радзинский, В. Е. Актуальные проблемы современного акушерства (по материалам XVIII конгресса FIGO. 2006) / В. Е. Радзинский, А. Н. Гордеев // Акуш. и гин. – 2007. – №6. – С. 83–85.
101. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М. – 2012. – 670с.
102. Радзинский, В. Е. Акушерский риск: Максимум информации - минимум опасности для матери и младенца / В. Е. Радзинский, С. А. Князев, И. Н. Костин. — М.: Изд.: Эксмо. – 2009. – 288 с.
103. Радзинский, В. Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В. Е. Радзинский, А. П. Милованов. – М.: МИА, 2004. – 393 с.
104. Резников, А. Г. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / В. П. Пищак, Н. Д. Носенко, С. С. Ткачук, В. Ф. Мыслицкий – Черновцы: Медакадемія, 2004. – 351 с.
105. Савельева, Г. М. Некоторые актуальные вопросы акушерства / Г. М. Савельева, Е. Я. Караганова, М. А. Курцер и соавт. // Акуш. и гин. – 2006. – №3. – С. 3–7.
106. Савельева, Г. М. Реактивность плода во время беременности по данным кардиоманиторных наблюдений / Г. М. Савельева // Вопросы охраны материнства и детства. - 1981. – №4. - С. 57.
107. Савченков, Ю. И. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать-плод / Ю. И. Савченков, К. С. Лобынцев. — М.: Медицина, 1980.- 254 с.
108. Семейкин, А. В. Прогестины: молекулярные механизмы контроля пролиферации и апоптоза клеток чувствительных тканей / А. В. Семейкин, А. В. Федосов // Вопросы онкологии. – 2003. – № 1. – С. 9-20.
109. Серов, В. Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Н. Серова. – М.: Изд-во: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 345 с.

110. Серов, В. Н. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей / В. Н. Серов, Г. Т. Сухих, И. И. Баранов и соавт. – М.: "ГЭОТАР-Медиа". – 2011. – 784 с.
111. Серов, В. Н. Руководство по практическому акушерству / В. Н. Серов, А. Н. Стрижаков, С. А. Маркин. – М.: МИА, 1997. – 440 с.
112. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов – М. – 2006. – 448 с.
113. Сидельникова, В. М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В. М. Сидельникова, Р. Г. Шмаков. – М.: Трида-Х, 2004. – 355 с.
114. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М. – 2010. – 534 с.
115. Сидорова, И. С. Течение и ведение беременности по триместрам / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М.: МИА, 2007. – 304 с.
116. Сидорова, И. С. Физиология и патология родовой деятельности: учеб. пособие / И. С. Сидорова. – М.: МИА, 2006. – 240 с.
117. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. - Т.3, № 2. - С. 16-23.
118. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека: в 4-х тт. – М.: Медицина, 1981. – Т.3. – 399 с.
119. Стрижаков, А. Н. Возможности и перспективы изучения венозного кровотока плода для диагноза и оценки тяжести фетоплацентарной недостаточности / А. Н. Стрижаков, О. Р. Баев, Т. Ф. Тимохина // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2002. – Т.1, №1. – С. 70–73.
120. Стрижаков, А. Н. Клиническое значение исследования гемодинамики матери и плода при физиологической и осложненной беременности / А. Н. Стрижаков, О. Р. Баев, И. В. Игнатко, В. Д. Дуболазов // Вестн. РАМН. – 2004. – №11. – С. 3–8.
121. Стрижаков, А. Н. Критическое состояние плодовой гемодинамики, факторы риска, особенности течения беременности и перинатальные исходы / А.

- Н. Стрижаков и соавт.: тез.докл. и сообщ. III Международный конгресс по репродуктивной медицине. - Москва, 2009. - С. 117.
122. Стрижаков, А. Н. Новые подходы к оценке плодового кровотока при физиологической беременности. Роль венозного протока и нижней полой вены / А. Н. Стрижаков, О. Р. Баев. Э. И. Черкезова // Акуш. и гин. – 2002. – №5. – С. 11–15.
123. Сухих, Г. Т. Кокрановское руководство. Беременность и роды / Г. Т. Сухих. – М. – 2010. – 412 с.
124. Татарчук, Т. Ф. Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – Киев: Изд-во «Заповіт». – 2003. – 300 с.
125. Теодореску-Эскарку, И. Физиология и патофизиология воспроизводства человека / И. Теодореску-Эскарку. – Мед.изд. Бухарест, 1981. – 846 с.
126. Тетруашвили, Н. К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше / Н. К. Тетруашвили // Иммунология. – 2008. – №2. – С. 124-129.
127. Тетруашвили, Н. К. Роль цитокинов в невынашивании беременности / Н. К. Тетруашвили, Г. Т. Сухих // Мать и дитя: материалы V Рос.науч. форума. – М., 2003. – С. 231-232.
128. Тетруашвили, Н. К. Соотношение цитокинов на ранних этапах гестации у больных с привычным выкидышем в анамнезе / Н. К. Тетруашвили, В. М. Сидельникова, В. Н. Верясов, Г. Т. Сухих // Мать и дитя: материалы IV Рос.науч. форума. – М., 2002. – С. 102.
129. Ткачева, Г. А. Радиоиммунохимические методы исследования: Справочник / Г. А.Ткачева, М. И. Балаболкин, И. П. Ларичева. – М.: Медицина, 1983. – 192 с.
130. Топпермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Под ред. Л. И. Ажицы / Топпермен, Дж., Топпермен, Х.- М.: Мир, 1989. – 637 с.
131. Травянко, Т. Д. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии. - 2-е изд., перераб. и доп. / Т. Д. Травянко, Я. П. Сольский. – К.: Здоровья, 1989. – 224 с.

132. Триша, Г. Основы доказательной медицины / Г. Триша. – М. – 2004. – 240 с.
133. Уварова Е. В. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей / Е. В. Уварова. – М.: Литтерра, 2009. – 384с.
134. Уварова, Е. В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России / Е. В. Уварова // Вопр. соврем. педиатрии. – 2006. – Т 5. Приложение 2 (Репродуктивное здоровье). – С 5-7.
135. Ушаков, И. Б. Адаптационный потенциал человека / И. Б. Ушаков, О. Г. Сорокин // Вестник Государственной Академии Медицинских Наук. – М.: Медицина, 2004. – № 3. – С. 8–13.
136. Федорова, М. В. Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода / М. В. Федорова. – М.: Медицина, 1982. – 205 с.
137. Федорова, М. В. Плацента и ее роль при беременности / М. В. Федорова, Е. П. Калашникова. – М. – 1986. – 287 с.
138. Федорова, М. В. Технология дородовой подготовки беременных с учетом патологии матери и плода / М. В. Федорова, Л. С. Логутова, И. П. Ларичева и соавт. // Рос. вестн. акуш. – гин. – 2001. – №1. – С. 98–103.
139. Ходырева, Г. А. Служба охраны здоровья матери и ребенка Санкт-Петербурга в 2002 году / Г. А. Ходырева, В. А. Шапкайтц, Е. Ю. Кузнецова, А. В. Ким, Л. Д. Севостянова и соавт. // Информационно-аналитический сборник. – СПб. – 2003. – 68с.
140. Хурасева, А. Б. Профилактика и лечение синдрома задержки внутриутробного развития плода: пособие для студентов, интернов, врачей акушеров-гинекологов / А. Б. Хурасева. – Курск. – 2006. – 18 с.
141. Хурасева, А. Б. Роль наследственного фактора в формировании массы плода / А. Б. Хурасева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 375-378.
142. Хурасева, А. Б. Современные представления об этиопатогенезе задержки внутриутробного развития плода / А. Б. Хурасева // Consilium medicum. – 2009. – № 6. – С. 76-79.

