

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

На правах рукописи

Палиева Наталья Викторовна

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

03.03.01 - физиология

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Т.Л. Боташева

Член-корреспондент РАН,

Заслуженный деятель науки Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

В.Е. Радзинский

Ростов-на-Дону-2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	45
1.1 Метаболические процессы при беременности и их роль в жизнедеятельности функциональной системы «мать-плацента-плод»	45
1.2 Современные представления о метаболических нарушениях при беременности. Метаболический синдром	48
1.3 Конституция женского организма, как модулятор функциональных процессов. Морфологическая конституция. Основные представления о морфофункциональных асимметриях женского организма.....	62
1.4 Стереофункциональные характеристики маточно-плацентарного комплекса в рамках функциональной системы «мать-плацента-плод».....	69
1.5 Хронофизиологические основы адаптивности женской репродуктивной системы. Суточный цикл «сон-бодрствование» и его регуляция	78
1.6 Особенности механизмов нейрофизиологической регуляции цикла «сон-бодрствование» при беременности	82
Глава II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН	93
2.1 Результаты собственных исследований	93
2.2.1 Клиническая характеристика обследованных женщин.....	93
Глава III. ДОМИНАНТНО-АСИММЕТРИЧНЫЙ ПРИНЦИП ОРГАНИЗАЦИИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ. ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ОБМЕНА У БЕРЕМЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛАТЕРАЛЬНОЙ КОНСТИТУЦИИ	100
3.1 Особенности морфофункциональных асимметрий женского организма и репродуктивного аппарата во время беременности.....	100

3.1.1 Особенности морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса. Правоориентированная организация функциональных процессов в репродуктивной системе	102
3.1.2 Основные характеристики латерального поведенческого профиля асимметрий у беременных.....	105
3.2 Особенности различных видов обмена в динамике беременности в зависимости от стереоизомерии женского организма	107
3.2.1 Особенности белкового обмена в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике гестации	108
3.2.2 Особенности липидного обмена в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике гестации	111
3.2.3 Особенности углеводного обмена в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике гестации	113
3.2.4 Особенности водно-электролитного обмена в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий в течение беременности.....	117
3.3 Статистическое обоснование значимых признаков стереоизомерии, влияющих на характер метаболизма при беременности	121
3.4 Интегральные взаимосвязи характера метаболизма с показателями антропоморфометрии женщин во время беременности в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий	124
Глава IV. СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ХРОНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДСИСТЕМЫ «МАТЬ» В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА МЕТАБОЛИЗМА В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ	129
4.1 Нейрофизиологические аспекты регуляции гестационных процессов при нормальном и нарушенном метаболизме в зависимости от стереоизомерии системы мать-плацента-плод». Гестационная доминанта	129

4.2 Особенности вегетативного и психоэмоционального статуса у беременных при нормальном и нарушенном метаболизме в зависимости от латерализации плаценты.....	137
4.2.1 Особенности вегетативного статуса женщин при нормальном и нарушенном метаболизме в зависимости от латерализации плаценты	138
4.2.2 Особенности психоэмоционального статуса женщин при нормальном и нарушенном метаболизме в зависимости от латерализации плаценты.....	145
4.3 Циркадианные биоритмы в функциональной системе «мать-плацента-плод» у женщин с различными видами метаболизма в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса	151
4.3.1 Особенности хронотипа беременных в зависимости от характера метаболизма и плацентарной латерализации	152
4.3.2 Особенности суточных ритмов маточной и фетальной гемодинамики у беременных в зависимости от характера метаболизма и плацентарной латерализации	155
4.4. Особенности сомнологического статуса беременных в зависимости от характера метаболизма и плацентарной латерализации.....	161
4.4.1 Особенности качества сна по результатам анкетного анализа	162
4.4.2 Сравнительный анализ полисомнографических показателей ночного сна у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом.....	167
4.4.3 Особенности мелатонинового обмена в зависимости от характера метаболизма и стереоизомерии маточно-плацентарно-плодового комплекса	182
4.5 Оценка содержания эффекторных гормонов центральных желез внутренней секреции в периферической крови женщин в динамике беременности с учетом особенностей метаболизма и стереоизомерии системы «мать-плацента-плод».....	185

4.6	Оценка содержания эффекторных гормонов периферических желез внутренней секреции в периферической крови женщин в динамике беременности с учетом особенностей метаболизма и морфофункциональных асимметрий системы «мать-плацента-плод».....	190
4.7	Определение про- и контринсулярных факторов в периферической крови у беременных в зависимости от особенностей метаболизма и характера плацентарной латерализации в различные сроки беременности	197
4.8	Определение активности факторов гемостаза в периферической крови у беременных с учетом особенностей метаболизма и морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса в динамике гестационного периода	203
4.9	Определение содержания эндометриального фактора – гликоделина (плацентарный $\alpha 2$ микроглобулин) в периферической крови у беременных с учетом особенностей метаболизма и характера плацентарной асимметрии в различные сроки беременности	214
Глава V. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДСИСТЕМ «МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНЫЙ КОМПЛЕКС» И «ПЛОД» В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА МЕТАБОЛИЗМА И ПЛАЦЕНТАРНОЙ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ		219
5.1	Особенности контрактильной активности матки у беременных в зависимости от характера метаболизма и плацентарной латерализации	220
5.1.1	Особенности контрактильной активности симметричных отделов матки в зависимости от характера метаболизма во II-III триместрах беременности по данным наружной механогистерографии.....	221
5.1.2	Особенности контрактильной активности матки при нормальном и нарушенном метаболизме в зависимости от латерализации плаценты	222
5.2	Особенности темпов роста плода у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом в зависимости от плацентарной латерализации...	224

5.3 Биофизический профиль плода у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом в зависимости от плацентарной латерализации...	232
5.4 Интегративные особенности функциональной системы «мать-плацента-плод» в зависимости от характера метаболизма и латерализации плаценты	237
Глава VI. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ИСХОДОВ РОДОВ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ И ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА У ЖЕНЩИН.....	261
6.1 Особенности течения беременности в зависимости от характера метаболических процессов в материнском организме	261
6.2 Особенности течения родов и послеродового периода у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом в зависимости от плацентарной латерализации.....	269
6.3 Состояние новорожденных в зависимости от характера метаболизма в материнском организме и плацентарной латерализации.....	275
6.4 Комплексная немедикаментозная профилактика акушерских осложнений в группе риска по развитию метаболических нарушений	282
Глава VII. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	288
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	318
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	326
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	330
Приложения	382

ВВЕДЕНИЕ

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

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

Степень научной разработанности темы. Важную роль в формировании механизмов гестационной устойчивости играют метаболические процессы (Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2010; Дмитриев А.Н., Перминова Л.Р., 2010;

Макаров И.О. и соавт., 2011; Варварина Г.Н. и соавт., 2014; Хромылев А.В., 2014; Андрианова О.Л. и соавт., 2015; Калинкина О.Б., 2015; Серов В.Н. и соавт., 2015; Hartil K., Vuguin P.M., Kruse M. et al., 2009; Yogev Y. et al., 2009; Banoo E., et al., 2013). За последние годы в популяции отмечен значительный рост числа обменных заболеваний и в частности так называемого «метаболического синдрома» (МС) (5-20%, по различным данным), который характеризуется нарушением практически всех видов обмена и приводит к формированию комплекса гормональных, метаболических и клинических нарушений. В настоящее время, по данным экспертов занимающихся этой проблемой, он признан предиктором патологии репродуктивной системы и рассматривается как одна из причин акушерской и перинатальной заболеваемости и смертности (Айламазян Э.К. и соавт., 2009; Левитина Е.В., 2011; Зубжицкая Л.Б., 2011; Савельева Г.М. и соавт., 2011; Макаров И.О. и соавт., 2012; Радзинский В.Е., 2012; Серов В.Н. и соавт., 2015; Donahoo W.T. et al., 2009; Sen S. et al., 2012; Niu J.M. et al., 2013; Horvath B. et al., 2013). МС способствуют инсулинорезистентность (ИР) (сниженная чувствительность периферических тканей к инсулину) и компенсирующий ее гиперинсулинизм (ГИ). В ходе нормально протекающей беременности также отмечаются перестройки обмена, что способствует проявлению «диабетогенных» признаков в организме женщины и развитию ИР, которая достигает своего максимума к III триместру беременности (Геннадик А.Г., 2007; Соколов Е.И. и соавт., 2010; Макаров И.О. и соавт., 2011; Аржанова О.Н. и соавт., 2011; Варварина Г.Н. и соавт., 2014; Андрианова О.Л. и соавт., 2015; Zavalza-Gomez A., Anaya-Prado R., 2008; Hutchison, S.K. et al., 2008; Liu B. et al., 2013; Horvath B. et al., 2013). Такая физиологическая перестройка метаболических процессов необходима для концентрирования энергетических ресурсов организма матери, направленных на реализацию трофической функции по отношению к плоду. По сути, беременность - модель «метаболического синдрома». При сохранении физиологической направленности указанных изменений метаболизма они самоликвидируются в послеродовом периоде (Гордиенко А.В. и соавт., 2010; Подзолкова Н.М. и соавт.,

2011; Серов В.Н. и соавт., 2015; Ehrenberg H.M. et al., 2009; Lee B.W. et al., 2012), если же им способствуют патологические индукторы, то эти изменения утрируются и запускается каскад аномальных реакций, приводящий к срыву адаптации и формированию нарушенного гестационного метаболизма.

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

Помимо прочего на фоне ГИ существенно повышается активность симпатoadренальной системы (САС) (Смирнова В.А., 2009; Joy S. et al., 2012; Horvath B. et al., 2013), причины которой изучены недостаточно. Однако известно, что симпатическая гиперактивность приводит к повышению высвобождения симпатических нейротрансмиттеров – норадреналина (НА), аденозин трифосфатата (АТФ) и нейропептида Y (НП-Y) (Соснова Е.А., 2008; Ли О.А., 2009; Чулков В.С. и соавт., 2011). Все три симпатических контртрансммиттера способны вызывать вазоконстрикцию и стимулировать пролиферативные процессы (Левитина Е.В. и соавт., 2010; Зенин Д.Ю. и соавт., 2012, 2013; Lumeng C.N., 2011; Lynch A.M. et al., 2012). Такое преобладание регулирующего влияния на организм САС приводит к развитию стойкой вазоконстрикции, а для нормального морфогенеза плаценты и роста плода должны быть соблюдены два основных условия: вазодилатация и ангиогенез, которые имеют существенное нарушение у пациенток с «метаболическим синдромом» (Kingdom J. et al., 2000; De Marco C.S., Caniggia I., 2002; Randriamboavonjy V., 2009; Meenakshi Srivastava R. et al., 2012; Frank T.S. et al., 2015).

Оптимальная перфузия плаценты требует достаточной инвазии трофобласта и максимально глубокого его проникновения в проксимальные участки спиральных артерий матки (Орлов В.И., 2004; Боташева Т.Л., 2015, 2016), для которой немаловажным условием является полноценное присутствие факторов роста (Павлов К.А. и соавт., 2010; Игитова М.Б., 2011; Погорелова Т.Н. и соавт.,

2012; Савельева И.В. и соавт., 2012; Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., 2015; Sakowski S.A. et al., 2009). Так особая роль в процессах стимуляции и модуляции клеточного роста и метаболизма принадлежит семейству инсулиноподобных факторов роста (ИПФР) 1 и 2 типов и транспортным белкам. Но, при «метаболическом синдроме» ремодулирование спиральных артерий, как правило, нарушено за счет неадекватного присутствия факторов роста, определенной иммунологической перестройки и неконтролируемой вазодилатации, обусловленной снижением напряжения кислорода в крови (Ордынский В.Ф. и соавт., 2005; Goldman-Wohl D., Yagel S., 2002; Ness R.B. et al., 2006).

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

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

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

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

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

Концепция о различных типах пространственной организации системы «мать-плацента-плод» (декстрального, синистрального, комбинированного или

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

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

Цель исследования: на основании изучения закономерностей функционирования и механизмов регуляции метаболического гомеостаза у беременных женщин в зависимости от морфофункциональных асимметрий и хронофизиологических особенностей различных звеньев системы «мать-плацента-плод» разработать индивидуализированные подходы к

прогнозированию и профилактике акушерских осложнений с использованием высокотехнологических современных методов исследования.

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

1. Провести сравнительный анализ характера морфо-функциональных асимметрий женского организма и маточно-плацентарного комплекса (латеральный профиль асимметрий, контрактильная активность правых и левых отделов матки и плацентарная латерализация) на различных временных этапах беременности.
2. Исследовать особенности углеводного, жирового, белкового и электролитного видов обмена, а также параметров свертывающей системы крови в динамике беременности в зависимости от характера латерального профиля асимметрий и плацентарной латерализации и на их основе выявить наиболее значимые для метаболических процессов латеральные паттерны.
3. Определить особенности показателей морфотипа у женщин с различным латеральным профилем асимметрий в зависимости от характера метаболизма.
4. Изучить нейро-физиологические детерминанты у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом с учетом плацентарной латерализации.
5. Выявить особенности суточного цикла «сон-бодрствование» (характер хронотипа, сомнологический статус) в I, II и III триместрах беременности в зависимости от стереоизомерии системы «мать-плацента-плод».
6. Исследовать особенности вегетативного и психо-эмоционального статуса у беременных в зависимости от характера метаболических процессов и плацентарной латерализации.
7. Изучить особенности биофизического профиля плода и параметров фетометрии с учетом характера метаболических процессов и стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса.
8. Установить влияние на характер метаболических процессов эффекторных гормонов центральных и периферических желез внутренней

секреции (адреналина, норадреналина, кортизола, ангиотензина II, эндотелина-1), эндометриального фактора (гликоделина), прокоагулянтов (тромбинактивирующего ингибитора фибринолиза, ингибитора активатора плазминогена-1), а также про- и контринсулярных (инсулиноподобный фактор роста-1; белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1; рецептор конечных продуктов гликозилирования и ретинол-связывающий белок-4) факторов у женщин с различной плацентарной латерализацией.

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

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

Теоретико-методологическая основа исследования

Системный подход к использованию фундаментальных положений определил методологическую базу исследования:

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

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

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

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

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

Теоретической основой исследования явились:

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

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

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

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

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

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

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

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

- получены результаты о существовании взаимосвязи между индивидуальными особенностями латерального поведенческого профиля асимметрий женского организма, латерализацией плаценты, характером

биоритмического суточного цикла «сон-бодрствование», морфотипа женщин и обменными процессами на различных этапах беременности;

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

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

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

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

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

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

- на основании проведенных исследований разработаны индивидуализированные подходы к прогнозированию и профилактике метаболических нарушений на ранних этапах беременности. Женщины с правым

профилем асимметрий, левосторонней плацентарной латерализацией являются группой риска по формированию метаболических нарушений. Для женщин с амбидекстральным и левым латеральным поведенческим профилем асимметрий построение прогноза основывается на показателях морфотипа.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные позволяют существенно расширить и углубить системные представления о природе, закономерностях и механизмах формирования метаболического гомеостаза у беременных женщин в зависимости от характера латеральной конституции и гестационных асимметрий.

Так, в частности, удалось выявить следующие позиции:

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

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

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

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

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

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

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

Методология и методы исследования. Научно-исследовательская работа выполнялась на базе клинических и научных подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации за период с 2010 по 2016 гг. в рамках Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации до 2025 года на базе платформы «Репродуктивное здоровье» и государственных заданий, утвержденных планом Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2010-2016 гг.

Согласно юридических аспектов проведения научно-исследовательских работ (отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», от 29.12.1998 г.), всеми женщинами, включенными в исследование, было подписано информированное согласие на участие в нем. Согласие содержало всю необходимую информацию о возможных осложнениях со стороны здоровья женщин, возникающих в результате проводимого исследования или медицинских вмешательств. Исследование проведено и не противоречило Хельсинкской декларации о правах человека. Текст информированного согласия и протокол исследования соответствуют биоэтическим принципам, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной

Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г., дополнения – 1975, 1983, 1989, 2000 гг.); Федеральному закону №323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», основам законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ» (приказ МЗ РФ № 266 от 19.07.03 г., приказ Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.06 г.) и одобрены Этическим комитетом Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии (Протокол №26/3 от 27 ноября 2009 г.).

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

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

На втором этапе с целью увеличения объема выборки «правши» дополнительно было обследовано 1900 беременных, из числа которых для решения поставленных задач с учетом характера метаболизма были

сформированы сопоставимые по численности 2 группы: I группа (основная) - 468 беременных с нарушением метаболических процессов и II группа (контрольная) - 392 беременные с нормальным метаболизмом. В каждой из выделенных групп в зависимости от латерализации плаценты сформированы подгруппы. В I группе: 178 беременных - с правосторонним; 129 - амбидекстральным; 161 - левосторонним расположением плаценты и во II группе: 146 беременных – с правосторонним; 116 – амбидекстральным; и 130 – левосторонним расположение плаценты (Таблица 1).

Таблица 1 - Количественная характеристика беременных в зависимости от метаболизма и локализации плаценты

Группы	I группа (основная - МН) n=468		II группа (контрольная – НМ) n=392	
	Абсолютное число, n	% от группы	Абсолютное число, n	% от группы
ПП	178	38,1	146	37,2
ПА	161	34,4	130	33,2
ПЛ	129	27,5	116	29,6

Примечания

1 n – число обследованных

2 МН – метаболические нарушения

3 НМ – нормальный метаболизм

4 ПП – правый латеральный поведенческий профиль асимметрии и правостороннее расположение плаценты

5 ПА – правый латеральный поведенческий профиль асимметрии и амбидекстральное расположение плаценты

6 ПЛ – правый латеральный поведенческий профиль асимметрии и левостороннее расположение плаценты

В качестве модели нарушенного метаболизма был выбран «Метаболический синдром», как мультифакторное состояние, включающее нарушения всех видов обмена (углеводного, белкового, жирового, электролитного) и другие отклонения. Диагноз «Метаболический синдром» выставлялся согласно критериям ВОЗ (1999): инсулинорезистентность и 2 и более из далее перечисленных: уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л; липопротеидов высокой плотности $< 1,2$ ммоль/л;

липопротеидов низкой плотности $>3,0$ ммоль/л; экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин; АД 140/90 мм. рт. ст.; отношение окружности талии к окружности бедер $>0,85$ (для женщин в I триместре беременности) или индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² (для беременной женщины этот показатель рассчитывался в 1 триместре беременности), однако беременные с ожирением исключались из исследования.

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

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

Критерии исключения из исследования:

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

На третьем этапе исследования проводилось изучение функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных I и II групп. Были проанализированы биофизический профиль плода (БФПП), доплерометрические показатели кровотока в маточных, пупочной и средней мозговой артериях в динамике беременности, функциональные особенности кардиореспираторной системы плода при помощи наружной кардиотокографии, контрактильная

активность матки на основе данных механогистерографии, а также исходы родов и течение послеродового периода. Дополнительно проведен анализ роста-весовых показателей плодов, их оценка по шкале Апгар и диагнозы при выписке.

Четвертый этап предусматривал анализ морфофункциональных особенностей женского организма у беременных с метаболическими нарушениями и их отсутствием. Оценка ряда антрометрических показателей, вегетативного обеспечения функций (ортостатическая проба, индекс Хильдебранта и индекс Кердо) и функционального состояния головного мозга и качества сна путем регистрации биоэлектрической активности мозга (электроэнцефалография (ЭЭГ)) и показателей гипнограммы (полисомнография (ПСГ)). В завершении анализа с целью оценки психосоматического статуса беременных проводилось обследование с использованием тестов «Люшера» (Приложение 2) и «Спилберга-Ханина» (Приложение 3).

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

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

Рандомизация групп и подгрупп на всех этапах исследования осуществлялась методом случайных чисел и «Монета» (Двойрин В.В., Клименков А.А., 2004). Сформированные группы обследованных женщин были количественно сопоставимы. Проведенные исследования классифицировались как корпоративные, в них были предусмотрены ретроспективные и проспективные исследования.

Расчет достаточного числа наблюдений проводился с помощью метода «Общей теории статистики» (Боярский А.Я., Громыко Г.Л., 1985). Объем выборки соответствовал диапазону: получение доверительного интервала вероятности 0,95 и точности расчета статистических показателей 0,05.

Количество и структура проведенных исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Виды, количество обследованных и число исследований

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

В процессе исследования на каждую беременную заводилась амбулаторная и/или стационарная карта, в которую заносились все необходимые для оценки физиологического и анамнестического профиля обследуемых данные: паспортные, семейное положение, профессия, жалобы, объективные обследования, состояние здоровья, менструальная функция, гинекологическая и экстрагенитальная заболеваемость, течение беременности, проводимая терапия,

исходы беременности и родов для матери и плода. Отдельно проводился анализ карт новорожденных.

При сборе анамнеза учитывалось наличие жалоб, наследственной и семейной патологии. Анамнез жизни беременных включал информацию о заболеваниях детского и зрелого возраста. Регистрировалось наличие соматических, эндокринных заболеваний, вредных привычек и профессиональных вредностей, время наступления менархе, регулярность менструальной функции. Состояние репродуктивной системы и детородная функция были изучены на основании информации о наличии и длительности бесплодия.

При наружном осмотре обращалось внимание на антропометрические характеристики (индекс массы тела, окружность живота), состояние кожных покровов, молочных желез, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной систем, характер оволосения.

Обследование беременных включало общеклинические методы: общий осмотр с оценкой состояния кожных покровов и слизистых оболочек, контроль веса, измерение окружности живота и высоты стояния дна матки, показателей артериального давления и пульса на обеих руках, измерение температуры тела, сердцебиение плода с использованием акушерского стетоскопа, наружное акушерское и бимануальное исследование.

При бимануальном исследовании наружных половых органов и органов малого таза определялось расположение, размер, консистенция и тонус матки, наличие патологических образований в области органов малого таза, расположение плода и предлежащей его части, длина шейки матки и ее консистенция, состояние наружного зева. Осмотр шейки матки производился в зеркалах, оценивалось состояние и окраска слизистой, область наружного зева и влагалищной части шейки матки, наличие рубцовых дефектов, ее состоятельность, уточнялось количество и характер выделений.

Срок беременности устанавливался на основании совокупности данных: даты последней менструации, первой явки в женскую консультацию, первого

шевеления плода, мнения беременной о соответствии выставляемого срока. Определяющим фактом в постановке срока беременности было ультразвуковое исследование, проведенное в 1 триместре беременности (11-14 недель).

Все пациентки групп сравнения были комплексно обследованы с использованием лабораторных и функциональных методов исследования, консультированы терапевтом, эндокринологом, при необходимости другими смежными специалистами.

Обследование новорожденных включало оценку состояния ребенка при рождении с учетом особенностей соматического, дыхательного и неврологического статуса по шкале Апгар. При недоношенности проводилась дополнительная оценка дыхательной функции по шкале Сильвермана.

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

Антропометрия:

Рост и дополнительные целевые размеры длины измерялись с точностью до 0,5 см и веса до 0,1 кг.

Длина тела (Р, см) измерялась в положении стоя ростомером. При этом пациент становился спиной к вертикальной стойке, касаясь ее пятками, ягодицами и межлопаточной областью. Планшетка опускалась до соприкосновения с головой.

Замеры дополнительных длин частей тела осуществлялась следующим методом: стопы – на листе бумаги обрисовывался контур стопы и производилось измерение между двумя самыми удалёнными точками в продольном размере; ладони - от основания до кончика среднего пальца; бедра - от выступающей точки большого вертела или передневерхней ости крыла подвздошной кости до щели коленного сустава; голени - от щели коленного сустава до верхушки наружной или внутренней лодыжки по наружному или внутреннему краю голени; плеча - от акромиона до вершины локтевого отростка, предплечья - от вершины локтевого отростка до шиловидного отростка локтевой кости.

Измерение окружности запястья (индекс Соловьева) проводилось в самом узком месте лучезапястного сустава, а таза - в самом широком его месте (мерная лента проводилась вокруг таза по ягодичам в наиболее полной их части). Окружность грудной клетки измерялась в положении стоя с опущенными руками при максимальном выдохе, параллельно полу, сзади под углами лопаток, спереди под молочными железами.

Масса тела (МТ, кг) определялась взвешиванием на рычажных медицинских весах. Оценка массы тела проводилась из расчета индекса массы тела (ИМТ):

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2 \text{ (индекс Кетле)}$$

и согласно классификации избыточной массы тела и ожирения у взрослых людей (ВОЗ, 1995) (Таблица 3).

Таблица 3 - Классификация избыточной массы тела и ожирения у взрослых людей

	Степень ожирения	ИМТ кг/м ²
Низкая масса тела		<18,5
Нормальная		18,5-24,9
Избыточная масса тела		25,0-29,9
Ожирение	I	30,0-34,9
Ожирение	II	35,0-39,9
Ожирение	III	>40

Замер окружности талии (ОТ, см) производился на этапе включения беременных в исследование (до 12 недель) с целью определения абдоминального типа отложения жировой ткани. Измерение окружности талии проводилось с использованием сантиметровой ленты на уровне пупка. Абдоминальное ожирение диагностировалось при величине ОТ>80 см.

Всем беременным по месту жительства проводились общепринятые лабораторные методы исследования, предусмотренные приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 года №572н «Об утверждении Порядка оказания

медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

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

Комплексная оценка состояния функциональной системы «мать-плацента-плод».

Ультразвуковое исследование осуществлялось двумерным методом на УЗ-приборе «Siemens Sonoline G 50» (Германия), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2009/1686) исследования. Включало фетометрию, плацентографию, оценку качества и количества околоплодных вод, определение области расположения плаценты и ее латерализацию относительно сагитальной оси матки. При фетометрии производилось измерение бипариетального размера, окружности головки, длины бедренной кости, окружности живота плода. При ультразвуковой плацентографии определялась ее локализация, толщина, степень зрелости плаценты и другие качественные оценки. Оценка БФПП проводилась по шкале F.A. Manning (1980), которая предусматривала следующую бальную градацию признаков: нормальный в 2 балла или патологического – 0 баллов. Общий объем околоплодных вод определялся методом измерения «свободного кармана» - вертикальный размер свободного участка околоплодных вод. Двигательная активность плода (ДАП), тонус плода (ТП) и дыхательные движения плода (ДДП) оценивались в поперечном сечении живота плода при ультразвуковом исследовании в реальном масштабе времени. Нестрессовый тест плода считался реактивным если в ответ на шевеление возникало не менее двух акцелераций, ареактивным - при одной или отсутствии акцелераций.

Допплерометрическое исследование кровотока (систолическое отношение - VS/VD) осуществлялось при помощи двумерного ультразвукового с доплерометрическим цветным картированием прибора «Siemens Sonoline G 50» (Япония, регистрационное удостоверение ФС № 2009/1686) в маточных, пуповинной и в средней мозговой артериях.

Для оценки кровотока в маточных артериях установка датчика проводилась в паховой области поперечно функции доплеровского картирования, позволяющая проводить визуализацию сосудов на различной глубине и одновременно выборочно регистрировать кривые скоростей кровотока с их проецированием. Исследование кровотока в пуповинной артерии проводилось в ее медиальной части в удалении от мест выхода из брюшной полости плода и вхождения в плаценту. Кровоток в средней мозговой артерии плода оценивался в В-режиме сканирования при среднем аксиальном доплеровском сечении головки плода на уровне ножек мозга с выделением костной границы передней и средней черепных ямок, в районе анатомической проекции среднемозговой артерии (область Сильвиевой борозды). Контрольный объем устанавливался на среднюю мозговую артерию, наиболее близкую к датчику, с соблюдением угла инсонации. Полученные сосудистые доплерограммы подвергались анализу.

Нарушения кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе оценивались следующим образом: I степень А - нарушение кривых скоростей кровотока (КСК) в маточных артериях при нормальных значениях 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 (сохранен конечный диастолический кровоток); III степень – критические нарушения КСК в артериях пуповины (отсутствие или реверсный диастолический кровоток) при сохраненном, либо нарушенном маточно-плацентарном кровотоке (Медведев М.В., 2005; Nicolaides К.Н., 2011).

Кардиотоко- и механогистерография (кардиотокография - КТГ).

Контрактивная активность матки регистрировалась при помощи наружной механогистерографии, которая велась параллельно с использованием двух кардиотокографов «Сономед-200» (Россия, по реестру центра сертификации медицинских изделий ВНИИМП ТУ №9442-042-31322051-2006) с симметричных участков правых и левых отделов передней брюшной стенки на уровне пупочного

кольца в течение 20 минут. Одновременно проводилась оценка функционального состояния кардиореспираторной системы плода.

При анализе графика определялась базальная ЧСС - линия, меняющаяся во времени, показывающая частоту сердечных сокращений плода в состоянии покоя при отсутствии учащений и замедлений пульса. Одновременно регистрировались и оценивались возникающие акцелерации и децелерации.

Осуществлялась оценка кратковременной (short-termvariability - STV) и долговременной (long-termvariability - LTV) вариабельности, а также фоновой ЧСС.

Анализ вышеуказанных параметров и проверка отсутствия синусоидального ритма выполнялись автоматически и представлялись FetalCare в виде отчета, основанного на ряде правил, известных под названием «критерии Доуса-Редмана».

Тестирование.

Для определения латерального поведенческого профиля асимметрий использовался модифицированный тест Аннет (Приложение 1). С целью определения психологического статуса использовались тесты: «Люшера» (Приложение 2), «Спилбергера-Ханина» (Приложение 3). Хронотип женщин определялся с помощью теста Остберга (1976), включающего в себя 8 вопросов. Каждый ответ оценивался от 0 до 3 баллов. По результатам тестирования обследуемые подразделялись на 3 хронотипа: «жаворонки» (0-7 баллов), «аритмики» (8-12 баллов) и «совы» (13-20 баллов) (Приложение 4).

Оценка кардиореспираторной системы у беременных.

Измерение артериального давления производилось с помощью стандартного сфигмоманометра по методу Короткова последовательно на обеих руках в положении сидя и лежа, до и после нагрузки. Определение параметров артериального давления осуществлялось трехкратно, согласно стандартным требованиям, для исключения психоэмоциональной компоненты и обеспечения точности измерения.

Оценивались следующие показатели:

1. систолическое АД (АДС) - среднее и максимальное;
2. диастолическое АД (АДД) - среднее и максимальное.

Электрокардиография (ЭКГ) регистрировалась с использованием компьютерного кардиорегистратора фирмы «Альтоника» (Россия) в 12 стандартных отведениях.

Оценка морфологических изменений левого желудочка (ЛЖ) осуществлялась в М- и В-режимах с определением конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ, толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки в диастолу с целью дифференциальной диагностики артериальной гипертензии.

Измерение частоты сердечных сокращений и дыхательных движений матери производилось за 60 секунд по стандартной методике. При этом на эпигастральную область беременной накладывалась ладонь и подсчитывалось количество полных дыхательных движений в минуту по приподниманию подключичной области при каждом вдохе.

Показатель кардиореспираторной интеграции Хильдебранта (Вейн А.М., 1981) рассчитывался по следующей формуле:

$$Q = \text{ЧСС} / \text{ЧДД},$$

где ЧСС - число сердечных сокращений в 1 минуту;

ЧДД – число дыхательных движений в 1 минуту.

Диапазон коэффициента 2,8-4,9 указывал на нормальные межсистемные соотношения. Отклонение свидетельствовало о степени рассогласования в деятельности ряда висцеральных систем.

Коэффициент (индекс) Кердо, учитывающий показатели кардиореспираторной интеграции организма и параметры артериального давления рассчитывался по формуле:

$$\text{ИК} = (1 - \text{АДд} / \text{ЧСС}) \times 100,$$

где ИК – индекс Кердо;

АДд – диастолическое артериальное давление;

ЧСС – частота сердечных сокращений.

При полном вегетативном равновесии (эйтония) в сердечно-сосудистой системе ИК от -7 до +5. Если коэффициент положительный, то преобладают симпатические влияния (>6); если цифровое значение индекса со знаком минус, то повышен парасимпатический тонус (<-8) (Осадший Ю.Ю., 2008).

Исследование деятельности вегетативной нервной системы оценивалось с помощью ортоклиностатической пробы (активная ортостаза) (Приложение 5).

Оценка функционального состояния головного мозга и качества сна у беременных изучаемой выборки.

Методика регистрации и анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Когерентный и спектральный анализы ЭЭГ проводился с помощью программно-аппаратного комплекса ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» (Россия, г. Таганрог). ЭЭГ регистрировалась монополярно с использованием хлорсеребряных электродов, которые крепились на черепе мягким резиновым шлемом, по схеме «10-20» в 14 симметричных отведениях: лобных (F3-F4), височных (F7-F8, T3-T4, T5-T6), центральных (C3-C4), теменных (P3-P4), затылочных (O1-O2). Объединенные референтные электроды располагались на мочках ушей. Во время обследования женщины находились в звукоизолированной камере в кресле с подголовником. Регистрация ЭЭГ проводилась в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 15 минут в полосе частот 0,1-30 Гц и частотой дискретизации аналоговых сигналов 160 Гц по каждому из 14 каналов.

Графическая визуализация полученной информации и селекция артефактов не мозгового происхождения из записи (по 5-6 секундных ЭЭГ-эпох) осуществлялись с использованием пакета прикладных программ. Расчет спектров мощности в диапазоне частот тета- (4-7 Гц), альфа- (8-13 Гц) и бета- (14-30 Гц) ритмов ЭЭГ производился при помощи процедуры быстрого преобразования Фурье. Значения мощности подвергались $\log$ -трансформации, а когерентности – Z-преобразованию (Афифи А., 1982; Боярский А.Я. 1985). В завершении вычислялись средние значения спектральной мощности (СпМ) ЭЭГ для каждого отведения.

Статистическая обработка спектральных характеристик ЭЭГ проводилась с использованием многофакторного дисперсионного анализа (пакет прикладных программ Statistika 5). Выделялось пять основных факторов: два независимых – течение беременности (ТБ, уровни: норма и метаболические нарушения) и расположение плаценты (РП, уровни: праволатеральная, амбилатеральная и леволатеральная; три зависимых – этап (Э, уровни: первый, второй, третий триместры, после родов); ритм (Р, уровни: альфа, бета, тета); отведение (О, уровни: F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3, C4, P3, P4, O1, O2) или пары отведений (ПО, уровни: внутрислоушарные и междислоушарные). Для анализа междислоушарных отношений вводился дополнительный фактор полушария (ПШ, уровни: правое и левое полушария). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$, существенными - при $0,05 \leq p \leq 0,08$ (констатировалось наличие жесткого тренда).

Субъективная оценка сна

Первоначальная оценка сомнологического статуса основывалась на субъективной оценке ночного сна, цикла «сон-бодрствование» и анкетирования «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна» (модификация анкеты Шпигеля) (Приложение 6).

Анкета субъективных характеристик сна включала данные: о времени засыпания, продолжительности сна, количестве ночных пробуждений, сновидений и качестве утреннего пробуждения.

Шкала оценки: ≥ 22 - нормальный сон; 19-21 балл - пограничные значения сна, < 19 баллов – нарушения сна.

Для оценки дыхательной функции во сне применялось анкетирование с использованием «Анкеты для скрининга синдрома апноэ во сне» (Приложение 7). Синдром апноэ во сне выставлялся при сумме баллов 4 и более, что требовало в дальнейшем расширения обследования: осмотр сомнолога и полисомнографическое исследование с регистрацией показателей дыхания.

Шкала сонливости (Epworth)

Уровень дневной сонливости оценивался при помощи балльного опросника Epworth (Приложение 8), в котором представлены различные ситуации,

оценивающиеся в баллах: 0 - нет сонливости; 1 - слабая сонливость; 2 - средняя сонливость; 3 - сильная сонливость.

Сумма баллов позволяла произвести оценку сонливости: 5-9 баллов - выраженная дневная сонливости, ≥ 10 баллов - повышенная потребность во сне (показана консультация специалиста).

Полисомнография

Полисомнографические (ПСГ) обследования беременных проводилось с 22:00 до срока естественного пробуждения. Исследование выполнялись на полисомнографе-электроэнцефалографе «Энцефалан – ЭЭГР-19/26» с регистрацией: частоты дыхания (ЧД), пульсоксиметрии, ороназального потока, актиграфии, электрокардиограммы (ЭКГ), электромиограммы (ЭМГ) подъязычной мышцы, электроокулограммы (ЭОГ). Для регистрации вертикальных и горизонтальных движений глаз один электрод крепился на один сантиметр выше наружного угла глаза, а второй на один сантиметр ниже наружного угла другого глаза (Broughton R.J., 1982).

Биоэлектрическая активность мозга отводилась монополярно по системе 10/20 от симметричных отведений С3, С4, Р3, Р4, О1, О2. В качестве референтных применялись электроды, наложенные на область мастоидальной кости. Отведения С3, Р3, О1 и отведения С4, Р4, О2 регистрировались относительно противоположных мастоидальных референтных электродов (А1 и А2). Заземляющий электрод располагался на лбу испытуемого (Рисунок 1). Постоянная времени составляла 0,3 сек, частота сверху - 0,3 сек и 30 Гц. Структура сна (циклы, фазы, стадии, гипнограммы) определялась по международным стандартам.

Оценивалась общая длительность сна – время, в течение которого регистрировались стадии сна с вычетом времени периода бодрствования (пробуждения), количества пробуждений, времени бодрствования внутри сна на всем его протяжении в 1-5 его циклах. Эффективность сна оценивалась по формуле:

$$\text{ИЭС} = (\text{ОДС} + \text{ДД}) / (\text{ЛПС} + \text{ВБ}) \text{ (Вейн А.М., Хехт К., 1989),}$$

где: ОДС – общая длительность сна (в мин.), ДД – длительность дельта-сна (в мин.), ЛПС – латентный период наступления сна (в мин.), ВБ – время бодрствования внутри ночи (в мин.). Значения ИЭС (10-1) тем меньше, чем более физиологически оптимальным являлся сон.

Кроме того, определялись сегментарные характеристики сна (Ковров Я.И., Вейн А.М., 2004) с расчетом общего числа сегментов фаз и стадий (участков неизменной глубины сна) в циклах сна. При этом под сегментом понимался непрерывный участок любой стадии, отмечаемый на гипнограмме, начинающийся от момента появления стадии сна до момента появления новой стадии (далее сегмент) (Ковров Я.И., Вейн А.М., 2004). Оценивалась доля сегментации каждой стадии, где за 100% принималась общая продолжительность стадии. Также детально анализировались разные типы межсегментных эпизодов на 1-5 циклах сна, а именно их количество, продолжительность и приуроченность к определенной стадии. Под межсегментными эпизодами подразумевались фрагменты, разделяющие сегменты, отличающиеся активностью ЭЭГ нехарактерной для анализируемой стадии сна.

Анализ ЭЭГ осуществлялся в отставленном режиме на эпохах в 20 секунд с определением амплитудно-частотных характеристик методом быстрого преобразования Фурье и выделением событий сна кластерным методом. Рассчитывался индекс выраженности ритмов на основе спектральных характеристик ЭЭГ сигнала для колебаний диапазонов частот ЭЭГ: дельта-активности (0,5-2 Гц), дельта 2-активности (2-4 Гц), тета-активности (4-8 Гц), альфа-активности (8-12 Гц), сигма-активности (12-18 Гц), бета-активности (18-36 Гц) и трехмерная топическая локализация максимальной амплитуды ритмов ЭЭГ, типичных только для каждой стадии сна (Дорохов Б.В., 2000). Колебания ЭЭГ анализировались в состоянии релаксированного бодрствования с закрытыми глазами до сна (от начала регистрации до начала первой стадии сна) и после пробуждения. Критериями пробуждения являлись изменения активности ЭЭГ, ЭМГ, ЭКГ, ЧД, а также субъективная оценка обследуемого. В состоянии сна ЭЭГ анализировалась на всех его стадиях.

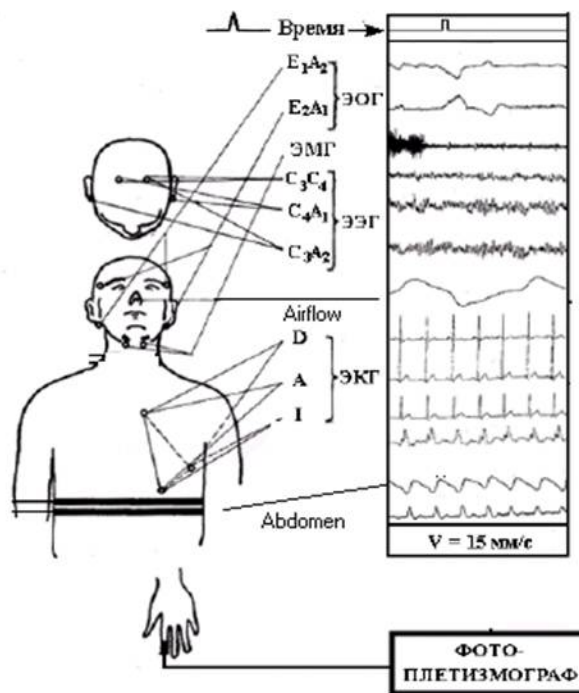


Рисунок 1 - Наложение электродов, датчиков и сенсоров для полисомнографии

На всех этапах исследования проводился сравнительный анализ изучаемых показателей между беременными выделенных групп.

Лабораторная диагностика системы гемостаза, обменных процессов и гормонального статуса.

Исследование системы гемостаза

Забор венозной крови у беременной проводился утром натощак из локтевой вены, затем в течение 15 минут она центрифугировалась. Оценка показателей свертывающей системы крови (тромбиновое время (ТВ); протромбиновое время (ПВ); протромбиновый индекс (ПТИ); международное нормализованное отношение (МНО); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК); фибриноген) проводилась наборами фирмы «Siemens» (Германия) на автоматизированном коагулометре «Sysmex» CA-1500 (Германия).

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе TECAN SUNRISE (Австрия) набором «Technozym D-dimer ELISA» (Австрия) осуществлялось определение уровня Д-димера.

Определение уровня тромбин-активированного ингибитора фибринолиза (ТАФИ) в цитратной плазме осуществлялась при помощи метода ИФА с использованием тест-систем фирмы IMUCLONE (США). Обсчет результатов проводился на фотометре TECAN SUNRISE (Австрия) после измерения концентрации ТАФИ в опытных пробах в процентах.

Уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1) в цитратной плазме определялось методом иммуноферментного анализа наборами фирмы TECHNOCLONE (Австрия) с последующим обсчетом результатов на фотометре TECAN SUNRISE (Австрия), получаемых после измерения концентрации РАИ-1 в опытных пробах в нг/мл.

Исследование липидного обмена

Определение липидного спектра в сыворотке крови проводилось на автоматизированном клиническом анализаторе «Sapphire-400» тест-системами фирмы «Randox» (Англия).

Уровень общего холестерина определялся в ммоль/л при помощи реакции ферментативного гидролиза и окисления. Количественное содержание липопротеидов изучалось с помощью 2-х отдельных групп реакций: элиминация хиломикронов и специфическое определение липопротеидов после высвобождения посредством детергентов. Концентрация триглицеридов определялась в реакции ферментативного гидролиза с участием липаз и выражалась в ммоль/л.

Исследование белкового обмена

Содержание мочевой кислоты (мкмоль/л) и мочевины (ммоль/л) в сыворотке крови определялось на автоматизированном клиническом анализаторе «Sapphire-400» (Великобритания) диагностическими наборами фирмы «Randox» (Великобритания) методом с толуидином (TOOS).

Исследование углеводного обмена

Для оценки состояния углеводного обмена исследовались в плазме крови базальные уровни глюкозы (фотометрический метод, набор «Глюкоза», Biosystems, Испания), иммунореактивного инсулина (иммуноферментный анализ,

«DRG Insulin ELISA EIA-2935», Германия) и С-пептида (радиоиммунологический метод, Bering werke-AG, Германия).

Для оценки инсулинорезистентности и функциональной активности В-клеток поджелудочной железы применялся метод математической модели оценки гомеостаза индекс HOMA-IR (глюкоза натощак (ммоль/л)×иммунореактивный инсулин (мкЕД/мл)/22,5). ИР определялась при показателе HOMA-IR>2,77.

Исследование электролитного обмена

Определение электролитов крови (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^-) проводилось на автоматическом анализаторе газов крови ABL800 фирмы Radiometer (Дания).

Исследование гормонов, про-, контринсулярных, вазоактивных и эндометриальных факторов

Определение содержания исследуемых факторов в сыворотке крови пациенток осуществлялось методом иммуноферментного анализа. Обсчет результатов проводился на фотометре TECAN SUNRISE (Австрия): эндотелин-1 (ммоль/мл) наборами фирмы BIOMEDICA GRUPPE (Германия); кортизол (мкг/дл) наборами фирмы «DBC(Канада); гликоделин (нг/мл) наборами фирмы BIOSERV Diagnostics (Германия), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF 1) (мкг/л) наборами фирмы IDS (США); белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF_BP-1) (нг/мл) наборами фирмы Mediagnost (Германия); пролактин (нг/мл) тест-системами фирмы AccuBind INC (США); рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE) (пг/мл) тест-системами фирмы R&D Systems (США); ретинол-связывающий белок (RBP) (мкг/л) наборами фирмы IMMUN DIAGNOSTIK (Европа); ангиотензин II (Angiot) (пг/мл) наборами фирмы RayBio (Европа); нейропептид Y (NPY) (нг/мл) наборами фирмы BACHEM GROUP (USA); адреналин и норадреналин (нг/мл) наборами фирмы IBL (Германия).

Положения, выносимые на защиту:

1. Механизмы регуляции метаболического гомеостаза во время беременности в большей степени опосредованы морфофункциональными

асимметриями в системе «мать-плацента-плод» в случае правоориентированного типа стереоизомерии женского организма.

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

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

4. Активация левополушарных структур мозга у женщин с правым профилем асимметрий при правостороннем расположении плаценты способствует адекватному функционированию подсистем «окружения» в системе «мать-плацента-плод», тогда как в случае активации правополушарных отделов головного мозга для правшей с левосторонним расположением плаценты характерна дисфункция периферических регуляторных подсистем (вегетативной нервной системы, психоэмоционального статуса, коагуляционного звена гемостаза, вазоактивных пептидов, про- и контринсулярных факторов, а также

эффекторных гормонов центральных и периферических желез внутренней секреции), которая сопровождается формированием метаболических нарушений и акушерских осложнений (плацентарная недостаточность, задержка роста плода, невынашивание беременности, преэклампсия и другие).

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

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

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

Межгрупповые различия определялись с использованием непараметрической альтернативы однофакторного дисперсионного анализа – критерия Краскела-Уоллиса, который основан на рангах (а не на исходных

наблюдениях) и предполагал, что рассматриваемая переменная непрерывна и измерена как минимум в порядковой шкале.

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

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

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» по нескольким областям исследований: 1. Изучение закономерностей и механизмов поддержания постоянства внутренней среды организма. 2. Анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций; 3. Исследование закономерностей функционирования основных систем организма (нервной, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, размножения, внутренней секреции и др.); 5. Исследование динамики физиологических процессов на всех стадиях развития организма. 9. Анализ характеристик и изучение механизмов биоритмов физиологических процессов. Работа соответствует также паспорту специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология» в следующих областях исследований: 4.

Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных; 5. Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне- и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

Основные положения диссертационной работы обсуждены и доложены на: V Региональном научном форуме «Мать и дитя» (2011, Геленджик); научно-практической конференции «Современные аспекты репродуктивной медицины» (Ростов-на-Дону, 2013), XXII Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (2013, Волгоград), Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (2013, Судак, Украина), Of the polish physiological society (2014, Szczecin, Poland); Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Донские сезоны» (2015, Ростов-на-Дону); II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (2015, Екатеринбург); VII Всероссийской научной конференции с международным участием «Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты» (2015, Ростов-на-Дону); 16th World Congress on human reproduction (2015, Berlin, Germani); XXI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics (2015, Vancouver, Canada); 17th World Congress of Gynaecological Endocrinology is starting (2016, ISGE, Firenze, Itali); Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) World Congress in Obstetrics and Gynaecology (2016, Бирмингем, Великобритания); 20-й региональной научно-практической конференции с международным участием «Беременность – окно в будущую жизнь» (2016, Кемерово); IX междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина - здоровый новорожденный» (2016, Санкт-Петербург), на заседании Учёного совета Ростовского НИИ акушерства и педиатрии (2016, Ростов-на-Дону) и заседании Ростовского отделения физиологического общества им. И.П. Павлова (2016, Ростов-на-Дону).

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

Внедрение результатов исследования. Основные результаты проведенных исследований используются в работе амбулаторно-консультативного отделения, отделения патологии беременных и учебного центра послевузовского профессионального образования ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, в процессе обучения врачей ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедрах акушерства и гинекологии, нормальной физиологии, в лечебном процессе гинекологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница станции Ростов Главный ОАО РЖД», родильном отделении МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону», а также поликлинике ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр».

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

Объем и структура работы. Материалы диссертационной работы изложен на 396 страницах машинописного текста, включает основные главы: введение, обзор литературы, пять глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы, приложения. В диссертации содержатся 67 таблиц и 37

рисунков. Список библиографических ссылок включает 484 источников: 294 - отечественные и 190 иностранные авторы.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании ученого совета ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России (протокол №3 от 25 апреля 2016 г.)

1.1 Метаболические процессы при беременности и их роль в жизнедеятельности функциональной системы «мать-плацента-плод»

В последние годы проблема здоровья Человека, связанная с нарушениями обменных процессов, стала занимать ведущее место в мировых классификаторах, в связи со значимостью ее в структуре заболеваемости взрослого и детского населения (Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2010; Варварина Г.Н. и соавт., 2014; Хромылев А.В., 2014; Андрианова О.Л. и соавт., 2015; Калинкина О.Б., 2015; Серов В.Н. и соавт., 2015; Banoo E, Sharifi F. et al., 2013). Особое значение приобретает изучение механизмов и закономерностей регуляции метаболизма при рассмотрении здоровья женщины и, особенно, в связи с репродуктивными процессами, беременностью и родами. Беременность сопровождается существенной перестройкой обменных процессов в женском организме, которые характеризуются усилением анаболизма, системообразующей целью которого является формирование запаса питательных веществ. В результате, беременная женщина получает дополнительный энергетический субстрат, а плод пластический материал для своего роста и развития.

Согласно имеющимся знаниям о беременности, при увеличении срока гестации в норме в организме женщины формируется, так называемый, физиологический «метаболический синдром» (МС), который характеризуется изменениями во всех видах обмена и увеличением веса (Айламазян Э.К. и соавт., 2009; Левитина Е.В., 2011; Савельева Г.М. и соавт., 2011; Макаров И.О. и соавт., 2012; Радзинский В.Е., 2012; Серов В.Н. и соавт., 2015; Donahoo W.T., 2009; Sen S. et al., 2012; Horvath B., Bodecs T., Boncz I., Bodis J., 2013).

Следует подробнее остановиться на основополагающих физиологических изменениях метаболизма, обусловленных гестационными процессами. Эти изменения имеют адаптационный характер и направлены на обеспечение правильного развития эмбриона и плода. Комплексные метаболические изменения при беременности являются следствием создания нового эндокринного статуса за счет усиления секреторной активности желез внутренней секреции матери и нового эндокринного органа – плаценты. Интенсификация метаболической активности необходима для развивающегося плода и для приспособительных изменений органов беременной, функционирующих с чрезмерной нагрузкой. При этом максимальные изменения характерны для обмена углеводов, жиров, водно-электролитного обмена и в меньшей степени для белкового обмена.

Известно, что во время беременности возрастает основной обмен и потребление кислорода. После шестнадцатой недели гестации основной обмен интенсифицируется на 16-22%, продолжая повышаться по мере развития беременности, достигая максимума при родах (Ерченко Е.Н., 2009; Ванько Л.В., 2010; Зенин Д.Ю. и соавт., 2012).

Наиболее значимые гравидарные изменения отмечаются со стороны углеводного обмена (Долгов В.В. и соавт., 2006; Ерченко Е.Н., 2009; Негруша Н.А. и соавт., 2010; Зенин Д.Ю., Негруша Н.А., и соавт., 2012, 2013; Piskart L., Thaler M., 1976). Глюкоза – основной материал, обеспечивающий энергетические потребности матери и плода. По мере прогрессирования беременности возникает повышение расхода глюкозы, требующее непрерывной модификации механизмов ее регуляции. Одновременно происходит увеличение синтеза инсулина (гипогликемического гормона) и контринсулярных гормонов (кортизол, эстрогены, глюкагон, плацентарный лактоген, пролактин, соматотропин). Подобные изменения обеспечивают мобильное равновесие процессов, которые регулируют обмен углеводов в организме. При адекватном функционировании этих механизмов у беременной женщины поддерживается углеводный гомеостаз,

полностью удовлетворяющий потребности в глюкозе, как материнского организма, так и плода.

Гравидарная перестройка существенно затрагивает и обмен липидов (Ерченко Е.Н., 2009; Негруша Н.А. и соавт., 2010; Зенин Д.Ю., Негруша Н.А., Гордиенко А.В., 2012). Накопление запаса жировой ткани и увеличение спонтанного липолиза у беременных женщин происходит за счет увеличения содержания инсулина в плазме, изменения толерантности к глюкозе и повышения уровня свободных жирных кислот. Гиперинсулинемия наряду с усиленной утилизацией жирных кислот печенью, приводят к увеличению продукции холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП), которые, в свою очередь, как пластический материал идут на формирование тканей и органов плода.

Белковый обмен у беременных характеризуется накоплением азота и других метаболитов, достигающий своего максимума к периоду родов. Процессы биосинтеза белка играют важную роль в нормальном развитии плода. Однако следует признать, что белковый обмен во время беременности изучен недостаточно (Савельева И.В., 2009-2011; Зенин Д.Ю., Негруша Н.А., Гордиенко А.В., 2012; Зенин Д.Ю. и соавт., 2013).

В связи с несовершенством механизмов адаптации у плода поступление из организма матери достаточных количеств глюкозы, аминокислот, жирных кислот, витаминов и других необходимых компонентов чрезвычайно важно (Зенин Д.Ю. и соавт., 2012, 2013). Известно, что из материнского организма с маточно-плацентарным кровотоком к плоду активно поступают аминокислоты, при этом их переход через плаценту осуществляется против градиента концентрации. Аминокислоты используются, прежде всего, в процессах биосинтеза белков и нуклеиновых кислот, что обеспечивает рост плода и способствует увеличению его массы.

Со стороны электролитного и водного обмена при беременности отмечается тенденция к задержке жидкости и увеличению концентрации ряда неорганических веществ. Отмечается усиление процессов усвоения солей кальция

и фосфора, необходимых для формирования скелета плода и его нервной системы. Высокие уровни железа требуются матери и плоду для обеспечения повышенного костно-мозгового кровотока, формирования и роста плаценты, обеспечения адекватного процесса лактации. Происходит накопление и других неорганических элементов (натрий, калий, хлор, магний, медь, кобальт и др.), которые поступая к плоду обеспечивают его нормальное развитие и рост. В свою очередь, накапливаемые неорганические вещества оказывают влияние на водный обмен, который имеет сложную регуляцию, важная роль в котором отводится минералокортикоидам. В течение беременности жидкость накапливается последом, плодом, околоплодными водами, молочными железами и маткой. При этом в организме матери повышается объем циркулирующей плазмы крови.

Таким образом, сложенная гестационная перестройка метаболизма направлена на адаптацию и активацию приспособительных и защитных сил беременной и плода.

1.2 Современные представления о метаболических нарушениях при беременности. Метаболический синдром

Как уже указывалось выше, в исследованиях последних лет ученые многих областей клинической медицины придают большое значение проблемам вызванным, так называемым, «метаболическим синдромом», являющимся полиэтиологическим состоянием, связанным с нарушениями практически всех видов обмена (Геворкян М.А., 2007, 2008; Ройтберг Г.Е., 2007; Колопкова, Т.А. и соавт., 2008; Учамприна В.А. и соавт., 2012; Варварина Г.Н. и соавт., 2014; Андрианова О.Л. и соавт., 2015; Yu C.K., Teoh T.G., Robinson S., 2006; Horvath B., Bodecs T., Boncz I., Bodis J., 2013). На I Международном конгрессе по

преддиабету и метаболическому синдрому (Берлин, 2005 г.) МС был назван пандемией XXI века (Романцова Т.И. и соавт., 2011, 2012; Кононова О.Н., 2014; Калинкина О.Б., 2015; Banoo E., Sharifi F., Badamchizadeh Z., Hossein-Nezhad A., Larijani B., Mirarefin M., Fakhrzadeh H., 2013). Широкая распространенность в настоящее время этой патологии является побочным эффектом урбанизации, так как важными пусковыми механизмами развития МС являются низкая физическая активность (гиподинамия) наряду с избыточным потреблением продуктов питания, содержащих насыщенные триглицериды (Фонсеки В., 2011; Schindler A., 1998). Кроме того, хронический эмоциональный стресс и интеллектуальное перенапряжение, как неотъемлемая часть жизни современного городского жителя, являются основными причинами расстройств и нарушений нейрогормональной регуляции вегетативных процессов (Тимошина И.В. и соавт., 2009; Ступак В.С., 2010; Ганчар Е.П. и соавт., 2012; Николаева-Балл Д.Р., Кан Н.И., 2012; Зенин Д.Ю., Негруша Н.А., Гордиенко А.В., Шмидт А.А., Алиева М.Т., 2013; Galtier-Dereure F., Voegner C., Bringer J., 2000; Eckel R.H., 2005, 2008; Eckel R.H. и соавт., 2014). Проблема комплексного нарушения метаболизма актуальна еще и потому, что число людей имеющих заболевания сцепленные с ним постоянно возрастает. Так за каждое десятилетие прирост от предыдущего количества составляет 10-11% (Хромылев А.В., 2014).

В 1999 году впервые Всемирной организацией здравоохранения были структурированы и определены критерии диагностики «метаболического синдрома», согласно которым диагноз может быть выставлен на основании 1 основного критерия (сахарный диабет второго типа и/или инсулинорезистентность) и двух и более дополнительных (абдоминальное ожирение; дислипидемия артериальная гипертензия; микроальбуминурия). Затем периодически на международных конгрессах и национальных профильных обществах критерии пересматривались, добавлялся перечень дополнительных критериев и во главу, как основной критерий, во многих рекомендациях было выставлено абдоминальное ожирение (для мужчин европеоидной расы окружность талии (ОТ) не более 94 см и для женщин не более 80 см). Однако все

предлагаемые критерии диагностики определены для мужчин и небеременных женщин, при этом нет диагностических панелей для гестационного периода и детского возраста.

В патогенезе метаболического синдрома в организме задействованы многие звенья нейро-эндокринно-обменного, висцеро-соматического и вегето-сосудистого регулирования (Овсянникова Т.В., Прилепская В.Н., 2006; Оганов Р.Г. и соавт., 2007; Геворкян М.А., 2007; Nilofer A.R. et al., 2012).

К числу задействованных в патогенезе МС структурных элементов необходимо отнести нейропептид Y (НПY) - эндогенный сенсibilизатор α -адренорецепторов. Это один из важных нейростимуляторов пищевой активности и, следовательно, регулятора углеводного и жирового обмена. Управление пищевого поведения им осуществляется через гипоталамические центры насыщения и голода, также он стимулирует липогенез и способствует накоплению жировых масс (Lin E.J., 2012; Hirsch D., Zukowska Z., 2012; Sainsbury A., Zhang L., 2012). Это стресс-опосредованный пептид, так как при нарушенном гомеостазе в момент стресс-реакции повышается его секреция (Bowers M.E. et al., 2012; Higuchi H., 2012).