143. Хурасева, А. Б. Физическое развитие девочек, родившихся с задержкой внутриутробного развития плода и макросомией / А. Б. Хурасева, Б. Ф. Хурасев // Сб. тр. межрегион. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Новые технологии в диагностике и терапии гинекологических заболеваний и нарушений полового развития у девочек». – М., 2005. – С. 66-67.
144. Хурасева, А.Б. Физическое развитие девочек и женщин, в зависимости от массы тела при рождении / А. Б. Хурасева, Б. Ф. Хурасев // Материалы VII Всерос. Форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 538-539.
145. Шалина, Р. И. Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении / Р. И. Шалина, Ю. В. Выхристюк, С. В. Кривоножко // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2004. – Т. 3, №4. – С. 57–63.
146. Шапкайтц, В. А. Клинико-этические аспекты практической перинатологии / В. А. Шапкайтц, В. И. Орел, И. В. Грандилевская, А. Б. Тайц // В сборнике научных трудов посвященный 100-летию со дня рождения з.д.н. РСФСР, д.м.н., профессора С.Я. Фрейдлина под редакцией Н. И. Вишнякова «Актуальные проблемы здравоохранения» – СПб. – 2003. – С. 43 – 45.
147. Ширшев, С. В. / Роль хемокинов плаценты в биологии репродукции и формировании клеточных сообществ фетоплацентарного комплекса / С. В. Ширшев // Успехи современной биологии. – 2002. – Т.122, №6 – С. 594-607.
148. Энкин, М. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах: Пер. с англ. под ред. Э. Энкина / М. Энкин, М. Кейрс, М. Рэнфью и соавт. – СПб. – 1999. - 544 с.
149. Юдина, Е. В. Основы пренатальной диагностики. Руководство для врачей / Е. В. Юдина, М. В. Медведев – М.: Изд-во: Реальное время, 2002. – 184 с.
150. Ahmed, A. Angiogenesis and intrauterine growth restriction / A. Ahmed, J. Perkins // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2000. – Vol. 14, №6. – P. 981-998.

151. Ahmed, A. Colocalisation of vascular endothelial growth factor and its Flt-1 receptor in human placenta / A. Ahmed, X. F. Li, C. Dunk et al. // *Growth Factors*. – 1995. – Vol. 12, №3. - P. 235-243.
152. Ahmed, A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PLGF) and soluble Flt-1 by oxygen—a review / A. Ahmed, C. Dunk, S. Ahmad, A. Khaliq // *Placenta*. - 2000. - Vol. 21, Suppl. A. – P. 16-24.
153. Akira, S. Toll-like receptor signaling / S. Akira, K. Takeda // *Nature Rev. Immunol.* - 2004. - Vol. 4. - P. 499-511.
154. Alessi, P. Molecular targeting of angiogenesis / P. Alessi, C. Ebbinghaus, D. Neri // *Biochim. Biophys. Acta*. - 2004. - Vol. 1654, №1.- P.39-49.
155. Arbeille, P. Fetal Doppler Hypoxic index for the prediction of abnormal fetal heart rate at delivery in chronic fetal distress / P. Arbeille, F. Perrotin, A. Salihagic et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol. 121, №2. – P. 171–177.
156. Ater, S. Fetal hypoxic and ischemic injuries / S. Ater // *Curr Opin Obstet Gynec.* – 2006. – Vol. 18, № 2. – P. 112-122.
157. Bascat, A. A. Fetal growth restriction due to placental disease / A. A. Bascat, K. Hecher // *Semin Perinatol.* – 2004. – Feb. 28, №1. – P. 67-80 Review.
158. Baschat, A. A. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth restricted fetuses / A. A. Baschat, U. Gembruch, C. P. Weiner, C. R. Harman // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 240.
159. Baschat, A. A. Umbilical artery Doppler scrining for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance / A. A. Baschat, C. P. Weiner // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 182. — P. 154.
160. Benigni, A. Human placenta expresses endo-thelin gene and corresponding protein is excreted in urine in increasing amounts during normal pregnancy / A. Benigni, F. Gaspari, S. Orisio et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991.– Vol. 164, №3. – P. 844-848.

161. Bernardes, J. Sex differences in linear and complex fetal heart rate dynamics of normal and acidemic fetuses in the minutes preceding delivery / J. Bernardes, H. Gonçalves, D. Ayres-de-Campos, A. P. Rocha // *J. Perinat Med.* – 2009. – Vol. 37, №2. – P. 168-76.
162. Bernstein, I.M. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network / I.M. Bernstein, J.D. Horbar, G.J. Badger et al. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 182. — P. 198.
163. Blanco, P. Conservation of PCDHX in mammals; expression of human X/Y genes predominantly in brain / P. Blanco, C.A. Sargent, C.A. Boucher et al. // *Mamm Genome.* – 2000. – Vol. 11, №10. – P. 906-14.
164. Bowen, J. M. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women / J. M. Bowen, L. Chamley, M. D. Mitchell, J. A. Keelan // *Placenta.* – 2002. – Vol. 23, №4. – P. 239–256.
165. Bracero, L. A. Effect of gender on perinatal outcome in pregnancies complicated by diabetes / L. A. Bracero, S. Cassidy, D. W. Byrne // *Gynecol Obstet Invest.* – 1996. – Vol. 41, №1. – P. 10-4.
166. Caniggia, I. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFB3 / I. Caniggia, H. Mostachfi, J. Winter et al. // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105, №5. – P. 577-587.
167. Casey, M. L. Cytokines and infection-induced preterm labor / M. L. Casey, S. M. Cox, R. A. Word, P. C. MacDonald // *Reprod. Fertil. Dev.* — 1990. — Vol. 2. — P. 499-509.
168. Casey, M. L. Transforming growth factor- β 1 inhibits progesterone-induced enkephalinase expression in human endometrial stromal cells / M. L. Casey, P. C. MacDonald // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 4022-4027.
169. Chaoui, R. Die fetale Dopplerechokardiographie / R. Chaoui, K.S. Heling, R. Bollmann, K. Kalache // *Ultraschall Klin Prax.* – 1993. – Vol. 8. – P. 1-10.

170. Chaoui, R. Doppler echocardiography of the main stems of the pulmonary arteries in the normal human fetus / R. Chaoui, F. Taddei G. Rizzo, C. Bast, F. Lenz, R. Bollmann // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 11. – P. 173-179.
171. Chaoui, R. New developments in fetal heart scanning; three and four dimensional fetal echocardiography / R. Chaoui, K. Heling // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2005. – Vol. 10. – P. 567-577
172. Charnock-Jones D. S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation / D. S. Charnock-Jones, P. Kaufmann, T. M. Mayhew // *Placenta.* – 2004. – Vol. 25, №2/3. – P. 103–113.
173. Charnock-Jones, D. S. Placental vascular morphogenesis / D. S. Charnock-Jones, G. J. Burton // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14, №6. – P. 953–968.
174. Chen, S. J. Effects of birth order, gender, and intrauterine growth retardation on the outcome of very low birth weight in twins / S. J. Chen, B. R. Vohr, W. Oh // *J. Pediatr.* – 1993. – Vol. 123, №1. – P. 132-6.
175. Chung, L. B. Expression and regulation of vascular endothelial growth factor in a first trimester trophoblast cell line / L. B. Chung, F. D. Yelian, F. M. Zaher et al. // *Placenta.* – 2000. – Vol. 21, № 4. – P. 320 – 324.
176. Cines, D. B. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / D. B. Cines, E. S. Pollak, C. A. Buck et al. // *Blood.* – 1998. – Vol. 91, №10. – P. 3527-3561.
177. Clark, D. E. Placental angiogenesis: the role of the VEGF family of proteins / D. E. Clark, D. S. Charnock-Jones // *J. Angiogenesis.* – 1999. – Vol. 2, № 4. – P. 309–318.
178. Clauss, M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family / Clauss M. // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2000. – Vol. 26, №5. – P. 561-569.
179. Clur, S. A. B. Is fetal cardiac function gender dependent? / S. A. B. Clur, K. Oude Rengerink, B. W. Mol, J. Ottenkamp, C. M. Bilardo // Department of Pediatric Cardiology, Emma Children's Hospital, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands. *Prenatal Diagnosis.* – 2011. – Vol. 31, №6. – P. 536-42.

180. Cohn, H. E. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs / H. E. Cohn, E. J. Sacks, M. A. Heymann, A. M. Rudolph // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1974. – Vol. 120, №6. – P. 817-824.
181. Cooperstock, M. S. Effects of fetal sex and race on risk of very preterm birth in twins / M. S. Cooperstock, J. Bakewell, A. Herman, W. F. Schramm // *Am J Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 179, №3. – P. 762-5.
182. Dawes, N.W. Fetal heart rate patterns in term labor vary with sex, gestational age, epidural analgesia, and fetal weight / N.W. Dawes, G.S. Dawes, M. Moulden, C.W. Redman // *Am J Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 180, №1. – P. 181-7.
183. Del Mar Melero-Montes, M. Hyperemesis Gravidarum and the Sex of the Offspring / M. Del Mar Melero-Montes, H. Jick // *Epidemiology.* – 2000. – Vol. 12, №1. – P.123-124.
184. Del Rio, M. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction / M. Del Rio, J. M. Martinez, F. Figueras et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. – Vol. 31, №1. – P. 41-47.
185. Demir, R. Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi / R. Demir, P. Kaufmann, M. Castellucci, T. Erben, A. Kotowski // *Acta Anat (Basel).* – 1989. – Vol. 136. – P. 190–203.
186. Demir, R. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta / R. Demir, Y. Seval, B. Huppertz // *Acta Histochem.* – 2007. – Vol. 109. – P. 257-265.
187. Demissie, K. Placenta previa: preponderance of male sex at birth / K. Demissie, M. B. Breckenridge, L. Joseph, G. G. Rhoads // *Am J Epidemiol.* – 1999. – Vol. 149, №9. – P. 824-30.
188. Di Renzo, G.C. Does fetal sex affect pregnancy outcome? / G. C. Di Renzo, A. Rosati, R. D. Sarti, L. Cruciani, A. M. Cutuli // *Gend Med.* – 2007. – Vol. 4, №1. – P.19-30.
189. Divon, M.Y. Male gender predisposes to prolongation of pregnancy / M. Y. Divon, A. Ferber, H. Nisell, M. Westgren // *Am J Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 187, №4. – P. 1081-3.

190. Edwin, S. The role of granulocyte colony-stimulating factor in the neutrophilia observed in the fetal inflammatory response syndrome / S. Edwin; S. S. Hassan, R. Romero, B. H. Yoon, S. M. Berry, M. Mazor // *Journal of perinatal medicine*. – 2011. – Vol. 39, №6. – P. 653-66.
191. El-Khodor, B. F. Differential vulnerability of male versus female rats to long-term effects of birth insult on brain catecholamine levels / B. F. El-Khodor, P. Boksa // *Exp Neurol*. – 2003. – Vol. 182, №1. – P. 208-19.
192. Engel, P. J. Male sex and pre-existing diabetes are independent risk factors for stillbirth / P. J. Engel, R. Smith, M. W. Brinsmead, S. J. Bowe, V. L. Clifton // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. – 2008. – Vol. 48, №4. – 375-83.
193. Eskdale, J. IL-10 microsatellite polymorphisms and IL-10 locus alleles in RA susceptibility / J. Eskdale, J. McNicholl, P. Wordsworth, et al. // *The Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 12-82.
194. Fenton, P. M. Caesarean section in Malawi : prospective study of early maternal and perinatal mortality / P. M. Fenton, C. J. M. Whitty, F. Reynolds // *BMJ*. 2003. – Vol. 327. – P. 587-590.
195. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis / N. Ferrara // *Recent Prog Horm Res*. – 2000. – Vol. 55. – P. 15-35; discussion 35-36.
196. Geva, T. Echocardiography and Doppler ultrasound / T. Geva, A. Garson, J. T. Bricker, D. J. Fisher, S. Neish. – In *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, (eds). Williams and Wilkins: Baltimore. – 1998. – P. 834–844.
197. Ghosh, D. Does the effect of air pollution on pregnancy outcomes differ by gender? / R. Ghosh, J. Rankin, T. Pless-Mullooli, S. Glinianaia // *A systematic review. Environ. Res*. – 2007. – Vol. 105, №3. – 400-8.
198. Ghosh, D. Effect of early luteal phase administration of mifepristone (RU486) on leukaemia inhibitory factor, transforming growth factorb and vascular endothelial growth factor in the implantation stage endometrium of the rhesus monkey / D. Ghosh, P. G. L. L. Kumar, J. Sengupta // *J Endocrinol*. – 1998. – Vol. 157, №1. – P. 115-125.