Исследованиями последних лет (Gilpin N.W., 2012; Chugh P.K., Sharma S., 2012; Shi Y.C., Baldock P.A., 2012) доказано, что метаболическим нарушениям у больных с абдоминальным ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД 2) характерны не только инсулинорезистентность, но и лептинорезистентность (нарушенная рецептивность дугообразных ядер серого бугра гипоталамуса, вырабатывающих нейропептид Y). В результате, высокие уровни лептина у пациентов с инсулинорезистентностью способствуют повышению уровня нейропептида Y и, как результат, активацию симпатической нервной системы (СНС). Гиперсимпатикотония во время беременности на фоне метаболических нарушений способствует формированию эндотелиопатии, не только в системном сосудистом русле, но и плацентарных сосудов (Yada T. et al., 2012). Вместе с тем, диагностический и прогностический потенциал нейропептида Y у беременных с метаболическим синдромом не вполне ясен и требует уточнения.

Во время беременности поддержание адекватного энергетического гомеостаза сопровождается усилением процессов синтеза и окисления легко утилизируемых веществ - энергоносителей (глюкоза и жирные кислоты), что потенцирует гиперинсулинизм. С другой стороны, адаптивность женского организма к беременности обеспечивается изменением функциональной активности гипоталамо-гипофизарной области. В результате увеличения аденогипофиза в 2-3 раза повышается секреция основных гормональных фракций: адренотропного гормона (АКТГ), пролактина (Прл), тиреотропного гормона (ТТГ), соматотропного гормона (СТГ) (Дзидзария М.И., 2007). Кроме того, во время беременности формируются новые органы и ткани (синцитиобласт, цитотрофобласт, децидуальная ткань, плацента). Их гормональная функция активизируется с 14-й, 16-й недели (Йен С.К., Джаффе Р.Б., 1998) и способствует секреции контринсулярных гормонов, которые в свою очередь поддерживают периферическую инсулинорезистентность за счет стимуляции дифференцировки β -клеток поджелудочной железы и уменьшения связывания рецепторов с инсулином (Татарчук Т.Ф., Гуньков С.В., Ефименко О.А., 2012; Tjoa M.L., van Vugt J.M., Go A.T. et al., 2003; Zavalza-Gomez A., Anaya-Prado R., 2008; Hutchison, S.K. et al., 2008; Liu B. et al., 2013; Horvath B. et al., 2013).

Одним из значимых контринсулярных гормонов является кортизол, уровень которого в разы увеличивается во время беременности за счет гормонпродуцирующей функции экстраэмбриональных/плодовых структур. Кортизол снижает утилизацию глюкозы в ткани, снижает чувствительность рецепторную к инсулину, стимулирует глюконеогенез в печени, стимулирует распад жиров и тормозит их синтез, тем самым вызывает гиперинсулинемию, гиперлипидемию и гиперхолестеринемию и приводит к повышению аппетита.

Поэтому, увеличение продукции кортизола, возникающее вследствие гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и нарушений метаболизма, является важнейшим патогенетическим фактором в развитии висцерального ожирения во время беременности на фоне гиперинсулинемии, а также важным звеном в многообразных механизмах

развития инсулинорезистентности (Reynolds R.M., Walker B.R., 2005; Liu B. et al., 2013; Horvath B. et al., 2013).

Преобладание симпатoadреналового регулирующего влияния на организм и развитие стойкой вазоконстрикции, у беременных с метаболическим синдромом нарушают два взаимосвязанных процесса - ангиогенез (неоваскуляризация из предшествующих кровеносных сосудов в ответ на гипоксию) и вазодилатация, необходимых для морфогенеза плацентарного «дерева» и растущих потребностей плода (Kingdom J. et al., 2000; De Marco C.S., Caniggia I., 2002). В дополнение, гипергликемия повышает проницаемость сосудистой стенки, позволяя белкам плазмы выходить в экстравазальное пространство.

Особенностью инсулининдуцированной артериальной гипертензии является ренальная гиперсимпатикотония в результате активированного ренин-ангиотензиновой системой (РАС) выброса симпатическими синапсами почек высоких уровней норадреналина. Также артериальной гипертензии способствует повышение концентраций ангиотензина I и II, воздействующих на рецепторы резистивных сосудов и в нейромышечных синапсах скелетной мускулатуры, что приводит к тканевой гипоксии и нарушению транспорта глюкозы в скелетных мышцах и прогрессированию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии (Ройтберг Г.Е., 2004; Соколов Е.И. и соавт., 2010; Макаров И.О. и соавт., 2011; Варварина Г.Н. и соавт., 2014; Андрианова О.Л. и соавт., 2015; Horvath B. et al., 2013; Banoo E. et al., 2013; Walsh J.M. et al., 2013; Liu B. et al., 2013).

Ангиотензин II оказывает свое вазоконстрикторное действие напрямую и посредством индукции секреции таких вазоактивных молекул как адреналин, кортизол, альдостерон, пролактин, а также через активацию симпатической нервной системы. Его вазоконстрикторное действие кратковременно, но может иметь и более длительный эффект за счет стимуляции образования другого вазоконстриктора – норадреналина (Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В., 2006; Савельева Л.В., 2011).

Особое место в патологии эндотелиальных клеток при метаболическом синдроме занимает неферментативное гликозилирование белковых

макромолекул, которые являются первичным инициирующим моментом, приводящим к каскаду последовательных событий в стенке сосуда, морфологическим и структурным изменениям. Продукты неферментативного гликозилирования стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, вызывают усиление экспрессии адгезивных молекул и повышение концентрации вазопрессорных пептидов. Одним из таких веществ является эндотелин-1, который в нормальных условиях практически не синтезируется в эндотелии, однако его секреция резко усиливается при активации эндотелия, на фоне стимулированной инсулинорезистентностью его дисфункции (Варварина Г.Н. и соавт., 2014; Андрианова О.Л. и соавт., 2015; Du C., Hu R., Csernansky C.A. et al., 1996; Walsh J.M. et al., 2013; Liu B. et al., 2013). Следует отметить, что его вазоконстрикторный потенциал в 10 раз выше, чем у ангиотензина II. Изменение концентрации эндотелина-1 приводит к генерализованному сосудистому спазму, гипоксии ткани и, в свою очередь, также способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, которая является ключевым фактором в патогенезе осложнений беременности (преэклампсия, плацентарная недостаточность, отслойка нормально расположенной плаценты и других) (Беляева Е.Д., 2008; Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Серов В.Н. и соавт., 2015; Ceriello A. et al., 1998, 1999; Potenza M.A. et al., 2005; Lygnos M. et al., 2006).

Во время беременности основным источником эндотелина-1 является эндотелий сосудов фето-плацентарного комплекса. По данным различных авторов его уровень прогрессивно увеличивается с ранних сроков и имеет два пика концентрации в 16 и 28 недель, что связывают со степенью зрелости плаценты. Поэтому сама по себе беременность является фоном для активного синтеза этого гормона, а присутствие у беременных метаболических нарушений (углеводных) способствует более интенсивному его образованию (Бериханова Р.Р., 2009; Комилова М.С., Пахомова Ж.Е., 2015).

Поскольку метаболический синдром - предиктор осложненного течения беременности, значимо нарушающий состояние плацентарного кровотока, то в последние годы интерес акушеров-гинекологов направлен ещё и на изучение

локальных (маточно-плацентарных) регуляторных факторов. Одним из таких веществ является гликоделин ($\alpha 2$ -микроглобулин фертильности (PP14)) - специфический белок репродуктивной системы человека, секретируемый эндометрием. Считается, что PP14 участвует в транспорте низкомолекулярных лиганд - простагландины и стероиды (Huhtala M.L., Seppala M., Narvanen A., Palomaki P., 1987). Однако, до сих пор не определены биофункции этого специфического протеина, несмотря на 20-летнюю историю исследований (Татаринов Ю.С., Посисеева Л.В., Петрунин Д.Д., 1998).

Проведенные иммуногистохимические исследования показали, что в I триместре беременности гликоделин локализуется в железах децидуального слоя. Начало его продукции в матке совпадает с моментом nidации бластоцисты. Известно, что гликоделин, являясь локальным иммуносупрессором, защищает полуаллельный плод от агрессивного воздействия иммунной системы матери, тем самым играя важную роль в имплантации эмбриона (Bolton A.E., Clough K.J., Stoker R.J. et al., 1987; Dell A., Morris H.R., Easton R.L., 1995). Однако по мере прогрессирования беременности продукция белка снижается (Waites G.T., Bell S.C., 1989).

Как уже указывалось, важной функцией PP14 в начале беременности, когда плацента только формируется и отсутствует плацентарная циркуляция, может быть транспорт гидрофобных молекул, необходимых для эмбрионального развития, из тканевого окружения (Arthur L.D., Anthony F.W., Chard T., Masson G.M., 1995).

Ряд исследований указывают на снижение этих белков у женщин с осложненным течением беременности. Однако нет убедительных данных, связывающих метаболические нарушения и формирование акушерской патологии с изменениями в содержании этого эндометриального пептида.

Еще одним биологическим фактором, об участии которого в патогенезе метаболических нарушений указано в литературе, является рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE). Это своего рода мультилиганд трансмембранного гликопротеина типа I, принадлежащего суперсемейству

иммуноглобулина (Ig). RAGE изначально охарактеризован на основе его способности связывать конечные продукты гликозилирования (AGEs), аддукты, образованные неферментативным гликозилированием и окислением белков и липидов. Этот процесс происходит при нормальном процессе старения и резко ускоряется при диабете, где гипергликемия служит основным триггером. Существенные доказательства подтверждают роль взаимодействий AGE/RAGE в патофизиологии диабета, которые повышены при диабете в кровеносных сосудах, моноцитах и подоцитах.

Кроме того, ГИ через митоген-активированную протеинкиназу за счет стимуляции различных факторов роста (инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-I), тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста Р, фактора роста фибробластов), способствует пролиферации гладкомышечных сосудистых элементов, фибробластов, гиперпродукции коллагена и повышению сосудистого сопротивления, что также приводит к усилению процессов сосудистого ремоделирования, которое возможно способствует развитию неконтролируемой артериальной гипертензии при преэклампсии во время беременности (Гилязутдинова, Г.Ш., 2008; Кузьмина, О.А. , 2011; Cusi K. et al., 2000; Montagnani M. et al., 2000).

Семейство инсулиноподобных факторов роста (сИФР) обладает двойственным действием – инсулиноподобное и рост-стимулирующее, которые важны в физиологии гестации. Как активаторы клеточного роста эти факторы во время беременности являются ключевыми индукторами раннего эмбриогенеза (ИФР-2), а на более поздних сроках беременности роста и развития плода (ИФР-1) (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2006). Одним из важных эффектов ИФР-1 является стимуляция роста костей в длину. Поскольку он играет существенную роль в контроле клеточного цикла и апоптоза.

Уровень сИФР регулируется соматотропным гормоном, а их концентрация зависит от протективного действия на печень гипофизарных, стероидных гормонов и инсулина. При этом инсулин и эстрогены способствуют продукции

ИФР-1 в печени, а глюкокортикоиды его снижению (Геннадиник А.Г., Нелаева А.А., 2010; Anversa P. et al., 2005).

В научной литературе описывающей метаболизм-активирующую функцию СИФР указывается, что ИФР-1, отчасти структурно гомологичный инсулину и обладающий инсулиноподобными метаболическими эффектами, при нормальном течении беременности уменьшает уровень глюкозы в циркуляции и снижает инсулинорезистентность, ускоряет синтез белка и замедляет его разрушение, а также ответственен за передачу питательных субстратов от матери к плоду. Также, ИФР-1 участвует в синтезе оксида азота (NO) в клетках эндотелия, способствуя вазодилатации артерий (Геннадиник А.Г., Нелаева А.А., 2010; Fisher F., Schulter H., Mohan S. et al., 2004; Anversa P. et al., 2005).

Как уже отмечалось, в процессе беременности происходят значительные изменения свертывающей системы и фибринолиза. Система гемостаза нацелена на плавное снижение коагуляционной активности и поддержания равновесия между свертывающим и антисвертывающим звеном. При этом обеспечение гемостаза осуществляется за счет тесного взаимодействия сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного и фибринолитического звеньев этой системы, а также звена ингибиторов свертывания и фибринолиза. Эти изменения носят компенсаторный характер и отражают эволюционное приспособление женского организма необходимое для адекватного формирования фетоплацентарного комплекса, снижения кровопотери в родах. (Lumeng C.N., Saltiel A.R., 2011). Активность прокоагулянтных факторов повышается со второй половины беременности на фоне снижения антикоагулянтного потенциала крови. К периоду родов также наблюдается снижение концентрации протеина S, антитромбина III, но при этом растет его активность, а уровень протеина C остается неизменным.

В последние десятилетия проводилось большое число популяционных исследований, определивших ряд состояний, повышающих риск тромбозов у беременных женщин (Jacobsen A.F., Skjeldestad F.E., Sandset P.M., 2008). К таким состояниям относится и «метаболический синдром», который сопровождается

развитием гиперкоагуляции, за счет повышения активности плазматического и тромбоцитарного звеньев гемостаза на фоне эндотелиальной дисфункции и снижения фибринолиза (Despre's J.P., Lemieux I., Bergeron J. et al., 2008; Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G., 2008). Повреждение эндотелия сосудов при гиперинсулинемии приводит к невозможности обеспечивать эндотелийзависимую вазодилатацию вследствие дисбаланса синтеза и высвобождения сосудорасширяющих факторов. Вследствие распространенного повреждения эндотелия на фоне «метаболического синдрома» повышается его адгезивность, возникают нарушения функционального состояния системы гемостаза в виде активации прокоагулянтных и депрессии антикоагулянтных механизмов. Ранее других появляются признаки активации тромбоцитов. Повышается агрегация тромбоцитов и, вместе с тем, содержание тромбомодуляторов - продуктов тромбоцитарного происхождения, являющихся маркерами эндотелиальной дисфункции (Hong E.G., Ko H.J., Cho Y.R., 2009; Madan J.C., Davis J.M., Craig W.Y. et al., 2009).

Установлено, что повышенный риск развития тромбозов обусловлен усиленной агрегацией тромбоцитов за счет наличия дислипидемии, особенно гипертриглицеридемии, и эндотелиальной дисфункции (Trost S., Pratley R., Sobel B., 2006; Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G., 2008; Anfossi G., Russo I., Trovati M., 2009). При МС наблюдается повышение уровня ЛПОНП и остаточных липопротеинов, усиливающих активность тромбоцитов и способствующих нарастанию коагуляционного потенциала крови, что приводит к формированию протромбиназных комплексов (Despre's J.P., Lemieux I., Bergeron J. et al., 2008; Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G., 2008). В свою очередь, ЛПОНП оказывают активирующее влияние на экспрессию гена ингибитора активатора плазминогена-1. В результате увеличивается концентрация и активность самого ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в плазме крови, что приводит к повышению агрегационной способности тромбоцитов и образованию тромбов (Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R.,

Argiles J.M., 2006; Despre's J.P., Lemieux I., Bergeron J. et al., 2008; Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G., 2008).

Наиболее известна взаимосвязь МС с недостаточностью фибринолиза, основанная на повышении уровня PAI-1, так как имеется прямая корреляция между уровнем инсулина и PAI-1. Комплекс протеина С и PAI-1 при взаимодействии с фибрином блокирует выделение из эндотелия PAI-1 (Дубоссарская З.М. и соавт., 2010; Dalziel B. et al., 2002). По данным Sneider I. и Sobel A. (1990) было обнаружено, что ИФР-1 вместе с инсулином стимулируют синтез PAI-1, подтвердив гипотезу, свидетельствующую о том, что гиперинсулинемия может нарушать фибринолитическую активность крови (Дубоссарская З.М., 2010). Таким образом, патофизиологические основы повышения концентрации и активности PAI-1 у лиц с МС многогранны.

Последние данные указывают, что подавление фибринолиза в условиях гиперинсулинемии может быть связано с повышением другого ингибитора фибринолиза – TAFI (тромбин-активированного ингибитора фибринолиза), который синтезируется гепатоцитами и образует активную форму (TAFIa (карбоксипептидазы U)) после активации тромбином. TAFIa стабилизирует фибрин и ингибирует его лизис, предотвращая связывание плазминогена с фибрином (Trost S., Pratley R., Sobel B., 2006; Anfossi G., Russo I. et al., 2009; Stothard K.J., Tennant P.W., Ruth B., Rankin J., 2009). Было продемонстрировано, что у больных с метаболическим синдромом помимо TAFI в плазме крови повышается уровень и других факторов, таких как фактор фон Виллебранда, фибриноген, фактор VII и VIII (Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L. et al., 2008; Despre's J.P., Lemieux I., Bergeron J. et al., 2008; Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G., 2008).

Таким образом, метаболический синдром способствует нарушению коагуляционного гомеостаза, в результате чего создаются определенные трудности с ведением беременных женщин с МС и нарушением фибринолиза, поскольку он играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, формировании плаценты и росте плода (Kristensen J., Vestergaard M., Wisborg K. et

al., 2005; Franchini M, Targher G., Montagnana M. et al., 2008; Lakshmy R., 2013). В условиях гиперагрегации и ангиоспазма нарушается плацентарная микроциркуляция за счет микротромбозов, что приводит к формированию акушерских осложнений (плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преэклампсия, задержка роста плода и его антенатальная гибель, риск тромботических осложнений) (Wallace J.M., Milne J.S., Matsuzaki M., Aitken R.P., 2008; Walsh J.M., McGowan C.A., Byrne J.A. et al., 2013).

Интерес для понимания механизмов формирования акушерской патологии представляет и изучение локальных (маточно-плацентарных) регуляторных факторов, особенно в аспекте метаболических нарушений, поскольку сам по себе метаболический синдром - предиктор осложненного течения беременности, значимо нарушающий состояние плацентарного кровотока. Одним из таких веществ является гликоделин ($\alpha 2$ -микроглобулин фертильности (PP14)) - специфический белок репродуктивной системы человека, секретируемый эндометрием (Татаринов Ю.С., Посисеева Л.В., Петрунин Д.Д., 1998; Huhtala M.L., Seppala M., Narvanen A., Palomaki P., 1987). Наиболее важной его функцией на ранних сроках беременности, когда плацента только формируется и отсутствует плацентарная циркуляция, - транспорт гидрофобных молекул из тканевого окружения, необходимых для эмбрионального развития (Arthur L.D., Anthony F.W., Chard T., Masson G.M., 1995).

Проведенные иммуногистохимические исследования показали, что в I триместре беременности гликоделин локализуется в железах децидуального слоя. Начало его продукции в матке совпадает с моментом nidации бластоцисты. Являясь локальным иммуносупрессором он защищает полуаллельный плод от агрессивного воздействия иммунной системы матери, играя важную роль в имплантации эмбриона (Bolton A.E., Clough K.J., Stoker R.J. et al., 1987; Dell A., Morris H.R., Easton R.L., 1995) и по мере прогрессирования беременности продукция этого белка снижается (Waites G.T., Bell S.C., 1989).

Ряд исследований указывают на снижение этих белков у женщин с осложненным течением беременности. Однако нет убедительных данных, связывающих метаболические нарушения и формирование акушерской патологии с изменениями в содержании этого эндометриального пептида.

Как уже было отмечено ранее, для физиологической беременности присуща инсулинорезистентность, а также повышение активности воспалительных цитокинов, то есть сама по себе беременность усугубляет «мета-воспаление» (Okereke N.C., Huston-Presley L., Amini S.B., Kalhan S., Catalano P.M., 2004). Воспалительные цитокины могут оказывать влияние на транспорт нутриентов в плацентарной ткани: ИЛ-1 снижает активность транспорта аминокислот в цитотрофобласте, в то время как ИЛ-6 и ФНО- α его стимулируют, тем самым меняя иммуномодулирующую функцию плаценты (Thongsong B., Subramanian R.K., Ganapathy V., Prasad P.D., 2005; Jones H.N., Jansson T., Powell T.L., 2009; Walsh J.M., McGowan C.A., Byrne J.A., Rath A., McAuliffe F.M., 2013).

Установлено, что метаболические нарушения, в частности углеводного и липидного обмена, у беременной женщины связаны со значительным увеличением числа провоспалительных медиаторов, провоцирующих развитие оксидативного стресса в плацентарной ткани (Challier J.C., Basu S., Bintein T., 2008; Roberts V.H., Smith J., McLea S.A., Heizer A.B., Richardson J.L., Myatt L., 2009). Несмотря на то, что инсулин усиливает липогенез и способствует накоплению липидов в жировых депо, системное воспаление, которое присутствует при МС, снижает чувствительность жировой ткани к инсулину, что обуславливает повышение содержания свободных жирных кислот крови (Heerwagen M.J., Miller M.R., Barbour L.A., Friedman J.E., 2010). В свою очередь высокий уровень свободных жирных кислот стимулирует локальный и системный воспалительные ответы иммунной системы за счет соединения с иммунными рецепторами, тем самым усиливая оксидативный стресс. Таким образом, одно звено запускает и поддерживает другое и создается «замкнутый цикл» (Ehrenberg H.M., Huston-Presley L., Catalano P.M., 2003; Pou K.M., Massaro J.M., Hoffmann U., 2007). Также стоит отметить, что повышение уровня свободных жирных кислот

при метаболическом синдроме может прямо и косвенно стимулировать развитие сосудистой дисфункции (Salihu H.M., Dunlop A., Hedayatzadeh M., 2007; Silver A.E., Beske S.D., Christou D.D. et al., 2007).

Состояние плаценты является основополагающим фактором в возникновении акушерских осложнений, так как она регулирует транспорт питательных веществ от материнского организма к плоду (Roberts D.J., Post M.D., 2008; Kidron D., Bernheim J., Aviram R., 2009). В литературе выдвинута гипотеза о ведущей роли дисфункции плаценты вследствие повышения активности в ней воспалительных медиаторов (Salihu H.M., Dunlop A., Hedayatzadeh M., 2007). В ряде экспериментов, проведенных на крысах, было продемонстрировано, что пища с повышенным содержанием жиров, до и во время гестации провоцирует снижение массы тела новорожденных, это может являться следствием развившейся плацентарной недостаточности (Howie G.J., Sloboda D.M., Kamal T., Vickers M.H., 2009). Такой тип пищевого поведения может провоцировать нарушение роста ворсинчатой зоны плаценты и вызывать задержку роста плода (Mark P.J., Sisala C., Connor K. et al., 2011). Другое исследование, выполненное на животной модели, продемонстрировало, что при избыточном питании на поздних сроках беременности регистрируется снижение кровотока в маточных и пуповинной артериях (Wallace J.M., Milne J.S., Matsuzaki M., Aitken R.P., 2008), что может быть обусловлено уменьшением общей массы плаценты и снижением плотности капиллярной сети (Redmer D.A., Luther J.S., Milne J.S., 2009). Однако существование структурных отличий в строении животной и человеческой плаценты делают невозможной прямую экстраполяцию этих результатов на человеческую особь (Reynolds L.P., Borowicz P.P., Vonnahme K.A., 2005).

Резюмируя вышеизложенное следует отметить, что такие нарушения метаболизма, как гиперлипидемия и инсулинорезистентность, приводят к сосудистой дисфункции, повышению активности факторов воспаления, протромботическому статусу и, без сомнения, оказывают негативное воздействие на формирующийся фето-плацентарный комплекс и на беременность в целом, увеличивая вероятность развития тромботических осложнений, системного

воспаления, тем самым значительно повышая перинатальные, неонатальные и постнатальные риски (Беляков Н.А. и соавт., 2003; Башмакова Н.В. и соавт., 2007; Соснова Е.А., 2008; Боровкова Е.И., 2010; Чулков В.С. и соавт., 2011; Аметов А.С., 2013; Хромылев А.В., 2014; Андрианова О.Л. и соавт., 2015; Susan Y., Donald J., 2008).

1.3 Конституция женского организма, как модулятор функциональных процессов. Морфологическая конституция. Основные представления о морфо-функциональных асимметриях женского организма

Данные литературы однозначно свидетельствуют о том, что характер реактивности и адаптивности женского организма определяется его конституционными особенностями (Черноситов А.В., 2000; Лысов П.К., Никитюк Б.Д., Сапин М.Р., 2003; Бутова О.А., 2008; Лукьянова И.Е., Овчаренко В.А., 2008). Конституция – это совокупность относительно устойчивых морфологических и функциональных свойств организма человека, обусловленных наследственными факторами, а также длительными, интенсивными влияниями окружающей среды (Бутова О.А., 1999; Бутова О.А. и соавт., 2008). Среди научного сообщества пока еще не существует единого мнения о конституции человека.

Согласно А.А. Богомолецу (1928) конституция является количественно-качественной характеристикой обмена веществ, которая формирует единый морфофункциональный портрет особи с его эндокринными, нервными, соматическими, иммунными и поведенческими нюансами. Аналогичные принципы используются при выделении так называемого фенотипа. По сему, в широком смысле фенотип и конституция могут рассматриваться как синонимы. По такому же принципу, что и конституция, составляют фенотипический портрет

индивида, выделяя разные градации по соматическим, вегетативным, нервным или обменным признакам (Лукьянова И.Е., Овчаренко В.А., 2008).

До сравнительно недавнего времени разрабатывался морфологический аспект конституции, где она, по существу, идентифицировалась с индивидуальными особенностями телосложения. Наиболее распространены в схемах морфологической конституции основные координаты телосложения: координата узко-широко сложенности как тенденция к преобладающему линейному или широтному росту; костно-мышечная и жировая координаты, которые определяются вариациями основных компонентов тела (сомы). Кроме этих основных координат телосложения в схемах морфологической конституции используются координаты макро-микросомии, определяющейся вариациями в общих размерах тела, андрогинекоморфии (по степени выраженности полового диморфизма), к числу которых относятся вторичные половые признаки, а также пропорции тела, форма позвоночника, живота, таза, грудной клетки, ног, состава тела и др. (Лукьянова И.Е., Овчаренко В.А., 2008).

В конкретных схемах эти координаты выступают в различных комбинациях друг с другом. Наибольшую известность получили типологии: Э. Кречмера (лептосомный-атлетический-пикнический типы); К. Сиго (респираторный-дигестивный-мускульный-церебральный типы); М.В. Черноруцкого (астеники-нормостеники-гиперстеники); В.Н. Шевкуненко – Д.А. Жданова (долихобрахиморфия и гипо-гипертрофия); К. Кондрада (лепто-пикноморфия и гипо-гиперплазия) и т.д. Широкое распространение имеет схема У. Шелдона с ее основными тремя компонентами: эндоморфия, мезоморфия и эктоморфия, соответствующие крайним вариантам пикника (развитие жирового компонента), атлета (преобладание костно-мускульного компонента) и астеника (отсутствие этих тенденций) (Лукьянова И.Е., 2008).

По мнению Е.Н. Хрисантовой (1990) понятие конституции помимо телосложения должно включать также тип высшей нервной деятельности, эндокринную конституцию, с которой, в значительной степени, связан морфотип, метаболические, иммунологические и другие признаки.

Выдающийся антрополог В.В. Бунак (1941) считает, что следует различать два вида конституции: санитарную и функциональную. В первой учитываются структурно-механические свойства организма, определяемые в первую очередь взаимоотношениями трех размеров: длины тела, обхвата груди и веса тела. Под функциональной конституцией понимаются те особенности телосложения, которые непосредственно связаны со специфическими, главным образом, биохимическими особенностями жизнедеятельности организма и, прежде всего, с углеводно-жировым и водно-солевым обменом. На сегодняшний день предложено более трех десятков классификаций конституции. Все ныне существующие классификации конституции, согласно вида, решающего признака, можно условно разделить на морфологические, функциональные и морфофункциональные.

Организм является обладателем присущего только ему набора «системных» фенотипических характеристик, избирательных в отношении разных воздействующих агентов и раздражителей. Эти механизмы позволяют объяснить индивидуальную предрасположенность каждого фенотипа к определенному виду патологии и разную степень уязвимости при столкновении с одними и теми же факторам окружающей внешней среды (Агаджанян Н.А., 2009).

Исходное состояние систем организма с различными типами конституции зависит от ряда факторов. Первую группу таких факторов можно обозначить как переменнo-стохастические. Они связаны с перенесенными физическими и психическими нагрузками, болезнями, фазами общего адаптационного синдрома или предстрессовыми: фаза тренировки, тревоги, напряжения. Вторую группу факторов можно условно назвать периодическими. Они довольно стабильны, предсказуемы и довольно хорошо выявляемы. К ним относятся индивидуальный хронотип, детерминированный генетически и закрепляемый в онтогенезе ритмическими факторами гео- и гелиомагнитной природы, чередованием светлого и темного времени суток и т.д. (Водолажская М.Г., Рослый И.М. и соавт., 2006).

С недавних времен в научный лексикон психоневрологов и нейрофизиологов вошел термин «латеральный фенотип», являющийся неотъемлемой составляющей общего фенотипа. Латеральный фенотип характеризует наличие и меру выраженности морфофункциональной асимметрии нервной системы и соматовисцеральной сферы, определяя во многом типологические особенности «висцерального» и внешнего реагирования. При этом наличие, направленность и степень выраженности функциональной асимметрии головного мозга (ФАМ) можно выявить по совокупности латеральных поведенческих признаков, определяемых у человека с помощью специальных тестов (тест Аннет) (Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1988). На современном этапе развития науки в исследованиях, изучающих различные аспекты ФАМ (поведенческие, нейрофизиологические, нейрохимические), появилось такое количество информации, которое с уверенностью позволяет сказать о возникновении нового направления - функциональная асимметрология.

На протяжении более ста лет ведущие ученые занимаются проблемой ФАМ. Первое упоминание относится к 1885 году, когда Поль Пьер Брока произнес свой афоризм «Мы говорим левым полушарием». Это высказывание стало изучаться другими учеными и легло в основу концепции «доминирования» левого полушария у правшей, которое распространялось не только на речь, но и определенные типы двигательной деятельности, восприятия внешних сигналов, мышления и т.д. (Marie P., 1906; Head H., 1927).

Концепция тотального доминирования левого полушария у человека господствовала в науке примерно до середины XX столетия. Результаты исследований, проведенных на животных (Мосидзе В.М. и соавт. 1972) и на людях с расщепленным мозгом (Gazzaniga M.S. 1964, Sperry R.W. 1974), способствовали постепенной трансформации взглядов. Результаты исследований поставили под сомнение положение, при котором правое полушарие является лишь простым автоматом, помогающим сознательному левому (Eccles J.C. 1965). С этого момента начала формулироваться теория о парциальном доминировании, описывающая сложную функциональную дискриминацию и специализацию

полушарий во временном и пространственном анализах (Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. 1988; Bradshaw J.L., Nettleton N., 1981).

Постоянно нарастающий массив клинических данных нуждался в интерпретации, заставив, наконец, подробным образом изучить эволюционные аспекты проблемы. В.Л. Бианки (1985) ввел термин «индивидуальной» асимметрии, что было тактически верно и более чем своевременно. Индивидуальная асимметрия предусматривала исследование признаков ФАМ у различных животных на внутрипопуляционном уровне, что в скором времени позволило получить первые результаты. Подтверждена ранее обнаруженная двигательная асимметрия конечностей у крыс (Peterson G.M., 1934), кошек (Cole J., 1955) и приматов (Warren J.M. et al., 1969). Кроме того был проведен целый цикл новых исследований нейрохимических процессов ротационной асимметрии при пробежке крыс в лабиринте (Glick S.D. et al., 1982). Результатом всех вышеобозначенных научных работ стало признание существования функциональной межполушарной асимметрии у животного вида. Из доказательства этого факта вытекал очень важный вывод, что функциональная асимметрия мозга - это основополагающее неспецифическое и эволюционно детерминированное свойство нервной системы, которое, можно рассматривать как конституциональную характеристику общебиологического типа (цит. по В.Л. Бианки, 1985).

Кроме того детально изучалось наличие морфофункциональной асимметрии в организме животных, начиная с самых низких видов. Так у ракообразных была продемонстрирована структурная асимметрия и функциональная дискриминация клешней (Crant J., 1966), у раков отшельников - асимметричность строения и нейронной активности мотонейронов и брюшных ганглиев (Chapple W.D., 1966), у саранчи - асимметрия нейронов мозга (Goodman C., 1974), у паукообразных были выявлены признаки двигательной асимметрии, а у лягушек, угрей и акул - морфофункциональная асимметрия обонятельных ядер продолговатого мозга (Braitenberg V., Kemali M., 1970), у сов - асимметрия слуховых ядер (Cobb S., 1964), у слонов – использование «ведущего» бивня (Sikes S., 1974), а также

асимметричность ходьбы у различных видов животных, например лошадей (Hildebrant M., 1977) (цит. по В.Л. Бианки, 1985). Итогом явилась очевидная морфофункциональная асимметрия парных внутренних органов человека и животных.

Полученные результаты исследований лишь подчеркнули универсальность асимметричного строения систем организма. При этом, важнейшей (принимая во внимание роль и место нервной системы в организме человека) является функциональная асимметрия биполушарного мозга, которая является лишь составной частью иерархического комплекса морфофункциональных асимметрий. Именно поэтому ее изучение необходимо проводить в ассоциации с асимметриями других систем организма. Конкретных данных для полного и детального понимания всех ее механизмов явно недостаточно, несмотря на то, что наличие подобной взаимосвязи ни у кого не вызывает сомнения. Ясным остается один факт: при очевидной генетической детерминации ФАМ ее направленность и выраженность могут значительно изменяться в процессе онтогенеза.

Принципиально важен тот факт, что факторы окружающей внешней среды, обучение и тренировки могут оказывать влияние на характер поведенческой асимметрии (Фокин В.Ф., Федан В.А., 1976; Коган А.Б. и соавт., 1988). В электрофизиологических исследованиях Г.А. Кураев (1982, 1989) подробно изучил механизм изменения межполушарных отношений в процессе выработки условных рефлексов.

Известно, что существенные изменения характеристик медленного потенциала и вызванных ответов, соответствующих проекционным зонам коры и подкорковых ядер контрлатерального полушария, приводящие к возникновению доминанты, могут быть вызваны даже весьма слабыми и кратковременными латеральными воздействиями на кожу, нервные проводники, внутренние органы, не говоря уже о сильном источнике раздражения, таких как местный феномен Шварцмана или местное воспаление (Водолажская М.Г., Водолажский Г.И. и соавт., 2015).

Наглядным примером в этом плане является тот факт, что в ответ на увеличение гидравлического давления в контрлатеральной маточной трубе происходит односторонний выброс нейросекреторных гранул супраоптических ядер в гипоталамусе (Алешин Б.В., 1971). Многократная и продолжительная односторонняя стимуляция яичника, как и овариэктомия с одной стороны, также сопровождаются структурно-функциональными асимметриями парных гипоталамических структур в виде схожих перестроек в контрлатеральных супраоптических ядрах (Лисогор О.П., 1970). В.Л. Бианки (1985) в ранних научных экспериментах описал выработку дифференцировочного комплекса при раздражающем воздействии на левый и правый рог матки у собаки. Не вызывает сомнения то, что центральные эффекты долгосрочной афферентации от внутренних органов могут быть намного шире и формироваться за счет более сложных механизмов.

Приведенные данные дают возможность говорить о том, что эндогенные асимметрии, как условие, влияют на мозг а, возможно, являются одним из основополагающих механизмов формирования его асимметрии и центрально-периферических взаимодействий с «висцеральными» асимметриями. Большой интерес в этом плане вызывает изучение изменений межполушарной интеграции при нахождении в экстремальных условиях (Агаджанян Н.А., 2007). В спокойном состоянии человек и животные существенно различаются по межполушарной активности ферментов, содержанию белка и нейрогормонов, а также вызванному и спонтанному электрогенезу (Amaducci Z. et al., 1981; Starr M., Kilpatrick J., 1981; Gainotti G. et al., 1982).

Исходя из имеющихся литературных данных экстремальные воздействия существенно изменяют характер межполушарных взаимоотношений. Например, стресс у животных, возникающий в ответ на иммобилизацию, характеризуется «выравниванием» содержания катехоламинов в полушариях (Попай М. и соавт., 1984). При экспериментальном воспроизводстве цереброишемической гипертензии происходит «выравнивание» полушарий по содержанию нуклеиновых кислот и уровню общего белка (Насибулин Б.А., Бровина Н.Н.

1996). У кошек при возникновении выраженной гипероксии регистрируются симметричные биоэлектрические показатели, и напряжение кислорода в гомотопических участках височно-теменной области головного мозга становится симметричным (Вётош А., Фейгман Э.Э. и соавт., 1992). В динамике травматического шока у крыс обнаруживаются специфичные переливы веретенообразной быстроволновой активности в симметричных отделах коры мозга из одного полушария в другое (Лебедева Л.И., 1969). Любые стрессорные воздействия способны ослаблять пространственно-ориентационную асимметрию, сформировавшуюся у крыс при выработке условных рефлексов (Рябинская Е.А., Валуйская Т.С., 1983). В ходе проведенных исследований было установлено, что при отрицательном эмоциональном состоянии у человека пропадают признаки биоэлектрической асимметрии (Ведяев Ф.П., Каталевская Л.Г., 1983).

1.4 Стереофункциональные характеристики маточно-плацентарного комплекса в рамках функциональной системы «мать-плацента-плод»

Обобщение огромного количества фактического материала, накопленного в современном акушерстве (Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н., 1967-1985) и системный подход привели к разработке концепции функциональной системы «мать-плацента-плод» (ФСМПП). На протяжении гестации взаимодействуют два организма: материнский и плодовой. Поэтому в рамках функциональной системы «мать-плацента-плод» выделяют две подсистемы, которые взаимодействуют друг с другом на разных уровнях. Это функциональная система организма плода, функционирование которой направлено на обеспечение его физиологического гомеостаза и функциональная система матери, работа которой направлена на обеспечение условий для нормального внутриутробного роста и

развития плода (Баевский Р.М., Берсенева А.П., 1997; Савченко Ю.И., Лобынцев К. С., 1980; Агаджанян Н.А., Смирнов В.М., 2009; Савельева Г.М. и соавт., 2011; Боташева Т.Л. и соавт., 2015; Черноситов А.В. и соавт., 2015).

Плацента является основным звеном, связывающим организм матери и плода. Маточно-плацентарный участок совместно с маточным и маточно-плацентарным гемодинамическими контурами матки, а также ее сократительным аппаратом, формируют дополнительное связующее звено функциональной системы «мать-плацента-плод». Только при наличии зрелой плаценты система «мать-плод» может рассматриваться как функционально полноценная и окончательно сформированная. Плацента еще и мощная рефлексогенная зона, осуществляющая функцию специализированного исполнительного органа для материнского и плодового организмов. С определенного этапа своего развития организм плода и матери могут существовать отдельно от плаценты, в то время как сама плацента может функционировать только в рамках системы «мать-плод» (Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н., 1967-1985).

Между звеньями ФСМПП принято выделять четыре главных канала для передачи информации. Первый - диаплацентарный гуморальный канал обратной и прямой связи, обеспечивающий транспорт кислорода и других нутриентов от матери к плоду и удаление из организма плода метаболитов, таких как CO_2 . Второй канал - экстраплацентарный гуморальный канал. Он обеспечивает транспорт веществ в обе стороны через амниотическую жидкость и плодные оболочки, минуя плаценту. Третий канал - плацентарный нервный канал (интероцептивный по отношению к плоду). Он обеспечивает обработку информации, получаемой организмом матери и плода при раздражении хемо- и барорецепторов сосудов плаценты и пупочных сосудов, а также других рецепторов внутренней среды двух организмов. Четвертый канал - экстраплацентарный нервный канал (экстероцептивный по отношению к плоду). По этому каналу информация и раздражения, которые связаны с ростом и развитием плода, а также его двигательной активности, воспринимаются рецепторами внутренних органов матери (рецепторы кожи, мышц живота и

брюшной полости) и поступают в центральную нервную систему матери. (Радзинский В.Е. и соавт., 2015).

Единые физиологические закономерности, обусловленные онто- и филогенезом женского организма определяют функционирование всех звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод». Принципы парного морфологического строения и ритмичности функций, которые прослеживаются у разных биологических видов и отражают процессы эволюционного развития живой материи, можно отнести к важному филогенетическому наследию (Радзинский В.Е. и соавт., 2012; Боташева Т.Л. и соавт., 2015; Серов В.Н. и соавт., 2015).

Работы последних десятилетий наглядно демонстрируют, что при исследовании специфики работы функциональной системы «мать-плацента-плод» необходимо учитывать одно из важнейших наследий филогенеза - однополостную матку человека, формирующуюся в ходе отдельного органогенеза. У плодов женского пола закладка матки и придатков начинается с первых недель внутриутробного развития из двух парамезонефрических протоков (мюллеров канал). На восьмой неделе внутриутробного развития формируется шейка матки с перешейком, образование дна и тела фетальной матки завершается к 26-28 неделе. При этом слои симметричных краев миометрия сливаются, прорастая друг в друга. Однако такое формирование позволяет сохранять «автономность» кровоснабжения каждой его половины (Yoshino M. et al., 1990).

С помощью ультразвукового сканирования было наглядно продемонстрировано, что в норме процесс роста миоцитов всегда выражен (в среднем двукратное утолщение миометрия) и всегда асимметричен, в котором обязательно участвует зона миометрия на месте формирующегося плацентарного ложа (Порошенко А.Б., 1985; Боташева Т.Л., 1999). Уже с самых ранних сроков гестации формируется структурная асимметрия матки.

По мере увеличения гравидарного срока повышается давление внутри матки и возрастает чувствительность миометрия к действию окситоцина. Максимально эти изменения становятся выраженными после 36 недель, когда родовые пути

начинают готовиться к родам. В ткани миометрия, в полной мере работают законы физиологии мышечной системы. Существуют две диаметрально различные формы контракций. При изометрическом сокращении мышечных волокон длина их остается неизменной, так как мышечные контакты (насадки) фиксированы. В то время как при изотонической фазе, во время выполнения работы, происходит видимое уменьшение длины волокон. Необходимо подчеркнуть, что именно двусторонние маточные контракции, имеющие изометрический характер, обуславливают динамику изменений родовых путей (Порошенко А.Б., 1985; Боташева Т.Л., 1992). На фоне маточных сокращений происходит активация только определенных мышечных групп, в то время как остальные находятся в состоянии покоя. При этом эффективная мышечная работа на протяжении продолжительного периода времени, без возникновения утомления, обеспечивается результирующим ритмом сокращений.

В I триместре функциональная активность миометрия регистрируется, в основном, в области перешейка матки, которая снабжена большим числом нервных окончаний и сосудов. Активность миометрия в этой зоне (в норме от трех до пяти сокращений за 1 минуту) обладает регулирующим влиянием на кровоснабжение миометрия. Во время усиленного роста плаценты и плода во втором триместре в ткани матки начинают регистрировать нескоординированные локальные контракции. Каждая часть миометрия имеет свой собственный ритм сокращения (Савицкий Г.А., Моряк М.Г., 1983). Согласно данным этих авторов лабильность перфузионного давления в миометрии поддерживается за счет локальных сокращений различных его участков. После 38 недели гестации сокращения приобретают целенаправленный характер и становятся более синхронными, так как организм женщины готовится к родам. Маточные сокращения, приобретая изометрический характер, активно участвуют в формировании нижнего сегмента и подготовке шейки матки к родам. При увеличении срока беременности отмечается возникновение феномена «гемодинамического обкрадывания» миометрия, формирующегося на фоне истощения резервов гемодинамики в матке, что приводит к запуску маточных

контракций (Орлов В.И., 1988). Сокращения матки с наибольшей вероятностью начинаются с субплацентарного участка миометрия и имеют асимметричный характер (Порошенко А.Б., 1985; Боташева Т.Л., 1992). Процессы латерализации маточной активности и маточно-плацентарной гемодинамики в значительной мере определяются фактором латерализации плаценты. Латерализация плаценты оказывает моделирующее влияние на резистентность организма женщины и во многом определяет возможность возникновения акушерских осложнений (Порошенко А.Б., 1985; Орлов В.И., 1988; Боташева Т.Л., 1992; Черноситов А.В. и соавт., 2015; Боташева Т.Л. и соавт., 2014, 2015, 2016).

Исследования последних лет все чаще затрагивают проблему гемодинамического обеспечения (Макаров О.В. и соавт., 2009; Фомина М.П., 2013; Хананашвили Я.А. и соавт., 2014; Боташева Т.Л. и соавт., 2015, 2016; Odibo A.O., 2007; Nicolaides K.H., 2011), в частности, в рамках системы «мать-плацента-плод» (Медведев М.В., 2007). Так как именно процессы гемодинамики имеют первостепенное значение в обеспечении оптимального уровня трансплацентарного обмена и создают оптимальные условия для физиологического роста и развития плода. Особое значение принадлежит комплексной оценке плодовой и маточно-плацентарной гемодинамики, которые позволяют характеризовать уровень «благополучия» во всей ФСМПП. Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных этой теме, слабо изученными остаются пространственно-временные взаимосвязи гемодинамики правого и левого отделов матки.

Известно, что ряд анастомозов между артериями матки, влагалища и яичников осуществляет кровоснабжение миометрия артериальной кровью. Все артерии сопровождают одноименные вены, образующие в миометрии мощные сплетения, которые анастомозируют между собой. J. Itskovitz в 1991 г. провел эксперимент, в ходе которого при помощи полимерного контрастирования артерий левой и правой половины матки были получены две разноокрашенные половины матки с границей по средней линии. Б.Н. Мошков (1964), проводя изучение асимметрии кровоснабжения матки, обнаружил более мелкий диаметр

левой маточной артерии по сравнению с правой. С.В. Кисин (1953) провел исследование результатов 392 аутопсий, указав на такую же асимметрию правой и левой а. uterina. Необходимо отметить, что описанная закономерность выявлялась у женщин всех возрастных групп. По результатам реографического исследования Б.Г. Тебелевым (1982) было установлено превосходство пульсового кровенаполнения правых отделов матки по сравнению с левыми. Значение полученных результатов возрастает во время гестации. В ходе проведенных исследований была высказана гипотеза, что питание плацентарного ложа преимущественно обеспечивается из системы одной из маточных артерий.

Общее число маточно-плацентарных артерий может колебаться от 50 до 120 (Милованов А.П., 2003). Иногда, при снижении инвазивной способности трофобласта или неравномерном охвате процессом инвазии спиральных сосудов в сформированных плацентарных сосудах может сохраняться адренэргическая иннервация и гладкомышечная структура, что сохраняет ответную реакцию на вазоактивные раздражители.

Работа внутриклеточных систем цГМФ, цАМФ и системы фосфоинозитидов обеспечивает регуляцию тонуса плацентарных сосудов. При активации этих систем вазоактивными веществами происходит высвобождение фактора констрикции эндотелина и эндотелиальных факторов релаксации (оксид азота и простаглицлин).

Степень выраженности клинических проявлений нарушения плацентарной перфузии происходит по двум основным причинам: при недостаточной инвазии трофобласта в спиральные артерии матки и при условии, что меньшее число сосудов матери участвует в плацентарном кровообращении. Также недостаточная плацентарная перфузия может возникать при нарушении синтеза и высвобождения факторов, обеспечивающих дилатацию сосудов плаценты (Аллахвердов Ю.А., 2013; Серов В.Н. и соавт., 2015; Strigini F.A. et al., 1996).

Несмотря на большое количество проведенных исследований механизмы, регулирующие маточно-плацентарный кровоток, остаются до настоящего момента недостаточно изученными. Более того, результаты исследований А.Б.

Миланова, опубликованные в 1997 году, подвергли сомнению ранее существовавшие представления о механизмах, регулирующих маточно-плацентарный кровоток (МПК). По данным этого автора ранее полученные сведения о функции специальных сфинктеров устья маточно-плацентарных артерий уже устарели. При этом следует учитывать, что маточно-плацентарный кровоток является саморегулирующейся системой циркуляции с низким сопротивлением току крови, не отвечающей на обычные нейрогуморальные раздражители.

Большинство исследователей при оценке маточно-плацентарного кровотока приводят усредненные данные по систоло-диастолическому отношению в левой и правой артериях матки (Brar H.S., Rutherford S.E., 1988). Остальные ученые проводили изучение артерии, которая находится на стороне и наиболее близко расположенной к плацентарному ложу (Campbell S., 1988) или артерии плаценты (Baumann H., 1989). Впервые разница между систоло-диастолическим отношением в лево- и правоориентированных маточных сосудах была отмечена S. Campbell с соавт. (1988). Статистически значимое снижение систоло-диастолического индекса маточной артерии на стороне плацентации выявили в своих работах J. Kurmanavichus с соавт. (1990), Т.Л. Боташева (2012). Эти явления можно объяснить тем, что на стороне плацентации в маточной артерии кровоток направлен напрямую к плацентарному ложу, имеющему меньшую резистентность. При этом на стороне противоположной плацентации маточная артерия является частью непрерывной аркады, отражающей совокупность гемодинамики всех артерий миометрия и плацентарного ложа. Необходимо отметить, что при физиологическом течении гестации описанные различия не значительны.

Несмотря на большое количество проведенных исследований, специфика кровообращения в системе «мать-плацента-плод» с учетом морфо-функциональной асимметрии репродуктивной системы женского организма изучена недостаточно. Первые исследования, указывающие на асимметрию положения плаценты в матке были проведены рядом авторов (Демидовым В.Н.,

1981; Орловым В.И., 1988; Боташевой Т.Л., 1999; Hoogland H.J., 1980). Обращает на себя внимание, что у подавляющего большинства плацента расположена справа, то есть, учитывая морфологическую асимметрию женской репродуктивной системы в месте наиболее развитой сосудистой сети, что обосновано физиологически.

Маточные сосуды имеют автономную иннервацию. Маточная гемодинамика под действием медиаторов адренергической и вагоинсулярной систем может изменяться. Эти изменения обусловлены адренергическими рецепторами сосудов миометрия.

Сосудистая сеть беременной матки имеет два гемодинамических контура: маточно-плацентарный и миометральный. Миометральный шунт (резервное кровообращение), составляет четверть всей маточной перфузии. В зависимости от его функционирования может меняться величина маточного кровотока. Более 80% объема крови направлено напрямую в маточно-плацентарный гемодинамический круг, и только 15% крови поступающей к матке остается в миометрии.

С начала процесса гестации и по мере увеличения срока беременности отмечаются значительные морфофункциональные изменения микроваскулярного русла матки (Орлов В.И., 1988). При этом происходит образование большого количества новых, возобновление работы резервных капилляров и меняется характер вазомотий. На ранних сроках беременности превалирует спазм сосудов. К концу гестации преобладает маятникообразное и толчкообразное движение крови в сосудах, а также их дилатация. По мере прогрессирования физиологически протекающей беременности число резервных капилляров начинает резко снижаться. При этом нарастающие гипоксические явления в миометрии за счет органного перераспределения гемодинамики с избирательным обеспечением участка плацентации является единым механизмом преждевременных и срочных родов. Латеральное расположение и функционирование фето-плацентарного комплекса (по отношению к сагиттальной

оси) объясняют такую избирательность (Порошенко А.Б., 1985; Кураев Г.А., Орлов В.И., 1989; Боташева Т.Л. и соавт., 2015).

Редукция кровотока в миометрии, которая в большей степени выражена в субплацентарной зоне миометрия, поддерживает необходимый уровень гемодинамики в фето-плацентарном комплексе. Эти процессы сопровождаются повышением сократительной активности и возбудимости матки (Орлов В.И., 1988). Фетальный кровоток и внутриутробное состояние плода, с одной стороны, и степень растяжения миометрия, гормональная и медиаторная насыщенность, интенсивность его эфферентной импульсации, с другой стороны, определяют контрактильный компонент компенсации маточно-плацентарной гемодинамики.

Проводя анализ вышеизложенных данных, можно заключить, что факт парной организации все с большей уверенностью приобретает свою роль в общей теории функциональных систем П.К. Анохина (1975). Суть концепции гестационных доминант состоит в принципе парности, заложенном в наиболее частой латерализации фето-плацентарного комплекса справа, наличии «пейсмекера» маточных сокращений в области правого трубно-маточного угла и морфо-функциональной асимметрии репродуктивных органов (лучшая иннервация и кровоснабжение правого яичника и правых отделов матки).

А.Б. Порошенко с соавт. (1985) и В.И. Орлов с соавт. (1988) впервые в своих исследованиях рассмотрели вопросы взаимоотношения периферической и центральной асимметрии во время гестации. В процессе физиологического течения беременности в полушарии, которое контрлатерально стороне локализации плаценты, за счет интенсивной импульсации с рецепторного поля плацентарной зоны образуется гестационная доминанта. С помощью метода усредненных потенциалов мозга, вызванных ритмическими световыми вспышками, было доказано существование гестационной межполушарной асимметрии (Порошенко А.Б. и соавт., 1989). По данным этих авторов, возникновение угрожающих явлений в системе «мать-плацента-плод» сопровождается инверсией межполушарной асимметрии (признак торможения однополушарной гестационной доминанты). Результаты исследований В.И. Орлова с соавт. (1988) продемонстрировали, что фактором риска

физиологического развития и функционирования системы «мать-плацента-плод» является левосторонняя локализация плаценты.

Сведения о том, что признаки латерального поведенческого фенотипа коррелируют с латеральностью расположения плаценты в полости матки служат одним из характерных примеров взаимодействия периферической и центральной асимметрий. Например, правосторонняя двигательная асимметрия конечностей прямо пропорционально повышает вероятность расположения плаценты справа (Орлов В.И. и соавт., 1988; Боташева Т.Л. и соавт., 2015). В ходе исследования Т.С. Вдовина с соавт. (1981) получены данные, которые свидетельствуют о том, что у женщин с превалированием в организме левых функций чаще встречалась вторая позиция плода. В.Н. Демидов (1981) приводит факт о расположении грудной клетки плода в основном напротив плаценты. Находят подтверждение и сведения о связи левостороннего расположения плаценты с увеличением количества угрожающих преждевременных родов.

Принимая во внимание имеющиеся научные сведения о морфо-функциональной асимметрии женской репродуктивной системы и организма в целом, а также учитывая ту функцию, которую выполняет плацента, обеспечивая развитие, формирование и рост плода, можно сделать заключение, что латерализация плаценты является функционально значимым признаком. Вторым важным эволюционно-детерминированным и адаптивным свойством женской репродуктивной сферы является ритмическая организация ее функций.

1.5 Хронофизиологические основы адаптивности женской репродуктивной системы. Суточный цикл «сон-бодрствование» и его регуляция

Отдавая должное роли пространственной организации ФСМПП, нельзя не отметить, что ее организация имеет еще и временной аспект. При этом хронобиологический подход основан на том факте, что жизнь имеет временную характеристику и относительно выраженную цикличность. Для нее характерен

определенный набор частот, в котором низкочастотные циклы (репродуктивной функции, «покоя-активности») модулируют относительно высокочастотных ритмов (функционирование сердца и мозга) (Алякринский Б.С., 1985; Романов Ю.А. и соавт., 2002; Allingham K., 1998). Практически у всех живых организмов обнаружены встроенные в генетическую структуру: биологический «год», «месяц», «неделя», «сутки», «час» (Моисеев Н.И., 1981; Ашофф Ю., 1984; Arendt J. et al., 1989, 1997) и проявляются в виде суточного ритма, связанного с вращением Земли, а также других периодических колебаний, соответствующих приливно-отливному, лунному или годовичному циклам (Голиков А.П., 1973; Моисеев Н.И., 1981; Новиков В.С., Деряпа Н.Р., 1992; Агаджанян Н.А. и соавт., 2005; Jakobovits A.A., 1998).

Биоритмологические подходы к изучению репродуктивной системы женского организма в последнее время все чаще используются как отечественными, так и зарубежными авторами (Комаров Ф.И., 1989; Заславская Р.М., 1991; Агаджанян Н.А. и соавт., 2005; Cagnacci A. et al., 1998). Сведения об изменениях фертильности женского организма в течение года имеют определенное прогностическое значение при оценке течения и исходов беременности (Ашофф Ю., 1984; Комаров Ф.И., 1989; Агаджанян Н.А. и соавт., 2005). Имеются сведения о недельной ритмике частоты зачатий (Cagnacci A. et al., 1998). По данным Н. Mihn et al. (1981) процесс гестации имеет в два-три раза меньше осложнений, если ее начало совпадает с периодом повышенной фертильности. При этом биологический цикл беременных имеет тесную связь с циркадианными (суточными) и цирканнуальными (годовыми) ритмами различных функций организма (Арутюнян Ж.С., 1982; Заславская Р.М., 1991; Roti E. et al., 1995; Fletcher K., 1996).

Наличие четкого циркадианного ритма сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления, основных показателей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при физиологическом течении беременности доказала в своей работе Р.М. Заславская (1991). Наличие четкого циркадианного ритма диастолического и систолического артериального давления с акрофазами во второй половине дня обнаружено при физиологическом течении беременности (Полунин И.Н., 1997;

Livi R. et al., 1998). При анализе индивидуальных акрофаз выявлено, что дневной тип суточного ритма ЧСС наблюдается у 87,5%, а ночной - у 12,5% беременных (Заславская Р.М., 1991; Ruschitzka F. et al., 1996).

Матка представляет собой центральный орган воспроизводства человека, у которого хорошо изученным является 24-часовой ритм электрической, сократительной и эндокринной активности (Lindstrum J. et al., 2003). Классическим примером такого циркадного ритма является 24-часовой ритм спонтанных родов у женщин с пиком частоты в ночное время, который совпадает с пиком ночной секреции мелатонина (Arendt J., 1997, Боташева Т.Л. и соавт., 2013). В противоположность мелатонину секреция окситоцина, хорошо известного регулятора сократительной активности матки в последнем триместре беременности, не подвержена подобным суточным колебаниям у человека, тогда как уровень окситоцина в плазме крови приматов изменяется в течение суток (параллельно миометриальной чувствительности к окситоцину). Суточным колебаниям во время беременности подвержены также плазменные уровни прогестерона, кортизола и эстрадиола с максимальной концентрацией в ночное время (Ducsay C.A. et al., 1992). В результате проведенных исследований выявлена циркадианная ритмичность в секреции прогестерона и пролактина на ранних сроках беременности, которая исчезает в третьем триместре (Perkins N.R., Threlfall W.R., 1993). Показано, что околосуточная ритмичность секреции кортизола и эстриола сохраняется в течение всей беременности (McGregor J.A. et al., 1999). Циркадный ритм характерен и для плацентарного кровообращения (Harbert G.M. et al., 1976). На макаках-резус (Ducsay C.A., Yellon S.M., 1992) и крысах (Bosc M.J., 1987) хорошо изучено изменение сократительной активности матки в соответствии со сменой дня и ночи. Данные литературы свидетельствуют о том, что в ЦНС находятся «ритмоводители», которые отвечают за циркадианные колебания. В настоящий момент супрахиазматическое ядро (СХЯ) вентрального отдела гипоталамуса и эпифиз считаются двумя основными зонами локализации осцилляторов (Borbely A., 1984, 2005; Van Y., 1997). Эпифиз является вторым обязательным «участником» необходимым для реализации

фотопериодического воздействия. Многие ученые рассматривают эпифиз как второй центральный пейсмейкер (Redfern P.H. et al., 1985; Laakso M.L. et al., 1996).