199. Ghosh, D. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PIGF) in conceptus and endometrium during implantation in the rhesus monkey / D. Ghosh, A. Sharkey, Charnock-Jones et al. // *Mol Hum Reprod.* – 2000. – Vol. 6, №10. – P. 935-941.
200. Greenough, A. Plasma catecholamine levels in preterm infants. Effect of birth asphyxia and Apgar score / A. Greenough, H. Lagercrantz, J. Pool, I. Dahlin // *Acta Paediatr Scand.* – 1987. – Vol. 76, №1. – P. 54-9.
201. Hassold, T. Sex ratio in spontaneous abortions / T. Hassold, S. D. Quillen, J. A. Yamane // *Ann Hum Genet.* – 1983. – Vol. 47, №1. – P. 39-47.
202. Hauser, R. Medications as a source of human exposure to phthalates / R. Hauser, S. Duty, L. Godfrey-Bailey, A. M. Calafat. – *Environ. Health Perspect.* – 2004. – Vol. 112. – P. 751-753.
203. Hecht, J. L. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis / J. L. Hecht, T. Ince, J. P. A Baak // *Mod. Pathol.* – 2005. – Vol. 18. – P. 329-330.
204. Hecht, J. L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis / J. L. Hecht, G. L. Mutter // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, №29 – P. 4783-4791.
205. Heffner, L. J. The reproductive system at a glance. 2nd edn / L. J. Heffner, D. J. Schust // Oxford: Blackwell Publishing. – 2006. – 112 p.
206. Heffner, L. J. The reproductive system at a glance / L. J. Heffner, D. J. Schust. – Oxford: Blackwell Publishing. – 2010. – 128 p.
207. Heinrich, J. Praktische Kardiotokographie / J. Heinrich, G. Seidenschnur. – Johann Hubrosius Barth. – Leipzig. – 1985. – 176 p.
208. Hennessy, A. Transforming growth factor-beta1 does not relate to hypertension in pre-eclampsia / A. Hennessy et al. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* — 2002. — Vol. 29, №11. — P. 968—971.
209. Hoff, E. C. The development of the electrocardiogram of the embryonic heart / E. C. Hoff, T. C., Kramer, D. Du Bois, et al. // *Am. Heart J.* – 1939. – Vol. 17. - 470488 p.
210. Hofmann, G. E. Epidermal growth factor (EGF) concentrations in amniotic fluid

and maternal urine during pregnancy / G. E. Hofmann, J. S. Abramowicz // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1990. – Vol.69, № 3. - P. 217 - 221.

211. Hofmann, G. E. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in human endometrium, decidua, and placenta / G. E. Hofmann, R. T. Scott, P. A. Bergh, L. Deligdisch // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – Vol.73, №4. – P. 882-887.

212. Holcberg, G. Increased production of tumor necrosis factor-alpha TNF- alpha by IUGR human placentae / G. Holcberg, M. Huleihel, O. Sapir et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 94, №1. – P. 69-72.

213. Hustin, J. Echographic corrected. and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy / J. Hustin, J. P. Schaaps // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. – Vol. 157, №1. –P. 162-168.

214. Ingemarsson, I. Long term outcome after umbilical artery acidaemia at term birth: influence of gender and duration of fetal heart rate abnormalities / I. Ingemarsson, A. Herbst, K. B. Thorngren-Jerneck // *J Obstet Gynaecol.* –1997. – Vol. 104, №10. – P. 1123-7.

215. Jahan, S. Gender differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood of newborn infants born to nondiabetic, gestational diabetic and type-2 diabetic mothers / S. Jahan, R. Zinnat, Z. Hassan, K. B. Biswas, S. H. Habib // *Int J Diabetes Dev Ctries.* – 2009. – Vol. 29, №4. – P. 155-8.

216. Jauniaux, E. Evaluation of respiratory gases and acid-base gradients in human fetal fluids and uteroplacental tissue between 7 and 16 weeks gestation / Jauniaux E. et al. // *Amer. J. Obst. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184, №5. –P. 998-1003.

217. Jauniaux, E. Fluid compartments of the embryonic environment / E. Jauniaux, B. Gulbis // *Hum. Reprod. Update.* – 2000. – Vol. 6, №3. – P.268-278.

218. Jauniaux, E. In vivo investigation of placental transfer early in human pregnancy / E. Jauniaux, B. Gulbis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Repr.* – 2000. – Vol. 92, №1. – P. 45-49.

219. Jongbloet, P. H. Discrimination between two competing hypotheses on seasonality of birth in subfecundity traits / P. H. Jongbloet // *Med. Hypoth.* – 1993. –

Vol. 40. – P. 211–216.

220. Jongbloet, P. H. Seasonal fluctuation of pathological and optimum conceptions, maternal subfecundity, gender dimorphism, and survival / P. H. Jongbloet // *Colleg. Antropol.* – 1992. – Vol. 16. – P. 99–107.

221. Jongbloet, P. H. Seasonality of birth in patients with childhood diabetes in the Netherlands / P. H. Jongbloet, H. M. M. Groenewoud, R. A. Hirasing et al. – *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 190–191.

222. Kayemba-Kay's, S. Gender, smoking during pregnancy and gestational age influence cord leptin concentrations in newborn infants / S. Kayemba-Kay's, M. P. Geary, J. Pringle, C. H. Rodeck, J. C. Kingdom, P. C. Hindmarsh // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159, №3. – P. 217-24.

223. Keegan, K. A. The nonstress test / K. A. Keegan // *Clin Obstetr. Gynecol.* – 1987. – Vol. 30, №4. – P. 921-935.

224. Keirse, M. Prostaglandin function during pregnancy and parturition 31-th Int. Congr. / M. Keirse, et al. // *Physiol. Sei. Conf. Record.* – Helsinki. – 1989. – №1. – P. 123-128.

225. Kempainen, R. J. Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentration of adrenocorticotrophin, cortisol and thyroxine in dogs / R. J. Kempainen, J. L. Sartin // *J. Endocrinol.* – 1984. – Vol. 103, №2. – P. 219-226.

226. Keresztes, P. Comparison of peripheral uterine and cord estrogen and progesterons levels in laboring and nonlaboring women at term / P. Keresztes // *J. Reprod. Med.* – 1988. – Vol. 22, №8. – P. 691-694.

227. Khaliq, A. Localization of placenta growth factor (PLGF) in human term placenta / A. Khaliq, X. F. Li, M. Shams, P. Sisi, C. A. Acevedo, M. J. Whittle, H. Weich, A. Ahmed. – *Growth Factors.* – 1996. – Vol. 13. – P. 243–250.

228. Kingdom, J. C. Oxygen and placental vascular development / J. C. Kingdom, P. Kaufmann // *Medicine Biology.* – 1999. – Vol. 474. – P. 259-75.

229. Kingdom, J. C. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia Placenta / J. C. Kingdom, P. Kaufmann // *Medicine Biology.* – 1997. – Vol. 18,

№8. – P. 613-621.

230. Kingdom, J. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth / J. Kingdom, B. Huppertz, G. Seaward, P. Kaufmann // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2000. – Vol. 92, №1. – P. 35-43.

231. Kiran, V. S. Spectrum of paediatric cardiac diseases: a study of 15,066 children undergoing cardiac intervention at a tertiary care centre in India with special emphasis on gender / V. S. Kiran, P. P. Nath, S. Maheshwari // *Cardiol Young.* – 2011. – Vol. 21, №1. – P. 19-25.

232. Kosaka, K. Human chorionic gonadotropin (HCG) activates monocytes to produce interleukin-8 via a different pathway from luteinizing hormone / HCG receptor system / K. Kosaka, H. Fujiwara, K. Tatsumi, et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 5199-5208.