Ведущим датчиком времени для животных с сезонной формой размножения является свет. В жизни человека фотопериодизм не имеет столь большого значения. При этом предполагают, что светочувствительные пигменты, обуславливающие чувствительность человека к свету, непосредственно участвуют в процессах эндогенного суточного ритма (Davis F., 1997; Reiter R.J., 2002). Роль световоспринимающего аппарата сетчатки глаза заключается в передаче информации в супрахиазматические ядра гипоталамуса, а затем прямо в эпифиз.

Большое значение в регуляции биоритмов имеет обмен мелатонина и серотонина (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989; Grosse J. et al., 1996; Viswanathan N., Davis F.S., 1997). Самое высокое содержание рецепторов мелатонина обнаружено именно в ядрах гипоталамуса. Проведенные исследования мелатонина с использованием меченого углерода продемонстрировали, что наибольшая часть его сначала попадает в сосудистое русло, проникая затем в ткань головного мозга, и оказывает значимое моделирующее и корректирующее влияние на гипоталамические центры и деятельность эндокринной системы. D. Slowinska-Klenska, A. Lewinski (1993) считают мелатонин внутренним ритмодателем жизненного цикла. Мелатонин играет важную роль среди гормонов, вырабатываемых клетками APUD системы. Он имеет целый спектр уникальных адаптативных возможностей и жизненно значимых эффектов. При нарушении секреции мелатонина запускается механизм, который на начальных этапах приводит к появлению десинхроноза, ведущий за собой формирование органической патологии. Выраженная суточная цикличность с наличием пиков в ночное время является особенностью секреции мелатонина эпифизом (Dawson D., Heuvel C.J., 1998). Мелатонин выполняет важную регулирующую функцию в контроле цикла «сон-бодрствование», суточных изменений температуры тела и двигательной активности. Этот пептид запускает процесс засыпания. Повышение его содержания в крови при наступлении темного

времени суток сопровождается ощущением усталости и легкой сонливости. Продолжающееся нарастание концентрации содержания мелатонина в эпифизе и крови обуславливает физиологическую глубину сна. Этот гормон подавляет психическую деятельность и биоэлектрическую активность мозга, что характерно для режима сна и восстановления адаптивных процессов в организме (Пигарев И.Н., 2005, 2011; Посохов С.И., 2008; Бурчаков Д.И., 2015).

Во время беременности мелатонин из материнского кровотока поступает к плоду через трансплацентарный барьер (Евсюкова Н.И., 2008; Руцкова Е.М., 2010). Уровень этого гормона во время беременности подвержен двухфазным изменениям: повышению в течение первых 20 недель беременности, понижению во втором триместре и повторному повышению на сроке 36-42 недели беременности (Полуэктов М.Г., 2013). При физиологической беременности непосредственно перед родами отмечается резкое снижение уровня мелатонина (Анисимов В.Н., Виноградова И.А., 2008).

Несмотря на вышеуказанное, данные о значении мелатонина в суточном цикле «сон-бодрствование» у беременных женщин крайне ограничены и противоречивы.

1.6 Особенности механизмов нейрофизиологической регуляции цикла «сон-бодрствование» при беременности

Нарушения сна представляют важную медицинскую и социальную проблему, являясь фактором, который влияет на качество жизни человека (Гудзь Е.Б. и соавт., 2012; Боташева Т.Л. и соавт., 2013). Расстройства сна снижают его основную функцию как процесса, направленного на восстановление организма и его максимально возможную адаптацию к изменениям условий внутренней и

внешней среды. Циркадный биоритм является механизмом, отвечающим за инициацию сна и его поддержание (Вейн А.М. и соавт., 2000, 2001; Вербицкий Е.В., 2012; Ковальзон В.М., 2013; Lavie P., Berger I., 1992), определяя момент, начала этого процесса. У человеческой особи существуют два биоритма, регулирующие процесс сна. Основным является цикл «сон-бодрствование» и второй – циркадный (Антипов О.И., 2012; Пигарев И.Н., 2013; Драпкина О.М. 2015). Цикличность сна является наиболее важной его характеристикой. Она заключается в чередовании фазы парадоксального сна (ФБС) и медленного (ФМС) (Сысоева Е. Ю., 2012; Юматов Е.А., 2015). В норме человеческий сон может состоять из четырех-пяти таких циклов. С момента засыпания цикл всегда начинается фазой медленного сна и заканчивается фазой парадоксального сна. Длительность каждого цикла составляет от 70 до 90 минут. Смена состояния сна и бодрствования составляет основу циркадианного ритма, а смена фаз медленного и парадоксального сна является ультрадианным ритмом. Это чередование определено генетически.

Во всем мире принята классификация сна по Рехтшаффену и Калесу (1968). Согласно этой классификации ФМС заключается в последовательной смене 1-2-3-4 стадий медленного сна. Каждая стадия характеризуется своими, присущими только ей, особенностями (Вейн А.М., Хехт К., 1989; Ковальзон В.М., 2013; Якупов Э.З., 2014; Davis C., Mirck D. K., Stevens R. G., 2001). Инсомнии относятся к числу самых неблагоприятных нарушений сна. Этот вид расстройств связан с патологическими изменениями в поддержании либо инициации сна. В руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (DSM–IV) принятой в США термин инсомния обозначает дефицит качества и количества сна, который необходим для нормальной жизнедеятельности в светлое время суток. В МКБ–10, используемой в России, в раздел «инсомния, гиперсомния и нарушения ритма сна» совокупно включены «первично психогенное состояние с эмоционально обусловленными нарушениями длительности, качества или ритма сна».

Особый интерес в рамках собственных исследований представляют данные литературы об особенностях сна у женщин во время беременности. Расстройства сна, часто встречающиеся у женщин в период гестации, в настоящее время относят к одним из важных факторов, способных определить исход всей беременности. Именно поэтому, исследование особенностей сна во время беременности становится все более актуальным. По данным исследований, основанных на опросе беременных женщин, начиная с первого триместра, значительно увеличивается общая продолжительность сна. Многие беременные отмечают ухудшение качества сна: возрастание дневной сонливости и количества ночных пробуждений, затруднение засыпания (Стрыгин К.Н., 2012; Якупов Э.З., 2014; Путилов А.А., 2015; Lee K.A. et al., 2000, 2006; Hedmann C., Pohjasvaara T., Tolonen U., Suhonen-Malm A.S., Mylly V.V., 2002). На основании анкетирования установлено, что во втором триместре происходит снижение общей продолжительности сна (Руцкова Е.М., 2010). По мере увеличения срока беременности женщины жалуются на беспокойный и фрагментированный сон: увеличивается количество пробуждений от окружающего шума, что характерно для снижения глубины сна (Signal, T.L. et al., 2007). Около 72% женщин во время беременности страдают от средней или высокой степени сонливости (усталости), которая не связана со сроком гестации, наличием и интенсивностью труда (Lee K.A. et al., 2006).

Результаты полисомнографических исследований сна у беременных женщин часто носят противоречивый характер. В большинстве исследований представлена информация о сравнительной характеристике сна на разных этапах гестации без сравнения с группой небеременных женщин. Анализируя результаты таких работ, необходимо обратить внимание на понижение состояния бодрствования у беременных в первом триместре по сравнению с периодом перед родами (Brunner D.P., Munch M., Biedermann K., Huch R., Huch A., Borbely A.A., 1994). Характеристика других важных показателей процесса сна, таких как быстрый и медленно-волновой сон (стадии три и четыре медленного сна), у разных авторов сильно варьирует.

Полисомнографическое изучение сна в домашних условиях на протяжении двух ночей подряд до зачатия и затем в каждом триместре установило, что общее время ночного сна повышается на 11-12-й неделе гестации. Однако эффективность сна и доля медленно-волнового сна снижались значительно по сравнению с периодом до беременности (Lee K.A., Zaffke M.E., Mcenany G., 2000). При сопоставлении характеристик сна у небеременных и женщин во время третьего триместра гестации в одной возрастной группе ученые отмечали повышение фрагментарности сна, понижение продолжительности быстрого сна и появление дефицита медленно-волнового компонента (Lee K.A., 1998). Специфичные изменения в количестве медленно-волнового компонента регистрировались как в самом начале беременности, так и перед родами. При этом в темное время дня отмечалось увеличение общей длительности медленной фазы сна, а к концу гестации в светлое время суток процент этой фазы, наоборот, снижался. Быстрый сон во время гестации претерпевал бифазное изменение. Общее время быстрого сна в темное время суток в начале беременности увеличивалось, а затем во втором и третьем триместрах уменьшалось в светлое время дня. Необходимо отметить, что количество быстрого и медленного сна за сутки было одинаковым по сравнению с группами контроля в разные дни исследований. В том случае, когда проводилось описание суточного количества и структуры сна у крыс в течение всего периода беременности отсутствовало сравнение характеристик сна беременных и небеременных животных. В другой работе (Nishina H., Yjnda K., Okai T., Kozuma S., Inoue S., Taketani Y., 1996) сравнивались показатели со 2-го по 22-й день беременности с показателями первого дня. При этом авторы выявили перед родами уменьшение продолжительности быстрого сна, и усиление фрагментации медленно-волнового компонента сна на ранних и поздних стадиях беременности по сравнению с её первым днём.

В качестве изучаемых характеристик структуры сна у беременных в вышеописанных исследованиях использовались длительность и количество эпизодов медленного и быстрого сна. При этом было показано (Nishina H., Yjnda

К., Okai T., Kozuma S., Inoue S., Taketani Y., 1996), что во время 6-9-го и 14-18-го дней гестации общее количество медленно-волнового сна за сутки увеличивается в целом в сравнении с первыми днями беременности, хотя их средняя длительность в эти дни уменьшалась. Что касается быстро-волновой фазы, было отмечено уменьшение его количества за сутки в течение 4 дней до наступления родов. Снижение числа эпизодов быстрого сна без изменения продолжительности по сравнению с первыми днями гестации может объяснить этот факт. В результатах исследований М. Kimura с соавт. (1996) регистрировалось повышение числа эпизодов быстро-волнового сна за темный период суток в первые два дня гестации по сравнению с аналогичными данными у небеременных животных. Подробный анализ всей структуры сна (точное определение длительности эпизодов сна) продемонстрировал большее число эпизодов медленно-волнового сна у крыс в течение первых семи дней гестации по сравнению с небеременными животными (Руцкова Е.М., 2010). На протяжении светлого периода первой недели гестации и в темный период первого, третьего и четвертого дня увеличивалось количество эпизодов бодрствования. Приведенные данные свидетельствуют о том, что у крыс медленно-волновой сон в первые семь дней гестации имеет существенную фрагментацию в сравнении с фоновыми характеристиками: общая длительность медленного сна не изменяется, а число его эпизодов увеличивается.

Важно отметить, что изменение соотношения времени сна и бодрствования за сутки в течение беременности (Kimura M. et al., 2002), которое проявляется изменением процентного отношения сна за светлый и темный период суток, также является доказательством ослабления модулирующего действия циркадианного фактора. Экспериментально было установлено, что у крыс на ранних стадиях беременности имеется увеличение общей продолжительности медленно-волнового и быстрого сна за темный период. Эти данные согласуются с повышением сонливости в светлое время суток у женщин в первом триместре беременности, установленное во время анкетирования (Santiago J.R., Nollado M.S., Kinzler W., Santiago T.V., 2001). В первом триместре общее количество сна у женщин было чаще повышено относительно фоновых показателей (Lee K.A.,

Zaffke M.E., Mscenany G., 2000). Уменьшение продолжительности сна, регистрируемое на протяжении второго триместра, возвращает значение параметра к контрольному уровню (Hedmann C., Pohjasvaara T., Tolonen U., Suhonen-Malm A.S., Mylly V.V., 2002). Сходная картина наблюдалась и у беременных крыс (Kimura M., Zhang S-Q., Inoue S., 1996). Общим для крыс и людей также являлось снижение уровня быстрого сна в конце беременности (Branchey M., Branchey L., 1970; Lee K.A., 1998; Kimura M. et al., 2002) и уменьшение глубины сна, начиная с ранних сроков гестации (Руцкова Е.М., 2010; Mills P., von Kane I.R., Norman D., Natarajan L., Ziegler M.G., Dimsdale J.E., 2007). В частности, исследованиями доказано, что с момента возникновения беременности и до родов у женщин снижалась доля (интенсивность) стадий 3 и 4 сна (Lee K.A., Zaffke M.E., Mscenany G., 2000).

Согласно общепринятой в сомнологии модели (Borbely A.A., Achermann P., 2005) два процесса (циркадианный и гомеостатический) осуществляют регуляцию сна. Полагают, что названные процессы работают независимо друг от друга, имея при этом точки соприкосновения (например, общие мозговые структуры). Наличие внутренних биологических часов, определяющих суточный периодизм всех физиологических, молекулярных и поведенческих процессов организма, включая цикл «сон-бодрствование», лежит в основе циркадианной составляющей (Rosenwasser A.M., Turek F.W., 2005). Поддержание сна на необходимом уровне за счет контроля его продолжительности и глубины обеспечивает его гомеостаз (Borbely A.A., Achermann P., 2005). В основе структуры сна на протяжении суток лежат сложные, неаддитивные взаимодействия циркадианного и гомеостатического процессов.

Сдвиги гормонального профиля в период беременности во многом определяют особенности сна. Известно, что работа эндокринной системы непосредственно связана с процессами сна. При этом работа внутренних биологических часов и периодическая смена состояний бодрствования и сна оказывают влияние на уровень циркулирующих в организме гормонов. Относительное воздействие этих факторов на каждый гормон индивидуально.

Тем не менее, большое количество гормонов принимает участие в регуляции цикла «сон-бодрствование». Индивидуальные характеристики гормонального фона оказывают влияние на межполовые различия в структуре и количестве сна (Dzaja A. et al., 2005).

Повышение доли медленно-волнового сна в темное время суток у беременных женщин связано с повышением уровня пролактина и лютеинизирующего гормона. В частности известно, что релизинг-фактор лютеинизирующего гормона стимулирует погружение крыс в сон (Redline S., 2004), а периферическое введение пролактина вызывает появление быстрого сна у кроликов (Obal Jr.F. et al., 2003). Таким же образом высокие значения периферического пролактина могут оказывать влияние на продолжительность быстрого сна и в самом начале гестации. Так, изменения гормонального фона при ложной беременности во многом напоминают таковые при ранних сроках гестации. У крыс при ложной беременности повышается доля ночного быстрого и медленно-волнового сна, что, возможно, происходит под влиянием увеличения уровня пролактина.

В свою очередь эстрогены уменьшают количество медленного и быстрого сна у крыс, подвергшихся овариэктомии (Руцкова Е.М., 2010), а у женщин – снижают продолжительность быстрого сна (Thomson J., Oswald I., 1977). Возможно, что концентрация эстрогенов у крыс также определяет уменьшение доли быстрого сна за четыре дня до родов (Kimura M. et al., 2002).

У крыс продолжительность медленного и быстрого сна, повышенная при овариэктомии (Руцкова Е.М., 2010), снижается после введения прогестерона. У кошек при этом центральные инъекции прогестерона провоцируют засыпание (Heuser G., Ling G.M., Kluver M., 1967). Прогестерон увеличивает долю быстрого сна у кроликов (Obal Jr.F. et al., 2003). Высокие концентрации прогестерона обладают гипногенным действием на человека. С этим может быть связано повышение сонливости у женщин на ранних сроках беременности (Meerlo P., Koehl M., van der Borght K., Turek F.W., 2002).

Хорионический гонадотропин может быть рассмотрен в качестве потенциального агента, инициирующего сон беременной на ранних сроках гестации (Obal Jr.F. et al., 2003). Бета-эндорфин, который выделяется во время родов, угнетает быстрый сон у кошек и, возможно, является веществом, тормозящим в это время возникновение быстрого сна (King C., Masserano J.M., Codd E., Byrne W.L., 1981). Результаты исследований последних десятилетий увеличивают объём информации относительно взаимовлияний системы регуляции цикла «сон-бодрствование» и нейроэндокринной системы. Все это повышает актуальность изучения их взаимодействия во время процесса гестации, когда организм матери подвергается значительным морфо-функциональным перестройкам.

Данные о нарушениях сна у беременных женщин в обзорах литературы в сфере сомнологии начали появляться только в последние годы. Наиболее часто беременные женщины страдают от неудовлетворительного качества сна, которое сильно снижается в течение беременности (Lee K.A., Zaffke M.E., Mcenany G., 2000; Signal T.L., Gander P.H., Sangalli M.R., Travier N., Firestone R.T., Tuohy J.F., 2007). Использование объективного метода регистрации сна позволяет утверждать, что в процессе гестации происходит нарушение целостности сна. Об этом свидетельствуют изменения таких показателей, как количество пробуждений во время сна, общее время бодрствования в ночной период и латентность засыпания (Brunner D.P., Munch M., Biedermann K., Huch R., Huch A., Borbely A., 1994; Lee K.A., Zaffke M.E., Mcenany G., 2000; Beebe K.R., Lee K.A., 2007). Продолжительность сна, как было отмечено выше, изменяется от триместра к триместру, снижаясь к родам (Lee K.A., Zaffke M.E., Mcenany G., 2000; Hedmann C., Pohjasvaara T., Tolonen U., Suhonen-Malm A.S., Mylly V.V., 2002; Signal T.L., Gander P.H., Sangalli M.R., Travier N., Firestone R.T., Tuohy J.F., 2007). Примерно у 26% беременных женщин в третьем триместре появляется синдром «беспокойных ног», патологическое состояние, препятствующее нормальному засыпанию (Manconi M., Govoni V., De Vito A., Economou N.T., Cesnik E., Mollica G., Granieri E., 2004). Расстройства дыхания во время сна, включая снижение уровня

вентиляции или аномалию дыхательного паттерна, отмечаются во время гестации на 20-25% чаще, по сравнению с небеременными женщинами (Pien G.W., Fife D., Pack A.L., Nkwuo J.E., Schwab R.J., 2005). Синдром «беспокойных ног» и нарушения дыхания во сне отрицательно влияют на его качество, целостность и продолжительность.

Нарушения сна, часто встречающиеся во время процесса гестации, раньше оценивались как незначительные, однако в последние годы ряд авторов относит их к важным факторам риска в возникновении многих видов акушерской патологии (Okun M.L., Roberts J.M., Marsland A.L., Hall M., 2009). Существуют малочисленные результаты исследований описывающих последствия характерных для гестации расстройств сна, различающихся по тяжести, времени и частоте их возникновения (Edwards N., Blyton C.M., Kesby G.J., Wilcox I., Sullivan C.E., 2000; Lee K.A., Gay C.L., 2004; Beebe K.R., Lee K.A., 2007). Так, сон женщин с преэклампсией характеризуется пониженным качеством в сравнении с женщинами, имеющими физиологически протекающую беременность (Edwards N., Blyton C.M., Kesby G.J., Wilcox I., Sullivan C.E., 2000). Длительность сна в третьем триместре гестации и накануне родов имеет обратную корреляцию с процентом кесаревых сечений и общей продолжительностью родового акта (Lee K.A., Gay C.L., 2004). Наличие храпа и других нарушений дыхания во время сна, у женщин во время беременности связывают с повышением риска развития гипертензии, преэклампсии и замедления темпов роста плода (Franklin K.A., Holmgren P.A., Jonsson F., Poromaa N., Stenlund H., Svanborg E., 2000; Hci B., Martin S.E., Dundas K.C., Liston W.A., Calder A.A., Douglas N.J., 2005).

Данные о том, что кора головного мозга во время сна обеспечивает обработку сигналов от внутренних органов, непосредственно относятся к процессу гестации. Беременность является особым состоянием, при котором физиологическое состояние внутренних сред женского организма претерпевает многочисленные изменения с целью поддержания жизнеспособности и нормального развития плода (Аршавский И.А., 1982; Dean L.S., D'Angela R., 2002; Granger J.P., 2002). Процессы трансформации начинаются уже с самых ранних

этапов гестации и постепенно прогрессируют. Согласно выше изложенной теории И.Н. Пигарева (Пигарев И.Н., 2005; Pigarev I.N. et al., 2008) на протяжении сна в паттерне ЭЭГ отражен ритмический характер афферентации, которая поступает в этот момент от висцеральных органов в кору мозга. Радикальная перестройка висцеральных систем материнского организма во время беременности может отражаться в изменениях этого паттерна. Очевидно, что нарушение сна должно препятствовать нормальной реализации функций коры головного мозга, осуществляющей анализ и моделирование работы внутренних сред организма.

Процесс гестации тесно связан с некоторыми нарушениями сна - это синдром обструктивных апноэ сна (СОАС) и расстройства дыхания в течение сна (Вейн А.М. и соавт., 2002). Синдром обструктивных апноэ сна – это патология, характеризующаяся повторными моментами обструкции верхних дыхательных путей на протяжении времени сна, которые обычно ассоциированы со снижением сатурации (Вейн А.М. и соавт., 2002). В классификации апноэ (гипопноэ) выделяют 3 типа: центральный, обструктивный и смешанный. Для центрального типа апноэ характерен недостаток центральных дыхательных стимулов и прекращение дыхательных движений. Обструктивный тип характеризуется закрытием верхних дыхательных путей во время вдоха. Смешанное апноэ рассматривается как сочетание обструктивного и центрального типов. Наиболее распространенной и клинически значимой формой апноэ является обструктивная. К часто встречающимся симптомам у пациентов с СОАС можно отнести следующие: частые пробуждения во время сна, храп во сне, головные боли по утрам, дневная сонливость, вегетативные нарушения (ночной энурез, сухость во рту, брадикардия, потливость), эмоционально-личностные и интеллектуальные нарушения.

К появлению грубых нарушений структуры ночного сна приводят множественные обструктивные апноэ. Это расстройство характеризуется развитием хронической депривации глубоких стадий, что влечет за собой нарушение секреции гормонов, ассоциированных с фазами сна. Наличие частых обструктивных апноэ приводит к возникновению симпатической

гиперстимуляции, вызывающей высвобождение катехоламинов, а также снижение секреции тестостерона. Хроническая депривация глубоких стадий сна и влияние фактора гипоксии на структуры головного мозга приводят, по-видимому, к появлению интеллектуальных и эмоционально-личностных нарушений, часто встречающихся при беременности (Вербицкий Е.В., 2006, 2008, 2013).

Вышеописанные многочисленные расстройства приводят к тому, что формируется, либо прогрессирует уже имеющаяся хроническая патология, в первую очередь: сердечно-сосудистая и цереброваскулярная. Профилактика и прогноз СОАС особенно важны при беременности, поскольку этот синдром имеет неблагоприятные последствия не только для материнского организма, но и для организма плода.

Согласно современным представлениям основными характеристиками, отражающими тяжесть синдрома обструктивных апноэ сна являются индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) и индекс апноэ (ИА) - число эпизодов гипопноэ или апноэ за один час сна. Патологическим в настоящее время принято считать индекс апноэ равный или больше 5 или индекс апноэ-гипопноэ – 10 и более. По мнению ряда исследователей именно при превышении указанных значений происходит формирование синдрома обструктивных апноэ сна (Мадаева И.М., 2010; Kryger M.H. et al., 2005, 2011). По данным полученным при проведении полисомнографии у беременных минимальное физиологическое значение сатурации равно 92% (Chapillon P., Pat in V., Roy V., Vincent A., 2002). По результатам проведенных исследований Witmans M. et al. (2003) индекс апноэ/гипопноэ равен 1,5-2 события за час. S. Uliel et al. (2005) провел определение общего времени сна ($6,4 \pm 1,3$ часа) и нормативов его эффективности ($90,7 \pm 6,4$ %) (Мадаева И.М., 2010; Корабельникова Е.А., 2014).

Резюмируя все выше изложенное, необходимо отметить, что изучение особенностей сомнологического статуса у женщин с различными вариантами метаболизма с учетом индивидуальных отличий ФСМПП имеет большое значение для формирования новых подходов к прогнозированию и профилактике акушерских осложнений.

Глава II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

2.1 Результаты собственных исследований

2.2.1 Клиническая характеристика обследованных женщин

Для проведения запланированных в диссертационной работе исследований было обследовано 2893 женщины со спонтанно наступившей одноплодной беременностью в возрасте от 18 до 28 лет, наблюдение которых лонгитюдно проводилось в рамках динамической программы «Акушерский мониторинг», а также в условиях амбулаторного наблюдения и стационарного лечения в клиниках ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, за период 2010-2015 гг. В результате многоступенчатой рандомизации из них были сформированы 2 группы (основная и контрольная) общей численностью 860 беременных.

Сформированные группы обследованных женщин были количественно сопоставимы. Проведенные исследования классифицировались как корпоративные. В них были предусмотрены как проспективные, так и ретроспективные формы исследования.

Возраст беременных в клинических группах колебался в диапазоне от 18 до 28 лет. Распределение по возрасту представлено в таблице 4.

Оценка возрастного состава беременных презентуемой выборки определила значимое преобладание женщин (60,6%) в возрасте 23-27 лет. Этот факт может быть объясним тем, что возраст материнства сместился за счет социально-экономической ситуации (в последние четверть века произошла смена мотивации и приоритетов). Внутригрупповая оценка установила аналогичное возрастное перераспределение. В обеих группах значимо преобладающим средним возрастом

явился возраст 23-27 лет: в I группе на 22,6%, а во II группе на 19,6%. Таким образом, основные группы обследования были сопоставимы по возрасту.

Таблица 4 - Возрастной состав беременных обследованных групп

Возраст, лет	I группа (основная - МН) n-468		II группа (контрольная – НМ) n-392		Всего n-860	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
18-22	181±2,1**	38,7	158±1,4 **	40,2	339±1,7**	39,4
23-27	287±1,7**	61,3	234±2,2**	59,8	521±1,8**	60,6

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 абс., n – абсолютное число обследованных

4 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) отличий между группами

5 ** - статистическая значимость ($p > 0,05$) отличий внутри групп

Поскольку по данным литературы у контингента женщин с нарушенным метаболизмом не редко имеет место нарушение менструальной функции, проведен анализ менструальной функции у беременных исследуемой выборки,

Оценка менструальной функции проводилась по возрасту наступления менархе, времени установления регулярного цикла, длительности менструации и объему кровопотери.

Средний возраст менархе у женщин обследуемых групп существенно не отличался и составлял: I группа – $11,9 \pm 1,5$ и II группа - $12,3 \pm 1,3$ лет, соответственно. Во всех обследуемых группах, независимо от метаболизма, возраст начала менархе в основном составил 11-14 лет. Также у беременных, включенных в исследование, наиболее часто встречалось более позднее наступление менархе (15 лет и старше) нежели раннее начало (до 11 лет): у женщин с нарушенным метаболизмом на 16,1% и беременных с нормальным метаболизмом на 18,0% (Таблица 5).

Анамнестические данные свидетельствуют, что у большинства обследуемых женщин (66,1%) вне зависимости от особенностей метаболизма

длительность менструального цикла составила 27-30 дней: в основной группе – $29 \pm 1,2$ и в группе контроля – $28 \pm 1,1$ дней.

Таблица 5 - Время наступления менархе у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом

Возраст, лет	I группа (основная - МН) n-468		II группа (контрольная – НМ) n-392		Всего n-860	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
до 11 лет	3**♦	0,6	3**♦	0,7	6**♦	0,7
11-14 лет	387**○	82,7	316**○	80,6	703**○	81,7
15 лет и старше	78♦○	16,7	73♦○	18,7	151♦○	17,6

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 абс., n – абсолютное число обследованных

4 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) отличий изучаемых параметров между группами

5 ** - статистическая значимость ($p > 0,05$) отличий изучаемых параметров внутри группы между периодом до 11 лет и 11-14 лет

6 ♦ - статистическая значимость ($p > 0,05$) отличий изучаемых параметров внутри группы между периодом до 11 лет и 15 лет

6 ○ - статистическая значимость ($p > 0,05$) отличий изучаемых параметров внутри группы между периодом 11-14 лет и 15 лет и старше

Нарушение менструального цикла, в виде задержек менструаций более 35 дней, зарегистрировано у 7,0% обследуемых ($41 \pm 2,4$ день в I группе и $37 \pm 1,8$ у пациенток II группы) (Таблица 6).

При изучении продолжительности менструации у женщин обследуемой выборки зарегистрировано, что у большинства (74,0%) этот период составлял 3-5 дней, (для беременных основной группы $4,7 \pm 1,4$, а группы контроля – $4,1 \pm 2,1$ дня). Более редко встречались нарушения менструального цикла по типу олигоменореи по сравнению с полименореей (Таблица 7).

Таблица 6 - Длительность менструального цикла у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом

Количество дней	I группа (основная - МН) n-468		II группа (контрольная - НМ) n-392		Всего n-860	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
21-23	8	1,8	7	1,7	15	1,7
24-26	54	11,5	42	10,8	96	11,2
27-30	302	64,6	266	67,8	568	66,1
31-35	70	15,0	51	13,1	121	14,0
>35	34	7,1	26	6,6	60	7,0

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 абс., n – абсолютное число обследованных

4 * - статистическая значимость ($p>0,05$) отличий между группами

Таблица 7 - Продолжительность менструации у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом

Количество дней	I группа (основная - МН) n-468		II группа (контрольная - НМ) n-392		Всего, n-860	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
Менее 3	11	2,3	8	1,9	19	2,2
3-5	334	71,3	302	77,1	636	74,0
Более 5	123	26,4	82	21,0	205	23,8

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 абс., n – абсолютное число обследованных

4 * - статистическая значимость ($p>0,05$) отличий между группами

Таким образом, сравнительный анализ не установил статистически значимых отличий ($p>0,05$) в становлении и характере менструальной функции у женщин обследуемых групп. Также было установлено, что у подавляющего

большинства обследованных до наступления беременности не отмечалось нарушений менструального цикла.

Исследуемая выборка представлена первобеременными женщинами, наступление беременности у которых было спонтанное, без использования методов индукции овуляции и применения программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Поскольку в исследуемых группах структура и частота перенесенных детских инфекций практически одинакова, то заболеваемость в детском возрасте не учитывалась.

Анализ структуры гинекологической заболеваемости показал, что первое место в обследуемых группах занимают хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) - 73,4%. На втором месте невоспалительные заболевания (доброкачественные образования матки и придатков – 10,1%, доля эндометриoidных гетеротопий – 0,7%). Врожденные пороки развития наружных половых органов и органов малого таза у беременных в выборке отсутствуют (0%), поскольку являлись одним из критериев исключения. Интраэпителиальные неоплазии шейки матки встречаются в 7,1% наблюдений. Нарушения менструального цикла составляли не более 8,0%, синдром поликистозных яичников – 0,3%. Эти данные согласуются с общероссийской структурой гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста. Где также на первом месте ВЗОМТ (60-65%), на втором - невоспалительные заболевания (21%), третье место принадлежит доброкачественным опухолям (17%) и на четвертом месте - НМЦ (7%) (Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л., 2011).

Структура гинекологических заболеваний у беременных презентуемой выборки в зависимости от наличия или отсутствия нарушений метаболизма представлена в таблице 8.

При сравнении гинекологической заболеваемости у женщин групп сравнения статистически значимых различий между ними выявлено не было.

Перенесенная соматическая заболеваемость представлена в таблице 9. Сравнительный анализ структуры экстрагенитальных заболеваний в общей выборке установил преобладание заболеваний желудочно-кишечного тракта (65,0%), затем следуют болезни мочепускающей системы - 27,9% и системы крови - 25,2%. Эта особенность распределения соматической заболеваемости сохранялась и при внутригрупповой оценке.

Таблица 8 - Перенесенные гинекологические заболевания у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом

Заболевания	I группа (основная - МН) n-468		II группа (контрольная – НМ) n-392		Всего n-860	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
Нарушения менструального цикла	41	8,7	28	7,1	69	8,0
ВЗОМТ	359	76,7	272	69,5	631	73,4
Доброкачественные опухоли матки и придатков	49	10,5	38	9,7	87	10,1
Наружный генитальный эндометриоз	3	0,6	3	0,7	6	0,7
Интраэпителиальная неоплазия шейки матки	28	6,0	22	5,7	50	5,8
Врожденные пороки развития наружных половых органов и органов малого таза	0	0	0	0	0	0
Синдром поликистозных яичников	2	0,4	1	0,3	3	0,3

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

4 абс., n – абсолютное число обследованных

5 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) отличий между группами

Заболевания желудочно-кишечного тракта были представлены в основном гастритом и гастродуоденитом, а в одном случае болезнью Крона. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы превалировала хроническая венозная недостаточность, в 4-х случаях - недостаточность митрального клапана без регургитации и с регургитацией 1 степени. Для заболеваний мочеиспускательной системы характерны хронические циститы и пиелонефриты.

Таблица 9 - Перенесенные соматические заболевания у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом

Заболевания	I группа (основная - МН) n-468		II группа (контрольная – НМ) n-392		Всего n-860	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
ЦНС	1	0,3	0	0	1	0,1
Сердечно-сосудистой системы	41	8,7	27	6,9	68	8,2
Органов дыхания	44	9,5	34	8,8	78	9,1
Желудочно-кишечного тракта	314	67,1	245	62,4	559	65,0
Желчевыводящих путей	72	15,4	55	14,1	127	14,8
Мочеиспускательной системы	134	28,7	106	27,1	240	27,9
Системы крови	125	26,8	92	23,5	217	25,2

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 ЦНС – центральная нервная система

4 абс., n – абсолютное число обследованных

5 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) отличий между группами

Таким образом, выделенные группы беременных, распределение которых проводилось в зависимости от особенностей метаболизма, были сопоставимы по возрасту, соматическому и гинекологическому статусу и в них не было выявлено статистически значимых различий.

**Глава III. ДОМИНАНТНО-АСИММЕТРИЧНЫЙ ПРИНЦИП
ОРГАНИЗАЦИИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ.
ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ОБМЕНА У БЕРЕМЕННЫХ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛАТЕРАЛЬНОЙ КОНСТИТУЦИИ**

**3.1 Особенности морфофункциональных асимметрий женского организма и
репродуктивного аппарата во время беременности**

Клинические и экспериментальные исследования последних десятилетий убедительно показывают, что процессы женской репродукции связаны с доминантными (Аршавский И.А., 1957) и, в тоже время, асимметрично организованными функциональными системами (Орлов В.И., Порошенко А.Б., 1984-1987; Черноситов А.В., Боташева Т.Л., Кузьмин А.В., Логачев В.В., Орлов А.В., 1989-1999). В норме у женщин репродуктивного возраста ежемесячно формируется фолликулярно-овуляторная функциональная система (ФОФС), представленная одним доминантным яичником (Черноситов А.В., 2000).

При огромной функциональной нагрузке на женский репродуктивный аппарат (за 40-45 лет активного функционирования яичников происходит приблизительно 480-540 овуляций) распределение ее на парные женские яичники не одинаково. Доказано, что наибольшее число овуляций приходится на правый яичник. Примерно 70-80 овуляций приходится на период полового созревания и период предшествующий первой беременности. Функционирование овуляторной системы обеспечивает сонаправленное доминантному яичнику (в котором созревает доминантный фолликул) одностороннее усиление митотических процессов в эндометрии. На уровне центра эти процессы представлены функциональным доминированием височно-теменных зон коры

контрлатерального по отношению к яичнику полушария мозга (Орлов В.И., Черноситов А.В., Кузьмин А.В., 1998). Ежемесячный, циклически повторяющийся, латерализованный процесс созревания яйцеклетки в доминантном (преимущественно правом) яичнике опосредует формирование доминантного афферентно-эфферентного рефлекторного контура, который является правоориентированным в 61% случаев у подавляющего большинства женщин репродуктивного возраста. В рамках правоориентированного рефлекторного контура в последующем разворачивается и большинство функциональных процессов, определяющих жизнедеятельность системы «мать-плацента-плод».

А.В. Черноситовым (2000) было установлено, что в течение регулярного менструального цикла в ответ на рост и созревание в одном из яичников фолликула в височных отделах контрлатерального полушария формируется доминантный очаг. Если беременность не возникает, он исчезает. Согласно значениям коэффициентов корреляции информативным оказался третий основной вектор усредненных вызванных потенциалов (УВП) височных отведений с латентностью положительного пика 120 мс, сопоставимый с компонентом Р-2 нативного вызванного ответа. Его амплитуда была значимо ниже в полушарии, контрлатеральном стороне преовуляторного фолликула у женщин с неразвивающейся беременностью. Этот же вектор аналогичным образом коррелировал и со стороной формирующейся плаценты у женщин с нормально протекающей беременностью. Это свидетельствует, во-первых, о наличии специфического однополушарного ответа структур мозга на созревание фолликула, что можно рассматривать как признак овуляторной доминанты, а во-вторых, о топологическом и биоэлектрическом сходстве овуляторной и формирующейся гестационной доминанты.

Очень важно, что характерные электрофизиологические признаки овуляторной доминанты в постовуляторный период не обнаруживаются. Их не удалось выявить у женщин с аменореей. Аналогичным образом после

искусственного прерывания беременности нивелируются и признаки гестационной доминанты.

Уникальность морфофункциональной организации процессов репродукции у женщин заключается в цикличности однотипно латерализованных доминантных функциональных систем, формирующихся в пределах стационарной рефлекторной дуги. Многократное закрепление интерактивных рефлекторных связей обеспечивает их надежность и физиологическую персистенцию. Но самое главное - это «ждущий режим» каждой очередной доминантной овуляторной системы, ее готовность трансформироваться в качественно новую систему «мать-плацента-плод». Общим признаком и центральным связующим звеном между ними является однополушарная доминанта мозга. В этом смысле системе репродукции у женщин трудно найти равнозначный биологический аналог.

Особо следует подчеркнуть, что индивидуальная вариативность и взаимоприемственность происходящих в репродуктивной системе процессов предопределена важнейшим, но до сего времени мало учитываемым фактором - фенотипическим энантиоморфозом (морфофункциональными асимметриями).

Совершенно очевидно, что механизмы женской репродукции в норме и при патологии, а также вне и во время беременности, подчинены общим закономерностям биологического системогенеза, в котором пространственно-временная согласованность центральных и висцеральных функций служит залогом того, что классическая физиология определяет как «центропериферическая интеграция».

3.1.1 Особенности морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса. Правоориентированная организация функциональных процессов в репродуктивной системе

Плацента выполняет роль специфического исполнительного органа для матери и плода, который является их рефлекторной зоной и основным

посредником. Функционируя в бассейне одной (правосторонняя или левосторонняя латерализация) или обеих (амбилатеральное расположение) маточных артерий плацента определяет формирование гестационной доминанты в контрлатеральном полушарии мозга (Порошенко А.Б., 1985; Черноситов А.В., 2000; Боташева Т.Л., 1999-2016), опосредуя латеральную специфику функционального поведения ФСМПП на всех этапах беременности. Фактор латерализации плаценты существенно влияет на процессы латерализации маточной активности и маточно-плацентарной гемодинамики, модулирует резистентность женского организма и во многом определяет вероятность развития акушерской патологии (Порошенко А.Б., 1985; Орлов В.И., 1987; Боташева Т.Л., 1992; Орлов А.В., 1998; Черноситов А.В., 2000).

Учитывая важную роль, которую играет плацента в формировании, росте и развитии плода (Федорова М.В. и соавт., 1986), а также опираясь на научные данные о морфофункциональных асимметриях маточно-плацентарного комплекса в обследуемой выборке была проанализирована латерализация плаценты (область преимущественного расположения по отношению к сагиттальной оси). Для этого в процессе ультразвуковой плацентографии определялись локализация, толщина и степень зрелости плаценты, а также ее морфологическая латерализация.

Следует отметить, что за последние 10 лет асимметрия плацентарной латерализации претерпела существенные изменения. Так, в 2000 г. в выборке беременных женщин достоверно доминировало правостороннее расположение плаценты (46,3%), по сравнению с амбилатеральным (32,7%) и левосторонним (21,0%) (Боташева Т.Л., 1999). Из 2893 обследованных в работе женщин за период 2010-2015 годы правостороннее расположение плаценты отмечалось в 28,4% случаев, у 24,3% беременных плацента располагалась слева, а в 47,3% случаев регистрировалось амбилатеральное расположение плаценты (Рисунок 2). Увеличение амбилатеральной на фоне уменьшения встречаемости правосторонней фракции в настоящих исследованиях может быть обусловлено изменением среды обитания (Порошенко А.Б., 1985; Боташева Т.Л., 1999; Черноситов А.В., 2000; Агаджанян Н.А., 2005).

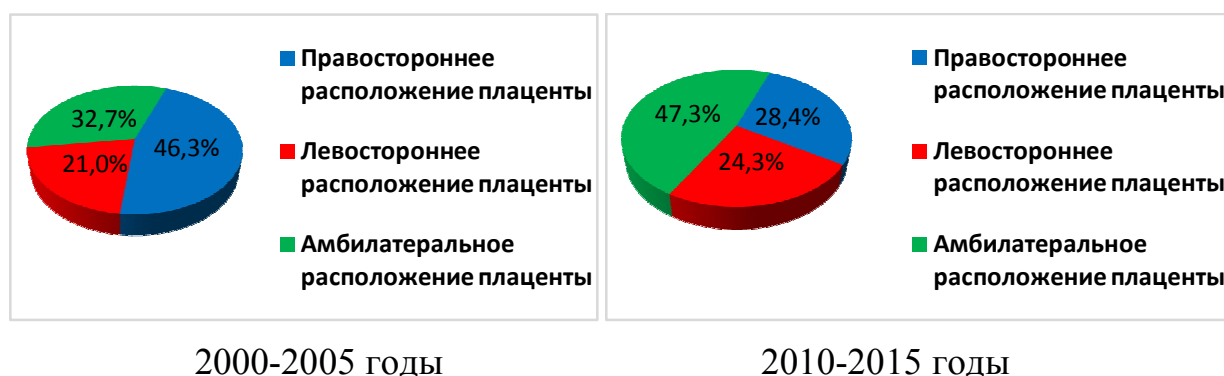


Рисунок 2 - Особенности биоэнтаноморфности маточно-плацентарного комплекса на различных временных этапах

При рассмотрении особенностей течения беременности и формирования акушерской патологии на сегодняшний день нельзя игнорировать анатомо-физиологические особенности однополостной (в норме) матки и парных яичников, о которых подробно изложено в обзоре литературы. Очевидно, что в рамках ФСМПП доминирует также правый рефлексорный контур, реализуя максимум своей функциональной активности по уже отработанному пути. В отличие от плацентарной латерализации характер контрактильной активности матки не был подвержен изменчивости, поскольку на протяжении всего периода гестации регистрировалось преобладание функциональной активности правых отделов матки (Рисунок 3).

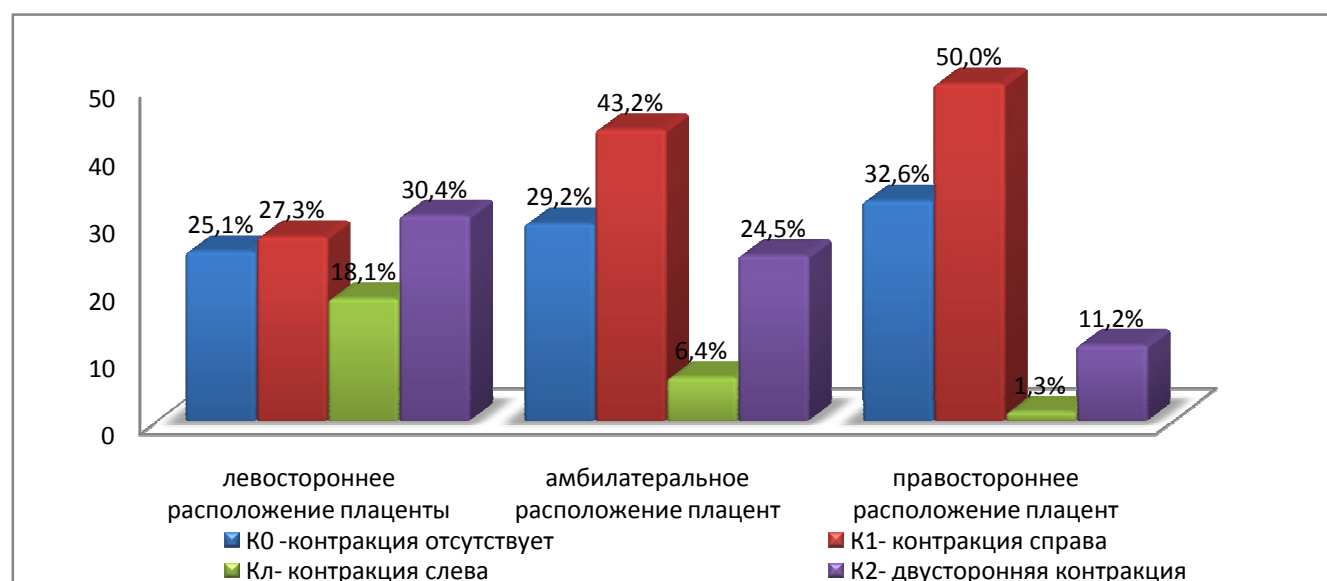


Рисунок 3 - Структура контрактильной активности правых и левых отделов матки при различной латерализации плаценты

Приведенные данные свидетельствуют о периодическом изменении биоэнантиоморфности системы «мать-плод» с постепенным увеличением влияния функционального вектора «левых сил», который отражается на характере латерализации плаценты. Данный фрагмент исследования был проведен совместно с профессором Т.Л. Боташевой и кандидатом медицинских наук Е.Б. Гудзь.

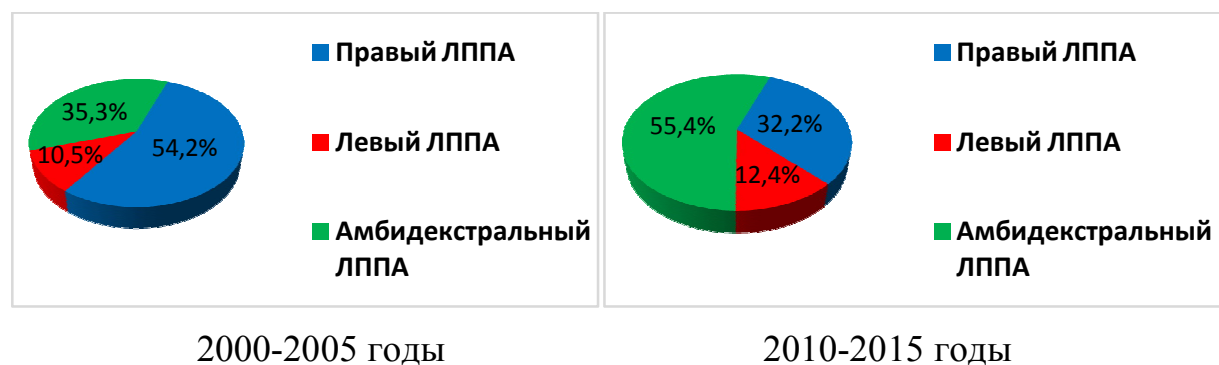
3.1.2 Основные характеристики латерального поведенческого профиля асимметрий у беременных

Изменение биоэнантиоморфности также было зарегистрировано и при изучении характера латерального поведенческого профиля асимметрий. Признаки латерального поведенческого профиля асимметрий, являющегося доступным коррелятом морфофункциональных асимметрий женской репродуктивной системы (Брагина И.И., Доброхотова Т.А., 1988) являются проявлением системности онтогенетических и филогенетических процессов в формировании морфо-функциональных асимметрий (Порошенко А.Б., 1987; Черноситов А.В., 2015; Боташева Т.Л. и соавт., 2015). За указанные временные отрезки также существенно увеличилось число женщин со смешанным и амбидекстральным профилями.

Анализ за пятилетний период с 2010 по 2015 гг., по сравнению с предшествующим 2000-2005 гг., указал на снижение числа женщин с правым латеральным поведенческим профилем асимметрий на 22,0% ($p=0,0234$) и увеличение с амбилатеральным поведенческим профилем асимметрий на 20,1% ($p=0,0302$). Отмечается также тенденция к незначительному увеличению на 1,9% ($p=0,0548$) числа женщин с левым латеральным профилем асимметрий. У

обследованных женщин амбилатеральный профиль регистрировался в 55,4% ($p=0,0457$) случаев, с преобладанием правых признаков – у 32,2% ($p=0,0244$) женщин. Титр левшества составил 12,4% ($p=0,0155$) (Рисунок 4).

Таким образом, распределение обследованных женщин в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий соответствовало общепопуляционным показателям (Чуприков А.П., 1994; Черноситов А.В., 2000; Бердичевская Е.М. 2004, 2011).



Примечание – ЛППА – латеральный поведенческий профиль асимметрий

Рисунок 4 - Особенности биоэнантиоморфности женского организма на различных временных этапах

С целью изучения совместного влияния различных градаций модифицированного теста Аннет на характер плацентарной латерализации был использован кластерный и факторный анализ (метод главных компонент). На первом этапе был осуществлен последовательный перебор всех возможных комбинаций факторов, затем произведено раздельное сопоставление признаков латерального поведенческого профиля асимметрий с плацентарной латерализацией. В итоге было обнаружено, что самостоятельное влияние признаков ЛППА на плацентарную латерализацию оказалось статистически недостоверным ($p=0,0539$). Однако, при анализе влияния сочетания признаков, высоко достоверным ($p=0,0012$) оказалось совместное влияние плацентарной латерализации и некоторых признаков поведенческого профиля асимметрий.

Правостороннее расположение плаценты определялось 4 группами признаков генетическим «правшеством» (признак «ведущая рука в детстве»);

правым признаком в тесте «нога на ногу»; левым признаком «ведущий глаз» в тесте «замочная скважина»; левым сенсомоторным признаком «ведущее ухо» в тесте «морская ракушка». Левостороннее расположение плаценты было опосредовано достоверным право- и левоориентированным сочетанием признаков ЛППА ($p=0,0328$): правым признаком в тесте «толчковая нога»; правым признаком в тесте «ведущая рука в детстве»; правым сенсомоторным признаком «ведущий глаз» в тесте «прицел»; левым признаком в тесте «аплодирование». Амбилатеральное расположение плаценты чаще обнаруживалось ($p<0,0138$) при преобладании левых признаков ЛППА: левого признака в тесте «ведущая нога»; левого признака в тесте «переплетение пальцев рук»; левого сенсомоторного признака «ведущий глаз» в тесте «прицел»; правого сенсомоторного признака «ведущий глаз» в тесте «замочная скважина».

Таким образом, было установлено, что правостороннее расположение плаценты опосредовалось праворукостью и левыми признаками «ведущий глаз» и «ведущее ухо»; левостороннее расположение плаценты чаще выявлялось при инверсии толчковой ноги (правый признак) у праворуких женщин, тогда как амбилатеральное расположение плаценты было сцеплено чаще с леворукостью, инверсией «ведущей ноги» (левый признак) и наличием смешанных сенсомоторных показателей. Данный фрагмент исследования был проведен совместно с профессором Т.Л. Боташевой и кандидатом медицинских наук Е.В. Железняковой.

3.2 Особенности различных видов обмена в динамике беременности в зависимости от стереоизомерии женского организма

Обмен веществ - это основа жизнедеятельности организма, то есть существенный и неперенный признак жизни. Его сущность заключается в

совокупности биохимических и физиологических реакций, идущих в живых организмах, включая усваивание из внешней среды неорганических и органических соединений и их катаболизм вплоть до образования и экскреции конечных продуктов обмена. При физиологически протекающей беременности в материнском организме происходят выраженные изменения гомеостаза внутренней среды, направленные на охрану и развитие плода. Гестационному обмену веществ присуще преобладание процессов анаболизма (ассимиляции). Параллельно нарастает и количество продуктов распада (диссемиляции) (азотистые соединения, углекислый газ и др.).

Можно с уверенностью констатировать, что во время беременности претерпевают изменения все виды обмена веществ. При этом перестраиваются ферментативные реакции для обеспечения растущих потребностей плода, плаценты, матки, а также общий базальный уровень метаболизма матери.

3.2.1 Особенности белкового обмена в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике гестации

Одним из основных видов обмена является белковый обмен. Переваривание белков под действием пепсина начинается в желудке, при этом образуются молекулы меньшего размера - полипептиды. Затем, в тонком кишечнике под воздействием ферментов кишечного и панкреатического соков полипептиды расщепляются до аминокислот, которые в последствие всасываются в кровь. Азот является обязательным компонентом молекул аминокислот, поэтому по определению его количества, поступившего с пищей и удаленного из организма, можно охарактеризовать белковый обмен. Коэффициент соотношения количества азота, которое поступает в организм и экскретируется из него, называется азотистым балансом. Для взрослого организма характерно азотистое равновесие –

состояние, при котором в норме количество поступившего и расщепившегося белка одинаково. Количество азота, выводимого из организма человека можно оценить по уровню мочевины и мочевой кислоты. Стоит отметить, что остаточный азот состоит из азота мочевины практически на 50% и мочевой кислоты только на 4%. В связи с повышением синтеза белка при беременности уровень мочевины может быть несколько снижен по сравнению с нормой для взрослых. При этом количество остаточного азота в крови не увеличивается.

Уровень мочевой кислоты в изучаемой выборке в первом триместре беременности в среднем составил $229,6 \pm 7,8$, во втором – $220,6 \pm 7,5$, в третьем – $210,7 \pm 6,3$ мкмоль/л. Показатель мочевой кислоты в норме равен 142-339 мкмоль/л. Таким образом, все параметры соответствовали коридору нормы (Таблица 10).

Таблица 10 - Уровень мочевой кислоты у беременных в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике беременности, $m \pm M$ (n=629)

Триместр	Уровень мочевой кислоты		
	П	А	Л
I	$236,2 \pm 8,2^*$	$222,9 \pm 7,4$	$229,8 \pm 6,7$
II	$229,0 \pm 7,6^{*/\Delta}$	$214,1 \pm 6,8$	$218,7 \pm 7,8$
III	$213,3 \pm 8,4^*$	$208,1 \pm 6,9$	$210,8 \pm 7,4$

Примечания

1 П – правый латеральный поведенческий профиль асимметрий

2 А – амбидекстральный латеральный поведенческий профиль асимметрий

3 Л – левый латеральный поведенческий профиль асимметрий

4 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и А

5 Δ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и Л

6 $\circ$ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между А и Л

Однако наибольший уровень мочевой кислоты зарегистрирован у беременных с правым профилем асимметрий. По мере увеличения срока гестации отмечалось снижение уровня мочевой кислоты у всех женщин с максимальным значением при правом ЛППА. Также было установлено, что в группе обследованных с правым ЛППА имело место статистически значимое ($p_1 = 0,0458$, $p_2 = 0,0233$, $p_3 = 0,0442$, соответственно) преобладание уровня мочевой кислоты во

всех трех триместрах по сравнению с респондентками имеющими амбидекстральный ЛППА, а во 2 триместре ещё и относительно беременных с контрлатеральным поведенческим профилем асимметрий.

Уровень мочевины в динамике беременности во всей выборке соответствовал коридору нормы (1,7-8,3 ммоль/л) и постепенно снижался к родам. Самый низкий уровень мочевины регистрировался у женщин с левым ЛППА на уровне тенденции ($p_1=0,1212$; $p_2=0,0846$) (Таблица 11).

Таблица 11 - Уровень мочевины у беременных в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике беременности, $m \pm M$ ($n=629$)

Триместр	Уровень мочевины		
	П	А	Л
I	6,5±0,4 ^Δ	5,8±0,3	5,6±0,5
II	6,1±0,3 ^{Δ/*}	5,4±0,2	5,2±0,6
III	5,6±0,6 ^Δ	4,4±0,5	4,4±0,3

Примечания

1 П – правый латеральный поведенческий профиль асимметрий

2 А – амбидекстральный латеральный поведенческий профиль асимметрий

3 Л – левый латеральный поведенческий профиль асимметрий

4 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и А

5 Δ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и Л

6 ○ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между А и Л

В динамике беременности были установлены достоверные межгрупповые отличия, которые показали, что у обследованных с правым ЛППА уровень мочевины во всех триместрах был значимо выше ($p_1=0,0458$, $p_2=0,0233$, $p_3=0,0442$, соответственно) такового в группе с левым ЛППА, а во 2 триместре еще и по отношению к значениям ее в выборке с амбидекстральным ЛППА ($p=0,0305$).

По мере увеличения срока гестации отмечалось снижение экскреции мочевой кислоты и мочевины у всех беременных, что косвенно может говорить о положительном азотистом балансе.

Приведенная динамика свидетельствует о том, что процессы синтеза превалируют над реакциями распада. При этом часть аминокислот поступивших в организм с пищей включается в состав белков и клеточных структур и в результате общая масса белков в организме увеличивается. Таким образом, особенности метаболизма азота являются физиологичными в динамике беременности с учетом внутриутробного развития и увеличения массы плода.

3.2.2 Особенности липидного обмена в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике гестации

Показатели липидного профиля у респонденток групп сравнения имел следующие особенности. Так во всех случаях определялось нарастание коэффициента атерогенности в динамике беременности к родам. Однако у беременных с правым ЛППА в 3 триместре коэффициент атерогенности в среднем превышал пороговые значения и соответствовал 3,0.

Анализ полученных данных установил статистически значимое увеличение уровня триглицеридов в группе «правый ЛППА» в 1 и 2-м триместрах по сравнению с группами «левый ЛППА» ($p_1=0,0281$; $p_2=0,0302$) и «амби-ЛППА» ($p_1=0,0341$; $p_2=0,0315$), а также в 3 триместре относительно значений в группе «амби-ЛППА» ($p=0,0118$) (Таблица 12).

Уровень липопротеидов низкой плотности также на протяжении беременности имел тенденцию к увеличению. При этом определено достоверно значимое превалирование их содержания в группе «правый ЛППА» в 1 триместре по сравнению с группами «левый ЛППА» ($p=0,0271$), «амби-ЛППА» ($p=0,0375$) и в 3 триместре по отношению к их уровню в группе «амби-ЛППА» ($p=0,0228$).

Таблица 12 - Показатели липидного спектра у беременных в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике беременности, $m \pm M$ (n=629)

Показатель	Значения липидных фракций		
	П	А	Л
I триместр			
Холестерин, ммоль/л	4,84±0,21	4,78±0,16	4,56±0,50
Триглицериды, ммоль/л	1,54±0,15*/ ^Δ	1,42±0,20	1,41±0,12
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,04*/ ^Δ	1,56±0,18	1,52±0,15
ЛПНП, ммоль/л	2,97±0,41*/ ^Δ	2,60±0,25	2,51±0,36
II триместр			
Холестерин, ммоль/л	4,93±0,13	4,97±0,18	4,93±0,24
Триглицериды, ммоль/л	1,63±0,32*/ ^Δ	1,51±0,17	1,53±0,35
ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,19*/ ^Δ	1,50±0,22	1,47±0,13
ЛПНП, ммоль/л	3,12±0,27	2,56±0,19	2,64±0,35
III триместр			
Холестерин, ммоль/л	5,05±0,21	4,92±0,18	5,03±0,46
Триглицериды, ммоль/л	1,80±0,16*	1,76±0,19	1,82±0,28
ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,57*/ ^Δ	1,43±0,24	1,41±0,17
ЛПНП, ммоль/л	3,18±0,14*	2,63±0,15	2,71±0,21

Примечания

1 П – правый латеральный поведенческий профиль асимметрий

2 А – амбидекстральный латеральный поведенческий профиль асимметрий

3 Л – левый латеральный поведенческий профиль асимметрий

4 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

5 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

6 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и А

7 Δ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и Л

8 ○ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между А и Л

Уровень липопротеидов высокой плотности, напротив, в динамике беременности снижался к 3 триместру ниже пороговых значений у обследованных с правым ЛППА. Статистически значимое снижение

концентраций липопротеидов высокой плотности установлено в группе «правый ЛППА» во всех трех триместрах по сравнению с таковыми у респонденток «левый ЛППА» ($p_1=0,0114$; $p_2=0,0234$; $p_3=0,0209$) и «амби-ЛППА» ($p_1=0,0356$; $p_2=0,0180$; $p_3=0,0354$). Значения холестерина достоверных межгрупповых отличий не имели.

Таким образом, при анализе липидного спектра в динамике беременности выявлено увеличение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение липопротеидов высокой плотности от 1 к 3 триместру с наиболее выраженной тенденцией в группе с правым поведенческим профилем асимметрий.

С 3 триместра начинала развиваться физиологическая гиперхолестеринемия (дислипидемия). Повышение уровня холестерина по мере увеличения срока гестации необходимо для поддержания энергоемких процессов плодового организма, так как липиды являются пластическим материалом для синтеза структурных элементов клеток, определяют зрелость легочной ткани, являются предшественниками стероидных гормонов и влияют на массу тела новорожденного. Однако сдвиг уровней изучаемых параметров липидограммы может быть обусловлен и тем, что в выборку входили женщины с нарушением метаболизма, в частности, с патологической дислипидемией, которая усугубляется физиологическими перестройками характерными для беременности.

3.2.3 Особенности углеводного обмена в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике гестации

С целью оценки состояния углеводного обмена всем пациенткам проводилось измерение уровня глюкозы венозной крови натощак,

иммунореактивного инсулина (ИРИ) сыворотки крови и С-пептида в динамике беременности.

Уровень глюкозы у беременных в первом триместре варьировал от 3,99 до 4,22 ммоль/л. Минимальные значения глюкозы были зарегистрированы при левом и амбидекстральном ЛППА. Статистически значимых отличий в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий в первом триместре обнаружено не было (Таблица 13).

Таблица 13 - Уровень гликемии натощак у беременных в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике беременности, $m \pm M$ (n=629), ммоль/л

Триместр	Уровень гликемии натощак		
	П	А	Л
I	4,22±0,12	3,99±0,16	4,18±0,15
II	4,83±0,17*	4,21±0,14	4,35±0,18
III	5,08±0,15 ^Δ	4,81±0,12	4,62±0,14

Примечания

1 П – правый латеральный поведенческий профиль асимметрий

2 А – амбидекстральный латеральный поведенческий профиль асимметрий

3 Л – левый латеральный поведенческий профиль асимметрий

4 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и А

5 Δ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и Л

6 ○ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между А и Л

В динамике процесса гестации происходило увеличение уровня глюкозы во всех группах. Как во втором, так и в третьем триместре беременности статистически значимо более высокие значения изучаемого показателя были отмечены в группе «правый ЛППА» по сравнению с группой «амбилатеральный ЛППА» ($p = 0,0362$) во 2 триместре и «левый ЛППА» ($p = 0,0415$) в 3 триместре беременности.

Уровень глюкозы крови натощак в динамике беременности во всех группах соответствовал коридору нормы. Обращает на себя внимание, что к концу беременности в группе «правый ЛППА» значения глюкозы приближались к

верхней границе нормы. В первом триместре беременности уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в группе «правый ЛППА» был статистически значимо выше по сравнению с группами «левый ЛППА» и «амби-ЛППА» ($p_1=0,0352$, $p_2=0,0394$) (Таблица 14).

Таблица 14 - Показатели иммунореактивного инсулина у беременных в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике беременности, $m \pm M$ ($n=629$), мкЕд/мл

Триместр	Значения иммунореактивного инсулина		
	П	А	Л
I	$11,2 \pm 0,2^{*/\Delta}$	$7,7 \pm 0,7$	$7,6 \pm 0,4$
II	$11,8 \pm 0,4^{\Delta}$	$8,9 \pm 0,4$	$9,0 \pm 0,6$
III	$13,9 \pm 0,5^*$	$12,4 \pm 1,2$	$12,5 \pm 1,6$

Примечания

1 П – правый латеральный поведенческий профиль асимметрий

2 А – амбидекстральный латеральный поведенческий профиль асимметрий

3 Л – левый латеральный поведенческий профиль асимметрий

4 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и А

5 Δ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и Л

6 $\circ$ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между А и Л

Во втором и третьем триместрах беременности также самые высокие показатели ИРИ были зарегистрированы у женщин с правым ЛППА. Так, во 2 триместре значения ИРИ в этой группе были статистически значимо выше, чем в группе «левый ЛППА» ($p=0,0231$), а в третьем триместре беременности относительно его значений в группе «амби-ЛППА» ($p=0,0265$). При оценке уровня инсулина у женщин анализируемых групп выявлено повышение уровня инсулина по мере увеличения срока гестации. При этом все показатели соответствовали нормативным значениям.

Уровень С-пептида во всей выборке соответствовал нормативным значениям. По мере увеличения срока гестации отмечалось повышение

изучаемого показателя. Достоверных отличий С-пептида в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий обнаружено не было. Однако, в динамике беременности у женщин с правым латеральным поведенческим профилем асимметрий регистрировались самые высокие показатели С-пептида, на уровне тенденции ($p>0,05$) (Таблица 15).

Таблица 15 - Показатели С-пептида у беременных в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике беременности, $m \pm M$ (n=629), нг/мл

Триместр	Уровень С-пептида		
	П	А	Л
I	1,83±0,12	1,74±0,40	1,81±0,20
II	2,29±0,30	2,28±0,10	2,23±0,30
III	2,65±0,13	2,48±0,18	2,59±0,19

Примечания

1 П – правый латеральный поведенческий профиль асимметрий

2 А – амбидекстральный латеральный поведенческий профиль асимметрий

3 Л – левый латеральный поведенческий профиль асимметрий

4 * - статистическая значимость ($p>0,05$) различий между П и А

5 Δ - статистическая значимость ($p>0,05$) различий между П и Л

6 ○ - статистическая значимость ($p>0,05$) различий между А и Л

Для определения инсулинорезистентности использована малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – модель оценки гомеостаза) с определением индекса НОМА-IR разработанная D. Matthews (1985).

На фоне увеличения концентраций гликемии и иммунореактивного инсулина натошак во всех группах в ходе беременности определено, соответственно, и нарастание индекса НОМА-IR к родам, уровни которого значимо преобладали у респонденток с правым ЛППА, а наименьшие его значения были зарегистрированы в группе «левый ЛППА» (Таблица 16).

Таблица 16 - Индекс НОМА-IR у беременных в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике беременности, $m \pm M$ (n=629), мкЕд/мл

Триместр	Индекс НОМА-IR		
	П	А	Л
I	2,38±0,15*/ ^Δ	1,59±0,17	1,53±0,17
II	2,53±0,11*	1,93±0,14	1,79±0,12
III	3,03±0,16*/ ^Δ	2,63±0,15	2,61±0,13

Примечания

1 П – правый латеральный поведенческий профиль асимметрий

2 А – амбидекстральный латеральный поведенческий профиль асимметрий

3 Л – левый латеральный поведенческий профиль асимметрий

4 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и А

5 Δ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и Л

6 ○ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между А и Л

Индекс НОМА-IR статистически значимо отличался во всех триместрах беременности и был достоверно выше в группе беременных «правый ЛППА» в 1 и 3 триместрах относительно значений в группах «левый ЛППА» ($p_1 = 0,0234$; $p_2 = 0,004$) и «амби-ЛППА» ($p_1 = 0,0158$; $p_2 = 0,0328$), а во 2 триместре относительно группы «амби-ЛППА». При этом к родам в группе «правый ЛППА» регистрировалась инсулинорезистентность, так как содержание НОМА-IR оказалось выше пороговых значений.

Таким образом, в группе беременных с правым профилем асимметрий имели место значимо более высокие уровни НОМА-IR и, начиная с 3 триместра, определялась инсулинорезистентность.

3.2.4 Особенности водно-электролитного обмена в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий в течение беременности

Известно, что в различных тканях вода составляет от 10% (в жировой) до

90% (кровь, лимфа). В среднем на ее долю приходится 65-70% массы тела. В течение 1 суток в нормальных условиях человек потребляет обычно с 1,5-2,5 л воды. Такое же количество выводится почками с мочой через кожу с потом, а через легкие с водяными парами. Вместе с тем объем выделяемой почками воды зависит от окружающей температуры и может возрастать или уменьшаться в несколько раз. Вода не может служить источником энергии для организма, но она выполняет ряд других жизненно важных функций:

1) является универсальным растворителем - практически все вещества клеток и внеклеточных структур растворены в воде, поэтому именно в ней происходят основные метаболические процессы;

2) обеспечивает поступление в организм растворенных в ней минеральных веществ и водорастворимых витаминов;

3) препятствует переохлаждению организма, так как обладает высокой теплоемкостью;

4) обеспечивает защиту организма от перегревания за счет испарения с поверхности кожи и слизистых оболочек;

5) включается в важнейшие биохимические процессы, поскольку образуется в их ходе.

Минеральные вещества также не являются источниками энергии. Они выполняют разнообразные функции. Из всех минеральных веществ наш организм наиболее богат натрием. Он содержится во внеклеточном пространстве и плазме крови в значительно больших количествах, чем в клетках. С натрием связывают такой сложный процесс как проведение импульсов в нервной системе. Натрий играет важную роль в процессах выделения. Он необходим для поддержания осмотического давления жидкостей организма.

Ионы калия в отличие от ионов натрия содержатся преимущественно в цитоплазме клеток. Калий необходим организму и для проведения нервных импульсов и для нормальной работы сердечной мышцы.

Кальций и фосфор в больших количествах содержатся в костях, а кальций, фосфор и фтор - в эмали зубов. Кальций также необходим для мышечного

сокращения, синаптической передачи нервного импульса. Он является одним из факторов свертывающей системы крови.

Железо входит в состав гемоглобина. При его недостатке возникают железодефицитные анемии.

Хлор является основным анионом внутри- и внеклеточной жидкостей организма. Он играет большую роль в процессах передачи нервного импульса, в синаптической передаче, в образовании соляной кислоты желудочного сока.

При недостатке поступления какого-либо из этих химических элементов возникают заболевания, сопровождающиеся тяжелыми нарушениями обмена веществ.

В течение беременности было установлено динамическое изменение концентраций всех изучаемых электролитов. Однако статистически значимые отличия у беременных с различным латеральным поведенческим профилем асимметрий были обнаружены только лишь по содержанию натрия. По мере приближения родов во всех группах регистрировалось повышение концентрации калия и натрия. При этом, у беременных группы «правый ЛППА» концентрация ионов натрия на протяжении гестации оказалась статистически выше ($p_1=0,0238$ и $p_2=0,0320$, соответственно), чем в группах «левый» и «амби-» латеральный поведенческий профиль асимметрий. Уровень хлора практически не изменялся и не имел однонаправленной тенденции. Концентрация кальция, вне зависимости от группы, снижалась по мере приближения родов (Таблица 17).

Особенностями минерального обмена у беременных женщин явилась задержка в организме солей натрия, калия, хлоридов. Учитывая, что электролиты являются осмотически активными веществами, то в связи с падением уровня осмолярности в результате увеличения объема циркулирующей крови, возможно предположить снижение их минутной экскреции.

Из минеральных компонентов наиболее высока потребность в солях кальция, необходимого для формирования скелета плода. Поэтому возникает относительный кальциевый дефицит, так как плод расходует кальций костей

матери. Важно оценить уровень кальция с точки зрения необходимости его для сократительной функции матки и участия в процессах свертывания крови.

Таблица 17 - Показатели электролитного обмена у беременных в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий в динамике беременности, $m \pm M$ (n=629), ммоль/л

Показатель	Уровень ионов крови		
	П	А	Л
I триместр			
K^+	3,7 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,1	3,6 $\pm$ 0,2
Na^+	139 $\pm$ 3,2	137 $\pm$ 2,4	137 $\pm$ 2,1
Cl^-	99 $\pm$ 2,6	101 $\pm$ 2,2	102 $\pm$ 3,1
Ca^{2+}	2,4 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1
II триместр			
K^+	4,2 $\pm$ 0,1	3,9 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,1
Na^+	144 $\pm$ 3,1	142 $\pm$ 1,8	143 $\pm$ 2,4
Cl^-	102 $\pm$ 2,9	103 $\pm$ 3,0	103 $\pm$ 2,4
Ca^{2+}	2,2 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,2
III триместр			
K^+	4,4 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,1	4,1 $\pm$ 0,3
Na^+	149 $\pm$ 2,1 *	144 $\pm$ 2,0	145 $\pm$ 3,5
Cl^-	102 $\pm$ 2,3	104 $\pm$ 2,6	104 $\pm$ 2,1
Ca^{2+}	2,1 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,2

Примечания

1 П – правый латеральный поведенческий профиль асимметрий

2 А – амбидекстральный латеральный поведенческий профиль асимметрий

3 Л – левый латеральный поведенческий профиль асимметрий

4 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и А

5 Δ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между П и Л

6 ○ - статистическая значимость ($p > 0,05$) различий между А и Л

Можно предположить, что развивающаяся у беременных гипокальциемия связана как с нарушением канальцевого транспорта кальция, так и снижением

загрузки нефрона по мере повышения расходования. Таким образом, во время беременности происходит изменение функционального состояния всех систем жизнеобеспечения, что направлено на поддержание жизнедеятельности плода и его рождение.

3.3 Статистическое обоснование значимых признаков стереоизомерии, влияющих на характер метаболизма при беременности

Данные предыдущего этапа исследования по изучению особенностей белкового, жирового, углеводного и электролитного видов обмена в зависимости от стереоизомерии женского организма позволили установить, что наибольшие изменения метаболических процессов имели место у женщин с правым латеральным поведенческим профилем асимметрий. Подтверждение обнаруженной закономерности было получено в ходе лог-линейного и многофакторного анализов (Рисунок 5).

В связи с выявлением наиболее выраженных статистически значимых зависимостей параметров обмена от стереоизомерии женского организма, преимущественно у женщин с правым латеральным поведенческим профилем асимметрий, было принято решение, что дальнейшие исследования функциональных особенностей в различных звеньях системы «мать-плацента-плод» должны проводиться только в правоориентированной латеральной подгруппе. С этой целью были сформированы две группы беременных из 860 женщин с правым латеральным поведенческим профилем асимметрий: основная группа - 468 женщин «метаболические нарушения» и контрольная группа - 392 беременных «нормальный метаболизм», в каждой из которых анализируемые показатели рассматривались с учетом признака «плацентарная латерализация».

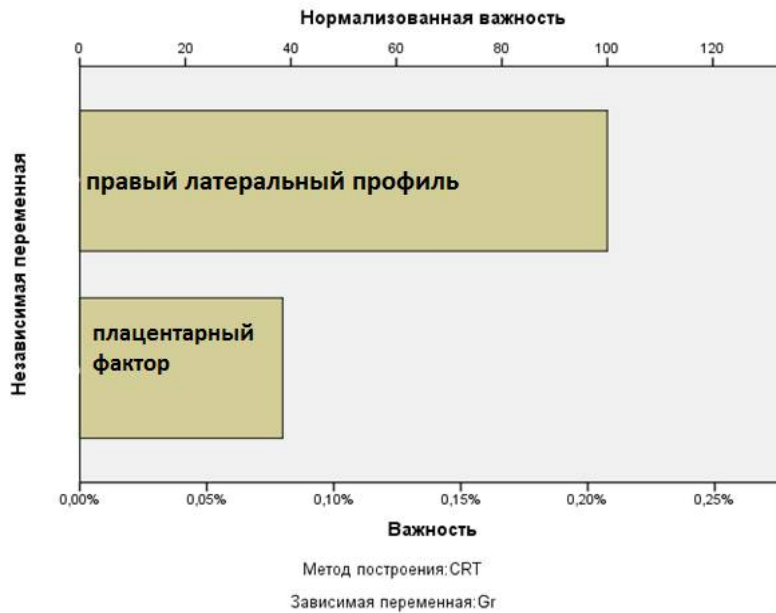


Рисунок 5 - Иерархия наиболее значимых показателей, связанных с изменениями обмена

Далее подтверждение обнаруженной закономерности (превалирование обменных сдвигов у женщин с правым поведенческим профилем асимметрий) было получено в ходе лог-линейного анализа перебора всех градаций теста Аннет в зависимости от характера метаболизма. Анализ структуры данных при введении градации «нормальный метаболизм» и «метаболические нарушения» позволил выявить некоторые закономерности. Так, вероятность нормального метаболизма увеличивалась при правоориентированности моторных асимметрий верхних и нижних конечностей (кроме толчковой ноги) и левых сенсомоторных зрительных и слуховых признаков профиля. Нарушение метаболизма отмечалось на фоне синистральности «ширины ногтевого ложа мизинцев рук» (признака морфологического левшества), при инверсии моторных асимметрий нижних и верхних конечностей (левая «ведущая нога», левый признак «переплетения пальцев рук») и в правом сенсомоторном зрительном тесте.

При введении градации «плацентарная латерализация» ситуация повторялась. Так нарушения метаболизма обнаруживались при ярко выраженных правых признаках моторных и сенсомоторных тестов и при левостороннем расположении плаценты ($p < 0,05$).

Нарушения метаболизма при амбилатеральном расположении плаценты сопровождались сочетанием признаков: правая ведущая нога, правый «телефон», правая «замочная скважина», правое «переплетение пальцев рук».

Левостороннее расположение плаценты (Рисунок 6а) сопровождалось сочетанием признаков: правая ведущая нога, правая ведущая рука, правое «переплетение пальцев рук» и правое скрещивание рук на груди.

При правостороннем расположении плаценты (Рисунок 6б) развитие метаболических нарушений определялось следующим сочетанием признаков: левой ведущей ногой, леворукостью в детстве, леворуким аплодированием, левым тестом «ракушка».

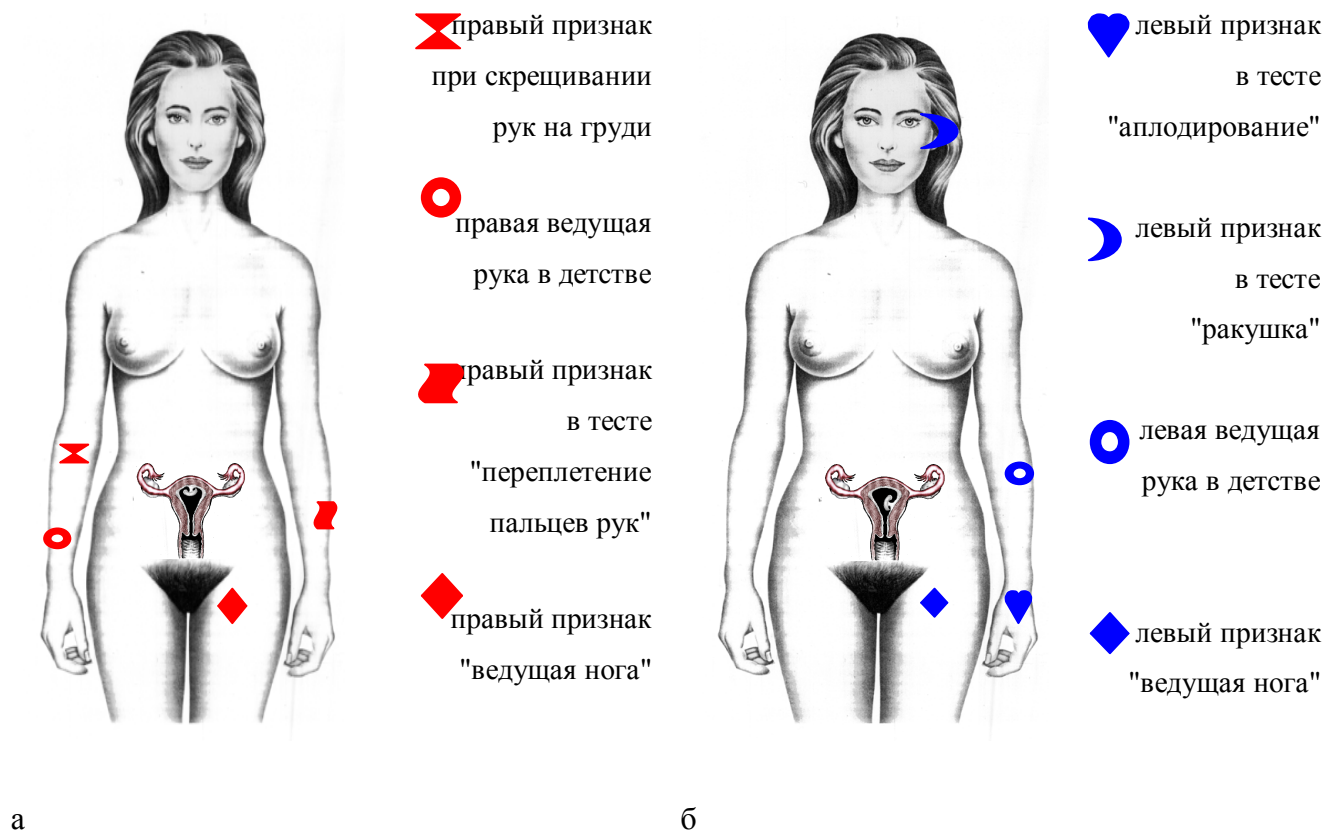


Рисунок 6 - Особенности латерального поведенческого профиля у беременных (а - с левосторонним расположением плаценты б - с правосторонним расположением плаценты)

Конкурентные взаимоотношения прослеживаются между параметрами латерального профиля и плацентарной латерализацией. Левостороннее и амбилатеральное расположение плаценты в условиях правоориентированного латерального профиля создает дополнительный афферентно-эфферентный

рефлекторный контур через интероцептивный и экстероцептивный каналы связи ФСМПП. При этом инициируются центрo-периферические взаимоотношения аналогичные тем, которые исходно существуют при смешанном латеральном поведенческом профиле асимметрий.

Таким образом, возникла необходимость выдвинуть одно из принципиальных заключений настоящего исследования – о целесообразности и адаптивных преимуществах совпадения плацентарной латерализации и значимых факторов латерального поведенческого профиля асимметрий, при котором повышается вероятность нормального метаболизма, тогда как в случае их контрнаправленности, особенно у правшей с левосторонним расположением плаценты, констатировать повышение вероятности возникновения метаболических нарушений.

3.4 Интегральные взаимосвязи характера метаболизма с показателями антропоморфометрии женщин во время беременности в зависимости от латерального поведенческого профиля асимметрий

Исследование особенностей телосложения является неотъемлемой частью обязательных исследований, которые необходимо проводить при изучении характера конституции. В соответствии с традиционным выделением трех морфологических систем (скелетной, мышечной и жировой) именно они определяют телосложение и построение тотальной типологии телосложения (Дерябин В.Е., 2006).

В рамках проводимых исследований наибольший интерес представляло изучение взаимосвязи антропометрических параметров с параметрами латеральной конституции. Для этого у женщин с различными характеристиками латерального поведенческого профиля асимметрий было проведено исследование

различных размеров (длин) стопы, ладони, голени, бедра, предплечья, плеча и нескольких окружностей - запястья, таза, грудной клетки, а также росто-весовые показатели до и во время беременности. Все данные были подвергнуты обработке (корреляционный анализ и многофакторный анализ «Деревья решений»).

На основании результатов корреляционного анализа было установлено, что статистически значимые связи между морфометрическими показателями в случае правого профиля асимметрий имелись как в норме, так и при метаболических нарушениях. Вместе с тем в случае усиления влияния вектора левых сил (амбидекстральный и левый профили) значимые корреляции были выявлены только в случае нормального метаболизма (Приложение 9, Рисунок 1).

Обращает на себя внимание тот факт, что у правшей наибольшая сила связей отмечалась с окружностями (таза, грудной клетки, правого и левого запястий) (Приложение 9, Рисунок 2) как в норме, так и при метаболических нарушениях. В случае амбидекстрального профиля, помимо сильных связей с окружностью груди и таза, начинали проявляться отрицательные сильные связи с длиной голени, длиной плеча и длиной кисти (Приложение 9, Рисунок 3). У левшей выявлены средней силы и сильные корреляции практически со всеми исследованными показателями длины трубчатых костей и окружностями, хотя по данным корреляционной адаптометрии число этих связей (вес корреляционного графа), по сравнению с правшами, было значительно меньше (Приложение 9, Рисунок 4).

Ведущим показателем, имевшим статистически значимые связи со всеми антропометрическими характеристиками во всех латеральных подгруппах в случае как нормального, так и нарушенного метаболизма был рост женщин.

С целью выяснения иерархии значимости изучаемых показателей морфометрии был проведен многофакторный анализ «Деревья решений», согласно результатам которого было установлено, что на вероятность попадания в группу «нарушения метаболизма» у женщин с правым профилем асимметрий влияли размеры окружности таза (нормализованная важность 100%), роста (нормализованная важность 55%) и окружности груди (нормализованная важность 50%) (Рисунок 7).



Примечания

- 1 Okr_Taz – окружность таза, см
- 2 Dl_Bed – длина бедра, см
- 3 Okr_Gr - окружность груди, см
- 4 Rost – рост, см
- 5 Dl_Gol – длина голени, см

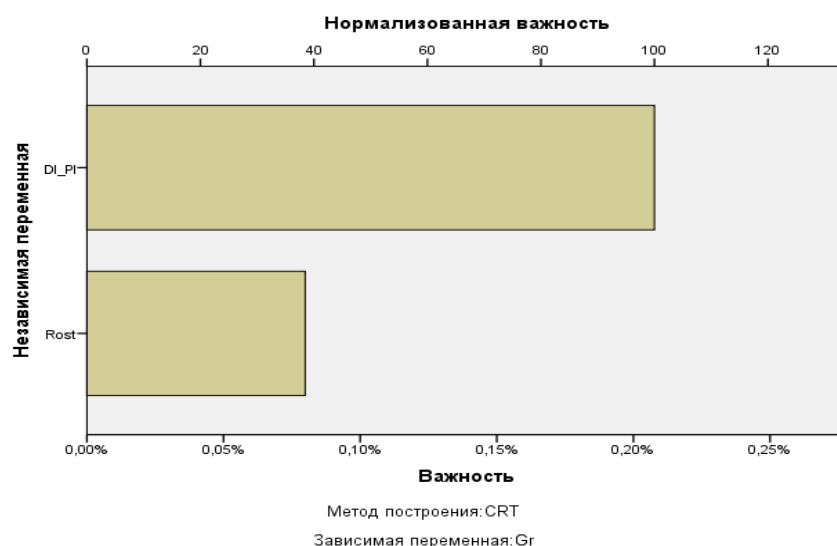
Рисунок 7 - Взаимосвязь показателей латерального профиля и морфометрии женского организма (результаты многофакторного анализа «Деревья решений»).

Подгруппа «правши»

У амбидекстров это были длина плеча (нормализованная важность 100%) и рост (нормализованная важность 40%) (Рисунок 8).

У левшей отмечалось усиление влияния длины бедра (нормализованная важность 100%), окружности таза (нормализованная важность 60%) и рост (нормализованная важность 22%) (Рисунок 9).

Согласно результатам анализа «Деревьев решений» для каждой из латеральных подгрупп были установлены статистически значимые варианты количественных показателей морфотипа, обуславливающие попадание в группу «нормальный метаболизм» или «метаболические нарушения» (Приложение 9).

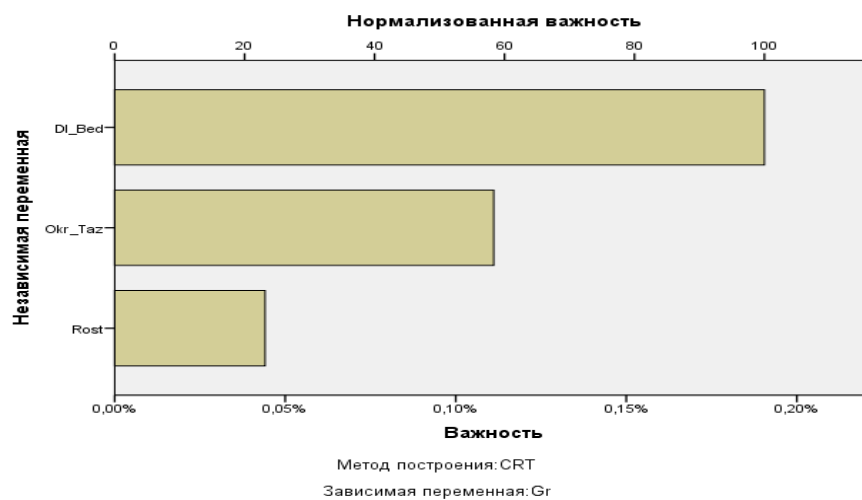


Примечания

1 DI_Pl – длина плеча, см

2 Rost – рост, см

Рисунок 8 Взаимосвязь показателей латерального профиля и морфометрии женского организма (результаты многофакторного анализа «Дерева решений»). Подгруппа «амбидекстры»



Примечания

1 Okr_Taz – окружность таза, см

2 DI_Bed – длина бедр, см

3 Rost – рост, см

Рисунок 9 Взаимосвязь показателей латерального профиля и морфометрии женского организма (результаты многофакторного анализа «Дерева решений»). Подгруппа «левши»

Для женщин с амбидекстральным латеральным профилем асимметрий факторами риска по развитию метаболических отклонений являются рост менее 156 см и длина плеча более 35,5 см. Для беременных с левым профилем асимметрий факторами риска являются рост менее 160,5 см длина бедра менее 40,5 см.

Указанные показатели морфотипа могут быть использованы как прогностические критерии (предиктор нарушенного метаболизма) также и на прегравидарном этапе. Правый поведенческий профиль асимметрий имеет наибольшую вариативность морфометрических признаков, совокупность которых может указывать на попадание в ту или иную группу характера метаболизма.

Глава IV. СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ХРОНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДСИСТЕМЫ «МАТЬ» В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА МЕТАБОЛИЗМА В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1 Нейрофизиологические аспекты регуляции гестационных процессов при нормальном и нарушенном метаболизме в зависимости от стереоизомерии системы мать-плацента-плод». Гестационная доминанта

Данные, полученные в последние годы в ходе клинических и экспериментальных исследований, свидетельствуют о том, что существует удивительная синхронность между скоростью продвижения оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе и степенью «готовности» слизистой оболочки матки к восприятию плодного яйца. Речь идет не о готовности всего эндометрия в целом (что было бы расточительно с точки зрения биоэнергетики), а о готовности конкретной зоны, которую бластоциста «находит» с поразительной точностью. В клинических исследованиях К.Ю. Сагамоновой (2001) было показано, что зона эндометрия, подготовленного к внедрению оплодотворенной яйцеклетки, располагается на ипсилатеральной по отношению к доминантному яичнику половине матки. Усиление митотических процессов в этой зоне, по сравнению с контрлатеральной стороной, происходит еще в стадии созревания фолликула (Орлов В.И., 2004). Это подтверждают и данные J. Kavakami (2001) о том, что имплантация плодного яйца в подавляющем большинстве случаев (17 из 21) происходит на ипсилатеральной по отношению к овулирующему яичнику стенке матки.

Таким образом, в норме развиваются согласованные подготовительные (по отношению к беременности) и гестационные процессы, детерминированные

генетически и реализующиеся в рамках пространственно-временных особенностей фенотипа, и в их координации важнейшую роль играет нервная система.

С конца 50-х годов некоторые отечественные ученые рассматривали организацию физиологических процессов, направленных на воспроизводство потомства, с позиций учений А.А. Ухтомского о доминанте. И.А. Аршавский (1967) считал, что в женском организме происходит последовательная смена 4 доминантных установок:

- 1-я – связана с так называемой половой доминантой, обеспечивающей поиск и оплодотворение;
- 2-я - необходима для нормального течения беременности (доминанта беременности);
- 3-я - обеспечивает подготовку к родам и сам родовой процесс (родовая доминанта);
- 4-я - получила название лактационной и связана с вскармливанием потомства.

Эта идея находит подтверждение в работах А.Б. Порошенко (1985), В.И. Орлова (1988), Г.А. Кураева (1989), Т.Л. Боташевой (1999), А.В. Черноситова (2000), А.С. Батуева (2008).

Согласно А.А. Ухтомскому (1950), доминанта есть временно существующая рефлекторная система, захватывающая один или несколько (конstellация) отделов мозга, навязывающая работу нервным центрам в данный момент и определяющая «вектор поведения». Под термином «вектор поведения» в современной физиологии понимается совокупная направленность не только внешне, но и внутренне реализуемых функций (висцеральное поведение). Поэтому доминанту в широком смысле следует рассматривать как систему, включающую центральное звено (доминанту мозга), коммуникационное звено и периферическое звено, посредством которого и реализуется «вектор поведения» - доминирующая в определенный промежуток времени биологическая потребность.

Необходимо отметить, что висцеральный компонент доминантной системы может сам периодически инициировать мозговую доминанту.

Трехфакторный анализ спектральных характеристик ЭЭГ, зарегистрированных на разных сроках беременности проводился у 271 женщины (123 – с метаболическими нарушениями и 148 – с нормальным метаболизмом), позволил обнаружить значимые Э-, Р- и О- эффекты (Таблица 18).

Наличие достоверных различий по факторам «ритм» и «отведение», а также значимое «Р×О» - взаимодействие отражают известные особенности ЭЭГ человека: доминирование в суммарной электрической активности мозга практически здорового взрослого человека частот альфа-диапазона, их преобладание в активности задних (теменных и затылочных) областей и т.д.

Таблица 18 - Результаты трехфакторного анализа ЭЭГ на различных этапах беременности

Факторы	df	F	p
Э	3; 1675	2,83	0,0384*
Р	3; 1675	632,06	0,0015*
О	13; 7266	847,71	0,0022*
Э×Р	9; 5032	0,72	0,6993
Э×О	39; 21802	1,95	0,0008*
Р×О	39; 21802	386,62	0,0001*
Э×Р×О	117; 65404	0,99	0,4990

Примечания

1 Э – этап

2 Р – ритм

3 О – отведение

4 df – число степеней свободы

5 F – критерий Фишера

6 p – вероятность

7 * - статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Характер пространственного распределения и соотношение мощности частот различных ритмов ЭЭГ свидетельствовали о соответствии

зарегистрированных у женщин этой группы электрограмм возрастной норме. Значимый Э-эффект был связан с достоверными различиями, обнаруженными между первыми двумя, с одной стороны, и третьим триместрами беременности ($F1-3(1,559)=9,19$; $p=0,0238$; $F2-3(1,559)=7,71$; $p=0,0126$).

Двухфакторный анализ наблюдаемых различий показал, что по мере развития беременности имеет место прогрессивное увеличение суммарной спектральной мощности (ССпМ) ЭЭГ-частот, которая резко снижается после родов. Однофакторный анализ показал, что рост ССпМ ЭЭГ к третьему триместру беременности связан, в большей степени, с увеличением спектральной мощности (СпМ) бета-частот, более выраженным в передних областях коры, а ее восстановление после родов – со снижением СпМ всех частот, более выраженным в тех же областях. Изменения в альфа-диапазоне частот количественно оказались наименее выражены.

Анализ показал (Таблица 19), что между спектральными характеристиками ЭЭГ, зарегистрированными у женщин групп обследования в первой и второй половине беременности, обнаружены существенные различия. В целом, у беременных с метаболическими нарушениями ССпМ ЭЭГ оказалась выше, чем у женщин с нормальным метаболизмом.

Наблюдаемые при правостороннем расположении плаценты в первой половине беременности различия были связаны с более высокими значениями СпМ, прежде всего, низких частот в отведениях левого полушария беременных группы «метаболические нарушения». Различия между группами во второй половине беременности определялись тем, что в ЭЭГ женщин группы «МН» был менее выражен рост СпМ тета- и альфа-частот в электрограмах передних областей правого полушария. Качественно аналогичные различия обнаруживались между указанными группами и при амбилатеральном расположении плаценты. При левостороннем расположении плаценты различия между группами были связаны с более высокими значениями СпМ, прежде всего, низких частот в передних и центральных отведениях правого полушария женщин группы «метаболические нарушения». Сравнительный анализ показал, что

характерный для второй половины беременности рост ССпМ ЭЭГ был более выражен при левостороннем расположении плаценты.

Таблица 19 - Результаты сравнительного анализа спектральных характеристик ЭЭГ женщин на различных этапах беременности

Факторы	I половина			II половина		
	df	F	p	df	F	p
ФМ	1; 290	2,31	0,129	1; 290	0,21	0,6516
РП	2; 290*	5,34*	0,005*	2; 290	0,24	0,7870
Р	3; 870*	333,21*	0,001*	3; 870*	347,20*	0,0210*
О	13; 3770*	473,48*	0,001*	13; 3770*	374,92*	0,0338*
ФМ×РП	2; 290	1,39	0,250	2; 290*	4,39*	0,0137*
ФМ×Р	3; 870	1,14	0,331	3; 870	1,11	0,3451
РП×Р	6; 870	1,42	0,203	6; 870*	2,20*	0,0412*
ФМ×О	13; 3770	2,44	0,003	13; 3770	1,29	0,2132
РП×О	26; 3770	0,72	0,844	26; 3770	1,08	0,3507
Р×О	39; 11310*	194,90*	0,001*	39; 11310*	156,98*	0,0335*
ФМ×РП×Р	6; 870	0,54	0,779	6; 870*	2,17*	0,0444*
ФМ×РП×О	26; 3770*	4,82*	0,001*	26; 3770*	4,24*	0,0237*
ФМ×Р×О	39; 11310	1,25	0,136	39; 11310	1,19	0,1949
РП×Р×О	78; 11310	1,54	0,002*	78; 11310	1,14	0,1920
ФМ×РП×Р×О	78; 11310	1,41	0,011*	78; 11310*	1,36*	0,0203*

Примечания

1 ФМ – фактор метаболизма

2 РП – расположение плаценты

3 Р – ритм

4 О – отведение

5 df – число степеней свободы

6 F – критерий Фишера

7 p – вероятность

8 *- статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

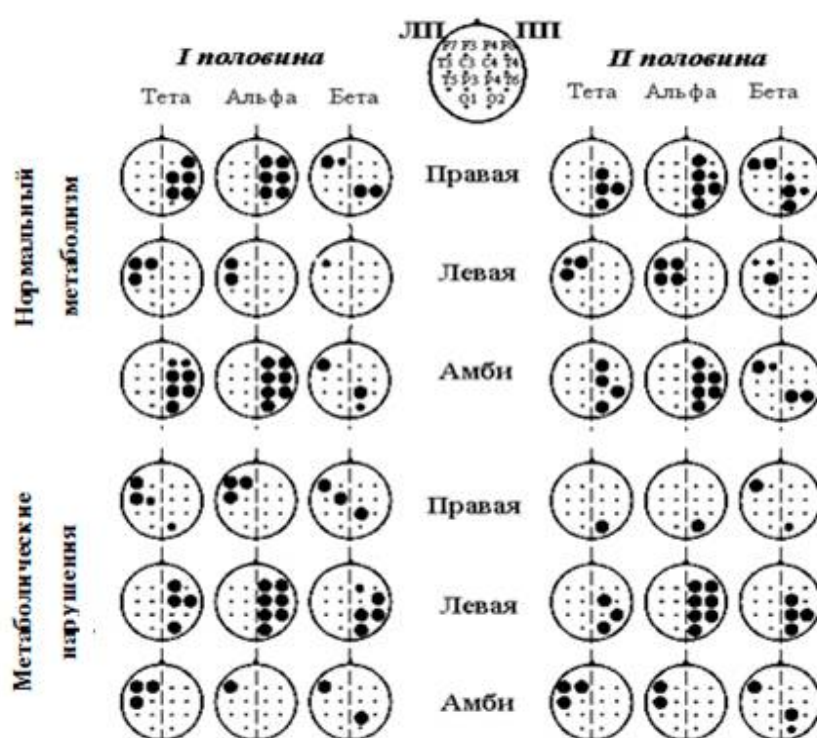
Межполушарные различия спектральных и когерентных характеристик ЭЭГ беременных

Анализ по фактору «течение беременности» показал, что для ЭЭГ женщин группы «нормальный метаболизм» в первой половине беременности в целом было характерно преобладание СпМ в отведениях правого полушария ($FI(1,156)=32,91$ $p=0,0011$). При этом в центральных и задних отведениях этого полушария были более представлены медленные частоты, а бета-частоты в электрограммах передних областей были более выражены слева. Во второй половине беременности указанные отношения практически полностью сохранялись ($FП(1,156)=14,06$ $p=0,0014$). В ЭЭГ женщин группы «метаболические нарушения» ни в первой, ни во второй половине беременности достоверных межполушарных различий обнаружено не было, за исключением альфа-ритма (показателя здоровья мозга и церебральной синхронизации). В группе с метаболическими нарушениями основной ритм смещался из передних отведений левого полушария, где он отчётливо проявлял себя в первой половине беременности, в правое полушарие. При этом его выраженность заметно ослабевала.

Однако наблюдались значимые ПШ×О – взаимодействия ($FI(6,798)=14,89$ $p=0,0155$; $FП(6,798)=12,49$ $p=0,0470$), указывающие на существенные региональные и частотные различия. В целом, они сводились к тому, что мощность ЭЭГ-частот в электрограммах задних отведений была выше справа, а передних - слева. Нагрузка по формированию такой структуры межполушарной асимметрии ложилась равномерно на все частотные диапазоны.

Анализ фактора «расположение плаценты» показал, что в первой половине беременности достоверные межполушарные различия наблюдались в ЭЭГ женщин с правосторонним ($FП(1,224)=19,83$ $p=0,0336$) и амбилатеральным ($FA(1,152)=4,94$ $p=0,0281$) расположением плаценты; спектральная мощность медленных ЭЭГ- частот была выше в отведениях правого полушария, а быстрых - левого. При левостороннем расположении плаценты значимые различия в частотных диапазонах отсутствовали, за исключением тренда в области альфа-частот, мощность которых у женщин с левой плацентой в первой половине беременности была выше справа. Аналогичные различия обнаруживались и во

второй половине беременности. Анализ совместного влияния этих двух факторов на структуру межполушарного распределения ЭЭГ-частот показал, что у женщин групп «нормальный метаболизм» и «метаболические нарушения» независимо от сроков беременности межполушарные отношения были прямо противоположны (Рисунок 10).



Примечания

1 ЛП – левое полушарие

2 ПП – правое полушарие

3 правая, левая, амби – сторона расположения плаценты

4 черными кругами обозначены области, мощность частот ЭЭГ в которых была выше, по сравнению с ЭЭГ симметричных отведений

Рисунок 10 Графическое изображение результатов анализа межполушарного распределения ЭЭГ-частот в группах женщин с нормальным метаболизмом и метаболическими нарушениями с учетом расположения плаценты на различных этапах беременности

Результаты анализа межполушарного распределения ЭЭГ-частот показали, что для женщин группы «нормальный метаболизм» с правосторонним

расположением плаценты как в первой, так и во второй половинах беременности характерно формирование фокуса активации в пределах передних областей левого полушария, в электрограммах которых наблюдалось увеличение мощности бета-частот. Сравнительный анализ показал, что различия в области бета-частот определялись их высокочастотными составляющими (бета-2 частотами). Аналогичные отношения в норме формировались и при амбилатеральном расположении плаценты, однако количественно они были менее выражены. В ЭЭГ передних областей левого полушария женщин с левосторонним расположением плаценты наблюдался рост мощности тета- и альфа-частот. Иные отношения складывались в ЭЭГ женщин группы «метаболические нарушения». При правосторонней плацентарной латерализации в первой половине беременности наблюдалось формирование межполушарных различий в диапазоне всех частот ЭЭГ с преобладанием мощности в передних отведениях левого полушария. Во второй половине беременности существенные межполушарные различия в ЭЭГ этой группы женщин практически отсутствовали.

Схожие, в целом, межполушарные различия отмечались в ЭЭГ женщин с амбилатеральным расположением плаценты, которые сохранялись и во второй половине беременности. У женщин с левосторонним расположением плаценты характер межполушарных отношений был аналогичным во всех частотных диапазонах. Как медленные, так и быстрые частоты оказались более выраженными в отведениях правого полушария, причем с более существенными различиями в электрограммах центральных и задних областей.

Таким образом, для женщин с нормальным метаболизмом характерна представленность гестационных процессов на ЭЭГ активности головного мозга в контрлатеральном по отношению к плаценте полушарии. При метаболических нарушениях регистрируется либо инверсия указанных взаимоотношений, либо изменение топики различных частотных диапазонов: у женщин с левосторонним расположением плаценты обнаруживается активация правополушарных структур в виде усиления быстрых частот в центральных и задних областях. Очевидна нейрофизиологическая «заинтересованность» правополушарных обмен-

ассоциированных структур мозга в регуляции функциональных процессов в случае левоориентированного типа ФСМП. Данный раздел работы проводился совместно с доктором биологических наук В.В. Васильевой.

4.2 Особенности вегетативного и психоэмоционального статуса у беременных при нормальном и нарушенном метаболизме в зависимости от латерализации плаценты

Изучение интегративных процессов в системе «мать-плацента-плод» предполагает обязательный учет вегетативного обеспечения функций (Вейн А.М. и соавт., 1989, 2001) и психоэмоционального статуса (Боташева Т.Л., 2015), от состоятельности которых во многом зависит характер течения беременности и исход родов. Данные литературы свидетельствуют о том, что регуляция любого функционального процесса в организме Человека состоит из двух фаз-компонентов: нервной и гуморальной. Первая предполагает участие надсегментарных структур вегетативной нервной системы в обеспечении приспособительного поведения организма в ответ на предъявляемое средой требование: адекватный предъявляемому запросу ответ вегетативной нервной системы, который обусловлен нормальным вегетативным обеспечением (ВО). Возможны также два варианта нарушения ВО (недостаточное и избыточное).

Беременность – это особый феномен, имеющий уникальное психологическое содержание, хотя, безусловно, это уникальное психологическое содержание связано со всем прошлым опытом женщины. Иначе говоря, весь психологический склад личности и социальных, ментальных отношений беременной женщины отличен от ее психологического склада до беременности. Во время беременности на психологическом уровне возникают новые,

качественно иные преобразования, затрагивающие всю личность с ее системой отношений, которые позволяют адаптироваться к беременности, подготовиться к родам и дальнейшему взаимодействию с ребенком.

4.2.1 Особенности вегетативного статуса женщин при нормальном и нарушенном метаболизме в зависимости от латерализации плаценты

Вегетативное обеспечение оценивалось с помощью ортоклиностатической пробы. После 15 минут отдыха в горизонтальном положении определялось АД и ЧСС на правой руке. Затем в вертикальном положении вновь проводились измерения АД и ЧСС на 1-ой, 3-ей, 5-ой и 10-ой минутах. После 3-х минутного нахождения в горизонтальном положении параметры АД и ЧСС регистрировались вновь. В норме после 3-х минутного отдыха они должны вернуться к исходным цифрам.

Обычно в вертикальном положении систолическое АД увеличивается на величину до 20 мм.рт.ст., ЧСС может возрастать на 30 ударов в минуту. Вегетативное обеспечение считалось избыточным, если ЧСС увеличивалась более чем на 30 ударов в минуту, САД повышалось более чем на 20 мм.рт.ст., ДАД повышалось при нормальном САД, а также появлялись потемнение в глазах и прилив крови к лицу при вставании. Вегетативное обеспечение считалось недостаточным, если сразу при вставании САД снижалось на 10-15 мм.рт.ст. на фоне уменьшения пульсового АД, при этом отмечались покачивание и слабость. Стоя САД уменьшалось на 10-15 мм.рт.ст. при том же ДАД, пульсовое давление снижалось по сравнению с исходным более чем в 2 раза.

Учитывая особую значимость взаимоотношений исходного латерального профиля и формирующегося гестационного, а также предположение о том, что в

регуляции и поддержании гестационных процессов, а также при формировании вегетативной дистонии участвуют одни и те же отделы мозга, изучалась структура плацентарной латерализации у беременных с различным вегетативным обеспечением. При нормальном вегетативном обеспечении правостороннее расположение плаценты было зарегистрировано у 51,2% женщин, при вегетативной лабильности и СВД – у существенно меньшего числа беременных: 44,3%, и 31,3% соответственно. Левостороннее расположение плаценты при нормальном вегетативном обеспечении отмечалось у 16% обследованных, при вегетативной лабильности – у 27,6%, а в группе с СВД этот процент составил 20,3%. Амбилатеральное расположение плаценты у женщин с нормальным вегетативным обеспечением отмечалось у 33,3% женщин, при вегетативной лабильности – у 29,1%, при СВД – у 49,5%. Полученные данные свидетельствуют о значительном увеличении доли вегетативных нарушений у беременных с левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты.

Сравнительный анализ вегетативного обеспечения функций и показателей латерального поведенческого фенотипа позволил обнаружить некоторые закономерности. Так, вероятность обнаружения нормального вегетативного обеспечения увеличивалась ($p=0,0357$) при правосторонней направленности моторных асимметрий верхних и нижних конечностей и левосторонней - сенсомоторных зрительных и слуховых признаков фенотипа. Вегетативная лабильность формировалась на фоне инверсии моторных асимметрий нижних и верхних конечностей (левая «ведущая нога», левый признак «переплетения пальцев рук») и правом сенсомоторном зрительном тесте. Синдром вегетативной дистонии также сопровождался инверсией моторных асимметрий нижних конечностей (правая «толчковая нога») и левых признаков моторной асимметрии рук («аплодирование»). Другими словами, в формировании бессимптомного нарушения ВО и СВД принимали участие дизонто- и филогенетические факторы, влияющие на формирование всей совокупности латеральных признаков женского организма. Известно, что конкурентные взаимоотношения показателей латерального поведенческого профиля асимметрий сопровождают нарушения

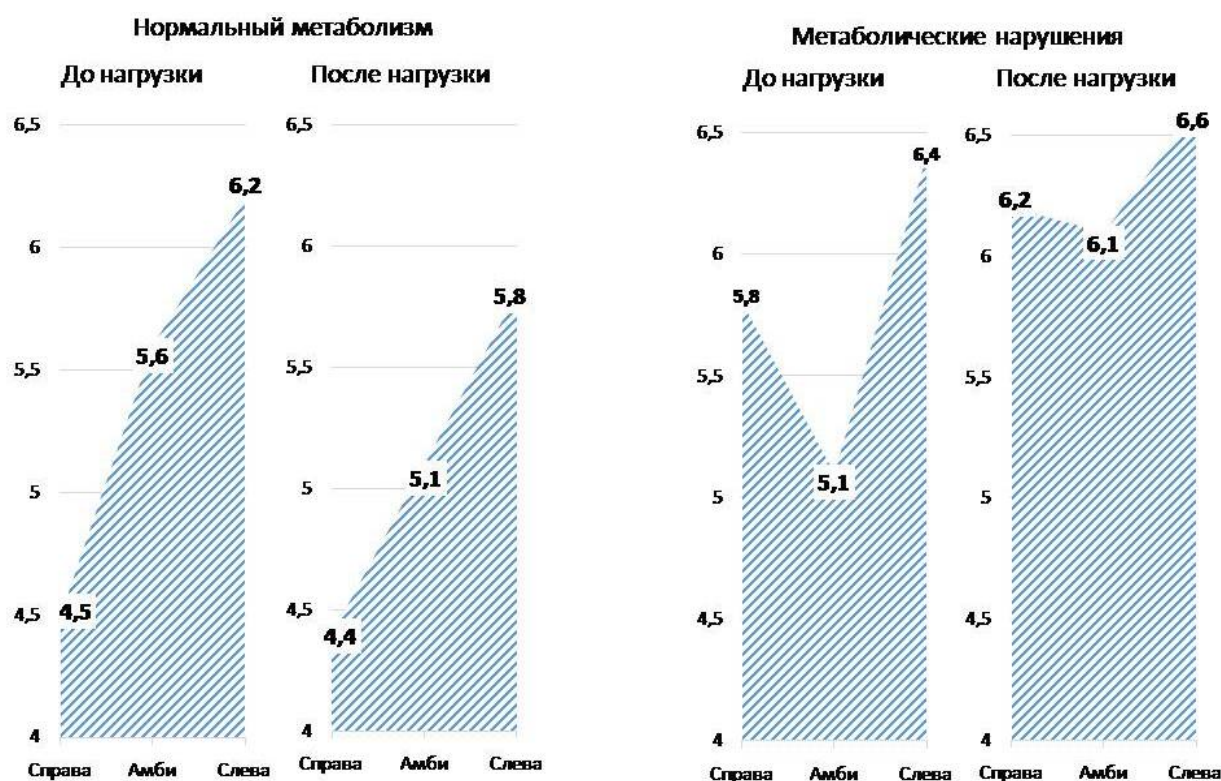
вегетативного обеспечения функций у беременных, которые по данным литературы являются основой для формирования угрожающего прерывания беременности и протекают на фоне снижения коэффициента межполушарной асимметрии (Вейн А.М., 1989, 2001).

Для изучения межсистемных взаимоотношений и оценки адекватности адаптивных процессов ФСМПП был использован показатель кардиореспираторной интеграции Хильдебранта (коэффициент Q) (Вейн А.М., 1981), являющийся отношением частоты сердечных сокращений женщин к частоте дыхательных движений в минуту. Коэффициент Q является косвенным показателем адаптивных процессов ФСМПП, отражающим адекватность кардиореспираторной интеграции. Если это значение находится в диапазоне 2,8-4,9, то принято говорить о нормальных адаптивных процессах в организме. Повышение этого показателя свидетельствует о напряжении кардиореспираторной регуляции, рассогласовании отдельных звеньев висцеральной регуляции и всей системы в целом. Коэффициент Хильдебранта оценивался по 3 основным градациям («характер метаболизма», «плацентарная латерализация» и «активная ортостаза»).

При анализе полученных результатов по отдельным градациям статистически значимых различий между значениями коэффициента обнаружено не было ($p > 0,05$). Однако при анализе сочетанного взаимодействия факторов до проведения активной ортостазы были обнаружены статистически значимые различия коэффициентов кардиореспираторной интеграции при левостороннем (при нормальном метаболизме – 6,2; при нарушенном метаболизме – 6,4) и амбилатеральном расположении плаценты (при нормальном метаболизме – 5,6; при нарушенном метаболизме – 5,1) (Рисунок 11). Увеличение показателя выше нормативного (2,8-4,9 для популяции), по-видимому, свидетельствует о напряжении центрального обеспечения кардиореспираторной интеграции во время беременности. Интересным представляется тот факт, что при амбилатеральном расположении плаценты это напряжение было больше выражено у женщин с нормальным метаболизмом. При нарушении метаболизма

происходило ослабление напряжения и уменьшение показателя за счет симметризирующих влияний периферии. При этом обнаруживался своеобразный дуализм функционального «поведения» амбисистемы. Так, при нормальном метаболизме система использовала левоориентированный способ функционального «поведения», характерный для левостороннего расположения плаценты.

Дальнейшее рассмотрение сочетанного взаимодействия факторов после проведения активной ортостазы показало, что при нормальном метаболизме характерно снижение коэффициента во всех плацентарных подгруппах (с правосторонним расположением плаценты - 4,4; амбилатеральным – 5,1 и левосторонним – 5,8).



Примечание - справа, амби, слева – сторона расположения плаценты

Рисунок 11 - Особенности вегетативного статуса (коэффициент Хильдебранта) в зависимости от характера метаболизма у женщин с различной плацентарной латерализацией

Напротив, при нарушенном метаболизме во всех плацентарных подгруппах отмечалось повышение коэффициента Q, наиболее выраженное у женщин с леворасположенной плацентой.

С целью изучения соотношения возбудимости симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы было проведено исследование индекса Кердо в динамике беременности в зависимости от характера метаболизма и плацентарной латерализации. Было выявлено, что по мере увеличения срока беременности отмечалось нарастание влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы во всех плацентарных подгруппах как в случае нормального, так и нарушенного метаболизма (Таблица 20, 21).

Таблица 20 - Особенности показателей вегетативного индекса Кердо у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом при различной плацентарной латерализации в 1 триместре беременности

Показатель вегетативного индекса Кердо	Беременные с МН (в %) n=468			Беременные с НМ (в %) n=392		
	П	А	Л	П	А	Л
Симпатикотония (>6)	89,2*	80,1♦	90,2○	58,6*	69,8♦	81,4○
Нормотония (от -7 до +5)	10,8*	16,9♦	8,8	34,2*	24,2♦	13,2
Ваготония (< -8)	0,0*	3,0	1,0	7,2*	6,0♦	5,4
Всего	100	100	100	100	100	100

Примечания

1 МН – метаболические нарушения

2 НМ – нормальный метаболизм

3 П - правостороннее расположение плаценты

4 А - амбилатеральное расположение плаценты

5 Л – левостороннее расположение плаценты

6 *- статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами при П

7 ♦ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами при А

8 ○ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами при Л

При нормальном метаболизме в случае правостороннего расположения плаценты в наибольшем числе случаев (23,2%) отмечалась уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний по сравнению с другими плацентарными подгруппами: в 1,1 раза ($p=0,0241$) в случае амбилатеральной и в 1,9 раз ($p=0,0333$) - левосторонней (Таблица 21).

Таблица 21 - Особенности показателей вегетативного индекса Кердо у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом при различной плацентарной латерализации во 2 и 3 триместрах беременности

Показатель вегетативного индекса Кердо	Беременные с МН (в %) n=468			Беременные с НМ (в %) n=392		
	П	А	Л	П	А	Л
Симпатикотония (>6)	90,2*	81,1 [♦]	93,2 [°]	68,6	71,8	84,3 [▲]
Нормотония (от -7 до +5)	9,8*	16,3 [♦]	4,8	23,2 ^{•/◇}	21,3	12,1
Ваготония (< -8)	0,0*	2,6 [♦]	2,0	8,2 ^{•/◇}	6,9	3,6
Всего	100	100	100	100	100	100

Примечания

1 МН – метаболические нарушения

2 НМ – нормальный метаболизм

3 П - правостороннее расположение плаценты

4 А - амбилатеральное расположение плаценты

5 Л – левостороннее расположение плаценты

6 *- статистическая значимость ($p<0,05$) различий между группами при П

7 ♦ - статистическая значимость ($p<0,05$) различий между группами при А

8 ° - статистическая значимость ($p<0,05$) различий между группами при Л

9 •- статистическая значимость ($p<0,05$) внутригрупповых различий между П и Л

10 ◇ - статистическая значимость ($p<0,05$) внутригрупповых различий между П и А

11 ▲ - статистическая значимость ($p<0,05$) внутригрупповых различий между Л и А

Правосторонняя плацентарная латерализация характеризовалась также наибольшим числом женщин с преобладанием парасимпатического тонуса (8,2%) по сравнению с левосторонним в 2,3 раза ($p=0,0228$) и амбилатеральным в 1,2 раза ($p=0,0316$) расположением плаценты.

В случае левосторонней плацентарной латерализации регистрировалось наибольшее число женщин с симпатикотонией (84,3%). При амбилатеральном расположении плаценты также регистрировалась преимущественно симпатикотония (71,8%). Однако была выявлена у меньшего числа женщин в 1,2 раза ($p=0,0435$) по сравнению с левосторонним расположением плаценты.