233. Kosaka, K. Human peripheral blood mononuclear cells enhance cell-cell interaction between human endometrial epithelial cells and BeWo-cell spheroids / K. Kosaka, H. Fujiwara, K. Tatsumi, et al. – *Hum Reprod.* – 2003. – Vol. 18. – P. 19-25.

234. Kramer, B. W. Intravenous LPS-induced pulmonary maturation and structural changes in fetal sheep / B. W. Kramer, A. Ladenburger, S. Kunzmann, C. P. Speer, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – P. 200: 195.

235. Kramer, B.W. Injury inflammation and remodelling in fetal sheep lung after intraamniotic endotoxin / B. W. Kramer, S. Kramer, M. Ikegami, A. H. Jobe // *Am J Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 452–459.

236. Kurz, H. A new panoptic stain for developmental biology - the mouse placenta paradigm / H. Kurz, D. Wittekind // *Ann. Anat.* – 2001. – Vol. 173, №5. – P. 437–441.

237. Laplante, F. Sex differences in the effects of perinatal anoxia on dopamine function in rats/ F. Laplante, W. G. Brake, S. L. Chehab, R. M. Sullivan // *Neuroscience letters.* – 2012. – Vol. 506, №6. – P. 89–93.

238. Lash, G. E. Vascular endothelial growth factor and placental growth factor release in cultured trophoblast cells under different oxygen tensions / G. E. Lash, C. M. Taylor, A. J. Trew et al. // *Growth Factors.* – 2002. – Vol. 20, №4. – P. 189-196.

239. Lee, W. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? / W. Lee, L. Allan, J. S. Carvalho, et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 239–242.
240. Lin, S. K. Assessment of trophoblastic flow in abnormal first trimester intrauterine pregnancy / S. K. Lin, E. S. Ho, F. C. Lo, S. L. Peng, Y. H. Lee // *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei).* – 1997. – Vol. 59, №1. – P. 1-6.
241. Lindinger, A. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007) / A. Lindinger, G. Schwedler, H. W. Hense // *Klin Padiatr.* 2010. – Vol. 222, №5. – P. 321-6.
242. Luke, B. Gender mix in twins and fetal growth, length of gestation and adult cancer risk / B. Luke, M. Hediger, S. J. Min, M. B. Brown, R. B. Misiunas, V. H. Gonzalez-Quintero, C. Nugent, F. R. Witter, R. B. Newman, G. D. Hankins, D. A. Grainger, G. A. Macones // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2005. – Vol. 19, №1. – P. 41-7.
243. Lyall, F. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of nitric oxide / F. Lyall, J. N. Bulmer, H. Kelly et al. // *Am. J. Pathol.* - 1999. – Vol. 154, №4. – P. 1105-1114.
244. Lyall, F. Suppression of serum vascular endothelial growth factor immunoreactivity in normal pregnancy and in pre-eclampsia / F. Lyall, I. A. Greer, F. Boswell, R. Fleming // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1997. – Vol. 104, №2. – P. 223-228.
245. Maconochie, N. Sex ratio of nuclear industry employees' children / N. Maconochie, E. Roman, P. Doyle, G. Davies, P. G. Smith, V. Beral // *Lancet.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1589-91.
246. Maggi, M. Endothelin in the human uterus during pregnancy / M. Maggi, G. B. Vannelli, G. Fantoni et al. // *J. Endocrinol.* – 1994. – Vol. 142, №3. – P. 385-396.
247. Manning, F. A. Antepartum fetal evaluation development of a fetal biophysical profile score / F. A. Manning, L. D. Platt, L. Sipos // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 136. – P. 787–795.

248. McKenna, D.S. Gender-related differences in fetal heart rate during first trimester / D. S. McKenna, G. Ventolini, R. Neiger, C. Downing // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2006. – Vol. 21, №1. – P. 144-7.
249. Melamed, N. Effect of fetal sex on pregnancy outcome in twin pregnancies / N. Melamed, Y. Yogev, M. Glezerman // *Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 114, №5. – P. 1085-92.
250. Melamed, N. Non-linear and gender-specific relationships among placental growth measures and the fetoplacental weight ratio / D. P. Misra, C. M. Salafia, R. K. Miller, A. K. Charles // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, №12. – P. 1052-7.
251. Mitchell, M. D. Actions of endothelin-1 on prostaglandin production by gestational tissues / M. D. Mitchell, R. J. Romero, R. Lepera et al. // *Prostaglandins.* – 1990. – Vol. 40, №6. – P. 627-635.
252. Naeye, R. L. Differing effects of fetal sex on pregnancy and its outcome / R. L. Naeye, L. M. Demers // *Am J Med Genet Suppl.* – 1987. – №3. – P. 67-74.
253. Nakatsuka, M. Impaired uterine arterial blood flow in pregnant women with recurrent pregnancy loss / M. Nakatsuka, T. Habara, S. Noguchi et al. // *J. Ultrasound. Med.* – 2003. – Vol. 22, №1. – P. 27-31.
254. Nicolaides, K. H. First-Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities / K. H. Nicolaides // *Semin Perinatol.* – 2005. – Vol. 29. – P. 190-194.
255. Nicolaides, K. H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks / K. H. Nicolaides // *Prenat Diagn.* – 2011. – Vol. 31. – P. 7-15.
256. Nicolaides, K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment / K. H. Nicolaides // *Prenat Diagn.* – 2011. – Vol. 31. – P. 3-6.
257. Nicolaides, K.H. Turning the pyramid of prenatal care / K. H. Nicolaides // *Fetal Diagn Ther.* – 2011. – Vol. 29. P. 183-9.
258. Nomura, R. M. Gender-specific differences in fetal cardiac troponin T in pregnancies complicated by placental insufficiency / R. M. Nomura, C. Ortigosa, L. R. Fiorelli, A.W. Liao, M. Zugaib // *Gend Med.* – 2011. – Vol. 8, №3. – P. 202-8.

259. Nwosu, E. C. Is fetal gender significant in the perinatal outcome of pregnancies complicated by placental abruption? / E. C. Nwosu, B.Kumar, M. El-Sayed, S. Hollis // *J Obstet Gynaecol.* – 1999. – Vol. 19, №6. – P. 612-4.
260. Ong, S. Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies / S. Ong, G. Lash, P. N. Baker // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14, №6. – P. 969-980.
261. Ott, W. J. Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography / W. J. Ott // *J. Ultrasound Med.* — 2000. — Vol. 19. — P. 661.
262. Ozeren, M. Umbilical and middle cerebral artery Doppler indices in patients with preeclampsia / M. Ozeren, H. Dinc, U. Ekmen, C. Senekayli, V. Aydemir // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 1999. – Vol. 82. – P. 11-6.
263. Papageorghiou, A. T. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review / A.T. Papageorghiou, C. K. Yu, S. Cicero et al. // *J. Matera. Fetal Neonatal Med.* – 2002. – Vol. 12. – P. 78–88.
264. Pardi, G. Placental-fetal interrelations in IUGR fetuses / G. Pardi, A. Marconi, I. Cetin // *Placenta.* – 2002. – Vol. 23, № 4. - P. 136-141.
265. Paria, B. C. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors / B. C. Paria, Wen-ge Ma, J. Tan et al. // *PNAS.* – 2001. – Vol. 98, №3. – P. 1047-1052.
266. Patrick, J. Patterns of gross fetal body movements over 24-hour observation intervals during the last 10 weeks of pregnancy / J. Patrick, K. Campbell, L. Carmichael, R. Natale, B. Richardson // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1982. – Vol. 142. – №4. – P. 363-71.
267. Prefumo, F. Effect of fetal gender on first-trimester ductus venosus blood flow / F.Prefumo, P. L. Venturini, P. De Biasio // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 22, №3. – P. 268-70.
268. Quiñones, J. N. Is fetal gender associated with adverse perinatal outcome in intrauterine growth restriction (IUGR)? / J. N. Quiñones, D. M. Stamilio, K. M.