Нарушенный метаболизм в случае правостороннего расположения плаценты характеризовался преобладанием симпатикотонии у наибольшего числа женщин (90,2%), большего в 1,3 раза ($p=0,0233$), чем при нормальном метаболизме, однако число беременных с уравновешенностью симпатических и парасимпатических влияний было ниже в 2,4 раза ($p=0,0325$) по сравнению с нормой.

В этой же плацентарной подгруппе не зарегистрировано ни одного случая с парасимпатикотонией. У респонденток с левосторонней плацентарной латерализацией установлено преобладание симпатикотонии в 1,1 раза ($p=0,0188$) по сравнению с левоплацентарной подгруппой, имевшей нормальный метаболизм.

При амбилатеральном расположении плаценты сохранялись такие же тенденции как в норме, однако также отмечался прирост числа женщин в 1,1 раза ($p=0,0461$) с симпатикотонией.

Исследование характера вегетативной регуляции в подсистеме «мать» свидетельствует о том, что адекватное обеспечение вегетативной регуляции функций (нормотония и симпатикотония) характерны для женщин, у которых отмечается правосторонняя направленность вектора асимметрий латерального поведенческого профиля и плацентарной латерализации. При возникновении метаболических нарушений отмечается увеличение коэффициента кардиореспираторной интеграции на всех этапах беременности при участии вектора «левых сил» (левостороннее и амбилатеральное расположение плаценты в случае правого латерального профиля асимметрий). Срок беременности совместно с фактором латерализации плаценты модулируют интегративные процессы в центрах кардиореспираторной регуляции матери, обеспечивая, тем

самым, оптимальный уровень адаптации за счет повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, особенно в случае амбилатерального и левостороннего расположения плаценты.

В проведении данного фрагмента работы принимала участие кандидат медицинских наук Е.В. Железнякова.

4.2.2 Особенности психоэмоционального статуса женщин при нормальном и нарушенном метаболизме в зависимости от латерализации плаценты

В рамках поставленных в настоящей работе задач приоритет отдавался методам, позволяющим оценивать исходное психоэмоциональное состояние. За основу были взяты восьмицветный тест Люшера (Приложение 2) и тест для определения уровня тревожности Спилбергера (Приложение 3).

Одним из весьма эффективных методов эксперсс-оценки эмоционального состояния является цветовой тест Люшера. Этот тест позволяет за минимально короткое время определить, имеются ли у беременной женщины негативные психологические симптомы, которые могут неблагоприятно отражаться на ходе беременности. Для проведения тестирования по методу Люшера использовался стандартный набор цветных карточек или компьютерный вариант теста. Тестирование проводилось в состоянии физического и эмоционального покоя наедине с врачом.

Беременной предлагалось произвести выбор цветных карточек в порядке убывания так, чтобы на первом месте стоял наиболее понравившийся цвет, а на последнем – наименее понравившийся. Тестирующий регистрировал порядок цветовой выборки (всем карточкам присвоено цифровое значение). Затем выборку повторяли. Результаты повторной выборки цветов фиксировали также на

бумаге, располагая цифровые значения карточек в ряд под результатами первой выборки.

В зависимости от характера метаболизма прогностически значимыми признаками результатов теста при метаболических нарушениях явились следующие:

1. Первые три места занимал какой-нибудь из трех «негативных цветов» (серый, черный или коричневый) или их сочетание как при первом, так и при втором выборе.
2. Красный, желтый и зеленый цвета занимали последние места выбора.
3. Вероятность обнаружения метаболических нарушений повышалась у женщин с «опасными» комбинациями цветов, стоящими рядом: черный-желтый; синий-красный; желтый-коричневый.

При анализе наиболее типичных различий в цветовых предпочтениях у женщин с нормальным метаболизмом и метаболическими нарушениями обнаружилось существенные различия в выборках цветов.

Общим для всех женщин с нормальным метаболизмом оказалось категорическое предпочтение фиолетового и зеленого цветов, а также решительное отвержение коричневого и черного. Из вышеописанных характеристик и других особенностей цветовых предпочтений можно составить описание психологического статуса беременных.

Анализ самоописаний с помощью цветов обнаружил отсутствие у беременных представлений о своем статусе в социуме. Субъективно состояние беременности у большинства женщин переживалось как временное недомогание и кризис, который не является чем-то нормальным (в смысле «нормативным») и которое нужно лишь «перетерпеть», чтобы вновь вернуться к обычному состоянию. Одновременно с этим можно предположить, что непроясненность социально-психологического статуса имеет причины в непроясненности мотивов. Другими словами, для многих женщин в обследуемой выборке беременность явилась средством для достижения некоторого результата, причем рождение

ребенка не всегда являлось самым ценным. Часто беременность являлась средством самоутверждения.

Было обнаружено, что отсутствие четкого представления о своем статусе в социуме отмечалось в наибольшем числе случаев у беременных с левосторонней плацентарной латерализацией (42,5%), по сравнению с правосторонним (29,2%) и амбилатеральным (32,3%) расположением плаценты вне зависимости от особенностей метаболизма. При введении градации «метаболизм» непроясненность психологического статуса превалировала в группе женщин с метаболическими нарушениями (65,4%) по сравнению с нормальным метаболизмом (24,4%). При анализе цветовых выборов у всех беременных прослеживался конфликт как между рациональным и иррациональными тенденциями, так и между потребностью в самоутверждении и потребностью в идентификации в слиянии. Корни этой дисгармоничности, возможно, лежат в неразрешенности детско-родительских отношений. Попытки взросления и самоутверждения (зеленый цвет), очевидно, гасятся родительской авторитарностью и инвертируются в иррациональные фантазии о мистическом единении (фиолетовый цвет), добиться которого в реальности не представляется возможным. Вероятно, состояние беременности как путь продолжения жизни – это также способ купирования страха смерти. Подтверждением того, что в некоторых случаях беременность «компенсаторна», являлась и распространенная тенденция к отвержению коричневого (стресс, вызванный подавлением физиологических потребностей, самоограничением, которое субъективно воспринимается как вынужденная необходимость для самоутверждения в связи с неудовлетворенной потребностью в конгруэнтных отношениях) цвета.

Из всего вышесказанного следует существенное предположение о вытеснении биологических мотивов беременности необходимостью компенсации социально-психологических проблем: страха смерти, самоутверждения, проблем детско-родительских отношений преимущественно у женщин, имеющих различные метаболические отклонения.

Принципиальным отличием в цветовых предпочтениях у женщин с нормальным метаболизмом и метаболическими нарушениями оказалась степень значимости синего цвета. В цветовых выборках женщин синий символизирует потребность в удовлетворении и привязанности. Состояние беременности обычно сопровождается отчуждением, временным отстранением от близких. Беременные стремятся к другому единству – мистическому слиянию с ребенком. При метаболических нарушениях были заметны попытки преодолеть естественное отчуждение и сохранить теплые отношения с близкими. Этот конфликт был отражен в постановке синего на третью и четвертую позицию. В зависимости от плацентарной латерализации такой цветовой приоритет обнаруживался в 63,2% случаев от всех цветовых предпочтений у беременных с правосторонним, 79,2% - с левосторонним и 75,1% - при амбилатеральном расположении плаценты в случае метаболических нарушений. При этом синий цвет диктовал необходимость контроля над своими чувствами, что порождало излишнюю напряженность. Еще одно характерное для обследуемых беременных женщин с нарушенным метаболизмом цветовое сочетание - фиолетовый-красный (смешанный тип реагирования, неустойчивость мотивационной направленности, потребность в самореализации при недостаточно развитом контроле, экзальтированность) приобретало прогностическое значение при метаболических нарушениях, если зеленый и желтый цвета избирались в качестве средств, то есть на третьей и четвертой позиции соответственно. В этой ситуации адаптация затруднена жестко регламентированной ситуацией. Красный и зеленый – автономные цвета, то есть являются причинами, но при этом красный является активным, а зеленый - пассивным. Очевидно, здесь нарушена возможность соподчинения цели и средства.

При оценке уровня реактивной и личностной тревожности использовалась шкала самооценки по Ч.Д. Спилбергу и Ю.Л. Ханину (1976). Этот тест является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в текущий момент (реактивная тревожность) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Личностная тревожность характеризует

склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие и реагировать на такие ситуации состоянием тревоги. Реактивная тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью. Очень высокая реактивная тревожность вызывает нарушения внимания. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, а также с эмоциональными и невротическими срывами. Но тревожность не является изначально негативной чертой. Определенный уровень тревожности – естественная и обязательная особенность активной личности.

В ходе оценки уровня личностной тревожности по Спилбергу-Ханину с учетом плацентарной латерализации была подтверждена ранее обнаруженная тенденция о более «неблагоприятных» показателях психоэмоционального статуса у женщин с метаболическими нарушениями, особенно при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты в условиях правого латерального поведенческого профиля асимметрий (Таблица 22).

Таблица 22 - Показатели уровня реактивной тревожности у беременных с нарушенным и нормальным метаболизмом при различной плацентарной латерализацией

Показатель уровня реактивной тревожности	Беременные с МН (в %) n=468			Беременные с НМ (в %) n=392		
	П	А	Л	П	А	Л
Низкая тревожность до 31 балла	33,5*	29,2♦	27,7○	69,1	77,7	58,4
Умеренная тревожность 31-45 баллов	62,2*	64,8♦	65,1○	29,7	19,5	38,5
Высокая тревожность 46 баллов и более	4,3	6,0	7,2○	1,2	2,8	3,1
Всего	100	100	100	100	100	100

Примечания

1 МН – метаболические нарушения

2 НМ – нормальный метаболизм

3 П - правостороннее расположение плаценты

4 А - амбилатеральное расположение плаценты

5 Л – левостороннее расположение плаценты

6 *- $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами при П

7 ♦ - $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами при А

8 ○ - $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами при Л

Так, наиболее низкий уровень реактивной тревожности регистрировался при нормальном метаболизме с правосторонним расположением плаценты (51,5%, $p = 0,0306$) и высокий в случае метаболических нарушений с леворасположенной плацентой (56,9%, $p = 0,0235$).

При метаболических нарушениях также наблюдался наиболее высокий уровень и личностной тревожности при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты (58,2% ($p = 0,0170$) и 45,1% ($p = 0,2455$), соответственно) в случае правого латерального поведенческого профиля асимметрий (Таблица 23).

Таблица 23 - Показатели уровня личностной тревожности у беременных с нарушенным и нормальным метаболизмом при различной плацентарной латерализацией

Показатель уровня личностной тревожности	Беременные с МН (в %) n=468			Беременные с НМ (в %) n=392		
	П	А	Л	П	А	Л
Низкая тревожность до 31 балла	36,4	38,4♦	21,0	40,1	33,4	30,8
Умеренная тревожность 31-45 баллов	57,4*	54,5♦	69,2	58,9	62,7	65,1
Высокая тревожность 46 баллов и более	6,2*	7,1	9,8○	1,0	3,9	4,1
Всего	100	100	100	100	100	100

Примечания

1 МН – метаболические нарушения

2 НМ – нормальный метаболизм

3 П - правостороннее расположение плаценты

4 А - амбилатеральное расположение плаценты

5 Л – левостороннее расположение плаценты

6 *- $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами при П

7 ♦ - $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами при А

8 ○ - $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами при Л

Результаты приведенного фрагмента исследования свидетельствуют о том, что высокий уровень личностной и ситуативной тревожности имеет место у женщин с метаболическими нарушениями в случае правого латерального поведенческого профиля асимметрий при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты. В проведении данного фрагмента исследования принимал участие кандидат медицинских наук О.П. Заводнов.

4.3 Циркадианные биоритмы в функциональной системе «мать-плацента-плод» у женщин с различными видами метаболизма в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса

Помимо морфофункциональных асимметрий, в контексте проводимых исследований, направленных на выявление взаимосвязи функциональных особенностей женского организма с характером латеральной конституции, определенный интерес представлял не только пространственный аспект, но и его временная экстраполяция - хронотип беременных. Поскольку циркадианная периодичность в сложной иерархии биоритмов является ведущей (Арушанян Э.Б., 1976) определение хронотипа человека основано на выяснении особенностей именно суточной активности (Остберг О., 1976). Циркадианные ритмы синхронизированы с суточными колебаниями параметров окружающей среды (день - ночь) и передаются по наследству. Поэтому, многие живые организмы обладают врожденной способностью к установлению адекватных взаимоотношений с внешними периодическими изменениями. Человек отличается даже от самых развитых живых организмов своей социальной деятельностью. Со временем социальная деятельность способствовала установлению специфических ритмических функций, согласованных по времени

с характером деятельности человека и закрепленных у потомства. Появились определенные типы людей с присущей им ритмичностью процессов жизнедеятельности, которая в физиологических условиях является относительно устойчивой.

4.3.1 Особенности хронотипа беременных в зависимости от характера метаболизма и плацентарной латерализации

Одним из наиболее четко прослеживаемых у человека циркадианных ритмов является цикл «сон-бодрствование», сформировавшийся и закрепленный в процессе эволюции. Будучи тесно связанным с чередованием дня и ночи он состоит из двух основных состояний - бодрствования в светлое и сна - в темное время суток. Учитывая, что смена дня и ночи является универсальным синхронизатором многих биологических ритмов в организме в процессе жизнедеятельности происходит формирование так называемого суточного стереотипа, биологическим смыслом которого является сочетание фазы целесообразной деятельности человека с фазой наиболее высокого уровня физиологических функций.

Для изучения особенностей цикла «сон-бодрствование» у беременных был использован стандартный, легко воспроизводимый тест О. Остберга (1976). Результаты теста оценивались в баллах. В соответствии с результатами теста все беременные, как с нормальным метаболизмом, так и с метаболическими нарушениями, были разделены на 3 типа, характеризовавшиеся некоторыми особенностями их ритмической жизнедеятельности в течении суток: «жаворонки», «аритмики» и «совы».

В структуре хронотипов беременных в зависимости от фактора плацентарной латерализации у женщин с нормальным метаболизмом при правостороннем расположении плаценты в I триместре «жаворонки» составили 37,3%, «совы» - 6,8%, «аритмики» - 55,9%. В аналогичной подгруппе при нарушенном метаболизме структура хронотипа была практически идентичной: «жаворонки» - 35,0%, «совы» - 8,4%, «аритмики» - 56,6%. При левостороннем расположении плаценты у женщин с нормальным метаболизмом в I триместре структура оказалась несколько иной: «жаворонки» составили 26,8%, «совы» - 13,5%, «аритмики» - 59,7%. При нарушенном метаболизме чаще преобладали «совы» (18,4%). При амбилатеральном расположении плаценты в I триместре, независимо от характера метаболизма, «жаворонки» составили 21,3%, «совы» - 17,8%, «аритмики» - 60,9%. Во II триместре в группе с нормальным метаболизмом при правостороннем расположении плаценты характер хронотипа практически не изменился по сравнению с I триместром. У беременных с нарушенным метаболизмом при правостороннем расположении плаценты существенно возросла доля «сов» (14,1%) и «аритмиков» (64,3%). При левостороннем расположении плаценты во II триместре в I и II группах картина несколько менялась: «аритмики» и «совы» значительно преобладали – 64,2% и 17,7% соответственно. При амбилатеральном расположении плаценты структура хронотипов во II триместре соответствовала таковой при правостороннем расположении плаценты в I группе, тогда как во II группе увеличилось количество «сов» и «аритмиков» (как в левоплацентарной группе). В III триместре как в I, так и во II группах, независимо от плацентарной латерализации, отмечалось увеличение количества «сов», причем самый высокий их процент обнаруживался в обеих группах при левостороннем расположении плаценты.

Одним из тестовых показателей являлась оценка индивидуального восприятия длительности минуты, косвенно отражающая не только индивидуальное восприятие времени, но и психологический уровень тревожности. Следует отметить, что по мере прогрессирования беременности время индивидуального восприятия минуты укорачивалось в I группе с 52 секунд

в I-м триместре до 43 секунд в III-м. Однако, в преддверии родов (37-38 недель) у 47% беременных отмечалось «затягивание» минуты до 72 секунд. При введении фактора «плацентарная латерализация» у беременных с нормальным метаболизмом длительность минуты при правостороннем расположении плаценты составила 54 секунды в I триместре и 48 секунд в III-м; при левостороннем - 46 секунд в I-м и 45 секунд в III-м триместре. При амбилатеральном расположении плаценты беременные отличались большей точностью (56 и 52 секунды, соответственно). В группе с метаболическими нарушениями достоверных отличий в зависимости от плацентарной латерализации обнаружено не было. У всех беременных отмечалось укорочение времени индивидуального восприятия минуты до 43 секунд в I-м триместре. С увеличением срока беременности видимая динамика отсутствовала.

Основным выводом настоящего фрагмента исследования можно считать преобладание в хронотипе беременных «сов» и «аритмиков» у женщин с нормальным метаболизмом. Преобладание «сов» отмечалось также и при нарушении метаболизма. Аналогичная тенденция прослеживалась при анализе индивидуального восприятия минуты, отражающего уровень тревожности. У женщин с нормальным метаболизмом регистрировались более низкие значения, свидетельствующие о меньшем уровне тревожности по сравнению с женщинами, имевшими метаболические нарушения.

Наиболее интересным являлся углубленный анализ изменений цикла «сон-бодрствование» у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом.

В литературе отмечается, что факторы, влияющие на изменение стереотипного для конкретного человека суточного ритма сна и бодрствования, обязательно приводят к появлению десинхроноза, сопровождающего любое заболевание и нередко обнаруживаемого еще до появления выраженных симптомов болезни. Десинхроноз принято считать неотъемлемой частью общего дезадаптационного синдрома, выраженность которого, как правило, соответствует тяжести заболевания (Алякринский Б.С., 1985).

При анализе цикла «сон-бодрствование» у беременных были получены следующие результаты. Было выявлено, что инверсия этого цикла, возникающая в различные сроки беременности в течение короткого промежутка времени (по данным анамнеза – 10-14 дней) и проявляющаяся в затрудненном и позднем засыпании, смещении времени функциональной активности организма на более поздние часы и увеличении времени утреннего пробуждения отмечалась только в группе женщин с метаболическими нарушениями. Обращало на себя внимание, что все эти беременные имели хронотип «аритмик».

Таким образом, инверсия цикла «сон-бодрствование» возникает по мере усиления амбидекстрии маточно-плацентарного комплекса в поздние сроки беременности, которая сопровождается активацией правополушарных структур головного мозга и формированием нарушений метаболизма.

4.3.2 Особенности суточных ритмов маточной и фетальной гемодинамики у беременных в зависимости от характера метаболизма и плацентарной латерализации

Особенности маточной и фетальной гемодинамики в зависимости от характера метаболизма и стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса анализировались по результатам доплерометрического исследования кровотока в правой и левой маточных, а также пуповинной артериях. При этом оценивались значения систоло-диастолического отношения (V_s/V_d) как наиболее информативного из качественных доплерометрических показателей, позволяющих судить о состоянии суммарного периферического сосудистого сопротивления на маточном и фетальном участках плаценты (Медведев М.В.,

2007). Одновременно изучались мезор, акрофаза, амплитуда, период биоритма, а также фазовые взаимоотношения хронограмм различных ритмов.

При анализе суточных ритмов показателей гемодинамики у беременных с нормальным метаболизмом был обнаружен дневной тип ритма. Акрофазы биоритма Vs/Vd правой маточной и пуповинной артерии регистрировались в 12.00 и 16.00 часов. В левой маточной артерии акрофазы регистрировались в ночные часы (24-4 часа). Статистически достоверных отличий мезоров в правой ($1,850 \pm 0,05$) и левой ($1,910 \pm 0,04$) маточной артерии в этой группе обнаружено не было ($p > 0,05$) (Таблица 24).

Таблица 24- Структура суточных ритмов показателей маточной и фетальной гемодинамики при различной плацентарной латерализации плаценты во II и III триместрах беременности

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

Примечания

- 1 ПМА – правая маточная артерия (маркировка синим цветом)
- 2 ЛМА - левая маточная артерия (маркировка красным цветом)
- 3 АП – артерия пуповины (маркировка зеленым цветом)

Период ритма для правой маточной артерии и артерии пуповины составил 12 часов; для левой маточной артерии - 24 часа. Амплитуда биоритма в левой

маточной артерии была значительно ниже, чем в правой. На хронограммах суточных биоритмов маточного и фетального кровотока отмечалось фазовое смещение кривых.

При метаболических нарушениях акрофазы биоритмов маточного и фетального кровотока были смещены на ночные часы (24 часа). Значительный интерес представляла синхронизация суточных колебаний маточного и фетального кровотока в группе с метаболическими нарушениями. Мезоры суточного биоритма в правой и левой маточных артериях достоверно не отличались ($p_1=0,0564$; $p_2=0,2448$). Зато существенно отличалась амплитуда суточного биоритма: в левой маточной артерии, по сравнению с правой, она была выше. Хроноструктура биоритма пуповинного кровотока обнаружила статистически достоверное снижение мезора суточного ритма пуповинного кровотока в группе с метаболическими нарушениями ($p=0,0275$) по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе.

При введении градации «срок беременности» структура данных несколько менялась. Практически отсутствовала асимметрия показателей кровотока в правой и левой маточных артериях как во II, так и в III триместрах. Однако в артерии пуповины отмечалось постепенное снижение систоло-диастолического отношения в динамике беременности (с $4,275 \pm 0,06$ до $3,200 \pm 0,08$), что согласуется с данными литературы (Стрижаков А.Н., 2012). Наименьшая амплитуда суточных колебаний V_s/V_d маточного и пуповинного кровотока была зарегистрирована во II-м триместре беременности.

Акрофазы суточных ритмов V_s/V_d в I-м триместре характеризовали дневной тип ритма: в 14 часов в артерии пуповины и в 16 часов - в правой маточной артерии, в левой маточной артерии акрофаза регистрировалась в 24 часа. Во II-м триместре беременности ситуация несколько менялась: акрофаза правой маточной артерии регистрировалась в 24 часа, левая маточная артерия, напротив, сохраняла дневную акцентуацию - 13 часов; в артерии пуповины амплитудный максимум ритма приходился на утро - 8 часов. В III-м триместре превалировал ночной тип суточного биоритма – акрофазы V_s/V_d правой, левой

маточных и артерии пуповины отмечались в 24 часа. Одновременно в III-м триместре была выявлена синхронизация материнских и плодовых суточных биоритмов.

При введении градации «плацентарная латерализация» было выявлено, что при правосторонней локализации плаценты колебания V_s/V_d правой маточной артерии и артерии пуповины имели дневной тип ритма с акрофазами в 16 и 12 часов. В левом сосуде при правосторонней локализации плаценты отмечался ночной амплитудный «всплеск» в 24 часа. Следует отметить отсутствие синфазности суточных колебаний V_s/V_d всех анализируемых кривых в этой группе. Одновременно статистически значимых различий между среднесуточными значениями V_s/V_d справа и слева ($1,829 \pm 0,04$ и $1,854 \pm 0,04$, ($p_1=0,1340$ и $p_2=0,2804$), соответственно) выявлено не было.

При левосторонней латерализации плаценты обращала на себя внимание низкая амплитуда биоритма кровотока в левой маточной артерии в течение суток, а также более высокое ($p=0,0392$), чем справа, значение мезора. Следует отметить, что эта плацентарная подгруппа имела более низкие ($p_1=0,0184$ и $p_2=0,0345$), по сравнению с право- и амбилатеральным расположением плаценты, среднесуточные значения V_s/V_d . Левостороннее расположение плаценты характеризовалось ночным типом ритма и тенденций к синхронизации суточных колебаний показателей маточного и фетального кровотока в ночные часы.

Анализ суточных колебаний V_s/V_d при амбилатеральном расположении плаценты показал, что в этой подгруппе отмечалась синхронизация биоритмов кровотока маточных и пуповинной артерии, приходящаяся на ночное время (4 часа). В анализируемой плацентарной подгруппе регистрировались статистически значимо более высокие среднесуточные значения V_s/V_d маточных и пуповинной артерий, чем при право- и левосторонней латерализации плаценты: правой ($1,936 \pm 0,05$) $p=0,0248$, левой ($1,92 \pm 0,04$) $p=0,0360$, пуповины ($3,345 \pm 0,08$) $p=0,0295$. Сочетанное взаимовлияние градаций «нормальный метаболизм», «метаболические нарушения» и «плацентарная латерализация» отразилось на значениях мезоров маточной и фетальной гемодинамики. Так, при нормальном

метаболизме асимметрия кровотока в правой и левой маточных артериях отмечалась при правостороннем расположении плаценты ($1,79 \pm 0,05$ ($p=0,0244$) - в правой маточной артерии и $1,907 \pm 0,02$ ($p=0,0118$) - в левой маточной артерии). Систолю-диастолическое отношение было ниже на плацентарной половине матки. При левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты статистически значимых отличий V_s/V_d маточного кровотока справа и слева обнаружено не было: при левостороннем расположении плаценты и при амбилатеральном расположении плаценты ($p_1=0,0787$ и $p_2=0,2361$, соответственно). Мезор суточных биоритмов пуповинного кровотока при правостороннем расположении плаценты составил - $3,107 \pm 0,05$, при левостороннем – $2,932 \pm 0,07$, а при амбилатеральном – $2,849 \pm 0,09$. Амплитуда ритма оказалась наименьшей в левой маточной артерии при правостороннем расположении плаценты ($0,032$) по сравнению с правой ($0,151$), а также в правой маточной артерии при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты ($0,065$ против $0,102$) и ($0,082$ против $0,121$) соответственно. Следует отметить, что независимо от плацентарной латерализации при нормальном метаболизме регистрировался дневной тип суточных биоритмов показателей кровотока в маточных и пуповинном сосудах. Несколько иные закономерности отмечались в группе беременных с нарушениями метаболизма. У этих обследуемых фактор плацентарной латерализации существенно влиял на вероятность снижения показателей систолю-диастолического отношения при левостороннем расположении плаценты: $1,623 \pm 0,06$ в правой и $1,747 \pm 0,06$ в левой маточной артериях, по сравнению с $1,909 \pm 0,05$ и $1,951 \pm 0,06$ правосторонним ($p_1=0,0402$ и $p_2=0,0233$, соответственно), а также $1,875 \pm 0,04$ и $1,925 \pm 0,04$ ($p_1=0,0381$ и $p_2=0,0221$, соответственно) - амбилатеральным расположением плаценты.

Амплитуды биоритмов были хорошо выражены во всех плацентарных подгруппах. Существенное влияние фактора плацентарной латерализации на хроноструктуру обнаруживалось при анализе акрофаз суточных биоритмов: правостороннее расположение плаценты сопровождалось дневными акрофазами, приходящимися на 14 и 12 часов в левой маточной и пуповинной артериях и

ночной (24 часа) - в правой маточной артерии. При левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты у беременных с метаболическими нарушениями отмечалось смещение акрофаз суточных колебаний V_s/V_d на ночные часы и был выявлен ночной тип ритма показателей маточной и фетальной гемодинамики.

Предварительный анализ показателей маточной и фетальной гемодинамики позволил обнаружить достоверные отличия в хроноструктуре биоритмов при нормальном и нарушенном метаболизме. При нормальном метаболизме максимум активности приходился на дневные часы, а при нарушенном – на ночь. Обнаружена асимметрия показателей биоритма справа и слева. Так при нормальном метаболизме отмечалась тенденция к снижению мезора в правой маточной артерии, хотя амплитуда биоритма кровотока справа была больше. Частота околосуточных изменений кровотока справа в два раза превышала частоту этих изменений слева.

При нарушенном метаболизме возрастала амплитуда биоритма в левой маточной артерии и значительно снижался мезор биоритма пуповинного кровотока. Отличительной особенностью хроноструктуры суточных ритмов при нарушении метаболизма явилась синхронизация материнских и плодовых биоритмов. Появление эффекта синхронизации было отмечено и у женщин с нормальным метаболизмом в преддверии родов, наиболее выраженное у беременных с правосторонним расположением плаценты. Следует предполагать общность механизмов, опосредующих хронолатеральное функциональное «поведение» основного пейсмейкера суточного биоритма перед родами независимо от характера обменных процессов.

Хроноструктура суточных ритмов маточно-плацентарной и плодовой гемодинамики у женщин в зависимости от характера метаболизма определялась латерализацией плаценты. При правостороннем расположении плаценты акрофазы приходились на дневные часы, а левостороннее характеризовалось смещением акрофаз биоритмов на вечерние и ночные часы. Отличительной особенностью хронограмм суточных ритмов маточного и пуповинного кровотока

при амбилатеральном расположении плаценты являлась низкая амплитуда суточного биоритма. Вышеизложенный раздел работы выполнен совместно с кандидатом медицинских наук Е.Б. Гудзь.

4.4 Особенности сомнологического статуса беременных в зависимости от характера метаболизма и плацентарной латерализации

Известно, что расстройства сна являются фактором, влияющим на качество жизни человека, и представляют важную социальную и медицинскую проблему (Левин Я.Н., Ковров Г.В., 2013). При нарушении сна снижается его основная функция как восстановительного процесса, позволяющего организму максимально адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Нарушения сна, распространенные среди беременных женщин, относятся в настоящее время в ряду важнейших факторов, определяющих исход беременности. При этом все более очевидной становится необходимость тщательного исследования особенностей сна, связанных с беременностью. Важность проведения исследований сомнологического статуса определяется, прежде всего, тем, что в последние годы возросло количество сведений о существенном влиянии условий перинатального периода на жизнеспособность плода и дальнейшее развитие ребенка. Хотя одним из важнейших условий нормального развития организма в перинатальном периоде и признается здоровый сон матери, расстройствам сна, распространенным среди беременных женщин, не уделяется должного внимания. Только в последние годы нарушения сна стали рассматривать как важнейший фактор риска возникновения определенных болезненных состояний во время беременности (Okun M.L., Roberts

J.M., Marsland A.L., Hall M., 2009), в связи с чем проведение исследований сомнологического статуса беременных представляло значительный интерес.

4.4.1 Особенности качества сна по результатам анкетного анализа

На первом этапе изучения сомнологического статуса у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом проводился анкетный анализ особенностей сна по следующим показателям: качество сна, наличие синдрома апноэ во сне, а также по уровню дневной сонливости.

Анкета бальной оценки субъективных характеристик сна включала данные о времени засыпания, продолжительности сна, количестве ночных пробуждений, и качестве утреннего пробуждения. Суммарная оценка 22 и более баллов характеризовала нормальный сон. Оценка 19-21 балл указывала на пограничные значения сна, а при оценке менее 19 баллов сон считался нарушенным (Приложение 6).

Анкета для скрининга синдрома «апноэ во сне» оценивалась в баллах. При 4 и более баллов синдром апноэ во сне считался вероятным и требовал осмотра сомнолога и полисомнографическое исследование с регистрацией показателей дыхания (Приложение 7).

При оценке уровня дневной сонливости предполагались разные жизненные ситуации, которые оценивались в баллах: 0 - отсутствие сонливости; 1 - слабая сонливость; 2 - средняя сонливость; 3 - сильная сонливость. Сумма баллов 5-9 свидетельствовала о выраженной дневной сонливости, 10 и более баллов о повышенной потребности во сне и необходимости консультации со специалистом (Шкала по Epworth, Приложение 8).

Средняя продолжительность ночного сна у всех обследованных женщин находилась в диапазоне 7,3-7,8 часа. В результате опроса было определено, что беременные с метаболическими нарушениями по сравнению с группой имеющей нормальный метаболизм в своих ответах указывали на снижение эффективности и качества сна. Помимо этого, обследуемым было проведено тестирование по шкале сонливости Epworth, в процессе которого были выявлены утомляемость и сильная сонливость при бодрствовании. Наиболее часто эти симптомы отмечались у женщин с нарушениями метаболизма (Таблица 25). При исследовании риска возникновения ночных апноэ более высокие баллы отмечались также у женщин с метаболическими нарушениями, которые в 3,3 раза ($p=0,0346$) превышали уровень группы с нормальным метаболизмом.

При нормальном метаболизме суммарная оценка субъективных характеристик качества сна соответствовала «нормальному» сну и в 1,4 раза ($p=0,0437$) превышала таковую в группе женщин с нарушенным метаболизмом. Таким образом, полученные результаты указали на существование возможных расстройств в организации ночного сна у беременных с метаболическими нарушениями.

Таблица 25 - Результаты анкетного опроса беременных о качестве сна у женщин с нормальным метаболизмом и метаболическими нарушениями во II-III триместрах ($M \pm m$)

Тесты	Группы беременных		p
	Беременные с МН n=468	Беременные с НМ n=392	
Анкета качества сна, балл	17,3 $\pm$ 2,5	24,5 $\pm$ 2,2	0,0437*
Анкета синдрома «апноэ/гипопноэ сна», балл	7,7 $\pm$ 2,4	2,3 $\pm$ 1,7	0,0346*
Шкала сонливости (Epworth), балл	6,0 $\pm$ 1,1	3,8 $\pm$ 0,6	0,0431*

Примечания

1 МН – метаболические нарушения

2 НМ – нормальный метаболизм

3 * - $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами

При этом по мере увеличения степени выраженности метаболических нарушений отмечалось нарастание проявлений снижения эффективности и качества сна, повышенной утомляемости, а также ощутимой сонливости при бодрствовании, что указывало на высокую вероятность расстройств дыхания во сне и других нарушений сна у беременных с МН.

Результаты оценки субъективных характеристик сна в зависимости от срока беременности и латерализации плаценты в группе с нормальным метаболизмом представлены в таблице 26.

Таблица 26- Результаты анкетного опроса женщин с нормальным метаболизмом в зависимости от срока беременности и плацентарной латерализации ($M \pm m$)

Тест	Сроки беременности (триместры)	Нормальный метаболизм n=392		
		П	А	Л
Анкета качества сна, балл	I	21,4 $\pm$ 1,4*•	20,7 $\pm$ 1,2*	17,3 $\pm$ 1,6•
	II	24,5 $\pm$ 0,2	23,6 $\pm$ 1,8	22,3 $\pm$ 2,3
	III	19,9 $\pm$ 0,9*•	19,1 $\pm$ 2,1•	17,6 $\pm$ 1,1•
Анкета синдрома «апноэ/гипопноэ сна», балл	I	2,4 $\pm$ 1,5	2,9 $\pm$ 2,0	3,8 $\pm$ 1,1
	II	3,9 $\pm$ 1,3	3,9 $\pm$ 2,3	4,2 $\pm$ 0,9
	III	4,1 $\pm$ 0,9	4,5 $\pm$ 1,2	5,3 $\pm$ 0,7
Шкала сонливости (Epworth), балл	I	6,1 $\pm$ 2,3	6,9 $\pm$ 2,1	7,8 $\pm$ 2,9
	II	4,3 $\pm$ 0,7	4,9 $\pm$ 2,3	5,9 $\pm$ 2,1
	III	3,7 $\pm$ 1,8	3,9 $\pm$ 1,3	4,2 $\pm$ 1,7

Примечания

1 П – правосторонняя плацентация

2 А – амбилатеральная плацентация

3 Л – левосторонняя плацентация

4 * - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) одноименных показателей в обследуемых подгруппах в рамках одного триместра относительно Л

5 • - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) одноименных показателей в обследуемых группах в зависимости от срока беременности относительно II триместра

В процессе проведенных исследований в зависимости от плацентарной латерализации у женщин контрольной группы в первом триместре беременности отмечалось снижение качества сна, которое имело пограничные значения при амбилатеральном расположении плаценты и значительно нарушалось при левостороннем расположении плаценты.

Во втором триместре беременности средняя суммарная оценка субъективных характеристик сна во всех плацентарных подгруппах соответствовала «нормальному» сну. В третьем триместре беременности происходило ухудшение качества сна во всех латеральных плацентарных подгруппах.

Однако если у беременных с правосторонним и амбилатеральным расположением плаценты субъективная оценка сна находилась в пределах пограничных значений, то у беременных с левосторонним расположением плаценты качество сна существенно ухудшалось.

При исследовании риска возникновения ночных апноэ более высокие баллы отмечались у беременных с левосторонним расположением плаценты на протяжении всего периода гестации и в третьем триместре у всех беременных независимо от латерализации.

Утомляемость и сильную сонливость при бодрствовании отмечали все беременные контрольной группы в первом триместре с максимумом значений при левостороннем расположении плаценты. По мере прогрессирования беременности эти показатели нормализовались за счет перераспределения ночного и дневного цикла сна и к концу беременности у женщин с нормальным метаболизмом состояние сонливости практически проходило.

Данные субъективной оценки сна пациенток с нарушениями метаболизма в зависимости от срока беременности и плацентарной латерализации представлены в таблице 27.

В первом триместре беременности при нарушениях метаболизма пограничные значения нарушений сна имели обследованные с правосторонним и амбилатеральным расположением плаценты, в то время как при левостороннем

расположении плаценты качество сна ухудшалось более значительно, особенно при левостороннем расположении плаценты. По мере прогрессирования беременности (во втором триместре) женщины отмечали некоторое улучшение качества сна за исключением амбилатеральной группы. Однако в третьем триместре независимо от плацентарной латерализации у всех беременных с метаболическими отклонениями имело место более существенное нарушение качества сна, которое указывало на необходимость дополнительного углубленного исследования.

Таблица 27 - Результаты анкетного опроса женщин с метаболическими нарушениями в зависимости от срока беременности и плацентарной латерализации ($M \pm m$)

Тест	Сроки беременности (триместры)	Метаболические нарушения n=468		
		П	А	Л
Анкета качества сна, балл	I	17,4 $\pm$ 1,1	18,4 $\pm$ 1,4	15,7 $\pm$ 1,9
	II	19,3 $\pm$ 1,7	17,8 $\pm$ 1,5	16,1 $\pm$ 2,1
	III	15,5 $\pm$ 0,8 ^{••}	15,1 $\pm$ 1,6 [•]	14,3 $\pm$ 2,4
Анкета синдрома «апноэ/гипопноэ сна», балл	I	3,2 $\pm$ 1,2	3,8 $\pm$ 1,1	4,7 $\pm$ 1,4
	II	4,5 $\pm$ 1,3	4,8 $\pm$ 1,4	5,9 $\pm$ 1,1
	III	6,1 $\pm$ 0,2 ^{*/•/••}	6,4 $\pm$ 0,4 [•]	6,9 $\pm$ 0,4 [•]
Шкала сонливости (Epworth), балл	I	8,3 $\pm$ 1,4	8,4 $\pm$ 1,7	9,0 $\pm$ 1,9
	II	7,2 $\pm$ 1,5	7,8 $\pm$ 2,1	8,3 $\pm$ 1,6
	III	6,4 $\pm$ 1,4	6,9 $\pm$ 1,5	7,1 $\pm$ 1,6

Примечания

1 П – правосторонняя плацентация

2 А – амбилатеральная плацентация

3 Л – левосторонняя плацентация

4 * - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) одноименных показателей в рамках одного триместра относительно Л

5 • - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) одноименных показателей в зависимости от срока беременности относительно I триместра

6 •• - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) одноименных показателей в зависимости от срока беременности относительно II триместра

В процессе исследования также был обнаружен высокий уровень ночных апноэ у беременных с нарушениями метаболизма, начиная с 16-20 недель гестации и до родов, наиболее выраженный у беременных с левосторонним расположением плаценты. Состояние быстрой утомляемости и сонливости также оказалось характерным для группы с метаболическими нарушениями независимо от срока беременности и латерализации плаценты.

Таким образом, полученные результаты послужили основой для получения объективных данных о характере сна у пациенток анализируемых групп, что явилось побудительным мотивом для проведения полисомнографического исследования.

4.4.2 Сравнительный анализ полисомнографических показателей ночного сна у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом

Для объективизации нарушений сна у беременных в зависимости от характера обмена было проведено полисомнографическое исследование. В ходе анализа деятельности кардио-респираторной системы в ночное время было определено, что в медленноволновой фазе ночного сна у всех обследованных отмечалось снижение частоты и уменьшение амплитуды дыхательных движений, а также падение частоты сердечных сокращений (Таблица 28).

Характерной для глубокого сна являлась брадикардия с достижением минимальной для всего ночного периода частоты сердечных сокращений. У женщин с нормальным метаболизмом средняя величина этого показателя в медленном сне составляла $63,6 \pm 2,7$ уд/мин, а при нарушенном – $68,7 \pm 3,6$ уд/мин.

В парадоксальной фазе ночного сна увеличивались частота и амплитуда дыхательных движений, а также частота сердечных сокращений. Наиболее

выражено это проявлялось в периоды сновиденческой активности, идентифицируемой по возникновению быстрых движений глаз и формированию тета- и альфа-веретен. Во время эпизодов такого сна фиксировалась наибольшая за весь период сна частота сердечных сокращений.

Таблица 28 - Показатели деятельности кардиореспираторной системы беременных во время сна в зависимости от характера метаболизма во II-III триместрах ($M \pm m$)

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

Примечания

1 ПФС – парадоксальная фаза сна

2 $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами

Так у женщин с нормальным метаболизмом ее средняя величина составляла 72,3±2,2 уд/мин, а при наличии метаболических нарушений - 78,7±4,1 уд/мин. При этом средняя частота сердечных сокращений за весь период сна оказалась достоверно выше у женщин с метаболическими нарушениями (79,2±3,2 уд/мин против 71,3±3,2 уд/мин). При сравнении этих данных с результатами,

зарегистрированными при спокойном бодрствовании, обнаружена аналогичная тенденция к более высоким значениям у женщин с нарушенным метаболизмом.

Другая сомнологическая особенность была связана с характером вегетативного статуса в течение ночного сна. Это характеризовалось, прежде всего, наличием повторяющихся периодов повышенной вариабельности кардиоритма, что чаще всего наблюдалось в 1 и 2 стадиях медленноволновой фазы сна, а также в начале фазы парадоксального сна. Прежде всего, были зарегистрированы периоды с относительно стабильной частотой сердечного ритма. Указанные эпизоды, отличающиеся низкой вариабельностью ритма сердечных сокращений, наблюдались в большинстве случаев во 2 и 4 стадиях медленного сна при нарушенном метаболизме. Приведенные особенности кардиоритма отражали характер симпатической активации у беременных с метаболическими нарушениями в динамике ночного сна.

Дыхание у женщин с метаболическими нарушениями также существенно отличалось от дыхания женщин с нормальным метаболизмом. В частности, установлено, что сон у женщин с метаболическими нарушениями по сравнению с контрольной группой отличался значительным количеством эпизодов храпа (в 3,5 раза больше). Согласно данным сомнологического анализа, наличие храпа являлось признаком нарушений дыхания во сне у женщин анализируемых групп. В частности, у женщин с метаболическими нарушениями отмечалось достоверно большее количество эпизодов апноэ и гипопноэ сна. На это указывали высокие значения индексов апноэ (в 3,1 раза больше) и апноэ/гипопноэ (в 2,9 раза больше), а также в 3,7 раза большее количество десатураций в течение сна при метаболических нарушениях по сравнению с беременными имевшими нормальный метаболизм. Самые низкие значения сатурации артериальной крови (в 1,1 раза) также отмечались у женщин с метаболическими нарушениями.

Приведенные данные в сочетании со значительной продолжительностью десатураций на фоне снижения среднего уровня сатурации во сне свидетельствовали о развитии ночной гипоксемии у женщин с метаболическими нарушениями. Причина этого, вероятно, кроется в нарушениях дыхания (по типу

синдрома обструктивного апноэ сна), которые были выявлены у 17,4% пациенток с нормальным метаболизмом и у 53,2% женщин с его нарушениями. Как уже отмечалось, множественные обструктивные апноэ во сне приводят к нарушению структуры ночного сна. При этом развивается хроническая депривация глубоких стадий сна, в связи с чем в дальнейшем нарушается секреция гормонов, которые непосредственно ассоциированы с фазами сна. При таких особенностях ночного сна у беременных можно было бы ожидать ухудшения и других полисомнографических показателей и, прежде всего, общей продолжительности ночного сна. Однако, согласно результатам полисомнографического анализа, достоверных различий по средней продолжительности ночного сна между группами в зависимости от характера метаболизма не наблюдалось, поскольку средняя продолжительность ночного сна у всех обследованных женщин находилась в диапазоне 7,2-7,9 часа.

Данные ПСГ у женщин с нормальным метаболизмом в зависимости от плацентарной латерализации и срока беременности представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Показатели деятельности кардиореспираторной системы женщин с нормальным метаболизмом во время сна ($M \pm m$)

Показатели	Триместр	Беременные с нормальным метаболизмом n=392		
		П	А	Л
1	2	3	4	5
Средняя ЧСС в бодрствовании, уд/мин	I	82,5 $\pm$ 3,4	82,3 $\pm$ 4,0	81,9 $\pm$ 5,3
	II	83,2 $\pm$ 4,5	83,1 $\pm$ 3,7	83,7 $\pm$ 6,1
	III	87,1 $\pm$ 3,9	86,4 $\pm$ 4,2	86,7 $\pm$ 5,7
Средняя ЧСС во сне, уд/мин	I	70,4 $\pm$ 2,6	73,5 $\pm$ 3,7	72,1 $\pm$ 4,9
	II	71,2 $\pm$ 3,5	71,1 $\pm$ 3,3	73,9 $\pm$ 5,5
	III	74,7 $\pm$ 2,2	75,6 $\pm$ 3,1	76,3 $\pm$ 6,6
Минимальная ЧСС, уд/мин	I	47,4 $\pm$ 2,1	47,6 $\pm$ 3,5	49,5 $\pm$ 5,4
	II	49,8 $\pm$ 2,6	50,4 $\pm$ 4,0	53,2 $\pm$ 6,4
	III	51,6 $\pm$ 2,4	52,5 $\pm$ 3,8	55,1 $\pm$ 5,1

1	2	3	4	5
Максимальная ЧСС, уд/мин	I	120±2,2	121,5±3,7	123,5±7,4
	II	126,8±3,8	126,9±2,9	128,4±5,8
	III	131,8±3,4	131,9±3,7	133,2±6,1
Средняя ЧСС в поверхностном сне (1 st +2 st), уд/мин	I	66,9±2,5	67,4±3,1	67,1±4,2
	II	68,4±2,1	68,2±2,9	69,7±5,3
	III	69,3±1,7	69,9±3,0	70,3±5,1
Средняя ЧСС в дельта-сне(3 st +4 st), уд/мин	I	60,9±2,3	61,5±2,5	62,2±5,5
	II	62,6±2,6	62,8±2,4	63,2±4,8
	III	64,1±2,2	65,3±2,7	66,1±4,5
Средняя ЧСС в ПФС, уд/мин	I	70,4±1,9	71,2±2,3	72,7±5,6
	II	72,2±1,2	72,6±1,7	74,1±5,1
	III	74,6±2,1	74,9±2,5	75,2±4,9
Индекс апноэ	I	0,8±0,3	0,9±0,1	1,3±0,4
	II	0,9±0,2	1,0±0,2	1,3±0,2
	III	1,2±0,2	1,2±0,3	1,6±0,4
Индекс апноэ/гипопноэ	I	3,1±0,3	3,2±0,2	3,9±0,5
	II	4,2±0,3•	4,0±0,2•	4,9±0,4•
	III	4,8±0,3•	4,9±0,4•	5,2±0,6•
Минимальное насыщение крови кислородом, %	I	96,5±0,5	95,9±0,4	96,2±0,9
	II	92,3±0,7•	93,7±0,3•	93,1±1,0•
	III	90,5±0,6•/••	90,6±0,4•/••	91,4±0,9•
Длительность десатураций, сек.	I	38,2±3,2	38,3±3,1	38,5±5,3
	II	40,9±4,6	40,3±3,5	42,8±4,9
	III	46,3±2,9•	45,9±2,8•	44,4±4,1
Количество эпизодов храпа	I	227,3±19,6	231,8±22,3	236,4±32,5
	II	241,5±21,5	248,9±28,9	253,1±30,3
	III	282,4±14,3•/••	296,3±19,3•	302,5±21,8•/••

Примечания

1 II – правостороннее расположение плаценты

2 A – амбилатеральное расположение плаценты

3 L – левостороннее расположение плаценты

4 ПФС – парадоксальная фаза сна

5 • - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) одноименных показателей в зависимости от срока беременности относительно I триместра

6 •• - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) одноименных показателей в зависимости от срока беременности относительно II триместра

При включении дополнительных факторов градации «латерализация плаценты» и «срок гестации» отмечалась статистически значимая тенденция к ухудшению показателей дыхания (увеличение индексов апноэ ($p_1=0,0220$; $p_2=0,0216$), апноэ/гипопноэ ($p_1=0,0458$; $p_2=0,0223$) и количества эпизодов храпа $p_1=0,0342$; $p_2=0,0211$) по мере прогрессирования беременности, преимущественно в подгруппе с леворасположенной плацентой. Также у женщин с левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты на уровне тенденции обнаружено уменьшение показателей средней ЧСС в поверхностном сне, что свидетельствовало о преобладании вагусного влияния в этой плацентарной подгруппе.

По мере прогрессирования беременности у лиц с МН, независимо от плацентарной латерализации, отмечалось достоверное увеличение индексов апноэ и апноэ/гипопноэ на фоне снижения сатурации крови. При этом женщины с левосторонним расположением плаценты имели максимальные значения индексов. В этой же группе с увеличением срока беременности максимально нарастали длительность десатураций и количество эпизодов храпа (Таблица 30).

Таблица 30 - Показатели деятельности кардиореспираторной системы женщин с метаболическими нарушениями во время сна ($M \pm m$)

Показатели	Триместр	Беременные с метаболическими нарушениями n=468		
		П	А	Л
1	2	3	4	5
Средняя ЧСС в бодрствовании, уд/мин	I	85,8±2,7	86,1±2,2	87,5±4,7
	II	87,5±2,4	87,8±1,9	89,1±4,1
	III	88,4±1,8	88,9±2,3	90,1±5,3

1	2	3	4	5
Средняя ЧСС во сне, уд/мин	I	75,1±2,1	75,6±2,8	77,7±4,7
	II	77,2±2,6	78,3±2,4	79,1±3,1
	III	78,5±2,3	78,9±2,2	80,1±4,6
Минимальная ЧСС, уд/мин	I	55,8±2,8	56,1±2,2	56,5±4,4
	II	57,2±2,1	57,9±1,4	59,8±4,8
	III	59,3±1,8	60,3±2,0	62,3±3,7
Максимальная ЧСС, уд/мин	I	130,1±2,3	130,9±2,5	132,8±4,6
	II	131,8±2,8	132,2±2,2	134,0±5,3
	III	133,4±2,2	134,1±2,8	136,2±4,1
Средняя ЧСС в поверхностном сне (1 st +2 st), уд/мин	I	68,3±2,6	69,1±2,2	70,1±5,2
	II	70,3±2,1	70,8±2,6	72,8±4,6
	III	77,2 ±2,5•/••	72,8±2,1	72,1±4,9
Средняя ЧСС в дельта-сне(3 st +4 st), уд/мин	I	63,9±2,8	64,4±2,7	65,3±5,6
	II	66,1±2,4	66,4±2,1	68,9±4,3
	III	69,4±2,5•	68,7±2,0	70,1±4,6
Средняя ЧСС в ПФС, уд/мин	I	73,8±2,1	74,2±2,3	76,9±4,1
	II	75,5±1,7	76,1±2,2	78,9±5,1
	III	77,1±2,4	77,9±2,5	80,1±4,9
Индекс апноэ	I	2,0±0,2	1,9±0,2	2,3±1,0
	II	2,2±0,3	2,3±0,2	2,7±0,9
	III	2,6±0,2•	2,4±0,2•	3,1±0,4
Индекс апноэ/ гипопноэ	I	8,7±1,3	8,8±2,3	9,1±2,5
	II	10,1±2,1	10,4±1,4	12,4±2,0
	III	9,9±2,5	11,2±1,2	14,2±1,8•
Минимальное насыщение крови кислородом, %	I	90,4±0,7	91,2±1,1	89,3±0,9
	II	86,2±0,9•	86,2±0,7•	85,0±0,8•
	III	85,9±0,5•/•	85,1±0,9•	84,7±0,6•
Длительность десатураций, сек.	I	96,1±29,4	113,3±28,3	123,2±15,2
	II	105,4±21,2	126,7±19,6	150,5±28,2
	III	116,8±19,5*	131,2±21,2	166,4±21,1•

1	2	3	4	5
Количество эпизодов храпа	I	431,3±41,8	458,1±31,7	511,6±69,6
	II	608,1±28,9•	633,8±42,8•	692,8±75,3•
	III	750,7±33,4*/•/••	769,5±29,3*/•/••	907,8±83,9•/••

Примечания

1 II – правостороннее расположение плаценты

2 А – амбилатеральное расположение плаценты

3 Л – левостороннее расположение плаценты

4 ПФС – парадоксальная фаза сна

5 • - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) одноименных показателей в зависимости от срока беременности относительно I триместра

6 •• - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) одноименных показателей в зависимости от срока беременности относительно II триместра

7* - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в рамках одного триместра относительно Л

Таким образом, приведенные данные указывают на развитие ночной гипоксемии преимущественно у женщин с метаболическими нарушениями при левостороннем расположении плаценты.

Анализ биоэлектрической активности мозга у женщин групп обследования показал наличие закономерных изменений, характерных для различных стадий сна. Так в первой фазе отмечалось подавление альфа-ритма за счет роста доминирования мощности тета-ритма. Во второй стадии возрастало доминирование тета-ритма при наличии «сонных веретен» и формировании к-комплексов, а в стадии медленного сна отмечалось преобладание мощности дельта-ритма. При этом характер пространственного распределения и соотношения мощности частот различных ритмов в ЭЭГ у женщин обеих групп соответствовал возрастной норме.

Детальный анализ структуры ночного сна у беременных обследуемых групп выявил характерные различия в представленности дельта-сна и поверхностных стадий сна (Таблица 31).

В частности, отличительной особенностью развития сна у женщин с метаболическими нарушениями явился более длинный латентный период развития дельта-сна и быстрого сна.

Несмотря на то, что длительность латентного периода стадии медленного сна в исследуемых группах достоверно не отличалась, латентный период развития парадоксальной фазы сна оказался более выражен у женщин с метаболическими нарушениями.

Таблица 31 - Показатели ночного сна у беременных женщин в зависимости от характера метаболизма ($M \pm m$)

Показатели	Триместр	Метаболические нарушения n=468	Нормальный метаболизм n=392	p
1	2	3	4	5
Эффективность сна %	I	77,3 $\pm$ 4,3	85,1 $\pm$ 2,3	0,0351
	II	82,1 $\pm$ 4,8	89,6 $\pm$ 3,2	0,0108
	III	75,7 $\pm$ 3,4	79,4 $\pm$ 2,6	0,0024
Латентное время сна (мин)	I	23,6 $\pm$ 15,2	17,3 $\pm$ 11,4	0,0560
	II	22,9 $\pm$ 16,5	16,1 $\pm$ 12,1	0,1761
	III	29,1 $\pm$ 16,4	17,9 $\pm$ 12,5	0,0732
Латентное время REM- сна (мин)	I	121,5 $\pm$ 61,8	111,2 $\pm$ 48,3	0,0511
	II	136,4 $\pm$ 52,1	126,1 $\pm$ 40,1	0,0675
	III	132,1 $\pm$ 38,4	123,7 $\pm$ 42,9	0,0543
Количество пробуждений	I	19,4 $\pm$ 5,0	14,5 $\pm$ 3,4	0,0533
	II	17,5 $\pm$ 4,1	12,3 $\pm$ 3,2	0,0711
	III	24,3 $\pm$ 4,8	17,1 $\pm$ 2,3	0,0012
Продолжительность бодрствования (мин)	I	54,3 $\pm$ 21,3	42,5 $\pm$ 11,2	0,0736
	II	57,9 $\pm$ 22,4	46,8 $\pm$ 14,1	0,0912
	III	62,8 $\pm$ 24,3	51,1 $\pm$ 11,0	0,0654
Количество движений	I	14,8 $\pm$ 3,2	5,1 $\pm$ 2,4	0,0032
	II	12,2 $\pm$ 4,7	7,6 $\pm$ 2,1	0,0843
	III	19,1 $\pm$ 4,0	12,8 $\pm$ 2,3	0,0016
Продолжительность медленного сна (мин)	I	323,9 $\pm$ 34,3	336,4 $\pm$ 27,2	0,3786
	II	335,3 $\pm$ 31,7	350,2 $\pm$ 23,8	0,2309
	III	303,3 $\pm$ 27,0	313,1 $\pm$ 23,9	0,1780

1	2	3	4	5
Продолжительность 1 стадии (мин)	I	44,2±20,3	31,9±12,7	0,0563
	II	36,7±16,4	28,3±10,9	0,0821
	III	41,1±22,8	35,2±14,1	0,0937
Продолжительность 2 стадии (мин)	I	151,6±47,8	158,4±42,6	0,4260
	II	160,3±45,3	163,3±32,5	0,0726
	III	158,4±30,5	160,8±22,1	0,2098
Продолжительность 3 стадии (мин)	I	77,7±42,3	85,3±30,1	0,4180
	II	73,9±30,4	78,5±32,6	0,1527
	III	62,2±33,7	66,9±31,2	0,1047
Продолжительность 4 стадии (мин)	I	49,8±33,3	61,1±25,4	0,3376
	II	66,2±30,7	78,4±21,2	0,3729
	III	42,8±31,5	52,6±20,6	0,1657
Продолжительность REM-сна (мин)	I	57,7±24,8	64,2±14,3	0,0776
	II	68,5±23,5	75,1±19,3	0,0812
	III	56,3±22,5	62,7±16,1	0,2228

Примечания

1 1-2-3-4 – стадии медленного сна (Non-REM сон)

2 * - $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами

Одновременно на фоне общего снижения эффективности сна у женщин этой группы отмечалось увеличение продолжительности 1 и 2 стадии на фоне уменьшения продолжительности 3 и 4 стадий медленного сна (по сравнению с контролем), при этом фаза быстрого сна также уменьшалась. По мере приближения срока родов в обеих группах ухудшалась эффективность сна, увеличивалось количество пробуждений и движений во время сна, а также время бодрствования.

Параллельно при увеличении срока гестации отмечалось увеличение продолжительности 1 стадии сна на фоне укорочения 4 стадии медленного сна и снижение времени быстрого сна. Причем улучшение указанных показателей во втором триместре беременности имело место, как при нормальном, так и нарушенном метаболизме.

В зависимости от плацентарной латерализации статистически достоверных отличий между паттернами ночного сна у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом обнаружено не было.

При этом наиболее выраженные изменения PSG показателей отмечались у женщин с нарушенным метаболизмом при левостороннем расположении плаценты (Таблица 32, 33).

Анализ удельного веса различных фаз в общей структуре сна в обеих группах установил уменьшение представленности фазы быстрого сна на фоне увеличения общей продолжительности эпизодов бодрствования в течении ночи.