- Coassolo, G. A. Macones, A. O. Odibo // *Am J Obstet Gynecol.* –1995. – Vol. 172, №6. – P. 1946-8.
269. Rabe, T. Sulfatase deficiency in the human placenta: clinical findings / T. Rabe, R. Hösch, B. Runnebaum // *Biol Res Pregnancy Perinatol.* – 1983. – Vol. 4, '3. – P. 95-102.
270. Redman, C. W. G. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view / C. W.G. Redman, I. L. Sargent // *Placenta.* – 2009. – P. 30. – P. 38-42.
271. Reznikov, A. G. Prenatal stress and glucocorticoid effects on the developing gender-related brain / A. G. Reznikov, N. D. Nosenko, L.V. Tarasenko // *J Steroid Biochem Mol Biol.* –1999. – Vol. 69, №1-6. – P. 109-15.
272. Ribatti, D. The role of the vascular phase in solid tumor growth: a historical review / D. Ribatti, A. Vacca, F. Dammacco // *Neoplasia.* – 1999. – Vol. №1, №4. – P. 293.
273. Romero, R. Blood pH and gases in fetuses in preterm labor with and without systemic inflammatory response syndrome / R. Romero, E. Soto, B. H. Yoon, S. M. Berry, S. Edwin, S. S. Hassan, J. P. K. Pivcevic, M. Mazor et al. // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians.* – 2012. – Vol. 25, №7. – P. 1160-70.
274. Rust, O. A. The origin of endothelin-1' in patients with severe preeclampsia / O. A. Rust, J. A. Bofill, D. H. Zappe et al. // *Obstet. Gynecol.* – 1997. –Vol. 89, №5. – P.754-757.
275. Saji, F. Cytokine production in chorioamnionitis / F. Saji, Y. Samejima, S. Kamiura, K. Sawai, K. Shimoya, et al. // *J.Reprod. Immunol.* – 2000. – Vol. 47, №2. – P. 185-196.
276. Salafia, C. M. Clinical correlations of placental pathology inpreterm pre-eclampsia / C. M. Salafia, J. C. Pezzullo, A. Chidini // *Placenta.* – 1998. -Vol. 19, № 1. – P. 67-72.
277. Salafia, C. M. Placental pathology of fetal growth restriction / C. M. Salafia //

- Clin. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 40, №4. –P.740-749.
278. Sami, S. Perinatal mortality rate in relation to gender / S. Sami, S.N. Baloch // J Coll Physicians Surg Pak. – 2004. – Vol. 14, №9. – P. 545-8.
279. Seubert, D. E. A study of the relationship between placenta growth factor and gestational age, parturition, rupture of membranes, and intrauterine infection / D. E. Seubert, Eli Maymon, P Pacora, M. T. Gervasi, S. M. Berry, D. S. Torry, R. Romero // American journal of obstetrics and gynecology. – 2000. – Vol. 182, №6. – P. 1633-7.
280. Severi, F. M. Etiology and Clinical Practice Fiona Lyall Michael A. Belfort. Pattison /F. M. Severi, C. Bocchi et al. // Clin. Obstet. Gynaecol. – 2002. – Vol. 4. №1. – P. 89-107.
281. Seyam, Y. S. Umbilical artery Doppler flow velocimetry in intrauterine growth restriction and its relation to perinatal outcome / Y. S. Seyam, M. S. Al-Mahmeid, H. K. Al-Tamimi // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2002. – Vol. 77, № 2. – P. 131–137.
282. Sheiner, E. Gender does matter in perinatal medicine / E. Sheiner, A. Levy, M. Katz, R. Hershkovitz, E. Leron, M. Mazor // Fetal Diagn Ther. – 2004. – Vol.19, №4. – P. 366-9.
283. Sherer, D. M. Abnormal nonstress test yet otherwise reassuring biophysical profile in a compromised fetus with severe antepartum intracranial hemorrhage / D. M. Sherer, M. G. Kogan // Gynec Obstet Invest. – 2001. – Vol. 52, №1. – P. 66-70.
284. Shijubo, N. Vascular endothelial growth factor and osteopontin in tumor biology / N. Shijubo, T. Uede, S. Kon et al. // Crit. Rev. Oncog. – 2000. –Vol. 1, №2. – P.135-146.
285. Shore, V.H. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast / V. H. Shore, T. H. Wang, C. L. Wang et al. // Placenta. – 1997. – Vol. 18, №8. – P. 657-665.
286. Sibai, B. M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia / B. M. Sibai // Obstet. and Gynecol. — 2005. — Vol. 105, № 2. — P. 402—410.
287. Sibai, B. M. Preeclampsia: An inflammatory syndrome? / B. M. Sibai // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 191, № 4. — P. 1061—1062.

288. Sibai, B. Preeclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365(9461). — P. 785—799.
289. Singh, H. J. Endothelin-1 in fetoplacental? tissues from normotensive pregnant women and women with preeclampsia / H. J. Singh, A. Rahman, E. T. Larmie, A. Nila // *Acta Obstet. Gynecol: Scand*. — 2001. — Vol. 80, №2. — P.99-103.
290. Smith, S. K. Angiogenic growth factor expression in placenta / S. K. Smith, Y. He, D. E. Clark et al. // *Semin. Perinatol*. — 2000. — Vol.24, №1. — P. 82 – 86.
291. Spence, G. M. Vascular endothelial growth factor levels in serum and plasma following esophageal cancer resection—relationship to platelet count / G. M. Spence, A. N. Graham, K. Mulholland et al. // *Int. J. Biol: Markers*. — 2002. — Vol. 17, №2. — P. 119-124.
292. Spinillo, A. Interaction between fetal gender and risk factors for fetal growth retardation / A. Spinillo, E. Capuzzo, S. Nicola, L. Colonna, A. Iasci, C. Zara // *Am J Obstet Gynecol*. — 1994. — Vol. 171, №5. — P. 1273-7.
293. Springer, M. L. VEGF gene delivery to muscle: potential role for vasculogenesis in adults / M. L. Springer, A. S. Chen, P. E. Kraft et al. // *Mol. Cell*. — 1998. — Vol. 2, №5. — P. 549-558.
294. Stallmach, T. Placental pathology: its impact on explaining prenatal and perinatal death. / T. Stallmach, G. Hebisch // *Virchows Arch*. — 2004. — Vol. 445, №1. — P. 9–16.
295. Straszewski-Chavez, S. L. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy / S. L. Straszewski-Chavez, V. M. Abrahams, G. Mor // *Endocrine Rev*. — 2005. — Vol. 26. — P. 877-897.
296. Su, Y.N. Decreased maternal serum placenta growth factor in early second trimester and preeclampsia / Y. N. Su, C. N. Lee, W. F. Cheng et al. // *Obstet. Gynecol*. — 2001. — Vol. 97, №6. — P. 898-904.
297. Subai, B. Pre-eclampsia / B. Subai, J. Dekker, M. Kupfer minc // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365. — P. 785–799.
298. Szymanski, W. Relationship between doppler velocimetry at middle cerebral artery and umbilical artery and status of newborn after delivery / W. Szymanski, M.