Вместе с тем в общей продолжительности медленноволновой фазы сна достоверных отличий в анализируемых группах обнаружено не было. По количеству циклов сна достоверных отличий в группах обследования также выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 32 - Показатели ночного сна у женщин на различных этапах беременности при нормальном метаболизме в зависимости от плацентарной латерализации ($M\pm m$)

Показатели	Триместр	Нормальный метаболизм n=392		
		П	А	Л
1	2	3	4	5
Эффективность сна %	I	83,2 $\pm$ 3,5	83,1 $\pm$ 2,6	82,8 $\pm$ 5,4
	II	88,9 $\pm$ 3,8	89,3 $\pm$ 3,4	86,7 $\pm$ 4,2
	III	79,8 $\pm$ 2,9	80,1 $\pm$ 2,9	77,5 $\pm$ 4,7
Латентное время сна (мин)	I	17,3 $\pm$ 13,4	17,1 $\pm$ 14,7	17,8 $\pm$ 17,7
	II	15,7 $\pm$ 14,3	16,2 $\pm$ 14,2	16,3 $\pm$ 15,4
	III	18,1 $\pm$ 15,3	18,7 $\pm$ 14,8	17,6 $\pm$ 16,5
Латентное время REM- сна (мин)	I	113,4 $\pm$ 53,6	113,7 $\pm$ 44,5	111,8 $\pm$ 63,9
	II	127,7 $\pm$ 40,8	128,3 $\pm$ 36,7	125,7 $\pm$ 54,8
	III	121,8 $\pm$ 43,7	123,4 $\pm$ 39,6	120,3 $\pm$ 49,6

1	2	3	4	5
Количество пробуждений	I	14,2±3,1	13,7±2,8	13,9±4,4
	II	12,8±3,5	11,8±3,2	12,3±3,9
	III	17,4±2,9	17,1±2,7	16,7±5,1
Продолжительность бодрствования (мин)	I	42,8±11,7	42,1±13,2	44,3±19,6
	II	46,4±14,8	48,3±16,9	49,5±27,1
	III	50,7±13,1	52,5±15,5	52,8±22,4
Количество движений	I	5,2±3,7	5,0±3,2	4,9±3,9
	II	7,9±3,1	6,8±3,0	8,2±4,3
	III	13,4±4,7	11,9±3,3	12,8±4,7
Продолжительность медленного сна(мин)	I	337,4±29,1	344,0±28,6	334,9±34,9
	II	348,7±25,6	348,8±27,5	347,4±31,8
	III	315,7±21,7	317,7±24,1	316,8±28,0
Продолжительность 1 стадии (мин)	I	32,7±13,4	31,9±14,2	32,1±17,6
	II	29,1±11,9	29,4±12,8	30,7±16,8
	III	34,8±16,2	35,9±14,6	36,3±17,1
Продолжительность 2 стадии (мин)	I	159,3±40,4	159,7±42,1	158,1±44,5
	II	162,4±37,1	163,2±39,8	162,5±40,4
	III	160,3±20,3	161,3±29,1	160,1±25,8
Продолжительность 3 стадии (мин)	I	85,1±33,4	85,3±31,7	84,8±40,4
	II	78,1±29,8	76,9±30,1	76,5±35,9
	III	67,2±30,1	66,3±28,6	66,9±33,2
Продолжительность 4 стадии (мин)	I	60,3±28,2	67,1±26,5	59,9±37,1
	II	79,1±23,6	79,3±27,1	77,7±34,2
	III	53,4±20,5	54,2±24,2	53,5±35,9
Продолжительность REM-сна (мин)	I	63,9±14,8	64,4±13,1	64,2±23,4
	II	75,6±17,1	74,9±18,5	73,8±26,3
	III	61,3±19,8	60,7±20,1	61,1±25,9

Примечания

1 * - $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между группами

2 1-2-3-4 – стадии медленного сна (Non-REM сон)

3 REM-сон – быстрый сон

При этом у большинства женщин регистрировалось по 5 циклов сна, что соответствовало среднестатистическим показателям в популяции. Вместе с тем, у беременных с нормальным метаболизмом наиболее продолжительным (затянутым) являлся третий цикл, тогда как при нарушениях метаболизма – второй цикл сна.

При анализе соотношения фаз во всех циклах сна определено, что при нормальном метаболизме в первых трех циклах сна (в первой половине ночи) превалировала медленноволновая фаза ночного сна, а четвертом и пятом циклах сна (во второй половине ночи) – парадоксальная фаза сна. У женщин, имевших нарушения метаболизма, во всех циклах сна в большей мере была представлена медленноволновая фаза сна с преобладанием 1 и 2 её стадий. При этом в четвертом и пятом циклах сна у этих женщин представленность медленноволновой фазы сна (преимущественно за счет поверхностного сна) оказалась больше, а парадоксальной фазы меньше, чем в норме.

Таблица 33 - Показатели ночного сна у женщин на различных этапах беременности при метаболических нарушениях в зависимости от плацентарной латерализации ($M \pm m$)

Показатели	Триместр	Метаболические нарушения n=468		
		П	А	Л
1	2	3	4	5
Эффективность сна, %	I	81,9 $\pm$ 2,8	82,1 $\pm$ 2,4•	79,7 $\pm$ 6,3
	II	85,3 $\pm$ 2,5•	86,6 $\pm$ 3,8•	82,4 $\pm$ 5,7
	III	76,7 $\pm$ 2,3	76,8 $\pm$ 2,3	74,7 $\pm$ 5,2
Латентное время сна (мин)	I	21,3 $\pm$ 17,4	20,9 $\pm$ 16,4	24,2 $\pm$ 21,4
	II	18,4 $\pm$ 21,8	19,1 $\pm$ 17,5	22,5 $\pm$ 19,5
	III	24,6 $\pm$ 23,6	23,2 $\pm$ 20,5	30,3 $\pm$ 25,6
Латентное время REM- сна (мин)	I	117,8 $\pm$ 43,7	116,9 $\pm$ 39,9	123,6 $\pm$ 66,3
	II	135,1 $\pm$ 40,8	134,8 $\pm$ 41,3	137,7 $\pm$ 54,6
	III	129,3 $\pm$ 35,7	127,9 $\pm$ 44,5	133,7 $\pm$ 42,6

1	2	3	4	5
Количество пробуждений	I	16,5±2,9	17,6±2,3	19,9±5,2
	II	13,5±2,7•	13,9±2,8•	17,1±4,3
	III	19,4±2,4	20,3±2,1	24,8±4,7
Продолжительность бодрствования (мин)	I	49,4±13,1	50,3±11,7	54,6±23,8
	II	52,6±12,4	56,6±13,4	58,9±24,6
	III	55,2±17,2	59,5±17,1	62,2±25,1
Количество движений	I	8,4±2,5•	9,3±2,7•	14,3±4,1
	II	10,3±2,8	9,9±2,5•	12,5±5,1
	III	15,7±3,1	16,4±2,8	19,8±4,5
Продолжительность медленного сна (мин)	I	325,9±26,3	326,1±25,9	324,4±37,4
	II	338,5±25,4	339,3±24,8	336,6±32,8
	III	310,7±24,7	306,1±23,0	302,9±29,5
Продолжительность 1 стадии (мин)	I	37,5±15,5	38,3±15,8	44,5±20,8
	II	33,8±15,1	32,5±13,1	36,2±18,1
	III	39,4±14,7	38,1±13,9	40,3±21,6
Продолжительность 2 стадии (мин)	I	153,4±37,5	154,9±31,8	152,1±49,2
	II	158,2±32,6	160,4±33,5	159,7±46,8
	III	159,7±30,4	158,1±25,4	157,3±31,9
Продолжительность 3 стадии (мин)	I	82,7±28,5	80,3±30,9	78,7±45,1
	II	75,4±25,3	76,3±28,4	74,3±33,4
	III	63,8±31,6	63,1±25,5	61,7±30,5
Продолжительность 4 стадии (мин)	I	52,3±23,8	52,6±24,9	49,1±34,8
	II	71,1±28,4	70,1±24,3	66,4±32,7
	III	47,8±21,9	46,8±27,3	43,6±33,8
Продолжительность REM-сна (мин)	I	60,3±15,2	60,2±17,5	58,3±25,9
	II	73,8±19,4	71,8±15,4	69,1±25,8
	III	59,6±16,7	59,4±17,7	57,8±21,8

Примечания

1 П – правостороннее расположение плаценты

2 А – амбилатеральное расположение плаценты

3 Л – левостороннее расположение плаценты

4 • статистическая значимость различий ($p<0,05$) одноименных показателей в зависимости от срока беременности относительно III триместра

5 1-2-3-4 – стадии медленного сна (Non-REM сон)

6 REM-сон – быстрый сон

Оценка соотношения поверхностного (1+2 стадии) и глубокого (3+4 стадии) сна в медленноволновой фазе показала, что у женщин с нормальным метаболизмом в первых трех циклах сна преобладали его глубокие стадии, а в четвертом и пятом циклах сна – поверхностные стадии.

В зависимости от стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод» у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом достоверных отличий выявлено не было.

В результате анализа сегментации ночного сна обследуемых было установлено увеличение сегментации медленноволновой и быстроволновой фаз сна у женщин с метаболическими нарушениями (Таблица 34). Причем у женщин с левосторонним расположением плаценты отмечались минимальные значения сегментации медленноволновой, а максимальные – быстроволновой фаз сна при метаболических нарушениях и максимальные значения сегментации обеих фаз сна при нормальном метаболизме.

Таблица 34 - Показатели сегментации стадий ночного сна по данным полисомнографического исследования в зависимости от характера метаболизма

Показатели, %	Метаболические нарушения n=468			Нормальный метаболизм n=392		
	П	А	Л	П	А	Л
СМС	47,0	34,2	31,5	15,4	20,6	21,9
СБС	48,3	49,3	51,8	22,3	22,2	24,3

Примечания

1 * - $p<0,05$ статистическая значимость

2 СМС – стадия медленного сна

3 СБС - стадия быстрого сна

4 П – правостороннее расположение плаценты

5 А – амбилатеральное расположение плаценты

6 Л – левостороннее расположение плаценты

Таким образом, полученные результаты позволили выявить определенные полисомнографические особенности у женщин в зависимости от характера метаболизма. Так, изменения структуры ночного сна при метаболических нарушениях характеризовались множественными сегментациями фаз сна, большим количеством пробуждений и увеличением числа движений во сне по сравнению с женщинами, имевшими нормальные показатели метаболизма.

Одной из основных характеристик развития сна у женщин с нарушенным метаболизмом явилась большая представленность медленноволновой фазы во всех циклах сна. При нормальном метаболизме в первых трех циклах сна превалировала медленноволновая фаза ночного сна, в четвертом и пятом – парадоксальная фаза сна. При этом увеличение числа эпизодов храпа, апноэ и гипопноэ также способствовало изменению структуры ночного сна.

Отсюда следует, что к числу основных видов нарушений сна у женщин с нарушенным метаболизмом можно отнести расстройства инициации и поддержания сна (инсомнии), патологические феномены, возникающие в процессе сна (парасомнии), а также вегетативные нарушения во время сна. Данный фрагмент исследования выполнен с участием кандидата медицинских наук Е.Б. Гудзь.

4.4.3 Особенности мелатонинового обмена в зависимости от характера метаболизма и стереоизомерии маточно-плацентарно-плодового комплекса

Данные литературы свидетельствуют о том, что при изучении сомнологического статуса большое значение имеет мелатонин – биологический пептид, синтезируемый эпифизом в ночное время суток, в связи с чем было проведено изучение уровня 6-сульфатоксимелатонин (6-COMT) в утренней и

вечерней моче беременных. Высокая вариативность значений уровня мелатонина в вечерней моче беременных не позволила получить достоверные результаты и определила дальнейший анализ его значений только в утренней моче.

Согласно проведенным исследованиям у женщин с нормальным метаболизмом во II триместре отмечалось статистически значимое (на 38,9%, $p=0,0445$) снижение показателей мелатонина относительно его уровней в I триместре в подгруппе с амбиасположенной плацентой. К концу беременности уровень мелатонина вновь возрастал по сравнению с его значениями во II триместре во всех подгруппах (в среднем в 3 раза). Увеличение мелатонина в моче беременных по мере приближения срока родов, по-видимому, связано с суммированием мелатонина трех подсистем: подсистемы «мать», подсистемы «маточно-плацентарный комплекс» и подсистемы «плод», тем более что по данным литературы в процессе прогрессирования физиологической беременности усиливается управляющее гормональное влияние плаценты на материнский организм (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. 2010).

Динамика продукции мелатонина в зависимости от стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод» и срока у женщин с нормальным метаболизмом представлена в таблице 35.

Таблица 35 - Уровень мелатонина у беременных с нормальным метаболизмом ($M \pm m$)

Показатель	Триместр	Нормальный метаболизм $n=392$		
		П	А	Л
Уровень мелатонина нг/мл	I	78,2 $\pm$ 13,4	78,9 $\pm$ 10,2	80,3 $\pm$ 11,6
	II	53,4 $\pm$ 11,4	56,8 $\pm$ 10,3•	58,8 $\pm$ 19,6
	III	173,4 $\pm$ 11,5 ^{*/•/••}	142,6 $\pm$ 8,9 ^{*/•}	146,1 $\pm$ 12,3 ^{*/••}

Примечания

1 П – правостороннее расположение плаценты

2 А – амбилатеральное расположение плаценты

3 Л – левостороннее расположение плаценты

4 * - статистическая значимость различий ($p<0,05$) в рамках одного триместра относительно Л

5 • - статистическая значимость различий ($p<0,05$) в зависимости от срока беременности относительно I триместра

6 •• - статистическая значимость различий ($p<0,05$) в зависимости от срока беременности относительно II триместра

У женщин с нарушенным метаболизмом была также отмечена тенденция к увеличению уровня 6-сульфатоксимелатонина по мере приближения срока родов, однако количественные значения мелатонина при этом оказались ниже, чем при нормальном метаболизме (Таблица 36).

Таблица 36 - Уровень мелатонина у женщин с метаболическими нарушениями ($M\pm m$)

Показатель	Триместр	Метаболические нарушения n=468		
		П	А	Л
Уровень мелатонина нг/мл	I	54,3±12,1	56,7±11,9	53,6±10,4 [▲]
	II	51,6±11,9	54,2±11,4	52,8±11,3
	III	122,3±11,3*/*••	121,4±12,5*••	99,7±9,4*••/▲

Примечания

1 П – правостороннее расположение плаценты

2 А – амбилатеральное расположение плаценты

3 Л – левостороннее расположение плаценты

4 * - статистическая значимость различий ($p<0,05$) в обследуемых подгруппах в рамках одного триместра относительно Л

5 • - статистическая значимость различий ($p<0,05$) в обследуемых подгруппах в зависимости от срока беременности относительно I триместра

6 •• - статистическая значимость различий ($p<0,05$) изучаемого показателя в обследуемых подгруппах в зависимости от срока беременности относительно II триместра

7 ▲ - статистическая значимость различий ($p<0,05$) между клиническими группами

В зависимости от плацентарной латерализации выявлены наибольшие показатели уровня 6-сульфатоксимелатонина при правостороннем расположении плаценты у женщин с нормальным метаболизмом и минимальные его показатели в случае левосторонней плацентарной латерализации при метаболических нарушениях.

При исследовании уровня мелатонина накануне родов обнаружено значительное снижение его уровня, на фоне которого регистрировалось усиление двустороннего паттерна контрактильной активности матки, преимущественно у женщин с левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты.

4.5 Оценка содержания эффекторных гормонов центральных желез внутренней секреции в периферической крови женщин в динамике беременности с учетом особенностей метаболизма и стереоизомерии системы «мать-плацента-плод»

Нейроэндокринная система регулирует и координирует деятельность всех органов и систем, обеспечивая адаптацию организма к постоянно меняющимся факторам внешней и внутренней среды. При этом очень важна слаженная работа нейроэндокринной регуляторной системы во время беременности, когда необходимо управлять не только материнским, но и плодовым организмом.

Известно, что свою функцию управления центральная нервная система (ЦНС) поддерживает как через гипоталамические гормоны, так и через влияние автономной нервной системы, которая стимулирует выработку нервными клетками пептидных гормонов. Одним из таких представителей является семейство нейропептидов, которые принимают активное участие в регуляции обмена веществ, поддержании гомеостаза и воздействуют на иммунные процессы.

В разрезе нарушений углеводного баланса интересен нейропептид Y (НПУ) - эндогенный сенситизатор α -адренорецепторов и мощный стимулятор пищевой активности. Он участвует в формировании чувства голода и пищевого поведения, действуя на гипоталамические центры насыщения голода, а также стимулирует пролиферацию жировых клеток и отложение жира (Lin E.J., 2012).

Формирующиеся рецепторные сигналы при нарушении гомеостаза в момент стресс-реакции стимулируют его секрецию, а беременность по своей сути является стрессорным состоянием для организма женщины (Higuchi H., 2012).

Один из механизмов адаптивности женского организма во время беременности обеспечивается изменением гипоталамо-гипофизарной области (Дзидзария М.И., 2007), а также новыми гормонпродуцирующими органами (синтициобласт, цитотрофобласт, децидуальная ткань, плацента). Их гормональная функция активизируется после 12 недели беременности (Йен С.К., Джаффе Р.Б., 1998) и способствует секреции пролактина, который в свою очередь поддерживает периферическую инсулинорезистентность за счет уменьшения связывания рецепторов с инсулином, а также оказывает стимулирующее влияние на дифференцировку β -клеток поджелудочной железы и подавляет иммунологическую реакцию материнского организма на плод (Татарчук Т.Ф., Гуньков С.В., Ефименко О.А., 2012; Tjoa M.L., van Vugt J.M., Go A.T. et al., 2003).

Однако диагностический и прогностический потенциал этих регуляторов у беременных с метаболическими нарушениями не вполне ясен и требует уточнения. В связи с этим, было принято решение изучить их содержание во время беременности у женщин с различным характером метаболизма с учетом морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса.

При оценке содержания вышеупомянутых эффекторных гормонов у беременных с различным характером метаболизма без учета латерализации плаценты были выявлены достоверные различия по уровню пролактина как в динамике 1-3 триместр, так и с учетом особенностей метаболизма (Таблица 37).

В случае метаболических нарушений имело место повышение уровня пролактина на 51,2% ($p=0,0367$) во 2 триместре и на 59,3% ($p=0,0219$) в 3 триместре относительно его уровней в 1 триместре, а также повышение его содержания на 17,6% ($p=0,0320$) к родам по сравнению со 2 триместром.

У женщин группы «НМ» также отмечалась статистически значимое нарастание уровня пролактина в динамике 1-2 триместр на 48% во 2 триместре и в 3 триместре на 75,0% ($p=0,0214$), по сравнению с показателями 1 триместра, а

также на 52,2% ($p=0,0176$) по отношению к данным 2 триместра. Возможно, такое динамическое повышение его концентрации у беременных обеих групп в динамике гестации объясняется все более нарастающей необходимостью в подавлении аллоиммунной реакции организма матери на растущий плод, что согласуется с мнением M.E. Bowers, D.C. Choi, K.J. Ressler (2012).

Таблица 37 - Содержание эффекторных гормонов центральных желез внутренней секреции в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом

Параметр	I группа (основная - МН) n-468	II группа (контрольная –НМ) n-392
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)
1 Триместр		
NPY,нг/мл	0,11 (0,09-0,11)	0,09 (0,08-0,11)
Prol,нг/мл	44,79 (27,16-77,26)**/●	23,68(18,96-69,36)**/●
2 Триместр		
NPY,нг/мл	0,11 (0,08-0,17)	0,09 (0,07-0,1)
Prol,нг/мл	91,28 (51,24-133,18)*/■	46,02 (27,16-87,06)■
3 Триместр		
NPY,нг/мл	0,11 (0,08-0,14)	0,12 (0,09-0,15)
Prol,нг/мл	109,85 (73,11-146,3)	95,98 (72,09-124,36)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 NPY – нейрпептид Y

4 Prol – пролактин

5 *- статистическая значимость ($p<0,05$) различий между группами в пределах одного триместра

6 ** - статистическая значимость ($p<0,05$) различий внутри группы между 1 и 2 триместром

7 ● - статистическая значимость ($p<0,05$) различий внутри группы между 1 и 3 триместром

8 ■ - статистическая значимость ($p<0,05$) различий внутри группы между 2 и 3 триместром

Дальнейший межгрупповой анализ уровней пролактина установил его значимое повышение во 2 триместре на 50,4% ($p=0,0404$) у беременных с метаболическими нарушениями относительно группы с нормальным метаболизмом. Однако в 1 и 3 триместрах беременности достоверных отличий между группами в содержании изучаемого гормона в периферической крови получено не было.

Анализ уровня нейропептида Y не установил статистически значимых внутри- и межгрупповых различий. Его уровень, в отличие от пролактина, характеризовался монотонностью и постоянством на протяжении всей беременности. Такой результат может быть объясним тем, что из исследования нами были исключены женщины имеющие ожирение, а как известно секреция NPY аркуатными ядрами гипоталамуса зависит от уровня лептина, его снижение или лептинрезистентность приводят к стимуляции выработки нейропептида Y (Chugh P.K., Sharma S., 2012; Gilpin N.W., 2012; Shi Y.C., Baldock P.A., 2012).

При включении в анализ признака «латерализация плаценты» также не было установлено значимого внутри- и межгруппового различия уровня нейропептида Y. На протяжении всей беременности в группах сравнения его уровень имел постоянный характер, который не зависел ни от особенностей метаболизма в организме беременной, ни от латерализации маточно-плацентарного комплекса, в отличие от пролактина (Таблица 38).

Внутригрупповой анализ показал, что у беременных с метаболическими нарушениями в 1 триместре определен значимо более высокий уровень пролактина (на 60,3% с ($p=0,0245$)) в периферической крови в подгруппе с левосторонним расположением плаценты по сравнению с подгруппой имеющей амбидекстрированную плаценту.

При межгрупповом анализе у беременных с метаболическими нарушениями и левоориентированной плацентой в 1 и во 2 триместрах установлено значимое преобладание концентраций пролактина на 72,6% ($p=0,0332$) и 55,0% ($p=0,02156$) относительно значений в группе контроля с соответствующей латерализацией маточно-плацентарного комплекса. В случае амбилатерального расположения

плаценты во 2 триместре на уровне тенденции пролактин был статистически значимо выше (на 70,2% с ($p=0,0214$)) по сравнению с «НМ».

Таблица 38 - Содержание эффекторных гормонов центральных желез внутренней секреции в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом с учетом латерализации плаценты

Параметр	I группа (основная - МН) n-468 Me (Q1-Q3)			II группа (контрольная – НМ) n-392 Me (Q1-Q3)		
	П	А	Л	П	А	Л
1 Триместр						
NPY, нг/мл	0,1 (0,07-0,11)	0,1 (0,09-0,11)	0,11 (0,1-0,11)	0,09 (0,08-0,09)	0,09 (0,07-0,12)	0,1 (0,09-0,1)
Prol, нг/мл	58,1 (22,42-87,67)	29,48 (27,16-42)	73,69 (27,71-94,78)●/■	34,43 (24,09-94,17)	99,11 (77,01-121,2)	20,79 (18,08-22,94)
2 Триместр						
NPY, нг/мл	0,13 (0,08-0,19)	0,11 (0,07-0,19)	0,1 (0,09-0,12)	0,08 (0,07-0,11)	0,09 (0,08-0,32)	0,09 (0,07-0,1)
Prol, нг/мл	76,03 (42,77-120,03)	93,29 (54,34-121,7)■	102 (81,2-165)■	90,08 (68,55-107,09)	28,1 (13,93-41,35)	45,52 (27,16-75,33)
3 Триместр						
NPY, нг/мл	0,1 (0,09-0,14)	0,1 (0,08-0,13)	0,11 (0,08-0,17)	0,1 (0,08-0,15)	0,11 (0,08-0,13)	0,13 (0,09-0,17)
Prol, нг/мл	100,73 (63,9-141,81)	113,38 (77,89-150,39)	115,41 (79,56-147)	99,33 (72,09-121,9)	91,08 (79,39-133,1)	98,24 (62,51-124,36)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 NPY – нейропептид Y

4 Prol – пролактин

5 П – правостороннее расположение плаценты

6 А – амбилатеральное расположение плаценты

7 Л – левостороннее расположение плаценты

8 ● - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы в пределах одного триместра между Л и А

9 ■ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами в пределах одного триместра с одноименной плацентацией

Таким образом, не смотря на имеющиеся в литературе данные о преобладании секреции нейропептида Y у женщин с метаболическими нарушениями при оценке собственных данных не было обнаружено никаких отличий в его содержании в течении беременности и не определено зависимости его секреции от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса, что, по-видимому, может указывать на его значимую регуляцию в структурах головного мозга на уровне рецепторного звена и опосредованное системное действие через другие регуляторные пути. В отличие от нейропептида Y в содержании пролактина во время беременности выявлены определенные закономерности. Установленные статистически значимые более высокие концентрации пролактина, преимущественно во 2 триместре, в группе «метаболические нарушения» могут быть объяснимы нарушенной иммунологической перестройкой в организме этих женщин, что требует повышенного синтеза пролактина.

4.6 Оценка содержания эффекторных гормонов периферических желез внутренней секреции в периферической крови женщин в динамике беременности с учетом особенностей метаболизма и морфофункциональных асимметрий системы «мать-плацента-плод»

Плацента является уникальным индикатором любого нарушения метаболизма в организме беременной. При этом скрытая (относительная) гипергликемия при метаболическом синдроме приводит к изменению

концентрации гормонов, цитокинов и факторов роста как у матери, так и у плода (Grissa O., 2010).

Согласно современным представлениям автономный контроль плацентарно-плодового кровотока обеспечивается конкурирующим влиянием вазодилататоров и вазоконстрикторов – специальных биосубстанций, вырабатываемых местно, в частности в плаценте. Такой физиологический механизм у пациенток с метаболическим синдромом, как известно, дисорганизуется и смещается в сторону повышения продукции вазоконстрикторов, что также связано с активирующим влиянием у этого контингента симпато-адреналовой нервной регуляции, в результате приводящее к осложнению гравидарного периода (Манухин И.Б. и соавт., 2012).

Поэтому в рамках настоящего исследования актуально оценить уровни этих регуляторов в течение беременности с учетом особенностей метаболизма и морфофункциональной асимметрии маточно-плацентарного комплекса.

В таблице 39 отражены данные по оценке содержания эффекторных гормонов периферических желез внутренней секреции, таких как ангиотензин II, эндотелин-1, норадреналин, адреналин и кортизол в периферической крови у респонденток групп сравнения без учета плацентарной латерализации.

В процессе исследований не было получено значимых различий по уровню эндотелина-1 и норадреналина ни при внутригрупповом, ни при межгрупповом сравнении в течение беременности. В группе беременных с метаболическими нарушениями содержание ангиотензина II и кортизола в 3 триместре значимо выше на 24,4% ($p=0,0331$) и 49,8% ($p=0,0471$), соответственно, по отношению к их уровням в 1 триместре. Также у них при межгрупповой оценке имелось статистически значимое повышение в 1 триместре секреции ангиотензина II на 49,7% ($p=0,0306$) и адреналина на 31,2% ($p=0,0119$), а в 3 триместре кортизола на 30,7% ($p=0,0234$), в сравнении с их значениями у беременных группы контроля. У беременных с нормальным метаболизмом при анализе изучаемых гормонов во 2 триместре было получено значимое увеличение на 23,4% ($p=0,0223$)

концентрации адреналина, а в 3 триместре кортизола на 30,1% ($p=0,0411$) и на 62,3% ($p=0,0334$) ангиотензина II, в сравнении с уровнями 1 триместра.

Таблица 39 - Содержание эффекторных гормонов периферических желез внутренней секреции в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом

Параметр	I группа (основная - МН) n-468	II группа (контрольная – НМ) n-392
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)
1 Триместр		
Angiot, пг/мл	50,26 (36,9-64,34)●/*	25,85 (22,68-66,3)●
Endot, ммоль/мл	0,76 (0,43-1,39)	0,5 (0,23-0,78)
Noradren, нг/мл	203,02 (191,7-228,25)	201,25 (198,25-225)
Adren, нг/мл	103,45 (90-121,49)*	71 (65,75-83)**
Cort, мг/дл	27,1 (24,02-27,59) ●	26,2 (18,9-28,88)●
2 Триместр		
Angiot, пг/мл	46,31 (25,72-67,23)	59,84 (32,15-67,23)
Endot, ммоль/мл	0,87 (0,51-1,51)	0,91 (0,34-1,41)
Noradren, нг/мл	211,75 (198,25-239,5)	200,98 (190,75-232,59)
Adren, нг/мл	92,67 (87,25-96)	92,13 (87,75-102,83)
Cort мг/дл	30,88 (27,42-38,14)	29,83 (24,68-37,71)
3 Триместр		
Angiot, пг/мл	65,76 (38,81-122,09)	67,2 (32,89-110,05)
Endot, ммоль/мл	0,9 (0,46-1,52)	1,05 (0,45-2,41)
Noradren, нг/мл	218,5 (196,75-242,8)	228,25 (202,9-253,25)
Adren, нг/мл	93,74 (88,62-101,5)	93 (87,75-105,6)
Cort мг/дл	53,42 (28,83-64,8)*	37,26 (28-49,09)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 Angiot – ангиотензин II

4 Endot – эндотелин-1

5 Noradren – норадреналин

6 Adren – адреналин

7 Cort – кортизол

8 *- статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами в пределах одного триместра

9 ** - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы между 1 и 2 триместром

10 ● - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы между 1 и 3 триместром

Таким образом, данные анализа установили более высокие уровни адреналина и ангиотензина II в 1 триместрах и кортизола в 3 триместре у беременных с метаболическими нарушениями, что указывает на нарастание у них стресс-реакции в динамике гестации, а также усиление регуляции симпатoadrenalовой активности, что согласуется с данными литературы (Yada T., Kohno D., Maejima Y. et al., 2012). Однако в работе не было получено убедительных данных о преобладании уровня эндотелина-1 у респонденток с метаболическими нарушениями.

Анализ изучаемых показателей проведенный с учетом стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса у беременных групп сравнения не выявил значимых различий в содержании ангиотензина II и норадреналина, что согласуется с данными C. Ang и соавт. (2005) (Таблица 40).

Внутригрупповое сравнение у беременных с метаболическими нарушениями и левосторонним расположением плаценты в 1 и 3 триместрах выявило повышение уровня кортизола на 47,2% ($p = 0,0410$) и 48,2% ($p = 0,0314$), соответственно, а также повышение эндотелина-1 на 42,4% ($p = 0,0328$) в 3 триместре относительно правосторонней плацентации. Временная динамика (между триместрами) изучаемых гормонов в основной группе также определила статистически значимые изменения их уровней. Так в сравнении 1-3 триместр у них было определено повышение синтеза кортизола в 3 триместре на 17,4% ($p = 0,0242$) в подгруппе с левосторонним и на 19,9% ($p = 0,0311$) амбилатеральным расположением плаценты по отношению к значениям его в 1 триместре. В динамике 2-3 триместр также имело место повышение в 3 триместре по сравнению со 2 триместром его концентрации на 31,4% ($p = 0,0218$) при

смешанном типе латерализации плаценты и на 45,3% ($p=0,0333$) в подгруппе с левосторонним расположением плаценты. Статистически достоверные внутригрупповые различия были получены и у беременных с нормальным метаболизмом. У женщин с левоориентированным маточно-плацентарным комплексом в 1 триместре имелось более высокое содержание кортизола на 38,5% ($p=0,0243$) по сравнению с его уровнями в подгруппе с праволатерализованной плацентой, а в 3 триместре эндотелина-1 на 18,3% ($p=0,0156$) относительно к его уровню у беременных с амбидекстральным.

Таблица 40 - Содержание эффекторных гормонов периферических желез внутренней секреции в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом с учетом латерализации плаценты ($M \pm m$)

Параметр	I группа (основная - MH) n-468 Me (Q1-Q3)			II группа (контрольная – НМ) n-392 Me (Q1-Q3)		
	П	А	Л	П	А	Л
1	2	3	4	5	6	7
1 Триместр						
Angiot пг/мл	46,19 (41,83- 54,21)	39,9 (31,8- 64,34)	59,34 (55,19- 84,21)	36,16 (24,67- 67,48)	23,68 (13,76- 74,27)	34,98 (24,67- 45,28)
Endot ммоль/мл	0,76 (0,54- 1,39)	1,35 (0,94- 1,70)■	2,19 (0,69- 2,74)■	0,46 (0,08- 0,61)	0,51 (0,22- 0,74)	0,43 (0,25- 0,73)
Noradren нг/мл	216,25 (204,63- 226,5)	194,73 (182,68- 209,53)	216,92 (197,75- 232,5)	198,25 (195- 217,64)	201,25 (198,25- 228,25)	224,88 (201,5- 248,25)
Adren нг/мл	103,23 (89,5-125)	103,45 (92-110,5)	105,92 (91,88- 136,79)■	94,5 (89,88- 99,13)	90 (90- 93)	83,63 (80,5- 86,75)
Cort мг/дл	24,81 (18,9- 26,57)	34,58 (21,57- 37,78)◆	46,59 (29,62- 63,22)*/◆	25,51 (24,02- 27,84)	26,96 (18,66- 28,55)◆	41,36 (32,26- 44,45)*
2 Триместр						
Angiot пг/мл	42,01 (28,81- 61,37)	49,25 (28,23- 75,01)	41,97 (11,19- 69,5)	61,79(45,4 5-74,79)	101,17 (43,77- 138,24)	48,49 (21,65- 60,92)○

1	2	3	4	5	6	7
Endot ммоль/мл	0,87 (0,65- 1,27)	0,87 (0,47- 1,59)	0,94 (0,42- 2,92)	0,89 (0,42- 1,32)	1,2 (0,51- 2,24)	0,64 (0,34- 1,14)
Noradren нг/мл	204,12 (198,25- 217,14)	216,37 (197,35- 239,5)	224,46 (208,25- 268,36)	235,42 (204,5- 244,65)	191,01 (190,75- 233,13)	200,98 (197,75- 228,58)
Adren нг/мл	89,95 (87,25- 94,14)	92,67 (87,23-96)	96 (89,82- 102,34)	98,37 (83,58- 105,91)	87,63 (76,3- 92,13)	96,26 (89,5- 110,5)
Cort мг/дл	36,43 (27,5- 51,85)	28,39 (23,7-32,6 6)○	30,85 (22,56- 37,27)○	32,07 (27,53- 48,62)	30,33 (23,55- 35,36)○	31,99 (27,42- 40,28)
3 Триместр						
Angiotпг/ мл	57,76 (28,81- 116,33)	62,22 (42,63- 110,93)	91,66 (43- 135,87)	57,9 (32,89- 110,05)	77,75 (31,01- 151,66)	66,03 (48,85- 83,6)
Endot ммоль/мл	0,72 (0,33-1,30)	0,81 (0,48- 1,49)	1,24 (0,69- 1,77)*	1,05 (0,41- 3,03)	0,94 (0,45- 2,35)	1,15 (0,53- 2,49)●
Noradren нг/мл	225 (201,62- 250)	208,25 (193,28- 237,06)	215,35 (196,81- 236,47)	228,25 (209,18- 248)	245,67 (207,17- 275,98)	214,88 (176,56- 239,5)
Adren нг/мл	96 (89,39- 102,42)	92,78 (88,75- 101,13)	93 (87,5- 101,74)	92,75 (87,75- 105,29)	93,71 (91- 97,52)	92,38 (85,75- 108,15)
Cort мг/дл	29,39 (28,14- 77,59)	41,48 (28,5- 73,19)	56,45 (12,64- 16,56)■/*	28,8 (13,56- 41,05)	38,04 (25,52- 44,84)	44,36 (29,18- 57,27)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 П – правостороннее расположение плаценты

4 А – амбилатеральное расположение плаценты

5 Л – левостороннее расположение плаценты

6 Angiot – ангиотензин II

7 Endot – эндотелин-1

8 Noradren – норадреналин

9 Adren – адреналин

10 Cort – кортизол

11 *- статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы в пределах одного триместра между П и Л12 ● - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы в пределах одного триместра между Л и А

13 ■ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами в пределах одного триместра с одноименной плацентацией

14 ♦- статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы с одноименной плацентацией между 1 и 3 триместром

15 ○- статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы с одноименной плацентацией между 2 и 3 триместром

Сравнительный анализ у женщин с нормальным метаболизмом установил, что в динамике 1-3 триместр в подгруппе с амбилатеральным расположением плаценты имела место статистически значимая более высокая секреция кортизола в 3 триместре на 29,0% ($p = 0,0261$) по сравнению с 1 триместром и на 20,2% ($p = 0,0332$) по сравнению со 2 триместром.

У респонденток с левоориентированной плацентой было установлено значимо более высокое содержание ангиотензина II на 27,3% ($p = 0,0402$) в 3 триместре по отношению к значениям 2 триместра. Межгрупповой анализ показал, что у беременных основной группы имелись значимо высокие уровни в 1 триместре эндотелина-1 в подгруппе с амбидекстральной и леворасположенной плацентой на 62,7% и 80,0% ($p_1 = 0,0315$ и $p_2 = 0,0268$), соответственно, и адреналина на 21,5% ($p = 0,0238$) в подгруппе с левоориентированным комплексом, а также в 3 триместре в подгруппе с левосторонним расположением плаценты кортизола на 21,3% ($p = 0,0114$) в отличие от респонденток с нормальным метаболизмом.

Таким образом, введение в анализ параметра «морфофункциональная асимметрия маточно-плацентарного комплекса» определил значимое преобладание синтеза эндотелина-1 у респонденток с метаболическими нарушениями на фоне сохранения различий по уровням адреналина, ангиотензина II и кортизола, причем преимущественно в случае левоориентированной плаценты. Полученные данные подтверждают теорию о резком усилении секреции эндотелина-1 при патологической активации эндотелия на фоне стимулированной инсулинорезистентностью его дисфункции (Piatti P.M., 2001). Это позволяет предположить, что у беременных основной группы формируется

патология эндотелия и гиперсимпатикотония, особенно выраженная у беременных с левосторонней асимметрией маточно-плацентарного комплекса.

4.7 Определение про- и контринсулярных факторов в периферической крови у беременных в зависимости от особенностей метаболизма и характера плацентарной латерализации в различные сроки беременности

Как уже упоминалось, беременность – это состояние, при котором в женском организме происходит значительная перестройка метаболических процессов, направленных на сохранение двух организмов – матери и плода. При этом наиболее выраженные изменения отмечаются в углеводном обмене и проявляются «диабетогенные» свойства беременности за счет формирующейся инсулинорезистентности (Гордюнина С.В., 2012; Николаева-Балл Д.Р., Кан Н.И., 2012).

Значимыми факторами индукции периферической инсулинорезистентности являются про- и контринсулярные модуляторы, способствующие нарушению связывания инсулина с рецепторами и снижающие его пострецепторные эффекты (Гордюнина С.В., 2013). Однако для физиологической беременности характерна компенсация имеющейся инсулинорезистентности под действием адаптационных гормональных, структурных и функциональных перестроек (Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В., 2015). При нарушенном метаболизме на фоне метаболического синдрома эти компенсаторные механизмы не срабатывают (Макаров И.О. Шилов Е.М., Петунина Н.А. и соавт., 2012; Палиева Н.В., Боташева Т.Л., Линде В.А. и соавт., 2016) и неэффективная прогрессирующая инсулинорезистентность приводит к разбалансированному выбросу про- и контринсулярных факторов, вазоконстрикторов и дилататоров, про- и

антикоагулянтов, а также запуску механизмов эндотелиальной дисфункции (Макаров О.В. и соавт., 2011, 2012). Это способствует нарушению гемодинамики в маточно-плацентарно-плодовом комплексе и возможной реализации акушерской патологии (Ванько Л.В., Сафронова В.Г., Матвеева Н.К. и соавт., 2010; Краснопольский В.И., Мельников А.П., Бокарев И.Н., 2010; Михалевич С.И., Ещенко А.В., 2011; Фонсеки В., 2011). Однако, несмотря на всю важность проблемы научных данных о роли про- и контринсулярных факторов в генезе осложнений беременности недостаточно.

Таким образом, изучение содержания определенных про- и контринсулярных факторов (IGF-1, IGFBP-1, RAGE и RBP4) при беременности с учетом пространственной ориентации плаценты может быть полезным для понимания гестационных нарушений метаболизма и формирования акушерских осложнений.

Анализ содержания изучаемых факторов в периферической крови у беременных основной группы без учета латерализации плаценты при внутригрупповой оценке в процессе беременности установил значимое повышение во 2 триместре уровня RBP4 на 14,9% ($p=0,0321$) по сравнению с его содержанием в 1 триместре и RAGE на 16,3% ($p=0,0404$) по отношению к значениям 3 триместра. В 3 триместре определено статистически значимое повышение уровней IGF-1 и IGF_BP-1 на 50,1% и 40,0% ($p_1=0,0262$ и $p_2=0,0402$), соответственно, относительно уровней 1 триместра, а также RBP4 на 15,7% ($p=0,0381$) по сравнению со 2 триместром (Таблица 41).

У беременных с нормальным метаболизмом значимых различий в содержании RAGE и RBP4 в динамике беременности получено не было. Однако было установлено статистически достоверное повышение в 3 триместре уровня IGF-1 и IGF_BP-1 на 65,7% и 44,4% ($p_1=0,0241$ и $p_2=0,0153$), по сравнению с 1 триместром, а также их повышение в 3 триместре на 63,4% и 16,2% ($p_1=0,0266$ и $p_2=0,0123$) по отношению ко 2 триместру.

Таблица 41 - Содержание про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом

Показатели	I группа (основная - МН) n-468	II группа (контрольная – НМ) n-392
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)
1 Триместр		
IGF-1, мг/л	163,5 (108,58-254,79)●/*	93,53 (71,74-252,65)●
IGF_BP-1, нг/мл	69,65 (40,25-98,22)●	63,08 (42,88-101,19)●
RAGE, пг/мл	903,38 (745,09-1133,6)●	1150,3 (844,41-1386,4)
RBP4, г/л	63,23 (49,9-75,88) **	52,89 (41,5-74,3)
2 Триместр		
IGF-1, мг/л	271,4 (108,8-479,79)*/**	98,86 (86,52-201,64)■
IGF_BP-1, нг/мл	95,50 (52-129,94)	94,23 (81,86-103,29)■
RAGE, пг/мл	1000,93 (523,27-1633,16)■	1261,74 (881,55-1610,79)
RBP4, г/л	73,15 (48,6-79,35)■	61,55 (52,5-72,95)
3 Триместр		
IGF-1, мг/л	327,04 (160,85-629,48)*	266,2 (117,28-450,64)
IGF_BP-1, нг/мл	116,55 (68-185,1)	112,7 (85,75-143,92)
RAGE, пг/мл	840,27 (597,04-1096,39)	859,06 (725,94-1074,03)
RBP4, г/л	86,54 (50,75-82,4)	68,19 (54,25-84,3)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

4 IGF_BP-1 – белок связывающий инсулиноподобный фактор роста-1

5 RAGE - рецептор конечных продуктов гликозилирования

6 RBP4 – ретинол-связывающий белок 4

7 *- статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами в пределах одного триместра

8 ** - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы между 1 и 2 триместром

9 ● - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы между 1 и 3 триместром

10 ■ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы между 2 и 3 триместром

Из межгрупповой оценки видно, что у беременных основной группы концентрация IGF-1 выше по сравнению с группой контроля во всех триместрах: в 1 триместре на 43,4% ($p=0,0254$), во 2 триместре на 64,2% ($p=0,0207$) и в 3 триместре на 19,6% ($p=0,0312$).

Полученные данные свидетельствуют, что у беременных с метаболическими нарушениями имеется более интенсивная секреция инсулиноподобного фактора роста-1 и ретинол-связывающего белка 4 в течение беременности, что указывает на формирование инсулинорезистентности. При этом было определено снижение содержания рецептора конечных продуктов гликозилирования к 3 триместру, что возможно связано с продукцией инсулина поджелудочной железой плода и поступление его в кровоток матери.

С учетом характера морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса у женщин основной группы с левосторонним расположением плаценты во 2 триместре были значимо выше IGF-1 и RBP4 на 45,1% и 22,8% ($p_1=0,0446$ и $p_2=0,0320$), а уровень RAGE напротив был статистически значимо ниже в 1 и 3 триместрах на 31,3% ($p=0,0231$) и 21,5% ($p=0,0268$) по сравнению со значениями в случае правостороннего расположения плаценты (Таблица 42).

Значимые различия также были получены при анализе показателей в динамике беременности. Так у беременных основной группы с левосторонним расположением плаценты при сравнении между 1 и 3 триместрами уровни IGF-1, IGF_BP-1 и RBP4 к 3 триместру статистически значимо были выше по сравнению со значениями 1 триместра на 61,7%, 45,0% и 18,3% ($p_1=0,0442$, $p_2=0,0143$ и $p_3=0,0152$), соответственно. При этом содержание RAGE имело тенденцию к снижению к периоду родов во всех подгруппах. Достоверность отличий была выявлена у беременных с правоориентированной плацентой, где его уровень оказался статистически значимо ниже в 3 триместре на 29,7% ($p=0,0244$) относительно значений 1 триместра. В ситуации амбилатерального расположения плаценты в 3 триместре определен статистически значимо выше на 18,3% ($p=0,0205$) уровень RBP4 по сравнению с 1 триместром.

Таблица 42 - Содержание про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом с учетом латерализации плаценты

Показатель	I группа (основная - МН) n-468 Ме (Q1-Q3)			II группа (контрольная – НМ) n-392 Ме (Q1-Q3)		
	П	А	Л	П	А	Л
1	2	3	4	5	6	7
1 Триместр						
IGF-1, мг/л	124,3 (97,02-142,89)	222,68 (163,5-261,07)	160,91(14 1,7- 237,95)♦	86,12 (66,91-124,5)	108,61 (79,94-348,68)	68,25 (60,36-76,13)
IGF_ВР-1, нг/мл	69,04 (48,25-98,22)	69,15 (36,69-96)	58,03 (28,83-109,42)♦	93,4 (25,32-107,45)	60,50 (47,37-91,88)♦	77,26 (45,75-108,77)
RAGE, пг/мл	1223,4 (543,19-1952,25)♦	991,7 (609,47-1106,81)	931,10 (810,82-1321,12) *	1682,1 (1150,3-2213,9)	1222,50 (807,85-1546,7)	1057,2 (844,41-1327,26)
RBP4, г/л	51,8 (38,49-58,05)	56,9 (44,69-75,9)♦	73,25 (65,02-83,44)♦	44,15 (33,95-54,35)	51,97 (41,5-77,95)	55,35 (48,7-79,78)
2 Триместр						
IGF-1, мг/л	194,36 (106,7-402,76)*	271,4 (98,34-496,86)	353,46 (185,84-553,6)■	90,21 (65,11-118,49)	139,15 (97,82-201,64)	252,38 (124,41-363,38)
IGF_ВР-1, нг/мл	113,72 (58,75-145,84)	99,6 (53,3-142,25)	79,24 (44,36-92,73)	99,21 (93,12-106,53)	86,95 (71,31-129,39)○	93,12 (75,75-103,29)
RAGE, пг/мл	937,5 (582,87-1464,7)○	876,73 (597,04-1087,1)	772,38■ (504,07-1487,81)	1631,97 (1221,66-2099,5)	1240,55 (1045,33-1441,4)	1031,32 (622,65-1338,79)
RBP4, г/л	61,65 (51,82-74,15)*	75,38 (61,63-88,79)	78,80 (64,28-98,63)○	60,21 (38,43-78,19)	60,34 (54,2-72,73)	68,19 (54,25-85,2)
3 Триместр						
IGF-1, мг/л	317,57 (182,95-666)	317,31 (148,07-597,02)	409,34 (242,65-555,68)■	266,2 (117,28-516,62)	323,13 (106,95-450,64)	297,33 (81,37-542,69)
IGF_ВР-1, нг/мл	142,29 (87-194,26)	113,74 (77,65-190,2)	104,94 (39,04-174,93)	110,42 (60,25-145,11)	111 (91,71-132,32)	120,71 (89,42-143,92)

1	2	3	4	5	6	7
RAGE, пг/мл	864,61 (693,23- 1253,07)	788,31 (745,09- 1000,7)	717,00 (544,79- 1004,99)*	914,90(79 6,94- 1154,5)	832,78 (691,61- 928,76)	850,97 (728,59- 1043,9)
RBP4, г/л	62,53 (49,53- 70,12)	69,78 (58,71- 84,65)	89,64 (56,23- 90,37)	54,89 (34,65-69)	63,21 (51,75- 76,31)	69,44 (55,1- 77,05)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 П – правостороннее расположение плаценты

4 А – амбилатеральное расположение плаценты

5 Л – левостороннее расположение плаценты

6 IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

7 IGF_BP-1 – белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1

8 RAGE - рецептор конечных продуктов гликозилирования

9 RBP4 – ретинол-связывающий белок 4

10 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы в пределах одного триместра между П и Л

11 ■ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами в пределах одного триместра с одноименной плацентацией

12 ♦ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы с одноименной плацентацией между 1 и 3 триместром

13 ○ - внутри группы с одноименной плацентацией между 2 и 3 триместром

При этом у респонденток группы контроля установлено значимое повышение уровня IGF_BP-1 на 45,0% ($p = 0,0366$) в 3 триместре относительно 1 триместра в подгруппе с амбидекстральным типом плацентации.

Межгрупповая оценка исследуемых факторов выявила значимо выше уровень IGF-1 у беременных с МН и левоориентированным маточно-плацентарным комплексом во 2 и 3 триместрах (на 29,1% ($p = 0,0434$) и 27,4% ($p = 0,0367$)), а также значимо ниже уровень RAGE во 2 триместре на 33,5% ($p = 0,0244$) относительно группы «НМ».

Таким образом, комплексный анализ показал более высокие концентрации проинсулярных факторов (IGF-1 и RBP4) у беременных с метаболическими нарушениями и левосторонней асимметрией маточно-плацентарного комплекса как в динамике гестационного периода, так и при межгрупповом сравнении, а также нарастание концентраций контринсулярного фактора IGF BP-1 в течение

беременности, что указывает на формирование у них неуправляемой патологической инсулинорезистентности с ранних сроков беременности.

При этом было установлено, что имеет место зависимость уровня RAGE от срока беременности и морфофункциональной асимметрии маточно-плацентарного комплекса. Так, имели место наибольшие уровни в начале беременности и снижение этого показателя концентрации к родам, более выраженное при левоориентированной плацентации. Одновременно, обращает на себя внимание, что уровни RAGE были значимо выше у обследованных с нормальным метаболизмом. Такое перераспределение содержания рецептора конечных продуктов гликозилирования может быть косвенным подтверждением более высокого уровня конечных продуктов излишнего гликозилирования белков и присутствия оксидативного стресса у беременных с метаболическим синдромом.

При этом сама тенденция его снижения к родам, возможно, является следствием старения плаценты, выраженности катаболических процессов в фето-плацентарном комплексе и признаком активного поступления в материнский кровоток плодового инсулина.

4.8 Определение активности факторов гемостаза в периферической крови у беременных с учетом особенностей метаболизма и морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса в динамике гестационного периода

Некоторые исследователи рассматривают беременность как тромбофилическое состояние, при котором активация внутрисосудистого тромбогенеза выражена вследствие перестройки свертывающей,

противосвертывающей и фибринолитической систем. Такие изменения носят компенсаторный характер и отражают эволюционное приспособление женского организма необходимое для нормального формирования фето-плацентарного комплекса, межворсинчатого пространства, ограничения кровопотери в родах, а также связаны с морфофункциональными изменениями в спиральных артериях матки. Эти физиологические сдвиги активируют систему гемостаза и обуславливают изменения общей гемодинамики в организме беременной (Lumeng C.N., Saltiel A.R., 2011).

Однако если беременность развивается на фоне метаболических нарушений, то имеется повреждение эндотелия сосудов, результатом которого является дисбаланс синтеза и высвобождения сосудорасширяющих, антиагрегантных и антикоагулянтных факторов и нарушенная способность внутренней выстилки сосуда обеспечивать эндотелийзависимую вазодилатацию (Hong E.G., Ko H.J., Cho Y.R., 2009). Вследствие повышенной адгезивности эндотелиальной выстилки сосудов возникают нарушения функционального состояния системы гемостаза, характеризующиеся активацией прокоагулянтных и депрессией антикоагулянтных механизмов. Среди них ранее других появляются признаки активации тромбоцитов. При этом повышается их агрегация, увеличивается содержание продуктов тромбоцитарного происхождения - тромбомодуляторов, являющихся маркерами эндотелиальной дисфункции.

Поэтому особый интерес с клинических позиций представляют результаты исследования функционального состояния гемостаза в аспекте морфофункциональной асимметрии маточно-плацентарного комплекса.

На первом этапе, в рамках настоящего фрагмента исследования, изучались факторы коагуляционной активности крови: Д-димер, АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, РФМК-тест, МНО, протромбиновый индекс (Таблица 43).

В 1 триместре не было установлено статистически значимых различий при межгрупповом анализе изучаемых факторов гемостаза.

Во 2 и 3 триместрах установлены статистически значимые различия по содержанию Д-димера, РФМК и МНО. Оценка значений изучаемых факторов гемостаза между группами показала, что у беременных с метаболическими нарушениями во 2 триместре были статистически значимо выше уровни Д-димера на 34,3% ($p=0,0187$), а РФМК еще и в 3 триместре на 24,5% ($p=0,0224$) и 33,8% ($p=0,0212$), соответственно, на фоне значимо низкого уровня ($p=0,0451$) МНО в 3 триместре относительно значений группы контроля.

Таблица – 43 Содержание факторов гемостаза в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом

Параметр	I группа (основная - МН) n-468	II группа (контрольная – НМ) n-392
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)
1	2	3
1 Триместр		
Д-димер, нг/мл	289,12 (208,58-324,79)●	223,21 (211,34-252,65)
АЧТВ, сек	33, 65 (28,25-34,22)	32,17 (29,88-34,19)
ПВ, сек	12,38 (10,09-13,60)	11,31 (10,41-13,41)
ТВ, сек	15,23 (12,53-15,88)	14,69 (13,52-15,31)
Фибриноген, г/л	4,03 (3,34-5,03)	3,31 (2,85-3,44)
РФМК-тест, мг%	5,15 (4,46-5,89)●	3,81 (3,03-4,76)●
МНО, МЕ	0,95 (0,91-0,95)	0,98 (0,92-1,00)
ПТИ, %	110,1 (108,11-111,23)	108,30 (106,51-110,12)
2 Триместр		
Д-димер, нг/мл	489,12 (422,14-564,21)*	322,00 (281,57-376,05)
АЧТВ, сек	32, 18 (30,22-36,27)	31,48 (30,25-32,13)
ПВ, сек	12,81 (11,24-14,56)	12,22 (11,41-13,65)
ТВ, сек	15,50 (13,13-15,87)	15,38 (13,22-15,41)
Фибриноген, г/л	5,33 (4,62-6,05)	4,73 (3,85-5,37)
РФМК-тест, мг%	6,79 (5,30-7,01) *	5,16 (3,65-5,73)

1	2	3
МНО, МЕ	0,88 (0,87-0,90)	0,92 (0,89-0,94)
ПТИ, %	121,10 (118,15-125,24)	116,31 (116,03-120,18)
3 Триместр		
Д-димер, нг/мл	747,28 (664,85-779,58)	380,8 (347,21-432,63)
АЧТВ, сек	31,34 (30,20-33,15)	30,47 (29,16-33,46)
ПВ, сек	13,14 (12,56-14,01)	13,10 (12,00-14,25)
ТВ, сек	16,30 (14,57-16,32)	15,82 (14,47-16,19)
Фибриноген, г/л	5,98 (5,11-6,67)	4,78 (4,26-5,34)
РФМК-тест, мг%	10,12 (9,86-13,43)*	6,70 (6,56-8,19)
МНО, МЕ	0,83 (0,82-0,90)*	0,93 (0,91-1,05)
ПТИ, %	126,10 (119,00-126,45)	116,78 (114,05-119,73)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

4 ПВ – протромбиновое время

5 ТВ – тромбиновое время

6 РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

7 МНО – международное нормализованное отношение

8 *- статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами в пределах одного триместра

9 ● - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы в между 1 и 3 триместром

Дальнейшая оценка изучаемых показателей системы гемостаза с учетом латерализации маточно-плацентарного комплекса установила следующие особенности (Таблица 44).

При внутригрупповом анализе в 1 триместре у беременных основной группы выявлено значимо более высокое содержание РФМК в подгруппе «левостороннее расположение плаценты» относительно значений в подгруппе «правоориентированная плацента» ($p = 0,0235$). В течение беременности у них определено нарастание уровня Д-димера, фибриногена и МНО. У женщин с правосторонним расположением плаценты уровень Д-димера статистически

значимо ($p=0,0431$) был выше, а МНО ниже ($p=0,0221$) в 3 триместре по сравнению с 1 триместром. В случае амбилатерального расположения маточно-плацентарного комплекса уровень Д-димера во 2 и 3 триместрах достоверно превышал значения 1 триместра ($p_1=0,0154$ и $p_2=0,0435$, соответственно).

Таблица 44 - Содержание факторов гемостаза в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом с учетом латерализации плаценты

Параметр	I группа (основная - МН) n-468 Ме (Q1-Q3)			II группа (контрольная – НМ) n-392 Ме (Q1-Q3)		
	П	А	Л	П	А	Л
1	2	3	4	5	6	7
1 Триместр						
Д-димер, нг/мл	267,45 (233,78- 281,63) ♦	279,81 (254,60- 293,56) ♦/▲	304,61 (264,13- 310,20) ♦/▲	215,18 (209,02- 216,45)	222,3 (220,43- 228,04) ♦	226,40 (219,76- 235,11)
АЧТВ, сек	31,85 (31,56- 33,35)	33,35 (30,44- 33,89)	32,42 (31,03- 33,23)	33,51 (30,50- 34,17)	32,23 (31,24- 34,15)	32,57 (30,16- 33,31)
Протромбиновое время, сек	12,10 (12,00- 13,27)	13,21 (12,44- 13,56)	12,43 (12,01- 14,11)	13,32 (12,24- 13,35)	12,27 (12,01- 12,76)	12,61 (12,55- 12,71)
Тромбиновое время, сек	14,90 (13,43- 14,92)	15,27 (14,02- 15,64)	15,43 (14,98- 15,52)	14,63 (13,78- 15,02)	14,7 (14,32- 14,79)	14,93 (14,01- 15,36)
Фибриноген, г/л	3,21 (3,16- 4,13)	4,39 (4,12- 4,44)	4,50 (4,31- 4,53) ■/♦	3,27 (3,13- 3,45)	3,89 (3,54- 4,01)	3,24 (3,07- 3,44)
РФМК-тест, мг%	4,56 (4,44- 4,70) *	5,05 (4,86- 5,10)	5,23 (5,01- 5,35) ■	3,38 (3,12- 3,63)	4,16 (4,12- 4,19)	3,93 (3,93- 4,01)
МНО, МЕ	0,95 (0,92- 0,95) ♦	0,91 (0,90- 0,92)	0,94 (0,93- 0,94) ♦	0,99 (0,96- 1,00)	0,97 (0,95- 0,99)	0,98 (0,94- 1,05)
ПТИ, %	106,45 (106,00- 108,03)	110,3 (109,24- 111,45)	111,41 (109,36- 112,00)	108,20 (106,02- 109,45)	107,72 (106,54- 107,17)	107,81 (106,56- 109,23)
2 Триместр						
Д-димер, нг/мл	467,45 (413,24- 521,63)	479,11 (412,64- 488,13)	504,61 (464,18- 510,24)	315,12 (289,44- 316,45)	332,86 (320,11- 387,60)	316,15 (312,56- 335,18)

1	2	3	4	5	6	7
АЧТВ, сек	31,15 (31,02-32,46)	33,16 (32,45-33,21)	32,02 (31,45-33,25)	30,51 (30,00-32,76)	32,10 (31,38-32,44)	32,12 (31,09-33,81)
Протромбиновое время, сек	12,11 (12,03-12,28)	13,01 (12,52-13,06)	12,48 (12,31-13,16)	12,12 (12,03-12,35)	12,22 (12,11-12,46)	12,31 (12,25-13,01)
Тромбиновое время, сек	15,10 (13,83-15,12)	15,07 (14,86-15,34)	15,54 (14,98-15,61)	14,87 (13,55-15,11)	15,34 (15,32-15,71)	15,43 (14,91-15,46)
Фибриноген, г/л	4,81 (4,16-5,13)	5,39 (5,12-5,44)	5,50 (5,31-5,53)■	4,38 (4,14-4,85)	4,86 (4,11-4,99)	4,33 (3,97-4,42)
РФМК-тест, мг%	5,56 (5,44-5,71)	6,21 (5,92-6,62)	7,03 (6,68-7,25)	4,68 (4,14-4,85)	5,22 (4,91-5,39)	5,03 (4,97-5,42)
МНО, МЕ	0,91 (0,90-0,92)	0,89 (0,89-0,91)	0,87 (0,86-0,90)■	0,93 (0,91-0,93)	0,90 (0,89-0,92)	0,92 (0,91-0,93)
ПТИ, %	118,25 (116,11-118,01)	120,32 (119,22-121,55)	121,41 (119,56-122,67)	115,20 (114,34-116,45)	117,78 (116,02-118,22)	117,81 (116,56-118,14)
3 Триместр						
Д-димер, нг/мл	667,46 (634,18-699,28)■	739,85 (698,67-763,14)	756,67 (734,12-780,29)■	315,33 (305,26-316,17)	389,31 (350,36-408,45)	366,44 (329,76-399,13)
АЧТВ, сек	31,12 (31,06-32,17)	32,21 (30,88-33,02)	31,42 (31,55-32,18)	30,11 (29,69-31,87)	32,13 (31,45-33,15)	30,07 (29,13-31,31)
Протромбиновое время, сек	13,10 (12,89-13,47)	13,11 (13,04-13,26)	13,87 (13,61-14,25)	13,12 (12,78-13,44)	12,89 (12,61-13,26)	13,11 (13,07-13,71)
Тромбиновое время, сек	15,93 (15,45-15,98)	15,27 (14,02-15,64)	16,43 (16,04-16,61)	15,69 (15,48-16,02)	15,74 (15,32-16,09)	15,93 (15,55-16,06)
Фибриноген, г/л	5,21 (5,16-5,77)	5,67 (5,12-6,12)	5,90 (5,31-6,53)	4,27 (4,13-4,33)	4,71 (4,53-4,84)	5,01 (4,83-5,23)
РФМК-тест, мг%	9,86 (8,78-10,12)	10,05 (9,55-10,11)	11,01 (10,35-11,02)■	6,38 (6,12-6,54)	6,13 (6,12-6,67)	6,93 (6,93-7,12)
МНО, МЕ	0,85 (0,84-0,86)■	0,84 (0,83-0,88)	0,82 (0,81-0,85)■	0,93 (0,92-0,94)	0,91 (0,90-0,93)	0,93 (0,92-0,95)

1	2	3	4	5	6	7
ПТИ, %	123,33 (120,18- 125,05)	122,34 (121,55- 123,48)	128,41 (122,89- 129,01)	115,23 (113,22- 117,45)	117,72 (116,55- 117,77)	116,81 (116,40- 119,25)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

4 РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы

5 МНО – международное нормализованное отношение

6 П – правостороннее расположение плаценты

7 А – амбилатеральное расположение плаценты

8 Л – левостороннее расположение плаценты

9 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы в пределах одного триместра между П и Л

10 ■ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами с одноименной плацентацией в пределах одного триместра

11 ▲ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы с одноименной плацентацией между 1 и 2 триместром

12 ♦ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы с одноименной плацентацией между 1 и 3 триместром

У беременных с левоориентированной плацентой содержание МНО снижалось к 3 триместру ($p = 0,0342$) относительно 1 триместра. При этом значимо нарастали в динамике уровни Д-димера и фибриногена ($p_1 = 0,0225$ и $p_2 = 0,0331$, соответственно) в 3 триместре по сравнению с показателями 1 триместра. Также уровень Д-димера оказался значимо выше ($p = 0,0422$) во 2 триместре по сравнению со значениями 1 триместра.

В контрольной группе только у респонденток с амбидекстральной асимметрией маточно-плацентарного комплекса установлено статистически значимое повышение уровня Д-димера ($p = 0,0321$) в 3 триместре в динамике 1-3 триместр.

Межгрупповое сравнение указало на достоверное повышение уровней фибриногена и РФМК ($p_1 = 0,0221$ и $p_2 = 0,0421$, соответственно) в 1 триместре у беременных основной группы с леворасположенной плацентой относительно респонденток группы сравнения с односторонним расположением маточно-

плацентарного комплекса. Аналогичная ситуация прослеживалась и во 2 триместре беременности ($p_1=0,0431$ и $p_2=0,0228$, соответственно).

Что касается 3 триместра, то статистически значимые различия были определены еще и в подгруппе с правосторонним ее расположением: уровень Д-димера ($p=0,0364$) выше в группе с нарушенным метаболизмом, а МНО ($p=0,0224$) - в группе с нормальным метаболизмом. При этом у беременных с метаболическими нарушениями и левосторонним расположением плаценты, кроме Д-димера ($p=0,0367$) (уровень которого выше) и МНО ($p=0,0431$) (уровень которого ниже), имелась значимая тенденция еще и по уровню РФМК ($p=0,0232$) (его уровень выше) относительно значений контрольной группы.

В динамике беременности, начиная с конца первого триместра, происходило естественное увеличение содержания фибриногена плазмы, значения которого достигали максимальных значений накануне родов. Это связано с появлением дополнительного круга кровообращения - маточно-плацентарного.

По мере увеличения срока гестации происходило повышение фибриногена, ПТИ, РФМК-теста, тромбинового времени, Д-димера и незначительное снижение АЧТВ и МНО во всех изучаемых группах. Такие изменения системы гемостаза были характерны для физиологической беременности и направлены на подготовку организма женщины к родовому акту и снижение возможной кровопотери при отделении плаценты.

Следует подчеркнуть, что у всех обследованных женщин вариативность динамических изменений показателей гемостаза в течение гестации не выходила за границы диапазона нормы, но у беременных с левосторонним расположением плаценты на всех этапах гестации имелась более выраженная активации свертывающей системы.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выявить различные варианты взаимодействия между коагулянтной и антикоагулянтной системами гемостаза в динамике беременности. Начиная с ранних этапов гестации происходит повышение антикоагуляционных факторов свертывания,

снижение активности (но не содержания) естественных ингибиторов свертывания крови, угнетение процессов фибринолиза и незначительное увеличение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов.

Особо следует отметить, что в настоящих исследованиях обнаружены изменения, которые не сочетались с патологическими изменениями в свертывающей системе (гипертромбинемией и внутрисосудистым свертыванием крови), характером течения родов и состоянием новорожденного, реализовываясь в «диапазоне нормы».

На втором этапе было важно изучить содержание основных ингибиторов фибринолиза (РАI 1 и ТАFI) у женщин в зависимости от характера метаболизма на различных этапах беременности (Таблица 45).

Таблица 45 - Содержание прокоагулянтных факторов в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом

Параметр	I группа (основная - МН)n-468	II группа (контрольная – НМ)n-392
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)
1 Триместр		
ТАFI, %	102,27 (96,62-117,69)	102,34 (94,52-111,99)
РАI-1,нг/мл	129,74 (80,02-170,2)	143,21 (119,9-156,7)
2 Триместр		
ТАFI, %	114,85 (101,03-126,84)	111,09 (98,41-128,01)
РАI-1,нг/мл	125,64 (83,17-158,1)*	169,54 (110,76-187,73)
3 Триместр		
ТАFI, %	112,79 (97,93-124,8)*	104,23 (88,37-112,92)
РАI-1,нг/мл	177,21 (128,5-179,38)*	132,26 (118,01-150,9)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 ТАFI - тромбин-активированного ингибитора фибринолиза

4 РАI_1 - ингибитор активатора плазминогена 1 типа

5 *- статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами в пределах одного триместра

У беременных групп сравнения без учета параметра «латерализация плаценты» у женщин с МН в 3 триместре было установлено статистически значимо на 8,2% ($p=0,0328$) более высокий уровень тромбин-активированного ингибитора фибринолиза относительно значений группы с НМ.

Межгрупповые различия были установлены во 2 и 3 триместрах и по уровню ингибитора активатора плазминогена-1, внутригрупповые отличия установлены не были. Так у беременных основной группы его уровень вначале был ниже во 2 триместре на 25,9% ($p=0,0214$), а затем в 3 триместре выше на 33,9% ($p=0,0254$) по сравнению с группой контроля.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило данные указывающие, что уровень таких важных ингибиторов фибринолиза как PAI-1 и TAFI значимо выше при метаболических нарушениях (Ерченко Е.Н., 2009; Негруша Н.А. и соавт., 2010; Зенин Д.Ю., Негруша Н.А., Гордиенко А.В., 2012; Долгов В.В., 2013; Piskart L.; Thaler M., 1976). Интересными является и то, что во 2 триместре уровень PAI-1 напротив статистически значимо выше у пациенток с нормальным метаболизмом. Возможно, это указывает на активацию прокоагулянтов в эти сроки за счет увеличения провоспалительных иммунокомпетентных факторов, синтез которых усиливается во 2 триместре за счет биологически активных веществ образуемых плацентой. И доказывает нарушение процессов плацнтообразования у беременных на фоне метаболического синдрома и, как следствие, имеется недостаточная продукция плацентой биологически активных иммунокомпетентных клеток.

Оценка изменений содержания изучаемых факторов в зависимости от латеральной асимметрии маточно-плацентарного комплекса также установила статистически значимые различия в уровнях и PAI-1 и TAFI (Таблица 46).

Внутригрупповая оценка изучаемых ингибиторов фибринолиза установила, что у респонденток с МН и леворасположенной плацентой имеется повышение уровня PAI-1 на 18,3% ($p=0,0257$) в 3 триместре относительно 2 триместра.

Таблица 46 – Содержание прокоагулянтных факторов в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом с учетом латерализации плаценты

Параметр	I группа (основная - МН) n-468 Me (Q1-Q3)			II группа (контрольная – НМ) n-392 Me (Q1-Q3)		
	П	А	Л	П	А	Л
1 Триместр						
ТАFI, %	97,96 (95,11-100,03)	104,72 (102,27-127,08)	96,83 (96,62-111,99)	109,84 (101,53-111,99)	98,62 (94,24-114,37)	100,55 (94,05-107,04)
РАI-1, нг/мл	116,25 (115,59-130,75)	132,99 (80,02-189,7)	166,79 (55,61-170,2)	128,9 (109,01-182,2)	148,45 (121,45-158,05)	147,44 (139,2-155,6)
2 Триместр						
ТАFI, %	122,47 (105,64-130,43)	110,58 (100,22-125,86)	117,69 (100,17-131,51)	111,52 (82,17-127,79)	103,09 (79,45-110,19)	126,07 (111,07-149,14)
РАI-1, нг/мл	107,91 (63,46-158,1)	125,64 (91,62-156,28)	140,00 (102,35-171,2)■/○	149,94 (111,49-197,38)○	110,68 (73,24-133,18)	182,41 (170,03-200,5)
3 Триместр						
ТАFI, %	111,79 (99,56-121,99)	122,49 (98,07-127,47)■	126,29 (97,06-128,8)■	102,63 (88,63-111,26)	104,84 (88,37-114,52)	105,63 (83,61-111,65)
РАI-1, нг/мл	153,40 (118,62-173,69)	153,70 (127,1-175,07)■	165,69 (143,24-188,31)■	130,90 (118,01-152,28)	132,26 (116,65-144,82)	133,18 (118,2-161,74)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 ТАFI - тромбин-активированного ингибитора фибринолиза

4 РАI_1 - ингибитор активатора плазминогена 1 типа

5 П - правостороннее расположение плаценты

6 А – амбилатеральное расположение плаценты

7 Л - левостороннее расположение плаценты

8 ■ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами с одноименной плацентацией в пределах одного триместра

9 ○ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы с одноименной плацентацией между 2 и 3 триместром

При межгрупповом анализе во 2 триместре у беременных с МН и левосторонним расположением плаценты определен статистически значимо более низкий уровень PAI-1 на 23,2% ($p=0,0301$) относительно группы сравнения. В то же время уже в 3 триместре у них было определено статистически значимо более высокое содержание TAFI и PAI-1 на 19,5% и 24,4% ($p_1=0,0206$ и $p_2=0,0410$), соответственно. Аналогичная «картина» в содержании этих факторов имеется и у беременных с МН и амбилатеральным расположением плаценты в 3 триместре на уровне тенденции на 16,8% ($p=0,0284$) и 16,2% ($p=0,0338$).

Таким образом, из проведенного фрагмента исследования видно, что начиная со второго триместра имеется нарастание прокоагулянтного потенциала гемостаза, вплоть до родов, более выраженное у женщин с метаболическими нарушениями и левосторонней и амбидекстральной асимметрией маточно-плацентарного комплекса.

4.9 Определение содержания эндометриального фактора – гликоделина (плацентарный $\alpha 2$ микроглобулин) в периферической крови у беременных с учетом особенностей метаболизма и характера плацентарной асимметрии в различные сроки беременности

Гликоделин - специфический белок репродуктивной системы человека, который является одним из основных секреторных белков эндометрия - $\alpha 2$ -микроглобулин фертильности (АМГФ). До сих пор биологические функции этого белка не установлены (Татаринов Ю.С., Посисеева Л.В., Петрунин Д.Д., 1998). Известно лишь то, что АМГФ обладает мощной иммуносупрессорной активностью и играет важную роль в имплантации эмбриона, защищая

развивающийся полусингенный зародыш от иммунного ответа материнского организма (Bolton A.E., Clough K.J., Stoker R.J., Pockley A.G., 1987).

Опираясь на известные факты об этом биологически активном белке и зная, что метаболическим нарушениям характерно неправильное профилирование иммунной системы, было принято решение оценить его уровень в динамике гестации и выяснить имеется ли зависимость его концентрации от наличия метаболических сдвигов и расположения плаценты.

В основной группе уровень изучаемого белка в 1 триместре оказался значимо выше на 75,3% и 82,1% ($p_1=0,0288$ и $p_2=0,0212$) по сравнению с его концентрациями во 2 и 3 триместре (Таблица 47).

Таблица 47 – Содержание гликоделина в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом

Параметр	I группа (основная - МН) n-468 Ме (Q1-Q3)	II группа (контрольная – НМ) n-392 Ме (Q1-Q3)
1 Триместр		
PP14, нг/мл	2028,81 (617,31-3065,00)●/**/*	1363,8 (405,03-2110,45)**/●
2 Триместр		
PP14, нг/мл	372,04 (147,14-788,23)	345,45 (202,17-541,9)
3 Триместр		
PP14, нг/мл	237,24 (100,02-415,16)	231,63 (97,84-442,14)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 PP14 – гликоделин

4 * - статистическая значимость ($p<0,05$) различий между группами в пределах одного триместра

5 ** - статистическая значимость ($p<0,05$) различий внутри группы между 1 и 2 триместром

6 ● - статистическая значимость ($p<0,05$) различий внутри группы между 1 и 3 триместром

Аналогичная ситуация определена и у женщин с нормальным метаболизмом, у которых уровень гликоделина в 1 триместре был достоверно

выше на 83,5% и 82,4% ($p_1=0,0114$ и $p_2=0,0232$) относительно его значений во 2 и 3 триместре, соответственно.

При проведении межгруппового анализа было выявлено, что у беременных с метаболическими нарушениями уровень изучаемого белка в 1 триместре превышал на 33,1% ($p=0,0360$) таковой у пациенток с нормальным метаболизмом. Во 2 и 3 триместрах достоверно значимых различий при межгрупповом сравнении не определено.

Такое распределение уровней гликоделина в течение беременности и при межгрупповом сравнении, возможно указывает, что на фоне метаболических нарушений требуется более значимое локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион. Это также может быть связано с высоким уровнем инсулина в периферической крови пациенток основной группы и его анаболическими эффектами на ткани и белки.

Введение в анализ фактора «латерализация плаценты» при внутригрупповом сравнении в группе МН было установлено, что уровень гликоделина в 1 триместре на 67,3% ($p=0,0226$) выше у респонденток с левосторонним расположением плаценты относительно правостороннего ее расположения. В динамике беременности у обследованных основной группы с амбидекстральной локализации плаценты в 1 триместре определен статистически значимо высокий уровень гликоделина на 79,2% ($p=0,0204$) в сравнении со значениями 2-го триместра и на 88,5% ($p=0,0361$) относительно значений 3-го триместра. В подгруппе с леволатерализованной плацентой его уровень был выше в 1 триместре на 89,4% ($p=0,0437$) по сравнению со 2 триместром (Таблица 48)

У беременных контрольной группы также было отмечено преобладание уровней гликоделина в 1 триместре в подгруппе с амбилатеральной локализацией маточно-плацентарного комплекса на 88,1% и 92,3% ($p_1=0,0334$ и $p_2=0,0413$), соответственно уровней 2 и 3 триместра, а также у беременных с левосторонним расположением плаценты на 39,4% ($p=0,0338$) по сравнению с 3 триместром.

Межгрупповые отличия в содержании исследуемого белкового фактора были установлены только в 1 триместре в подгруппе с левосторонним

расположением плаценты. Его уровень был значимо выше (на 85,3%, $p=0,0349$) у беременных основной группы.

Таблица 48 – Содержание гликоделина в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом с учетом латерализации плаценты

Параметр	I группа (основная - МН) n-468 Ме (Q1-Q3)			II группа (контрольная – НМ) n-392 Ме (Q1-Q3)		
	П	А	Л	П	А	Л
1 Триместр						
PP14, нг/мл	1010,56 (133,93- 2237,78) *	1661,4 (617,31- 2371,39)◆/ ▲	3115 (2073,19- 3195,45)■ /▲	1299,2 (141,22- 1474,48)	1920,3 (726,05- 2184,53) ▲/◆	472,3 (405,44- 539,61)◆
2 Триместр						
PP14, нг/мл	493,58 (262,33- 846,29)	344,93 (120,65- 727,55)	348,6 (121,92- 972,96)	429,35 (273,54- 587,68)○	228,44 (95,31- 320,55)	435,2 (298,28- 637,96)
3 Триместр						
PP14, нг/мл	235,28 (94,66- 412,42)	190,87 (99,57- 397,26)	253,69 (111,37- 431,32)	231,63 (129,62- 449,47)	157,28 (87,69- 357,76)	286,58 (97,80- 556,98)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 PP14 – гликоделин

4 П - правостороннее расположение плаценты

5 А - амбилатеральное расположение плаценты

6 Л - левостороннее расположение плаценты

7 *- статистическая значимость ($p<0,05$) различий внутри группы в пределах одного триместра между П и Л

8 ■ - статистическая значимость ($p<0,05$) различий между группами с одноименной плацентацией в пределах одного триместра

9 ▲ - статистическая значимость ($p<0,05$) различий внутри группы с одноименной плацентацией между 1 и 2 триместром

10 ◆ - статистическая значимость ($p<0,05$) различий внутри группы с одноименной плацентацией между 1 и 3 триместром

11 ○ - статистическая значимость ($p<0,05$) различий внутри группы с одноименной плацентацией между 2 и 3 триместром

Таким образом, фактор морфофункциональной асимметрии маточно-плацентарного комплекса определил, что значимое межгрупповое отличие по уровню гликоделина имеет место лишь у женщин с леворасположенной плацентой, что указывает на наиболее выраженную супрессорную активность именно в этой подгруппе беременных с метаболическими нарушениями. Биохимический фрагмент исследований выполнен совместно с доктором биологических наук Дударевой М.В. на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России.

Глава V. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДСИСТЕМ «МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНЫЙ КОМПЛЕКС» И «ПЛОД» В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА МЕТАБОЛИЗМА И ПЛАЦЕНТАРНОЙ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ

Отличительная особенность женского организма во время беременности – зарождение в нем и прогрессивное развитие новых двух подсистем – плаценты и плода. Согласно концепции о функциональной системе «мать-плацента-плод» организм матери и плода тесно взаимодействуют друг с другом на различных уровнях. Плацента является главным связующим звеном между матерью и плодом, образуя вместе с маткой дополнительное коммуникативное звено ФСМПП вместе с субплацентарным участком миометрия. Изучение особенностей функционирования маточно-плацентарного комплекса представляет значительный интерес в связи с его гемодинамической и трофической функцией. В свою очередь, функционирование гемодинамического маточно-плацентарного контура обеспечивается контрактильным аппаратом матки, который вместе с плацентой формируют маточно-плацентарную «помпу».

Между уровнем контрактильной активности и динамикой родовых путей существует опосредованная связь, что свидетельствует в пользу существования третьего вышестоящего механизма, мерой влияния которого на уровень контрактильной активности и процессы инициирующие «созревание» родовых путей является совокупность индивидуальных отличий функциональной системы «мать-плацента-плод» (Боташева Т.Л., 1989-2016; Порошенко А.Б., 1989-1992), проявляющихся в латеральном поведенческом профиле асимметрий.

5.1 Особенности контрактильной активности матки у беременных в зависимости от характера метаболизма и плацентарной латерализации

Данные литературы (Порошенко А.Б., 1985; Орлов В.И., 1988; Боташева Т.Л. 1992; Боташева Т.Л., 1999-2016) свидетельствуют о том, что поиск информативных паттернов контрактильной активности миометрия должен производиться, во-первых, при обязательном учете латерализации маточно-плацентарного комплекса (Hoogland H.J., Naan J., Martin C., 1980), поскольку обеспечение кровотока в межворсинчатом пространстве осуществляется из бассейна преимущественно одной из маточных артерий (Орлов А.В., 2006); во-вторых, с учетом индивидуального профиля всей совокупности поведенческих сенсомоторных асимметрий (Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1988), влияние которых на процесс латерализации маточно-плацентарного комплекса доказано (Порошенко А.Б., 1985; Боташева Т.Л., 1999); в третьих - латерализацией механизмов центрo-периферической интеграции ФСМПП, вплоть до уровня полушарного представительства гестационной доминанты (Порошенко А.Б., 1985; Орлов В.И., Порошенко А.Б., 1988; Черноситов А.В., 2000; Боташева Т.Л., 2011).

Именно благодаря такому подходу была осуществлена отдельная регистрация механогистерограмм правой и левой половин матки и их сопоставление с плацентарной латерализацией и показателями поведенческого латерального профиля асимметрий.

5.1.1 Особенности контрактильной активности симметричных отделов матки в зависимости от характера метаболизма во II-III триместрах беременности по данным наружной механогистерографии

Первой особенностью механогистерограмм у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом во II-III триместрах было наличие выраженного неравенства симметричных отделов матки по уровню контрактильной активности: преобладала односторонняя контрактильная активность (Рисунок 12).

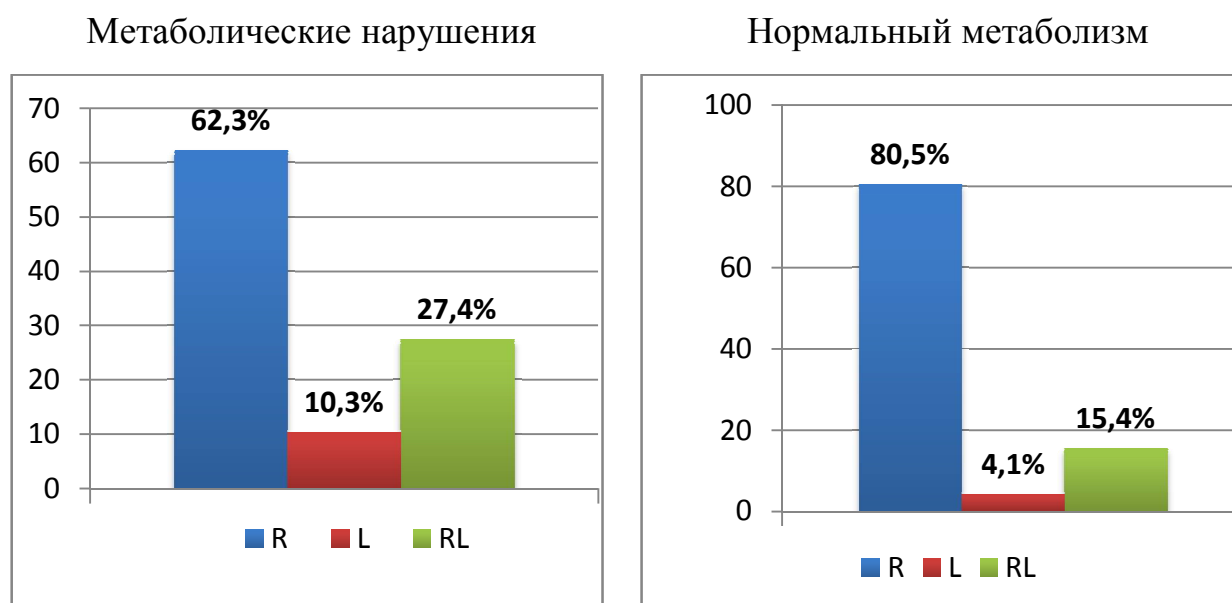


Рисунок 12 – Структура односторонней контрактильной активности в сроке 25-40 недель у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом. Представлены абсолютные и относительные величины (R – правосторонняя контрактильная активность, L – левосторонняя, RL – двусторонняя контрактильная активность)

Таким образом, подтверждались результаты, полученные А.Б. Порошенко, В.И. Орловым и Т.Л. Боташевой (1992-1999) о взаимосвязи контрактильной активности с латерализацией механизмов интеграции функциональной системы

«мать-плацента-плод», а также о преобладании правосторонней латерализации контрактильной активности во II-III триместрах беременности.

Для решения задачи о доказательстве неоднородности маточной активности по уровню контрактильной активности был использован критерий Х с введением в необходимых случаях поправки Йетса на непрерывность (Афифи А., 1982).

5.1.2 Особенности контрактильной активности матки при нормальном и нарушенном метаболизме в зависимости от латерализации плаценты

В зависимости от латерализации плаценты данные распределились следующим образом. У женщин с нормальным метаболизмом, независимо от плацентарной латерализации, преобладала правосторонняя контрактильная активность матки, однако ее уровень был наибольшим у женщин с правосторонним расположением плаценты. В этой же латеральной подгруппе отмечался наибольший процент женщин с немymi механогистерограммами (отсутствие контракций). Двусторонний паттерн маточной активности встречался чаще в 2,0 раза у женщин с амбилатеральным и в 2,2 раза – с левосторонним расположением плаценты (Рисунок 13).

Характерным для метаболических нарушений было значительное увеличение доли двусторонних контракций во всех плацентарных подгруппах. Однако в левоплацентарной (в 1,4 раза) и амбиплацентарной (в 1,2 раза) подгруппах этот вид маточной активности был наибольшим. Локализованная правосторонняя маточная активность, по-прежнему, преобладала у беременных с правосторонним расположением плаценты. В этой же подгруппе регистрировался наибольший процент женщин с отсутствием маточной активности.

Нарушенный метаболизм**Нормальный метаболизм**

■ Правосторонние сокращения ■ Левосторонние сокращения ■ Двусторонние сокращения ■ Отсутствие сокращений

Рисунок 13 – Особенности контрактильной активности матки при нормальном и нарушенном метаболизме во II-III триместрах беременности в зависимости от плацентарной латерализации

Таким образом, при нормальном метаболизме и физиологически протекающей беременности, независимо от плацентарной латерализации, возбудимость правых отделов матки в сроки беременности 25-40 недель выше, чем левых. Двусторонняя форма контрактильной активности матки, которая является маркером угрожающих преждевременных родов, независимо от плацентарной латерализации, наиболее характерна для женщин с метаболическими нарушениями.

5.2 Особенности темпов роста плода у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом в зависимости от плацентарной латерализации

Со дня опубликования первого акушерского ультразвукового изображения в журнале Lancet в 1958 г. I. Donald, J. MacVicar и T.G. Brown прошло более полувека. Метод стремительно развивался, продолжая прогрессивно расширять свои диагностические возможности в пренатальной диагностике. Среди многочисленных методов оценки внутриутробного развития плода приоритетное место отводится именно ультразвуковому исследованию, так как позволяет объективно оценивать как анатомические структуры, так и физическое развитие плода в течение всей беременности при отсутствии каких-либо рисков для организма матери и плода.

Основой ультразвуковой оценки развития плода является сопоставление численных значений фетометрических показателей, полученных в ходе исследования, с нормативными показателями для конкретного срока беременности. При этом минимальный объем фетометрии включает определение бипариетального размера головки, длины бедренной кости и среднего диаметра/окружности живота плода (Медведев М.В., 2007; Айламазян Э.К., 2009; Аллахвердов Ю.А., 2013; Nicolaides K.H., 2011).

Имеются данные, что у 49% новорожденных, родившихся от матерей с углеводными нарушениями во время беременности имелись признаки диабетической фетопатии (Ордынский В.Ф., 2005). Неблагоприятные воздействия как результат имеющихся метаболических сдвигов в организме матери, испытываемые плодом, нарушают его развитие и адаптивные возможности, что находит отражение в увеличении перинатальной смертности. Есть основания полагать, что формирование метаболической фетопатии закладывается с начальных сроков беременности, когда происходит закладка органов и систем под влиянием гормональной стимуляции (недостаток инсулина, повышенная функция

надпочечников, изменение функции щитовидной железы) и метаболизма (гипергликемия, гипопротеинемия и т.д.) (Костенко И. В., Рогожина И. Е., Суханкина Г. В., Рыжкина С. А., 2011).

Вместе с тем исследования в этой области носят фрагментарный характер. Поэтому проведение эхографической диагностики и оценка параметров фетометрии при метаболических нарушениях в организме беременной, а также влияние на них морфофункциональной асимметрии маточно-плацентарного комплекса имеет особую важность и диагностическую ценность.

На первом этапе настоящих исследований при анализе показателей фетометрии оценивали данные без учета критерия «латерализация плаценты». При оценке показателей фетометрии плода у беременных групп сравнения было установлено, что в пределах одной группы имеет место увеличение фетометрических показателей между 1 и 3 триместрами: у беременных с МН отмечен прирост по длине бедра (ДБ) на 30% ($p=0,0334$), окружности живота (ОЖ) на 32% ($p=0,0358$), окружности головы (ОГ) на 38% ($p=0,0409$) и бипариетальному размеру (БПР) на 40% ($p=0,0312$), а у беременных с НМ на 42% ($p=0,0477$), 50% ($p=0,0360$), 56% ($p=0,0443$) и 45% ($p=0,0216$), соответственно.

Согласно нормальной физиологии плода в динамике беременности в обеих клинических группах были получены статистически значимые различия в темпах роста плода (Таблица 49). Так было установлено увеличение ростовых значений между 1 и 2 триместром у плодов основной группы: по ДБ на 69% ($p=0,0157$), ОЖ на 53% ($p=0,0261$), ОГ на 54% ($p=0,0321$) и БПР на 47% ($p=0,0406$). В группе с нормальным метаболизмом: ДБ на 52% ($p=0,0226$), ОЖ на 48% ($p=0,0302$), ОГ на 47% ($p=0,0244$) и БПР на 43% ($p=0,0314$). В сравнении 2-3 триместр было выявлено увеличение показателей фетометрии в пределах одной группы у беременных с метаболическими нарушениями по ДБ на 34% ($p=0,0435$), ОЖ на 44% ($p=0,0222$), ОГ на 30% ($p=0,0139$) и БПР на 34% ($p=0,0400$). У женщин с нормальным метаболизмом по ДБ на 30% ($p=0,0432$), ОЖ на 26% ($p=0,0340$), ОГ на 16% ($p=0,0377$) и БПР на 24% ($p=0,0310$).

Таблица 49 – Динамика показателей фетометрии у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом

Параметр, мм	I группа (основная - МН) n-468 Ме (Q1-Q3)	II группа (контрольная – НМ) n-392 Ме (Q1-Q3)
1 Триместр		
ДБ	16 (14,36-18,52) */●/**	23,08 (18-24,05) ●/**
ОЖ	98 (84,64-104) */●/**	116,09 (89,15-120,44) ●/**
ОГ	113,07 (108,31-121,2) */●/**	136,51 (118,44-144,93) ●/**
БПР	34 (27-36) ●/**	36,48 (35-42,83) ●/**
2 Триместр		
ДБ	51,77 (45-59)■	48 (35-48) ■
ОЖ	207 (194-224,93)■	223,88 (200-238) ■
ОГ	248 (246,27-266,38)■	260 (254-2876) ■
БПР	64 (52-68)■	64,5 (54-64,8) ■
3 Триместр		
ДБ	79 (72-81) *	68,38 (63-77)
ОЖ	369,17 (308-370) *	304 (300,3-310,88)
ОГ	353,1 (309,32-354,24) *	309,32 (307,04-313)
БПР	96,75 (86-101,54) *	85,1 (84,58-87)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 ДБ - длина бедра

4 ОЖ - окружность живота

5 ОГ - окружность головы

6 БПР – бипариетальный размер

7 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами в пределах одного триместра

8 ** - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы между 1 и 2 триместром

9 ● - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы между 1 и 3 триместром

10 ■ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы между 2 и 3 триместром

Такая же ситуация была отмечена и в сравнении 1-3 триместр у респонденток обеих групп: в I группе – на 80% ($p=0,0335$) по ДБ, 73% ($p=0,0318$) по ОЖ, 68% ($p=0,0442$) по ОГ и 65% ($p=0,0316$) по БПР, во II группе – на 66% ($p=0,0282$) по ДБ, 62% ($p=0,0166$) по ОЖ, 56% ($p=0,0313$) по ОГ и 57% ($p=0,0479$) по БПР

Таким образом, из полученных результатов видно, что на протяжении гестации отмечаются более интенсивные темпы роста плода в группе беременных с метаболическими нарушениями.

При межгрупповом сравнении изучаемых показателей были установлены статистические значимые различия в 1 и 3 триместрах. Так в 1 триместре имеет место достоверное снижение темпов роста плода у пациенток МН по сравнению с группой контроля: по ДБ на 31,4% ($p=0,0266$), ОЖ на 16,2% ($p=0,0315$) и ОГ на 17,3% ($p=0,0423$).

Однако в 3 триместре наблюдалась противоположная ситуация, то есть опережение темпов роста плода в основной группе: по ДБ на 13,3% ($p=0,0433$), ОЖ – 18,1% ($p=0,0328$) и на 12,3% ($p_1=0,0425$; $p_2=0,0238$, соответственно) по ОГ и БПР.

Во втором триместре беременности не было установлено достоверных различий в изучаемых параметрах между группами сравнения ($p>0,05$).

В результате проведенных исследований определено, что в 1 триместре имело место более интенсивный рост плодов у женщин с нормальным метаболизмом по сравнению с беременными, у которых имелись метаболические нарушения. К 3 триместру ситуация изменилась. При этом показатели фетометрии по окружности живота и длине бедра у беременных с нарушением метаболизма превышали 95 перцентиль, что указывает на опережающие темпы роста плода.

Анализ динамики параметров фетометрии с учетом морфофункциональных асимметрий системы «мать-плацента-плод» установил следующие особенности. При внутригрупповой оценке в пределах одного триместра были определены значимые изменения в изучаемых показателях только у беременных основной

группы в 3 триместре между подгруппами с правосторонним и левосторонним расположением плаценты. При этом отмечены более высокие темпы роста БПР плода в подгруппе с левосторонней плацентацией на 14,1% ($p=0,0346$). В других триместрах, по другим параметрам фетометрии плода и у респонденток с НМ статистически значимых различий внутри групп установлено не было ($p>0,05$) (Таблица 50).

У беременных основной группы в зависимости от характера латерализации плаценты были получены следующие статистически значимые различия в темпах роста плода в течение беременности. В подгруппе с правосторонним расположением плаценты в динамике 1-2 триместр имелось следующее увеличение размеров плода: по ДБ на 62,1% ($p=0,0246$), ОЖ на 57,3% ($p=0,0361$), ОГ на 54,2% ($p=0,0186$) и БПР на 52,4% ($p=0,0220$). В динамике 1-3 триместр: по ДБ на 76,2% ($p=0,0359$), ОЖ на 74,3% ($p=0,0187$), ОГ на 65,5% ($p=0,0320$) и БПР на 66,2% ($p=0,0414$) и в динамике 2-3 триместр: по ДБ на 37,4% ($p=0,0222$), ОЖ на 41,2% ($p=0,0312$), ОГ на 24,3% ($p=0,0289$) и БПР на 29,1% ($p=0,0417$).

Таблица 50 - Динамика показателей фетометрии у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом с учетом латерализации плаценты

Параметр , мм	I группа (основная - МН) n-468 Me (Q1-Q3)			II группа (контрольная –НМ) n-392 Me (Q1-Q3)		
	П	А	Л	П	А	Л
1	2	3	4	5	6	7
1 Триместр						
ДБ	18,17(16, 12-18,39) ■/◆/▲	18,44 (16,63- 18,42)◆/ ▲	16,13 (16- 17,54)■/◆/ ▲	23,03 (20- 24,01)◆/ ▲	22,5 (18- 23)◆/▲	20,66 (19,44- 22,04)◆/ ▲
ОЖ	91,5 (92,13- 103,5)■/◆/ ▲	88 (84,64- 96,57)◆/ ▲	96,5 (90- 104)■/◆/ ▲	118,58 (112-120) ◆/▲	111,25 (108,03- 119,43)◆/ ▲	109,5 (103- 115)◆/▲
ОГ	114,31 (108,44- 118,03)■/ ◆/▲	113 (109,02- 115,48)■/ ◆/▲	112,04 (108,51- 114,57)◆/ ▲	136,26 (130,81- 137)◆/▲	135,32 (128,63- 136,35)◆/ ▲	128,94 (121,63- 132,68)◆/ ▲

1	2	3	4	5	6	7
БПР	31,18 (29-36)◆/▲	30,67 (27,63-33)◆/▲	28,67 (27,17-31)◆/▲	38 (35-41)◆/▲	36,35 (35,57-38,42)◆/ ▲	34,52 (33,01-37,24)◆/ ▲
2 Триместр						
ДБ	48 (47-52,92)■/○	52,77 (51-55,8)	57 (52,71-58,56)○	56 (40,5-50)○	50,08 (48,08-52,87)○	54,5 (52-56)○
ОЖ	211 (209-216)○	209 (207,41-214)	216 (212-220)○	222,5 (218-223)○	214,88 (209,5-221,62)○	216 (212-221,23)○
ОГ	249,24 (245,26-251)○	251,27 (246,12-261)	261,86 (248-269)○	251,71 (248,5-254,21)○	250,81 (247-253,34)○	247 (244-251)○
БПР	65 (62,89-66,21)○	67,46 (64-69,33)	68 (66,5-70)○	68,5 (64-69,5)○	66,02 (63,52-66,98)○	67,5 (63-68,8)○
3 Триместр						
ДБ	76 (73-78,67)	78 (75,5-80,62)■	80 (76-81)■	72 (69-76,98)	68,2 (64,07-74)	68,29 (65-74,67)
ОЖ	357 (343-360)	362,42 (359,5-364,5)	369 (362-370)	304 (301,93-306)	307 (304,65-309,65)	309,28 (306-309,69)
ОГ	326,2 (320,76-329,54)	332,34 (329,95-334,34)	338 (332,42-340)	311,87 (309,83-312,17)	309,56 (307-311,13)	312,11 (310,71-314)
БПР	86 (86-92,22)*	94,35 (92,82-96,09)	100 (100-101)■	85 (84,65-88,37)	86,72 (85,81-89,4)	87 (86-88)

Примечания

1 МН - метаболические нарушения

2 НМ - нормальный метаболизм

3 ДБ - длина бедра

4 ОЖ - окружность живота

5 ОГ - окружность головы

6 БПР – бипариетальный размер

7 П - правостороннее расположение плаценты

8 А - амбилатеральное расположение плаценты

9 Л - левостороннее расположение плаценты

10 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы в пределах одного триместра между П и Л

11 ■ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами с одноименной плацентацией в пределах одного триместра

12 ▲ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы между 1 и 2 триместром

13 ♦ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы между 1 и 3 триместром

14 ○ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий внутри группы между 2 и 3 триместром

В подгруппе с амбилатеральным расположением плаценты в динамике 1-2 триместр имелось следующее увеличение размеров плода ко 2 триместру: по ДБ на 65,2% ($p=0,0228$), ОЖ на 58,3% ($p=0,0232$), ОГ на 55,4% ($p=0,0280$) и БПР на 54,5% ($p=0,0333$). В динамике 1-3 триместр: по ДБ на 76,4% ($p=0,0411$), ОЖ на 76,0% ($p=0,0205$), ОГ на 66,3% ($p=0,0433$) и БПР на 67,0% ($p=0,0186$) и в динамике 2-3 триместр: по ДБ на 32,4% ($p=0,0219$), ОЖ на 42,2% ($p=0,0427$), ОГ на 24,5% ($p=0,0364$) и БПР на 28,3% ($p=0,0321$).

В подгруппе с леворасположенной плацентой в динамике 1-2 триместр имелось следующее увеличение размеров плода ко 2 триместру: по ДБ на 72% ($p=0,0469$), ОЖ на 55% ($p=0,0413$), ОГ на 57% ($p=0,0218$) и БПР на 58% ($p=0,0226$). В динамике 1-3 триместр: по ДБ на 80% ($p=0,0444$), ОЖ на 74% ($p=0,0410$), ОГ на 67% ($p=0,0308$) и БПР на 70% ($p=0,0225$) и в динамике 2-3 триместр: по ДБ на 29% ($p=0,0199$), ОЖ на 41% ($p=0,0291$), ОГ на 22% ($p=0,0472$) и БПР на 30% ($p=0,0302$).

Аналогичная ситуация была и в группе беременных с нормальным метаболизмом. В подгруппе с правосторонним расположением плаценты в динамике 1-2 триместр имелось следующее увеличение размеров плода: по ДБ на 59% ($p=0,0288$), ОЖ на 47% ($p=0,0350$), ОГ на 46% ($p=0,0313$) и БПР на 44% ($p=0,0337$). В динамике 1-3 триместр: по ДБ на 68% ($p=0,0194$), ОЖ на 61% ($p=0,0483$), ОГ на 56% ($p=0,0422$) и БПР на 55% ($p=0,0236$). В динамике 2-3 триместр: по ДБ на 22% ($p=0,0204$), ОЖ на 27% ($p=0,0331$), ОГ на 19% ($p=0,0274$) и БПР на 19% ($p=0,0437$).

В подгруппе с амбилатеральным расположением плаценты в динамике 1-2 триместр имелось следующее увеличение размеров плода: по ДБ на 55%

($p=0,0294$), ОЖ на 48% ($p=0,0402$), ОГ на 46% ($p=0,0268$) и БПР на 45% ($p=0,0401$). В динамике 1-3 триместр: по ДБ на 67% ($p=0,0330$), ОЖ на 64% ($p=0,0257$), ОГ на 56% ($p=0,0211$) и БПР на 58% ($p=0,0463$). В динамике 2-3 триместр: по ДБ на 27% ($p=0,0342$), ОЖ на 30% ($p=0,0285$), ОГ на 19% ($p=0,0233$) и БПР на 24% ($p=0,0418$).

В подгруппе с леворасположенной плацентой в динамике 1-2 триместр имелось следующее увеличение размеров плода: по ДБ на 66% ($p=0,04117$), ОЖ на 49% ($p=0,0225$), ОГ на 48% ($p=0,0462$) и БПР на 49% ($p=0,0239$). В динамике 1-3 триместр: по ДБ на 70% ($p=0,0374$), ОЖ на 65% ($p=0,0261$), ОГ на 59% ($p=0,0408$) и БПР на 60% ($p=0,0211$) и в динамике 2-3 триместр - по ДБ на 20% ($p=0,0338$), ОЖ на 30% ($p=0,0393$), ОГ на 21% ($p=0,0155$) и БПР на 22% ($p=0,0277$).

Таким образом, наиболее активные темпы роста плода имели место у беременных с метаболическими нарушениями. При этом более интенсивно плод растет в динамике 1-2 триместр, нежели в динамике 2-3 триместр.

Межгрупповой анализ показал, что у беременных с МН происходит некоторое замедление темпов роста плода в динамике 1-2 триместр, а затем их опережение в 3 триместре по сравнению с группой НМ, что согласуется с мнением ряда авторов, указывающих на формирование метаболически обусловленного фетопатического статуса плода при нарушении обменных процессов у матери, в частности углеводного (Innes K.E., Wimsatt J.H., McDuffie R., 2001; Liu B. et al., 2013).

Так у женщин основной группы с правосторонней локализацией плаценты выявлено статистически значимое отставание показателей фетометрии в 1 триместре по ДБ на 21% ($p=0,0339$), ОЖ на 23% ($p=0,0256$) и ОГ на 16% ($p=0,0367$), во 2 триместре, только лишь по ДБ на 15% ($p=0,418$) по сравнению с беременными группы контроля и соответствующей асимметрией маточно-плацентарного комплекса.

В подгруппе с амбидекстральной плацентацией в 1 и 3 триместре определена схожая ситуация. При этом получены достоверно более низкие темпы

роста плода у беременных с МН по ОГ на 16% ($p=0,0044$). В 3 триместре, наоборот, установлено значимое опережение параметров роста плода в группе с НМ по ДБ на 13% ($p=0,0241$).

В подгруппе с левосторонним расположением плаценты у респонденток с МН также наблюдалось замедление темпов роста плода в 1 триместре на 22,1% ($p=0,0415$) по ДБ и на 12% ($p=0,0260$) по ОЖ, а в дальнейшем опережающие темпы роста плода в 3 триместре по ДБ на 15% ($p=0,0211$) и БПР на 13% ($p=0,0303$) по отношению к фетометрическим параметрам группы контроля.

Таким образом, у женщин с метаболическими нарушениями на фоне беременности имеет место некоторое замедление темпов роста плода в 1 триместре, а затем более интенсивный его рост по сравнению с темпами роста плода у беременных с нормальным метаболизмом. Эта тенденция принципиально не менялась с учетом фактора «латерализация плаценты».

5.3 Биофизический профиль плода у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом в зависимости от плацентарной латерализации

Биофизический профиль плода (БФП) - специальный метод исследования, направленный на оценку функционального состояния плода и определение степени риска развития внутриутробной гипоксии плода. Этот метод был предложен еще в 1980 году F.A. Manning с соавторами и включает следующие характеристики: нестрессовый тест, двигательная активность плода, дыхательные движения плода, тонус плода, объем околоплодных вод (ООВ), а также степень зрелости плаценты. Основные параметры оценивались по двухбалльной системе с максимальной оценкой равной двенадцати баллам.

В настоящих исследованиях доказано, что с помощью БФП можно с высокой степенью достоверности оценить внутриутробное состояние плода и спрогнозировать для него исход беременности. Прогностическая ценность положительного результата при определении биофизического профиля плода составила 90,5%. При этом частота неблагоприятных исходов беременности для плода при 10 баллах была равна 6%, 8 баллах – 13%, 6 баллах – 30%, 4 баллах – 75% и 2 баллах – 100%.

Высокая чувствительность и специфичность БФП объясняются сочетанием маркеров острого (нестрессовый тест (НСТ), дыхательные движения (ДДП), двигательная активность (ДАП), тонус плода (ТП)) и хронического (объем околоплодных вод (ООВ), степень зрелости плаценты) нарушений состояния плода. Реактивный нестрессовый тест даже без дополнительных данных (показатель удовлетворительного состояния плода), в то время как при наличии нереактивного нестрессового теста, особое значение приобрела УЗИ остальных биофизических параметров плода.

В настоящем исследовании оценка биофизического профиля плода проводилась у беременных в третьем триместре с учетом характера метаболизма и стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса (Таблицы 51, 52).

Во время кардиотокографического исследования проводился нестрессовый тест, который базировался на закономерности, выявленной еще в 1967 году Н.Л. Гармашевой и получившей название миокардиальный рефлекс, при котором в ответ на спонтанные движения плода реагировала сердечно-сосудистая система. Реакции здорового плода и плода внутриутробно страдающего существенно отличались.

При этом в норме при движении плода, сокращениях миометрия, действии различных раздражителей возникали акцелерации, отражающие степень его компенсаторных возможностей.

Анализ полученных результатов показал, что наиболее благоприятные показатели нестрессового теста (2 балла) на 8,3% чаще имели место у беременных с НМ, чем в группе с МН ($p=0,0216$). Наоборот, неблагоприятный признак

нестрессового теста (0 балла) в 2,1 раза чаще встречался у женщин с МН, нежели у беременных с НМ ($p=0,0145$).

Таблица 51 - Оценка параметров биофизического профиля плода в зависимости от характера метаболизма во 2 и 3 триместрах беременности (%)

Признак	Метаболические нарушения		Нормальный метаболизм	
	Баллы			
	0	2	0	2
НСТ	92,50%*	7,50%*	84,20%	15,80%
	±2,2	±2,3	±2,6	±1,3
ООВ	93,80%*	6,20%*	82,50%	17,50%
	±3,2	±2,6	±1,9	±2,7
ДДП	88,30%*	11,70%*	75,30%	24,70%
	±3,5	±2,7	±2,2	±2,2
ДАП	91,40%*	8,60%*	83,50%	16,50%
	±2,9	±2,8	±3,0	±3,0
ТП	95,7%*	4,3%*	82,80%	17,20%
	±3,2	±2,9	±3,0	±2,9

Примечания

1 * - статистически значимое ($p < 0,05$) различие одноименных показателей между группами

2 НСТ – нестрессовый тест

3 ООВ – объем околоплодных вод

4 ДДП – дыхательные движения плода

5 ДАП – двигательная активность плода

6 ТП – тонус плода

Для диагностики состояния плода в настоящее время используется оценка индекса амниотической жидкости при УЗИ путем определения глубины наибольшего свободного участка амниотической жидкости. При этом маловодие во время беременности может быть связано, во-первых, с уменьшением продукции околоплодных вод амниотической оболочкой, во вторых – с нарушением функции почек плода, которая связана зачастую с изменением

экскреции фетальной мочи вследствие централизации кровообращения и длительной гипоксемии или пороками развития почек. Многоводие также может является признаком инфекционных процессов или пороков развития, связанных с хромосомными заболеваниями, либо нарушениями углеводного обмена.

Таблица 52 - Оценка параметров биофизического профиля плода у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом во 2 и 3 триместрах беременности в зависимости от плацентарной латерализации ($M \pm m$)

Признак	Беременные с метаболическими нарушениями n=468						Беременные с нормальным метаболизмом n=392					
	П		А		Л		П		А		Л	
баллы	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2
НСТ	38,3 %* ±4,4	61,7 % ±4,0	19,8 %# ±2,5	80,1 % ±2,4	26,1 %▲ ±2,6	73,9 %▲ ±2,7	3,1 % ±3,0	96,9 %* ±3,1	2,2 %# ±3,1	97,8 % ±3,2	0,8 %▲ ±3,1	99,2 % ±3,2
ООВ	36,9 % ±5,1	63,1 % ±5,1	34,7 % ±3,1	65,3 %# ±3,1	30,4 % ±3,1	69,6 %▲ ±3,1	1,6 % ±3,2	98,4 % ±3,2	9,9 % ±3,0	90,1 %# ±3,1	2,3 % ±3,6	97,7 %▲ ±3,5
ДДП	29,6 % ±3,4	70,4 %* ±3,3	34,2 % ±3,5	75,8 %# ±3,3	32,3 %▲ ±2,0	67,7 %▲ ±2,2	1,1 %* ±3,3	98,9 %* ±3,5	5,2 % ±3,2	94,8 %# ±3,2	7,9 %▲ ±3,8	92,1 %▲ ±3,8
ДАП	26,8 %* ±3,3	73,2 % ±3,2	34,6 % ±3,6	65,4 %# ±3,4	37,1 %▲ ±3,1	62,9 %▲ ±3,4	10,2 % ±3,1*	89,8 %* ±3,0	6,2 %# ±3,4	93,8 % ±3,2	4,5 % ±3,1	95,5 %▲ ±3,5
ТП	11,4 %* ±2,7	88,6 % ±2,9	14,1 % ±2,9	85,9 %# ±2,7	12,3 %▲ ±3,3	87,7 %▲ ±3,3	3,2 % ±3,3	96,8 %* ±3,3	1,4 % ±3,0	98,6 %# ±3,3	3,2 % ±3,0	96,8 %▲ ±3,2

Примечания

1 П - правостороннее расположение плаценты

2 А - амбилатеральное расположение плаценты

3 Л - левостороннее расположение плаценты

4 * - статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами при П

5 ▲ - статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами при Л

6 # - статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами при А

7 НСТ – нестрессовый тест

8 ООВ – объем околоплодных вод

9 ДДП – дыхательные движения плода

10 ДАП – двигательная активность плода

11 ТП – тонус плода

Анализ объема околоплодных вод (ООВ) в зависимости от характера метаболизма выявил статистически значимое увеличение в 2,8 раза ($p=0,0315$) неблагоприятного признака у беременных основной группы. При этом благоприятный признак на 11,3% ($p=0,0245$) чаще встречался в группе контроля, чем у респонденток имеющих нарушенный метаболизм.

По данным литературы первые ритмичные дыхательные движения плода появляются в 24-26 недель беременности. С прогрессированием беременности частота дыхательных движений плода (ДДП) увеличивается. В 34-35 недель гестации частота ДДП достигает 50-60 движений в минуту. При развитии внутриутробной гипоксии вначале происходит компенсаторное увеличение глубины дыхательных движений и их продолжительности. В последующем при нарастании гипоксии отмечается учащение дыхательных движений плода и снижение амплитуды дыхательных движений. При появлении признаков декомпенсации появляются патологические формы ДДП.

Согласно полученным результатам у женщин с нормальным метаболизмом частота встречаемости благоприятного признака оказалась на 13,1% ($p=0,0231$) выше, чем в группе беременных с метаболическими нарушениями. При этом неблагоприятный признак ДДП в 2,1 раза ($p=0,0266$) чаще встречался у женщин с метаболическими нарушениями.

При анализе изменений двигательной активности плода благоприятное значение показателя (2 балла) на 17,9% ($p=0,0217$) чаще регистрировалось у беременных с нормальным метаболизмом.

У беременных с нормальным метаболизмом благоприятный признак ТП на 12,9% ($p=0,0395$) встречался чаще, чем у женщин с метаболическими нарушениями.

Таким образом, в зависимости от характера метаболизма неблагоприятные признаки биофизического профиля плода оказались более характерны для женщин с нарушенным метаболизмом.

Сравнение показателей биофизического профиля плода у беременных с НМ в зависимости от плацентарной латерализации выявило благоприятные показатели НСТ, ООВ, ДДП, ДАП, ТП, соответствующие 2 баллам.

У беременных с МН наиболее благоприятный показатель НСТ отмечался при амбилатеральном расположении плаценты и составил 80,1% ($p=0,0957$), ДДП также при амбилатеральном расположении плаценты – 75,8% ($p=0,0229$). Наиболее благоприятный показатель двигательной активности плода (ДАП) отмечался при правостороннем расположении плаценты – 73,3% ($p=0,1523$), тонус плода (ТП) при правостороннем расположении плаценты - 88,6% ($p=0,4001$) и ООВ при левостороннем расположении плаценты – 69,6% ($p=0,0281$).

Анализ показателей биофизического профиля плода свидетельствовали о влиянии фактора плацентарной латерализации на морфофункциональные процессы в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при нормальном метаболизме и с его нарушениями: для беременных с нормальным метаболизмом при правоориентированной ФСМПП (правостороннее расположение плаценты) оказались характерны наиболее благоприятные показатели профиля. Данный раздел исследования был проведен совместно с профессором Боташевой Т.Л., врачом УЗ-диагностики Губаковой О.А. и врачом Шубитидзе М.Г.

5.4 Интегративные особенности функциональной системы «мать-плацента-плод» в зависимости от характера метаболизма и латерализации плаценты

С целью изучения характера интегративных связей между различными звеньями функциональной системы «мать-плацента-плод» был проведен корреляционный анализ. В него были включены показатели фетометрии окружность живота, окружность головы, длина бедра, бипариетальный размер

головки плода, показатели кровотока (левая маточная артерия, правая маточная артерия, амниотический индекс, уровень гормонов (адреналин, ангиотензин, кортизол, пролактин, норадреналин), ферментов (ингибитор активатора плазменогена, тромбин-активированный ингибитор фибринолиза), факторов роста (инсулиноподобный фактор роста, эндотелин-1) рецепторов (рецептор конечных продуктов гликозилирования, белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, ретинол связывающий белок), нейропептид-У, гликоделин.

На первом этапе оценивалась корреляция зависимости характера метаболизма в I, II, III триместрах беременности.

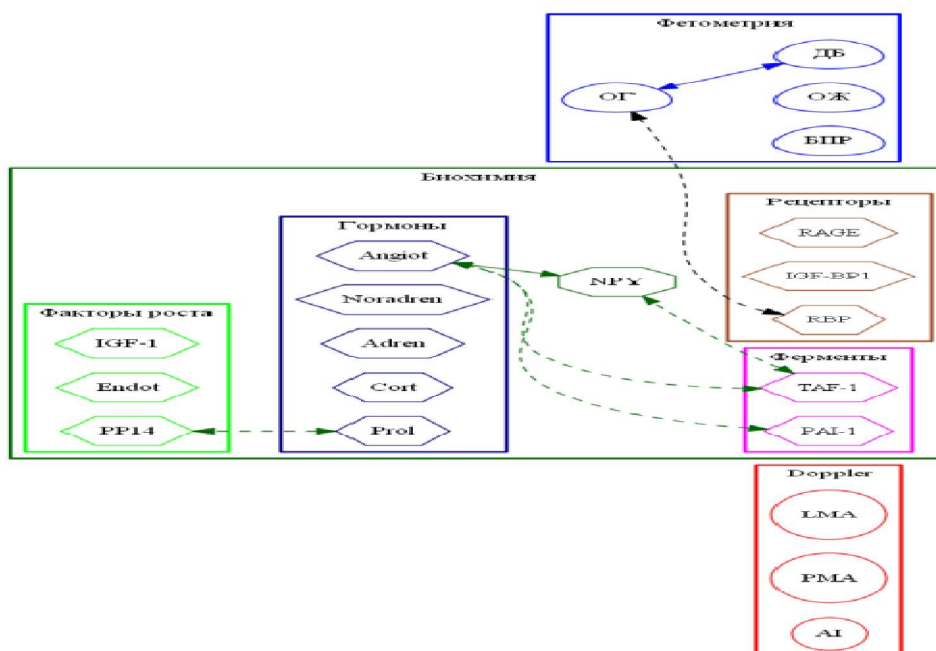
В I триместре беременности у женщин с нормальным метаболизмом имелись внутрисистемные корреляции только между такими показателями фетометрии как окружность головы и длина бедра ($r=0,6$) (положительная связь средней силы).