- Semenczuk, S. Skublicki // *Ginek Pol.* – 2005. – Vol. 76. – №9. – P. 713-719.
299. Thaete L.G. Endotelin and the regulation of uterine and placental perfusion in hypoxia-induced fetal growth restriction / L.G. Thaete, E.R. Dewey, M.G. Neerhof // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2004. – Vol. 11, №1. – P.16–21.
300. Tidwell, S.C. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia / S. C. Tidwell, H. N. Ho, W. H. Chiu et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184, №6. – P. 1267-1272.
301. Torry, D. S. Expression and function of placenta growth factor: implications for abnormal placentation / D. S. Torry, D. Mukherjea, J. Arroyo, R. J. Torry // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2003. – Vol. 10, №4. – P. 178-188.
302. Torry, D. S. Placenta growth factor: potential role in pregnancy / D. S. Torry, H. Ahn, E. L. Barnes, R. J. Torry // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1999. – Vol. 41, №1. – P. 79-85.
303. Torry, D. S. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor / D. S. Torry, H. S. Wang, T. H. Wang et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179, №6. – P. 1539-1544.
304. Uchikova, E. H. Gestational vascular complications / E. H. Uchikova, I. I. Ledjev // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol. 119, № 2. — C. 185-188.
305. Van der Pal-de Bruin K. M. Change in male-female ratio among newborn babies in Netherlands / K. M. Van der Pal-de Bruin, S. P. Verloove-Vanhorick, N. Roeleveld. – *Lancet.* – 1997. – P. 349 - 62.
306. Vatten, L. J. Is pre-eclampsia more than one disease? / L. J. Vatten, R. Skjaerven // *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* — 2004. — Vol. 111. — P. 298–302.
307. Vergani, P. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery / P. Vergani, N. Roncaglia, A. Locatelli // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 193, №3. – P. 1213-8.
308. Word, R. A. Endothelin increases cytoplasmic calcium and myosin phosphorylation in human myometrium / R. A. Word, K. E. Kamm, J. T. Stull, M. L. Casey // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 162, №4. – P. 1103-1108.

309. Xu, G. Control of proliferation, migration, and invasiveness of human extravillous trophoblast by decorin, a decidual product / G. Xu, M. J. Guimond, C. Chakraborty, P. K. Lala // *Biol. Reprod.* – 2002. – Vol. 67, №2. – P. 681-689.
310. Xu, H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu, G. T. Barnes, Q. Yang, G. Tan, D. Yang, C. J. Chou, J. Sole, A. Nichols, J. S. Ross, L. A. Tartaglia, H. Chen // *J. Clin. Invest.* – 2003 – Vol. 112. – P. 1821 - 1830.
311. Zarán, B. Maternal smoking affects fetal growth more in the male fetus / B. Zarán, G. Lindmark, L. Bakketeig // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2000. – Vol. 14, №2. – P. 118-26.
312. Zeitlin, J. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study / J. Zeitlin, P. Y. Ancel, B. Larroque, M. Kaminski // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 190, №5. P. 1322-5.
313. Zhang, L. Prenatal hypoxia and cardiac programming / L. Zhang // *J Soc Gynec Investig.* – 2005. – Vol. 12, №1. – P. 2-13.
314. Ziche, M. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. / M. Ziche, L. Morbidelli, E. Masini, S. Amerini, H. J. Granger, C. A. Maggi, P. Geppetti, F. Ledda // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94. – P. 2036-2044.
315. Ziche, M. Placenta growth factor-1 is chemotactic, mitogenic and angiogenic / M. Ziche, D. Maglione, D. Ribatti, L. Morbidelli, C. T. Lago, M. Battisti, I. Paoletti, A. Barra, et al. – *Lab Invest.* – 1997. – Vol. 76. – P. 517–531.

Приложение I

Применение метода «Дерева решений» в проведенных исследованиях

Цель метода — выдать значение выходной переменной в зависимости от соответствующих значений входных переменных (предикторов, атрибутов). Деревья решений подразделяются на два разных типа: деревья классификации и деревья регрессии. Критерием, от которого зависит тип дерева, является тип выходной (целевой) переменной.

Цель деревьев регрессии - спрогнозировать значение количественной целевой переменной в зависимости от соответствующих значений предикторов. Цель деревьев классификации - предсказать принадлежность объекта к тому или иному классу категориальной целевой переменной в зависимости от соответствующих значений предикторов.

Зависимость значения выходной переменной от значений атрибутов, поданных на вход, представлена в виде иерархической структуры – «дерева». Дерево состоит из узлов (называемых также вершинами), обозначаемых прямоугольниками, и ветвей, обозначаемых отрезками, соединяющими узлы. Для удобства дерево решений изображают обычно слева направо или сверху вниз. Самая первая (левая или верхняя) вершина называется корнем или корневым узлом. Цепочка «корень - ветвь - вершина - ... – вершина» заканчивается вершиной, которую называют «листом» или терминальным узлом – конечным узлом, в котором рост дерева останавливается. Из каждой внутренней вершины (т.е. не листа) может выходить две или более ветвей.

На ветках дерева записаны независимые переменные, от которых зависит значение целевой переменной, в узлах – значения целевой переменной.

Метод может быть использован для решения следующих задач:

- **Классификация.** Классифицирует объекты на основе их вероятности попадания в отдельный класс (группу).

- **Стратификация.** Отбирает наблюдения в одну из нескольких категорий (группа с высоким, средним, низким риском).
- **Прогноз.** Определяет правила и использует их для того, чтобы предсказать будущие события, например, вероятность того, что кто-то не сможет расплатиться по кредиту.
- **Сокращение объема данных и отбор переменных.** Осуществляет выбор полезных предикторов из огромного набора переменных, чтобы использовать для построения формальной параметрической модели.
- **Идентификация взаимодействий.** Выявляет взаимосвязи, которые характерны лишь для отдельных подгрупп и определяет их в формальной параметрической модели.
- **Объединение категорий и дискретизация непрерывных переменных.** Выполняет перекодировку категорий предиктора и непрерывных переменных с минимальной потерей информации.

Метод имеет весьма важное преимущество. Он не требует от пользователя выбора входных переменных (независимых переменных). На вход можно подавать все существующие переменные, алгоритм сам выберет наиболее значимые среди них, и только они будут использованы для построения дерева. Это значительно облегчает работу исследователю.

Зависимые и независимые переменные, используемые в методе деревьев решений, могут быть количественными, порядковыми и номинальными.

Подготовка данных для модели

Для моделирования использовалась программа IBM SPSS Statistics 22.0.

Объект исследования – данные о 80 обследованных беременных.

Независимые переменные – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО, СЭФР, ЭФР, эндотелин, ФРП.

Целевая (зависимая) переменная – наличие у обследуемых патологии в анамнезе.

Теперь обратим внимание на выбранный нами метод построения дерева – **CRT**.

CRT расшифровывается как *Classification and Regression Trees* – *Деревья классификации и регрессии*. Был разработан в 1974-1984 годах профессорами статистики Бриманом Л. (Беркли), Фридманом Дж.Х. (Стэнфорд), Олсеном Р.А. (Беркли) и Стоуном С.Дж. (Стэнфорд).

В основе алгоритма – идея уменьшения неоднородности («нечистоты») в узле. Проще говоря, расщепление узла происходит так, чтобы узел-потомок был более однородным («чистым»), чем его узел-родитель. Здесь «чистота» употребляется по отношению к значениям целевой переменной. В абсолютно однородном («чистом») узле все наблюдения имеют одно и то же значение целевой переменной.

Алгоритм CRT имеет несколько характеристик:

- Построение бинарного дерева решений – дихотомической классификационной модели. Каждый узел дерева при разбиении имеет только двух потомков.
- Возможность отсечения ветвей (прунинг). Механизм позволяет получить дерево «подходящего размера», избежать построения ветвистых, усложненных деревьев и при этом достичь наиболее точной оценки классификации.
- Использование суррогатов для независимых переменных (предикторов).
- Для классификации наблюдений, у которых пропущено значение для независимой переменной, используются другие независимые переменные, имеющие сильную корреляцию с исходной переменной. Эти альтернативные предикторы называются суррогатами.

Таблица 1

II Триместр беременные с плодами мужского пола

Важность независимой переменной		
Независимая переменная	Важность	Нормализованная важность
ИЛ-12	,690	100,0%
ЭФР	,525	76,0%
ФРП	,181	26,2%
ФНО	,178	25,7%
ИЛ-6	,163	23,6%
ИЛ-1β	,163	23,6%
ИЛ-10	,108	15,6%
СЭФР	,024	3,4%
Эндотелин	,009	1,3%
Метод построения: CRT Зависимая переменная: группа		

Таблица 2

II Триместр беременные с плодами женского пола

Важность независимой переменной		
Независимая переменная	Важность	Нормализованная важность
Эндотелин	,816	100,0%
ИЛ-1β	,816	100,0%
ФНО	,512	62,7%
ЭФР	,435	53,3%
ФРП	,397	48,7%
ИЛ-12	,388	47,5%
СЭФР	,381	46,7%
ИЛ-6	,245	30,0%
ИЛ-10	,131	16,0%
Метод построения: CRT Зависимая переменная: группа		

Таблица 3

III Триместр беременные с плодами мужского пола

Важность независимой переменной			
Независимая переменная	Важность	Нормализованная важность	
СЭФР	,558	100,0%	
ИЛ-10	,388	69,5%	
ИЛ-1β	,304	54,6%	
ИЛ-6	,176	31,5%	
ФРП	,115	20,6%	
эндотелин	,115	20,6%	
ФНО	,051	9,2%	
ЭФР	,042	7,4%	
Метод построения: CRT			
Зависимая переменная: группа			

Таблица 4

III Триместр беременные с плодами женского пола

Важность независимой переменной			
Независимая переменная	Важность	Нормализованная важность	
СЭФР	,557	100,0%	
ИЛ-6	,275	49,4%	
ИЛ-12	,161	28,9%	
ИЛ-1β	,158	28,4%	
ЭФР	,157	28,2%	
ФНО	,157	28,2%	
ИЛ-10	,157	28,2%	
Метод построения: CRT			
Зависимая переменная: группа			

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Изучение показателей вегетативной нервной системы

Для оценки уровня функционирования системы кровообращения и определения ее адапционного потенциала был использован **индекс функциональных изменений (ИФИ)** по А.П. Берсеновой (1997), который определяется в условных единицах – баллах. Для вычисления ИФИ регистрировали данные о частоте пульса (ЧП), артериального давления (САД- систолическое, ДАД – диастолическое), росте (Р), массе тела (МТ) и возрасте (В) обследуемых:

$$\text{ИФИ} = 0,011\text{ЧП} + 0,014\text{САД} + 0,008\text{ДАД} + 0,014\text{В} + 0,009\text{МТ} - 0,009\text{Р} - 0,27$$

Значения ИФИ позволяют выделять четыре группы лиц, в соответствии с классификацией уровней здоровья и используется терминология теории адаптации:

- удовлетворительная адаптация (значение ИФИ до 2,59 баллов);
- напряжение механизмов адаптации (значение ИФИ 2,60-3,09 баллов);
- неудовлетворительная адаптация (значение ИФИ 3,10-3,49 баллов);
- срыв адаптации (значение ИФИ 3,50 баллов и выше).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

Опросник для выявления признаков вегетативных изменений (Вейн А.М., 1998).

Анкета позволяет уточнить не только наличие симптомов вегетососудистой дистонии, но и выявить степень нарушений.

При заполнении анкеты необходимо подчеркнуть “ДА” или “НЕТ”.

1. Отмечаете ли Вы (при любом волнении) склонность к:

А. Покраснению лица? Да Нет (3 балла)

Б. Побледнению лица? Да Нет (3 балла)

2. Бывает ли у Вас онемение или похолодание:

А. Пальцев кистей, стоп? Да Нет (3 балла)

Б. Целиком кистей, стоп? Да Нет (4 балла)

3. Бывает ли у Вас изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность)

А. Пальцев кистей, стоп? Да Нет (5 баллов)

Б. Целиком кистей, стоп? Да Нет (5 баллов)

4. Отмечаете ли Вы повышенную потливость:

Да Нет (4 балла)

5. Бывает ли у Вас часто ощущение сердцебиения, “замирания”, “остановки сердца”?

Да Нет (7 баллов)

6. Бывает ли у Вас часто ощущение затруднения при дыхании:

Чувство “нехватки” воздуха, учащенное дыхание?

Да Нет (7 баллов)

7. Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта:

Склонность к запорам, поносам, “вздутиям” живота, боли в животе?

Да Нет (6 баллов)

8. Бывают ли у Вас обмороки (потеря внезапно сознания или чувство, что

Можете его потерять)?

Да Нет (7 баллов)

9. Бывают ли у Вас приступообразные головные боли?

Да Нет (7 баллов)

10. Отмечаете ли Вы в настоящее время снижение работоспособности, быструю утомляемость?

Да Нет (5 баллов)

11. Отмечаете ли Вы нарушения сна?

Да Нет (5 баллов)

Просуммировать полученные баллы (написаны возле ответов) за все "положительные" вопросы (суммируйте только те, на которые ответили "ДА").

Если набирается в сумме менее 15 баллов, то нет вегетососудистой дистонии.

Если более 15, но менее 25, то вегетососудистая дистония носит невыраженный характер. Более 25 – выраженный характер.