Для женщин с метаболическими нарушениями число данных внутрисистемных корреляций оказалось существенно больше: между параметрами бипариетального размера головки плода и длиной бедра ($r=0,5$), окружностью головы и окружностью живота ($r=0,6$), бипариетальным размером головки плода и окружностью живота ($r=0,6$), окружностью живота и длиной бедра ($r=0,7$) (положительные связи средней силы), а также была выявлена внутрисистемная корреляция между параметрами рецепторов конечных продуктов гликозилирования и белка-1, связывающего инсулиноподобные факторы роста ($r=0,5$) (положительная связь средней силы) (Рисунок 14, 15).

Остальные корреляции характеризовали межсистемные связи у беременных обеих групп. Так в группе с нормальным метаболизмом отмечалась положительная корреляция между значениями ангиотензина и нейропептида У ($r=0,6$) (межсистемная положительная связь средней силы), которая не регистрировалась у женщин с метаболическими нарушениями.

Параллельно выявлены отрицательные корреляции: между ОГ и RBP ($r=-0,4$) (отрицательная связь средней силы), нейропептидом У и TAF-1 ($r=-0,5$), ангиотензином и PAI-1 ($r=-0,5$), ангиотензином и TAF-1 ($r=-0,6$), PP-14 и

пролактином ($r=-0,5$) (межсистемные отрицательные связи средней силы) (Рисунок 14).



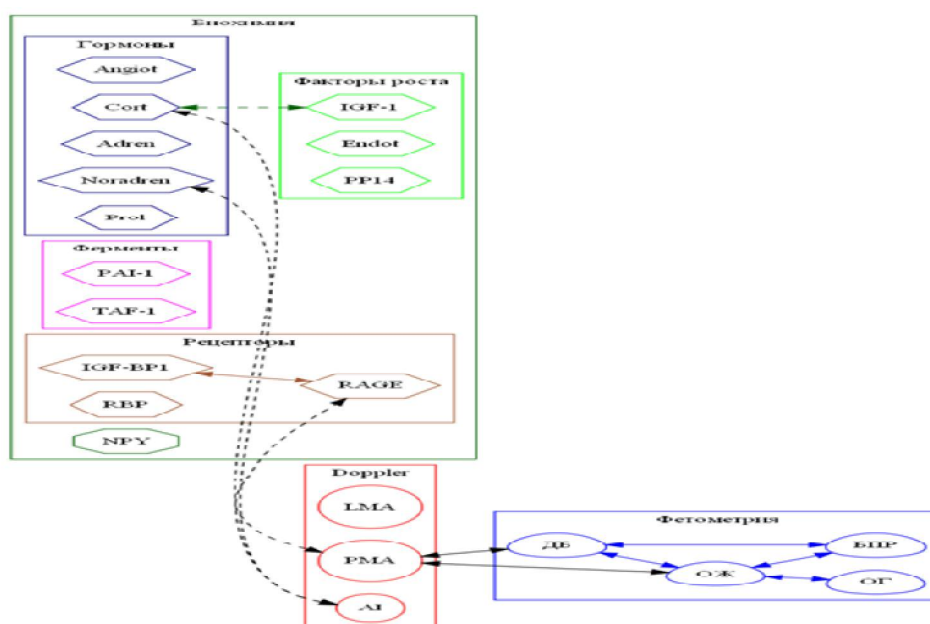
- положительная корреляция; ----→ - отрицательная корреляция

Рисунок 14 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» при нормальном метаболизме в I триместре беременности

При метаболических нарушениях наблюдались две положительные корреляции: между ДБ и РМА ($r=0,5$), ОЖ и РМА ($r=0,5$) (межсистемные положительные связи средней силы). Остальные межсистемные корреляционные связи имели отрицательную направленность: между IGF-1 и кортизолом ($r=-0,5$), RAGE и РМА ($r=-0,5$), AI и норадреналином ($r=-0,5$), кортизолом и AI ($r=-0,5$) (межсистемные отрицательные связи средней силы) (Рисунок 15).

Таким образом, в 1 триместре для беременных с нормальным метаболизмом оказались присущи как положительные, так и отрицательные внутри- и межсистемные корреляционные связи средней интенсивности между параметрами фетометрии, коагуляционного звена гемостаза, нейропептидами и вазоактивными пептидами, а также эндометриальным пептидом. Для женщин с метаболическими нарушениями были характерны также корреляции между показателями фетометрии, но при этом отмечалось значительное увеличение числа

внутрисистемных корреляций. Так имелись корреляции между инсулиноподобными факторами роста и вазоактивными пептидами. Однако отличительной особенностью являлось присутствие у них внутрирецепторной корреляции, а также наличие межсистемных связей вазотоников и рецепторов с показателями индексов скоростей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

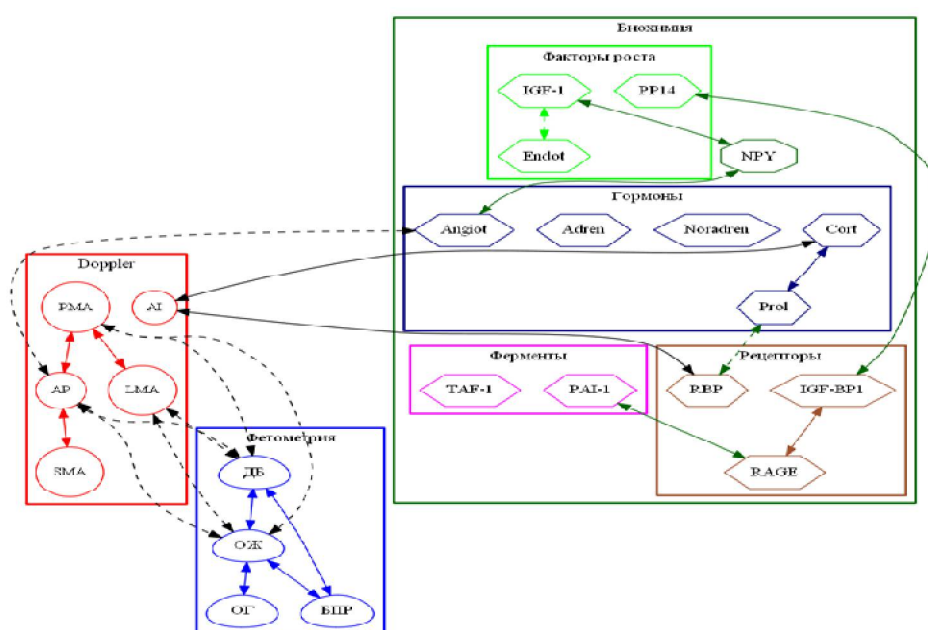


- положительная корреляция; ----> - отрицательная корреляция

Рисунок 15 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» при нарушенном метаболизме в I триместре беременности

Во II триместре при нормальном метаболизме регистрировались внутрисистемные положительные корреляции: между ДБ и ОЖ ($r=0,9$) (сильная внутрисистемная положительная связь); ОЖ и ОГ ($r=0,6$), ОЖ и БПР ($r=0,7$), ДБ и БПР ($r=0,7$), RAGE и IGF-BP1; PMA и AP ($r=0,6$), PMA и LMA ($r=0,6$), AI и CMA ($r=0,6$) (внутрисистемные положительные связи средней силы), IGF-1 и эндотелином-1 ($r=-0,7$) (сильная внутрисистемная отрицательная связь). Межсистемные корреляции характеризовались положительными связями между показателями: PP-14 и IGF-BP1 ($r=0,5$), IGF1 и нейропептидом Y ($r=0,6$), кортизолом и AI ($r=0,6$), RBP и AI ($r=0,6$), RAGE и PAI-1 ($r=0,6$) (межсистемные

положительные связи средней силы) и отрицательными между: АР и ОЖ ($r=-0,6$), пролактином и RBP ($r=-0,6$), ангиотензином II и АР ($r=-0,6$) (межсистемные отрицательные связи средней силы), РМА и ДБ ($r=0,9$), РМА и ОЖ ($r=-0,7$), АР и ДБ ($r=-0,7$), LMA и ОЖ ($r=-0,7$), LMA и ДБ ($r=-0,7$) (сильные межсистемные отрицательные связи) (Рисунок 16).

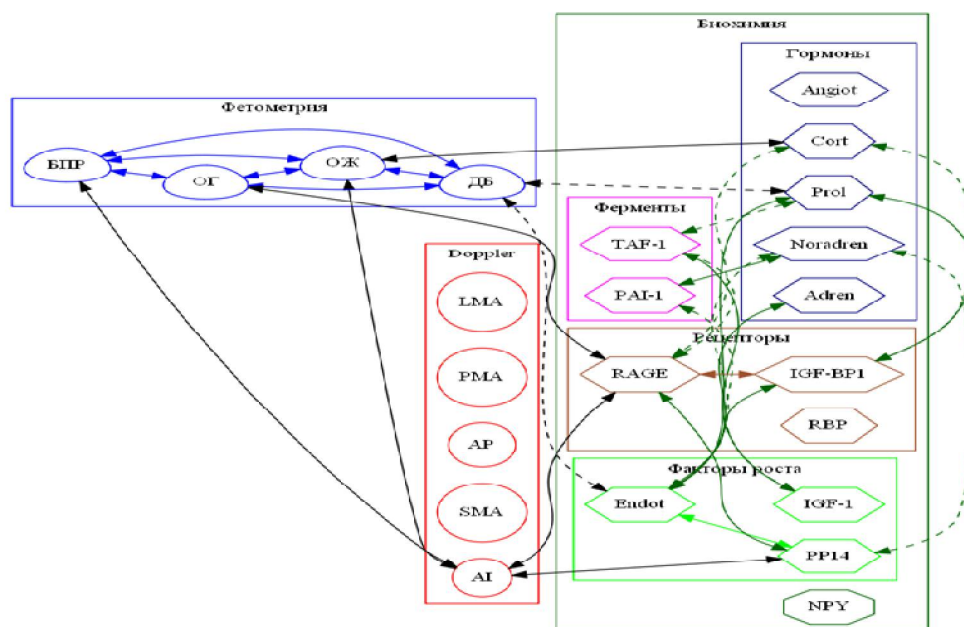


—> - положительная корреляция; - - - -> - отрицательная корреляция

Рисунок 16 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» при нормальном метаболизме во II триместре беременности

У женщин с метаболическими нарушениями имели место внутрисистемные корреляции между: БПР и ОГ ($r=0,4$), эндотелином-1 и PP14 ($r=0,4$), адреналином и норадреналином ($r=0,4$) (слабые внутрисистемные положительные связи), ОГ и ДБ ($r=0,6$) (внутрисистемная положительная связь средней силы); ОЖ и кортизолом ($r=0,3$), ОГ и RAGE ($r=0,3$), БПР и AI ($r=0,5$), ОЖ и AI ($r=0,3$), AI и PP14 ($r=0,3$), а также межсистемные положительные связи между: AI и RAGE ($r=0,3$), RAGE и PP14 ($r=0,3$), пролактином и IGF-BP1 ($r=0,4$), норадреналином и PAI-1 ($r=0,3$), TAF-1 и IGF-1 ($r=0,3$), эндотелином-1 и пролактином ($r=0,3$), эндотелином-1 и IGF-BP1 ($r=0,3$) (слабые межсистемные положительные связи) и

отрицательные между: ДБ и эндотелином-1 ($r=-0,4$), кортизолом и IGF-BP1 ($r=-0,3$), норадреналином и PP14 ($r=-0,3$), IGF-1 и PAI-1 ($r=-0,3$), RAGE и кортизолом ($r=-0,3$), TAF-1 и пролактином ($r=-0,3$), TAF-1 и RAGE ($r=-0,3$), норадреналином и эндотелином-1 ($r=-0,3$), ДБ и пролактином ($r=-0,3$) (слабые межсистемные отрицательные связи) (Рисунок 17).



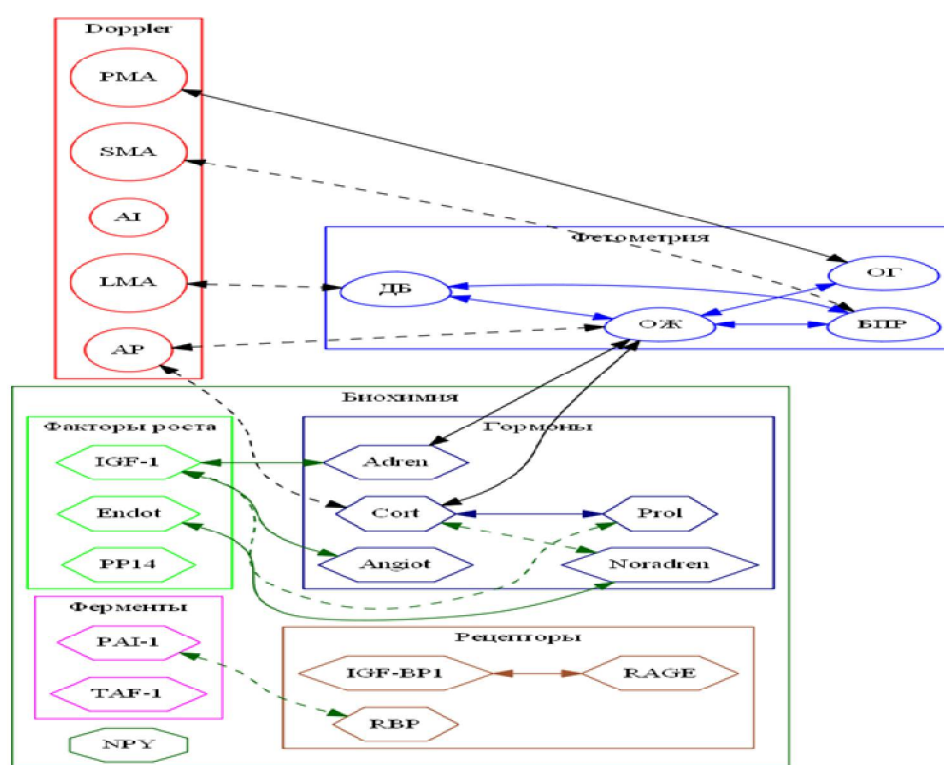
- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 17 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» при нарушенном метаболизме во II триместре беременности

Анализ интегративных связей во II триместре показал, что для нормального метаболизма характерно наличие сильных внутрисистемных связей между показателями маточно-плацентарной гемодинамики. При этом характерным отличием для метаболических нарушений явилось присутствие гораздо большего числа межсистемных интеграций между факторами гемостаза, вазоактивных белков, рецепторами, про- и контринсулярными белками.

В III триместре распределение корреляционных связей в исследуемых группах имело следующую картину. У женщин с нормальным метаболизмом регистрировались внутрисистемные корреляции между следующими показателями: ОЖ и БПР ($r=0,3$), ДБ и БПР ($r=0,5$), ДБ и ОЖ ($r=0,4$)

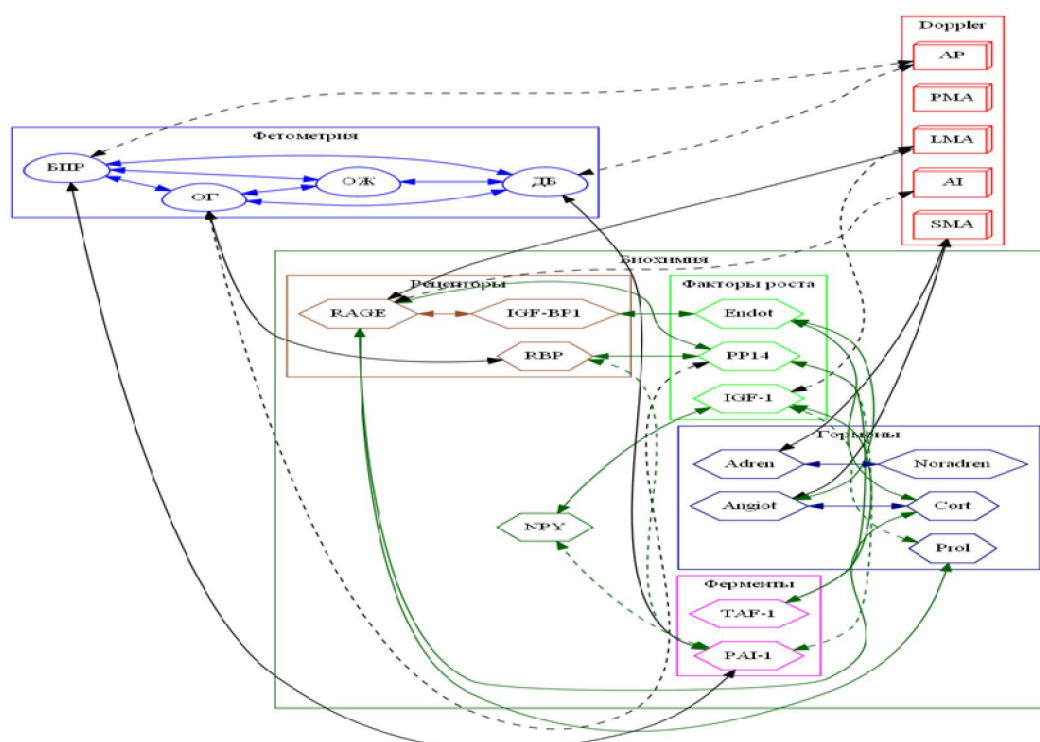
(внутрисистемные положительные связи средней силы); ОЖ и ОГ ($r=0,5$), кортизолом и пролактином ($r=0,3$) (слабые внутрисистемные положительные связи); кортизолом и норадреналином ($r=-0,3$) (слабая внутрисистемная отрицательная связь); IGF-BP1 и RAGE ($r=0,2$) (слабая внутрисистемная положительная связь). Межсистемные корреляции в этой группе имели следующее распределение: РМА и ОГ ($r=0,3$), ОЖ и адреналином ($r=0,3$), кортизолом и ОЖ ($r=0,3$), IGF1-1 и ангиотензином II ($r=0,3$), IGF1-1 и адреналином ($r=0,3$), эндотелином-1 и норадреналином ($r=0,4$) (слабые межсистемные положительные связи), SMA и БПР ($r=-0,3$), AI и ОЖ ($r=-0,3$), AP и кортизолом ($r=-0,3$), PAI-1 и RBP4 ($r=-0,3$) (слабые межсистемные отрицательные связи) (Рисунок 18).



- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 18 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» при нормальном метаболизме в III триместре беременности

Аналогичные корреляционные зависимости выявлялись и у женщин с метаболическими нарушениями, однако их количество оказалось больше, а сила связей была выше. Внутрисистемные корреляции представлены между: БПР и ОЖ ($r=0,7$), БПР и ДБ ($r=0,7$), ОЖ и ДБ ($r=0,8$) (сильные внутрисистемные положительные связи); адреналином и норадреналином ($r=0,2$), ангиотензином и кортизолом ($r=0,2$), ОГ и ДБ ($r=0,2$), БПР и ОГ ($r=0,3$) (слабые внутрисистемные положительные связи) (Рисунок 19).



- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

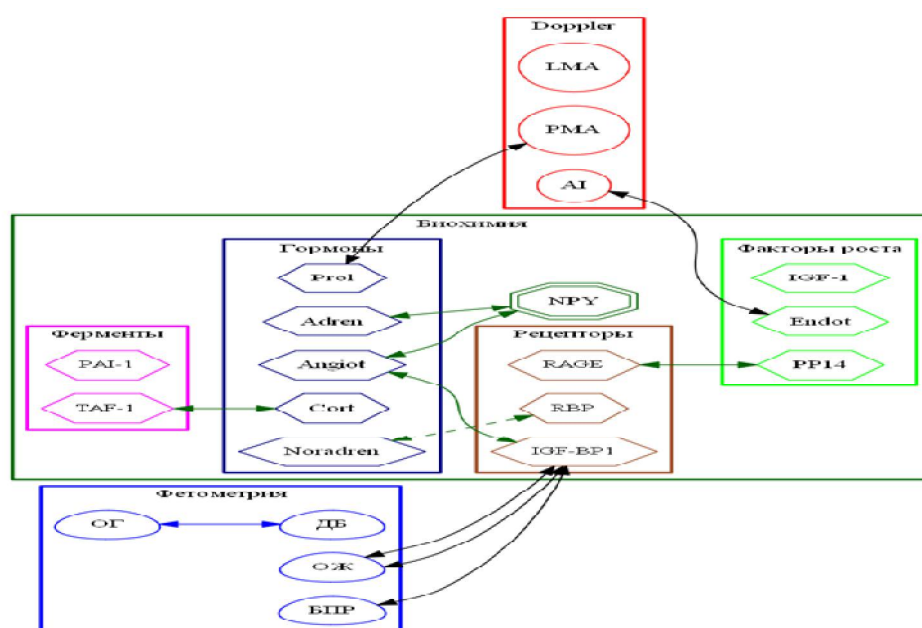
Рисунок 19 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» при нарушенном метаболизме в III триместре беременности

Межсистемные связи также отмечались между: RAGE и LMA ($r=0,2$), RAGE и кортизолом ($r=0,2$), RAGE и пролактином ($r=0,2$), RAGE и PP14 ($r=0,2$), RBP и PP14 ($r=0,2$), TAF-1 и PP14 ($r=0,2$), TAF-1 и IGF1-1 ($r=0,3$), эндотелином-1 и кортизолом ($r=0,2$), эндотелином-1 и IGF-BP1 ($r=0,3$), нейропептидом Y и IGF-1 ($r=0,2$), ангиотензином и SMA ($r=0,2$), ангиотензином и эндотелином-1 ($r=0,2$), адреналином и SMA ($r=0,2$), ДБ и PAI-1 ($r=0,2$), ОГ и PP14 ($r=0,2$), ОГ и RBP 4 ($r=0,2$), БПР и PAI-1 ($r=0,2$) (слабые межсистемные положительные связи), PP14 и

PAI-1 ($r=-0,2$), IGF-1 и LMA ($r=-0,2$), RBP4 и PAI-1 ($r=-0,2$), нейропептидом Y и PAI-1 ($r=-0,2$), AI и RAGE ($r=-0,2$), ДБ и AP ($r=-0,2$), IGF1-1 и пролактином ($r=-0,2$), БПР и AP ($r=-0,2$), IGF-1 и пролактином ($r=-0,4$) (слабые отрицательные межсистемные связи).

Таким образом, с учетом характера метаболизма интегративные связи в исследуемых группах имели свои отличительные особенности. Так, по мере увеличения срока беременности увеличивалось количество корреляций в обеих группах, но при метаболических нарушениях интенсивность связей и их количество как внутри- так и межсистемных оказались на порядок выше.

На втором этапе оценивали корреляции в I, II и III триместрах с учетом характера метаболизма и морфофункциональной асимметрии маточно-плацентарного комплекса. Анализ интегративных связей в I триместре с учетом введенных градаций был следующим (Рисунок 20).



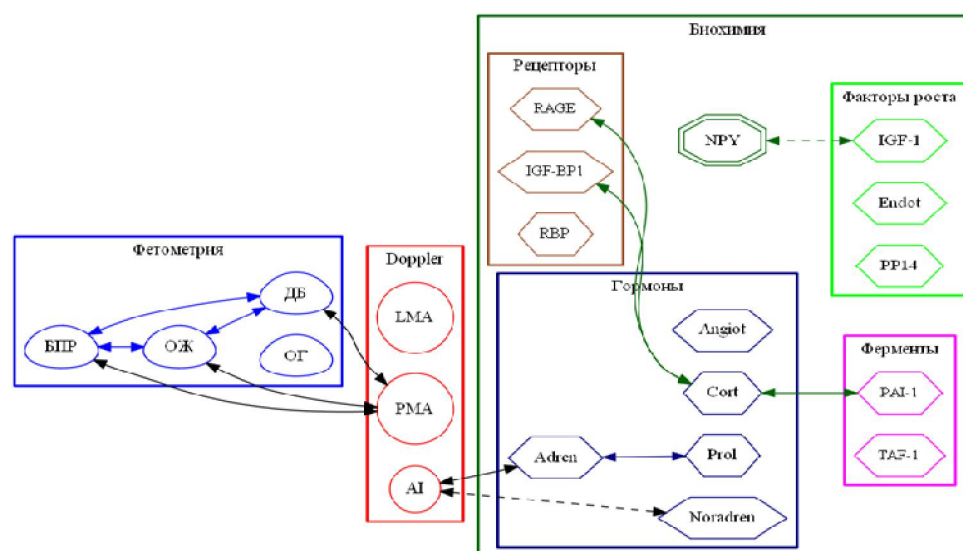
- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 20 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нормальным метаболизмом в I триместре беременности при амбилатеральном расположении плаценты

У беременных с нормальным метаболизмом и амбилатерализацией плаценты получены внутригрупповые связи между ОГ и ДБ ($r=0,7$) (сильная

положительная внутрисистемная связь) и межсистемные положительные и отрицательные между РМА и пролактином ($r=0,6$), АІ и эндотелином-1($r=0,6$), адреналином и нейропептидом Y ($r=0,6$), нейропептидом Y и ангиотензином II ($r=0,6$), IGF-BP1 и ангиотензином II ($r=0,6$), TAF-1 и кортизолом ($r=0,6$), ОЖ и IGF-BP1 ($r=0,6$), БПР и IGF-BP1 ($r=0,6$), RAGE и PP14 ($r=0,6$) (положительные межсистемные связи средней силы); норадреналином и RBP4 ($r=-0,7$) (сильная отрицательная межсистемная связь).

При метаболических нарушениях и амбилатерализацией плаценты определены внутрисистемные корреляции между БПР и ОЖ ($r=0,9$), БПР и ДБ ($r=1,0$), ОЖ и ДБ ($r=0,9$) (сильные положительные внутрисистемные связи). Межсистемные связи были характерны между ДБ и РМА ($r=0,7$), ОЖ и РМА ($r=0,7$), БПР и РМА ($r=0,7$), АІ и адреналином ($r=0,7$), RAGE и кортизолом ($r=0,9$), IGF-BP1 и кортизолом ($r=0,7$), кортизолом и PAI-1 ($r=0,7$) (сильные положительные межсистемные связи); нейропептидом Y и IGF1-1 ($r=-0,8$) (сильная отрицательная межсистемная связь); норадреналином и АІ ($r=-0,6$) (отрицательная межсистемная связь средней силы) (Рисунок 21).

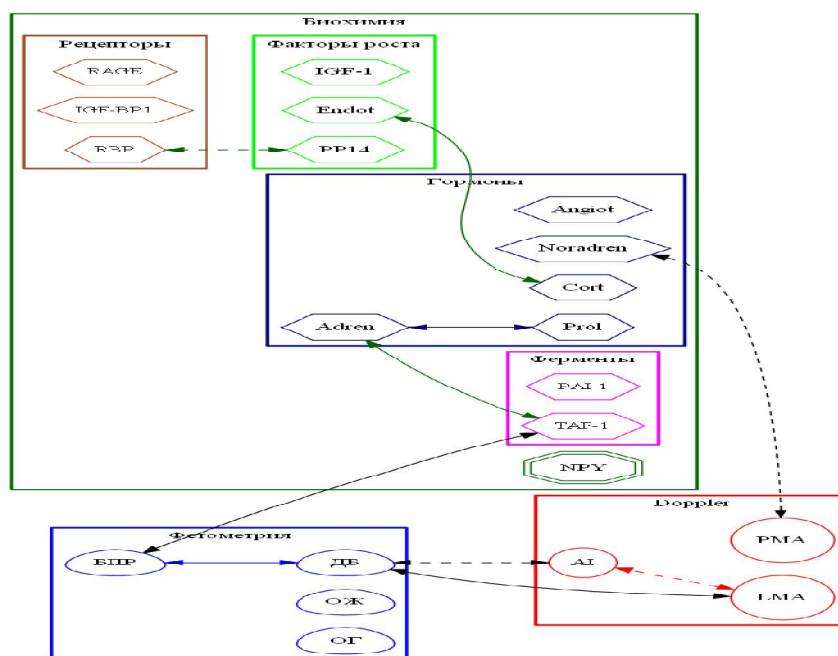


- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 21 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нарушенным метаболизмом в I триместре беременности при амбилатеральном расположении плаценты

Таким образом, полученные результаты показали, что при амбирасположенной плаценте преобладали положительные корреляционные связи высокой интенсивности в обеих исследуемых группах, но для метаболического синдрома оказалось характерным преобладание внутригрупповых связей, в частности по фетометрии плода, в то время как при нормальном метаболизме более разнообразно были представлены межсистемные интеграции.

У респонденток с нормальным метаболизмом и правой латерализацией плаценты регистрировались следующие связи: внутрисистемные - между ДБ и БПР ($r=0,9$), адреналином и пролактином ($r=0,8$) (сильные положительные внутрисистемные связи) и межсистемные – эндотелина-1 с кортизолом ($r=0,8$), адреналина с TAF-1 ($r=0,8$), БПР с TAF-1 ($r=0,8$), LMA с ДБ ($r=0,8$) (сильные положительные межсистемные связи); AI с LMA ($r=-0,9$) (сильная отрицательная внутрисистемная связь); RBP4 с PP14 ($r=-0,9$), норадреналина с PMA ($r=-1,0$), ДБ с AI ($r=-0,8$) (сильные отрицательные межсистемные связи) (Рисунок 22).

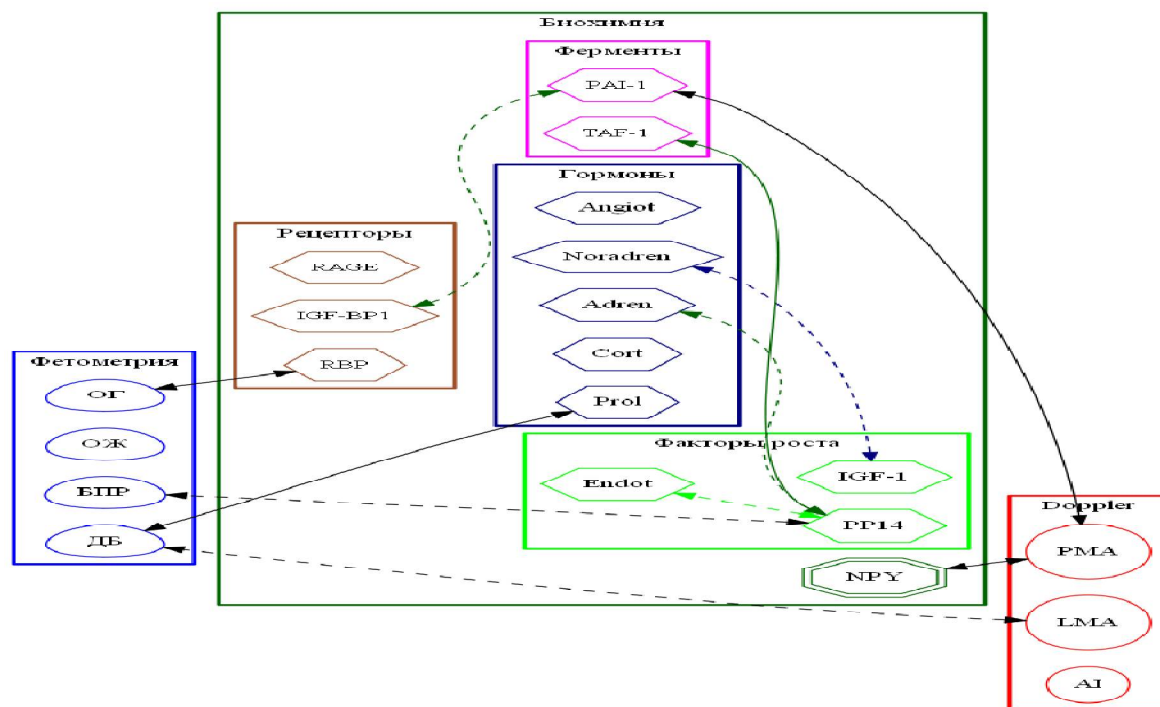


- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 22 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нормальным метаболизмом в I триместре беременности при правостороннем расположении плаценты

При метаболических нарушениях и данном виде латерализации плаценты интегративных связей установлено не было. Не были определены корреляции между изучаемыми группами факторов и у беременных с нормальным метаболизмом и левосторонним расположением плаценты.

Однако для группы женщин с метаболическими нарушениями и левой латерализацией регистрировались следующие корреляции: внутрисистемные – между эндотелином-1 и PP14 ($r=-0,9$) (сильная внутрисистемная отрицательная связь) и межсистемные - между PAI-1 и PMA ($r=0,9$), TAF-1 и PP14 ($r=0,9$), нейрпептидом Y и PMA ($r=0,9$), пролактином и ДБ ($r=0,9$), ОГ и RBP4 ($r=0,9$) (сильные положительные межсистемные связи); IGF-BP1 и PAI-1 ($r=-0,9$), норадреналином и IGF1-1 ($r=-0,9$), адреналином и PP14 ($r=-0,9$), БПР и PP14 ($r=-0,9$), ДБ и LMA ($r=-0,9$) (сильные межсистемные отрицательные связи), между (Рисунок 23).



- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 23 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нарушенным метаболизмом в I триместре беременности при левостороннем расположении плаценты

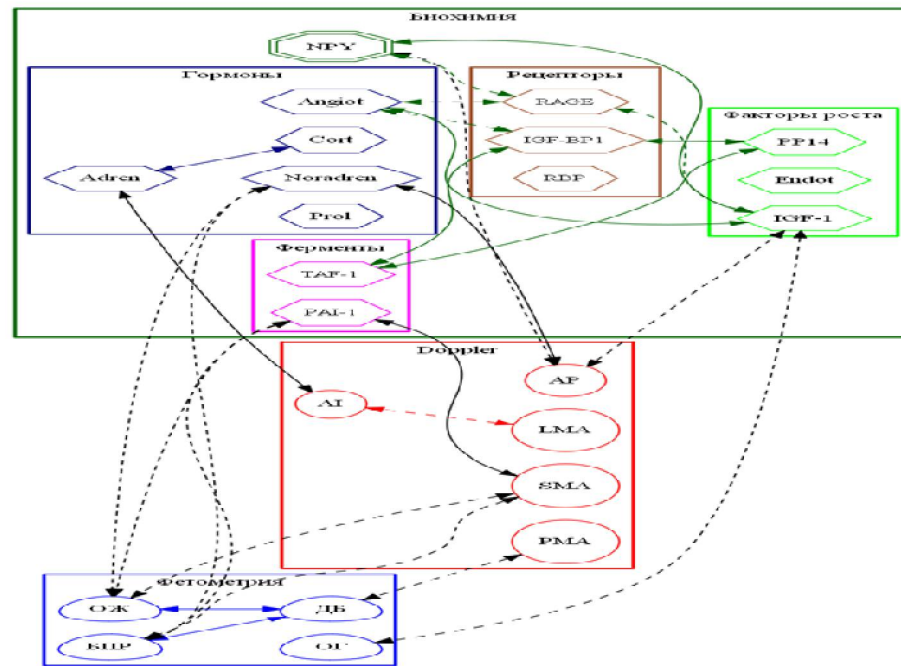
Таким образом, при правоориентированной латерализации плаценты корреляционные связи отмечались в случае нормального метаболизма, которые характеризовали внутрисистемное напряжение между вазоактивными пептидами, а также межсистемное между ними и факторами гемостаза и маточно-плацентарной гемодинамикой. Одновременно имела место интеграция между параметрами фетометрии плода и коагуляционным звеном гемостаза.

При левоориентированном маточно-плацентарном комплексе интегративные связи имелись лишь у беременных с метаболическими нарушениями. Характерными оказались, в основном, межсистемные корреляции для коагуляционного звена гемостаза между контринсулярными белками и индексом скоростей кровотока в маточно-плацентарном русле, вазоактивными и проинсулярными пептидом и местными эндотелиальными факторами, а также между параметрами фетометрии плода и доплерометрии и эндотелиальным фактором. При этом необходимо отметить, что связи отличались высокой интенсивностью, что указывает на более выраженное напряжение адаптационных ресурсов у этой группы обследованных.

Во II триместре с введением признака градации «латерализация плаценты» интегративные связи были представлены при следующем сочетании признаков градации.

У женщин с нормальным метаболизмом и левой латерализацией были определены внутрисистемные корреляции между: адреналином и кортизолом ($r=0,9$), ОЖ и ДБ ($r=0,8$), БПР и ДБ ($r=0,8$) (сильные положительные внутрисистемные связи), AI и LMA ($r=-0,9$) (сильная отрицательная внутрисистемная связь). Межсистемные связи были установлены между: нейропептидом Y и IGF-1 ($r=0,8$), IGF-BP1 и PP14 ($r=0,9$), TAF-I и PP14 ($r=0,9$), ангиотензином и IGF-1 ($r=0,9$), TAF-1 и IGF-BP1 ($r=0,9$), адреналином и AI ($r=0,8$), PAI-1 и SMA ($r=0,8$); нейропептидом Y и RAGE ($r=-0,9$), нейропептидом Y и AP ($r=-0,8$), RAGE и IGF-1 ($r=-0,9$), IGF1-1 и AP ($r=-0,8$), IGF-1 и ОГ ($r=-0,8$), ДБ и PMA ($r=-0,8$), норадреналином и ОЖ ($r=-0,8$), норадреналином и БПР ($r=-$

0,8), PAI-1 и ОЖ ($r=-0,9$), PAI-1 и БПР ($r=-0,9$), ОЖ и SMA ($r=-0,9$), БПР и SMA ($r=-0,9$) (сильные отрицательные межсистемные связи) (Рисунок 24).

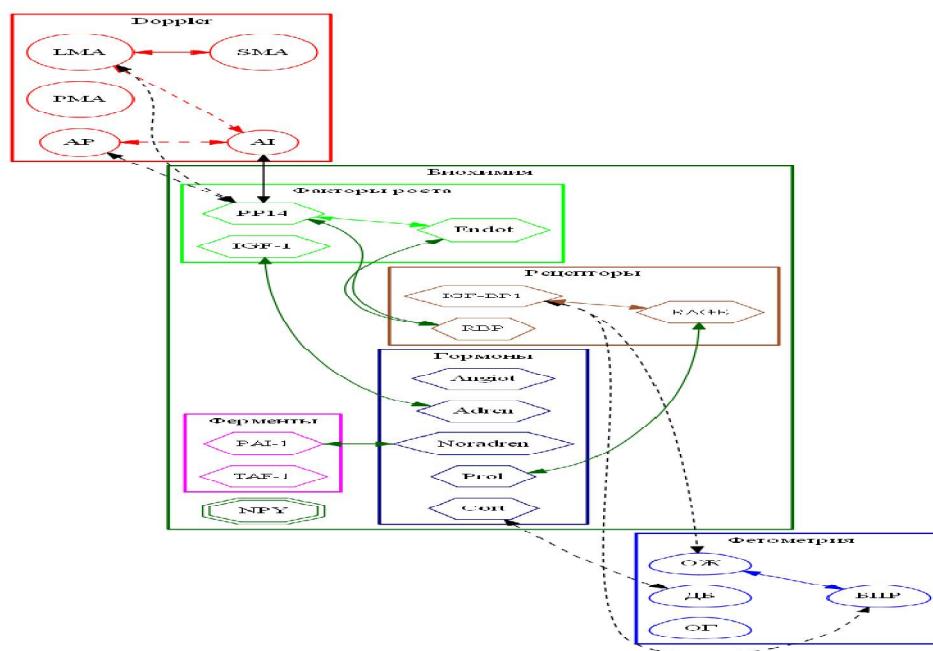


- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 24 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нормальным метаболизмом во II триместре беременности при левостороннем расположении плаценты

Метаболические нарушения с левой латерализацией плаценты характеризовались следующими внутрисистемными корреляциями между: LMA и SMA ($r=0,7$), PP14 и эндотелином-1 ($r=0,7$), IGF-BP1 и RAGE ($r=0,7$), ОЖ и БПР ($r=0,9$) (сильные положительные внутрисистемные связи), LMA и AI ($r=-0,7$), AP и AI ($r=-0,7$) (сильные отрицательные внутрисистемные связи). Межсистемные связи были отмечены между RBP4 и эндотелином-1 ($r=0,8$), пролактином и RAGE ($r=0,7$), IGF1-1 и адреналином ($r=0,7$) (сильные положительные межсистемные связи), AI и PP14 ($r=0,6$), PAI-1 и норадреналином ($r=0,6$), PP14 и RBP4 ($r=0,6$) (положительные межсистемные связи средней силы), AP и PP14 ($r=-0,8$), IGF-BP1 и ОЖ ($r=-0,7$), кортизолом и ДБ ($r=-0,7$), LMA и PP14 ($r=-0,7$) (сильные

отрицательные межсистемные связи) IGF-BP1 и БПР ($r=-0,6$), (отрицательная межсистемная связь средней силы) (Рисунок 25).



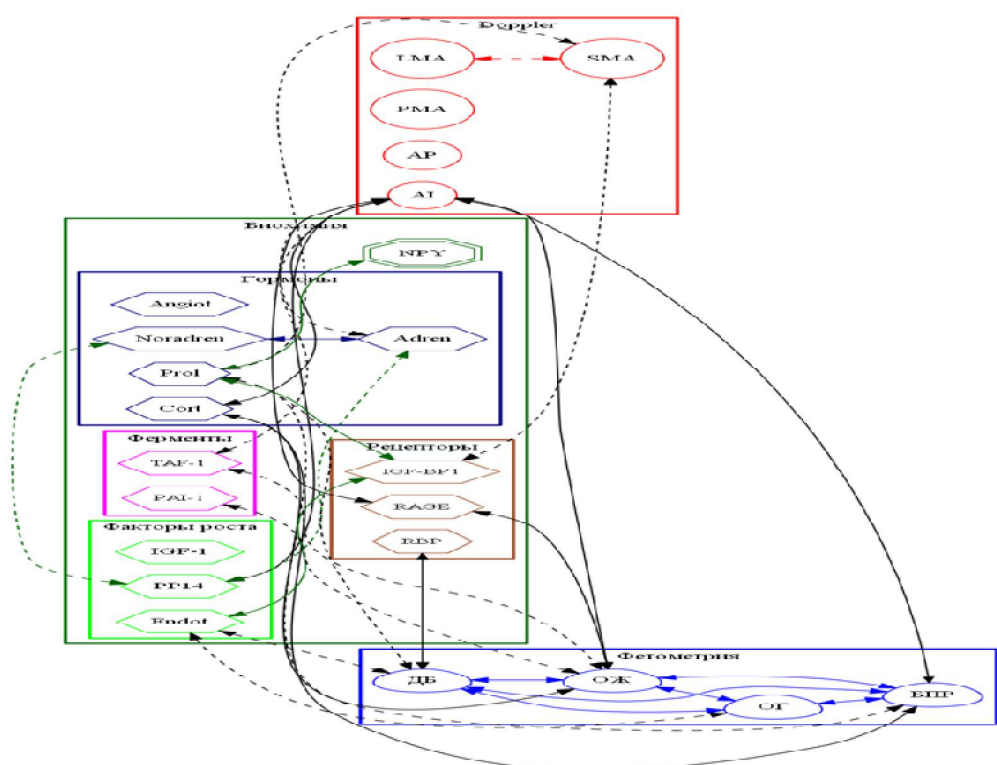
- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 25 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нарушенным метаболизмом во II триместре беременности при левостороннем расположении плаценты

Таким образом, что при левосторонней латерализации плаценты наибольшее количество корреляций высокой интенсивностью оказалось характерным для группы беременных с нормальным метаболизмом.

Гомеостаз беременных с метаболическими нарушениями и амбилатерализацией плаценты отличался задействованностью следующих показателей: норадреналина и адреналина ($r=0,4$), ОГ и БПР ($r=0,3$) (слабые положительные внутрисистемные связи), ОЖ и ОГ ($r=0,5$), ДБ и ОГ ($r=0,6$) (положительные внутрисистемные связи средней силы), ДБ и БПР ($r=0,7$), ДБ и ОЖ ($r=0,7$) (сильные положительные внутрисистемные связи), SMA и LMA ($r=-0,4$) (слабая отрицательная внутрисистемная связь), AI и БПР ($r=0,4$), AI и пролактина ($r=0,4$), AI и кортизола ($r=0,3$), RAGE и ОЖ ($r=0,4$) (слабые

положительные межсистемные связи); ДБ и эндотелина ($r=-0,5$) (отрицательная межсистемная связь средней силы), пролактина и SMA ($r=-0,4$), IGF-BP1 и SMA ($r=-0,4$), норадреналина и PP14 ($r=-0,4$), адреналина и PP14 ($r=-0,3$), AI и TAF-1 ($r=-0,4$), AI и адреналина ($r=-0,4$), ДБ и пролактина ($r=-0,4$), ОЖ и PAI-1 ($r=-0,4$), ОЖ и TAF-1 ($r=-0,4$), ОГ и эндотелина-1 ($r=-0,3$), БПР и пролактина ($r=-0,4$) (слабые отрицательные межсистемные связи) (Рисунок 26)

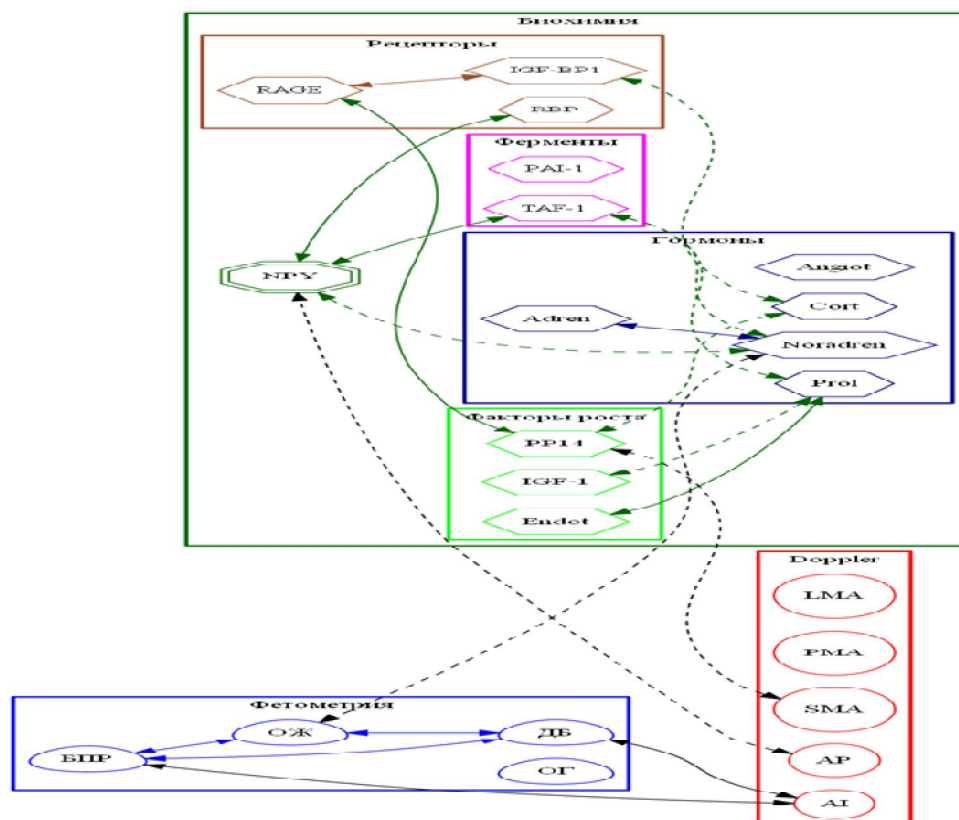


- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 26 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нарушенным метаболизмом во II триместре беременности при амбилатеральном расположении плаценты

У женщин с метаболическими нарушениями и правосторонним расположением плаценты регистрировались значимые корреляции между: RAGE и IGF-BP1 ($r=0,7$), ОЖ и ДБ ($r=0,8$), БПР и ДБ ($r=0,8$), БПР и ОЖ ($r=0,8$) (сильные положительные внутрисистемные связи), нейропептидом Y и RBP4 ($r=0,6$), нейропептидом Y и TAF-I ($r=0,6$), RAGE и PP14 ($r=0,6$) (положительные межсистемные связи средней силы), БПР и AI ($r=0,7$) (сильная положительная межсистемная связь), PP14 и SMA ($r=-0,5$), кортизолом и PP14 ($r=-0,6$), IGF-1 и

пролактином ($r=-0,5$), IGF-BP1 и кортизолом ($r=-0,6$), TAF- I и пролактином ($r=-0,6$), нейропептидом Y и AI ($r=-0,6$), норадреналином и TAF-I ($r=-0,6$), ОЖ и норадреналином ($r=-0,6$) (отрицательные межсистемные связи средней силы); нейропептидом Y и норадреналином ($r=-0,7$) (сильная отрицательная межсистемная связь) (Рисунок 27).

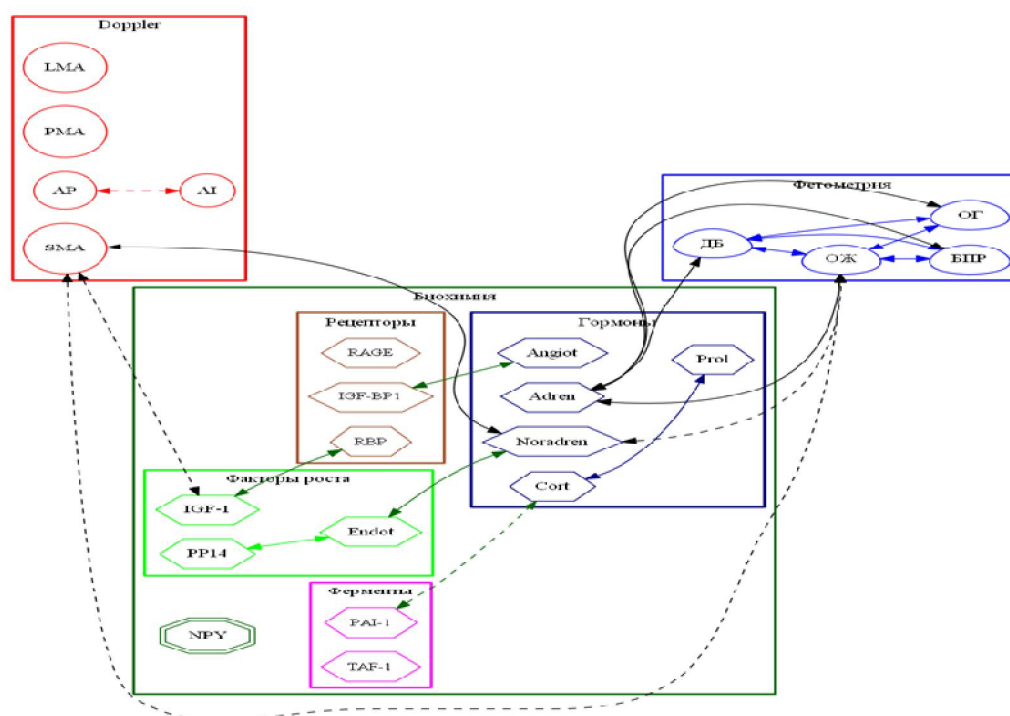


- положительная корреляция; ----> - отрицательная корреляция

Рисунок 27 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нарушенным метаболизмом во II триместре беременности при правостороннем расположении плаценты

Оценка интегративных связей во II триместре с учетом латерализации плаценты показала, что наибольшая напряженность адаптационных механизмов имела место у беременных с нормальным метаболизмом и левосторонней локализацией плаценты, а у женщин с метаболическими нарушениями в случае амбидекстрии маточно-плацентарного комплекса. При этом интенсивность связей в первом случае отличалась большей интенсивностью.

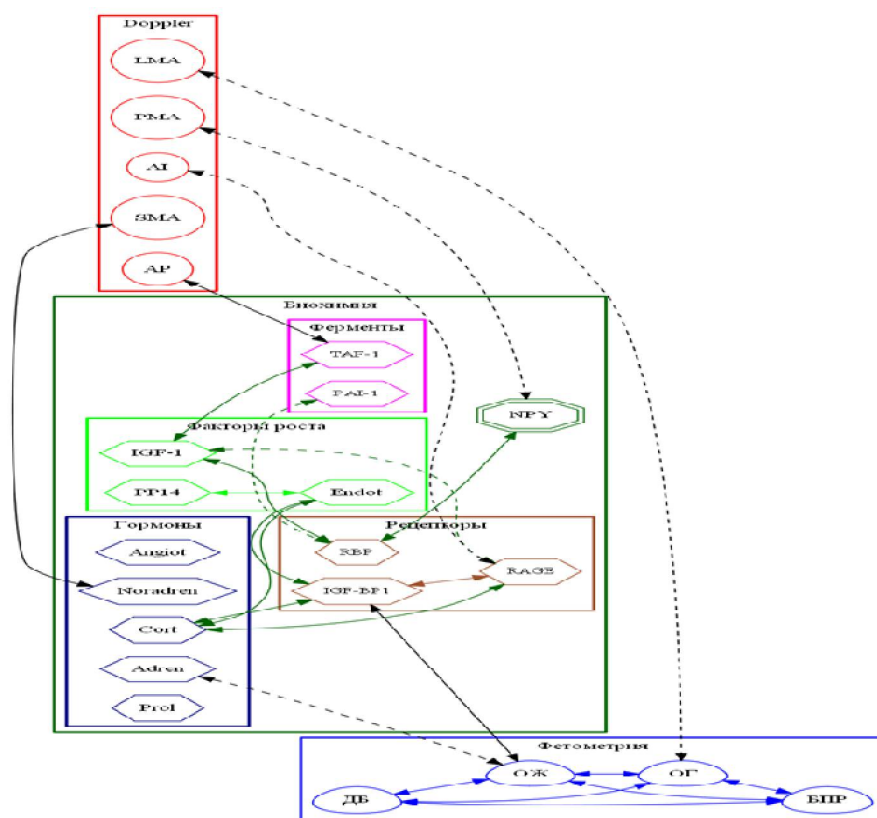
В III триместре интеграция связей имела несколько иное распределение. Так, при нормальном метаболизме и правой латерализации плаценты регистрировались следующие корреляции: внутрисистемные - между ОГ и ДБ ($r=0,5$), ОЖ и БПР ($r=0,5$), ОЖ и ОГ ($r=0,6$), ДБ и БПР ($r=0,5$), PP14 и эндотелином-1 ($r=0,5$), пролактином и кортизолом ($r=0,4$) (положительные внутрисистемные связи средней силы), ДБ и ОЖ ($r=0,7$) (сильная положительная внутрисистемная связь), SMA и норадреналином ($r=0,7$) (сильная положительная межсистемная связь), ОГ и адреналином ($r=0,5$), БПР и адреналином ($r=0,5$), адреналином и ДБ ($r=0,5$), ОЖ и адреналином ($r=0,7$), норадреналином и эндотелином-1 ($r=0,5$), ангиотензином и IGF-BP1 ($r=0,5$) (положительные межсистемные связи средней силы), PAI-1 и кортизолом ($r=-0,5$), ОЖ и норадреналином ($r=-0,4$), ОЖ и SMA ($r=-0,5$), IGF1 и SMA ($r=-0,5$) (отрицательные межсистемные связи средней силы) (Рисунок 28).



- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 28 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нормальным метаболизмом в III триместре беременности при правостороннем расположении плаценты

Для метаболических нарушений с правой латерализацией плаценты оказались характерными корреляции между: ДБ и ОЖ ($r=0,8$), ДБ и БПР ($r=0,8$), ОЖ и БПР ($r=0,8$) (сильные положительные внутрисистемные связи), ОЖ и ОГ ($r=0,3$), ОГ и БПР ($r=0,4$), ДБ и ОГ ($r=0,4$), PP14 и эндотелином-1 ($r=0,3$), IGF-BP1 и RAGE ($r=0,3$) (слабые положительные внутрисистемные связи), СМА и норадреналином ($r=0,3$), АР и TAF-I ($r=0,3$), TAF-I и IGF1-1 ($r=0,3$), нейропептидом Y и RBP4 ($r=0,3$), RAGE и кортизолом ($r=0,4$), кортизолом и IGF-BP1 ($r=0,3$), эндотелином-1 и IGF-BP1 ($r=0,3$), эндотелином-1 и кортизолом ($r=0,3$), ОЖ и IGF-BP1 ($r=0,3$) (слабые положительные межсистемные связи), LMA и ОГ ($r=-0,3$), PMA и нейропептидом Y ($r=-0,3$), АР и RAGE ($r=-0,3$), IGF-1 и RAGE ($r=-0,3$), PAI-1 и RBP4 ($r=-0,3$), адреналином и ОЖ ($r=-0,3$) (слабые отрицательные межсистемные связи) (Рисунок 29).

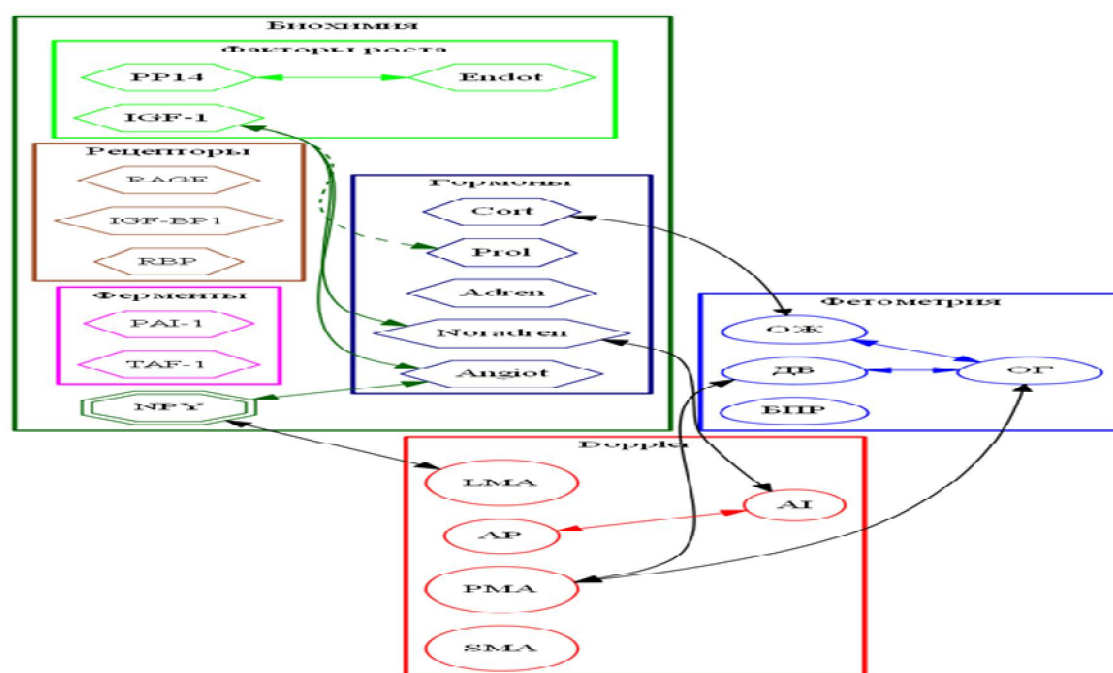


- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 29 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нарушенным метаболизмом в III триместре беременности при правостороннем расположении плаценты

Анализ связей при правостороннем расположении маточно-плацентарного комплекса с учетом характера метаболизма установил, что при нормальном метаболизме более выражена интеграция изучаемых систем с показателями фетометрии, а для метаболических нарушений – с показателями доплерометрии.

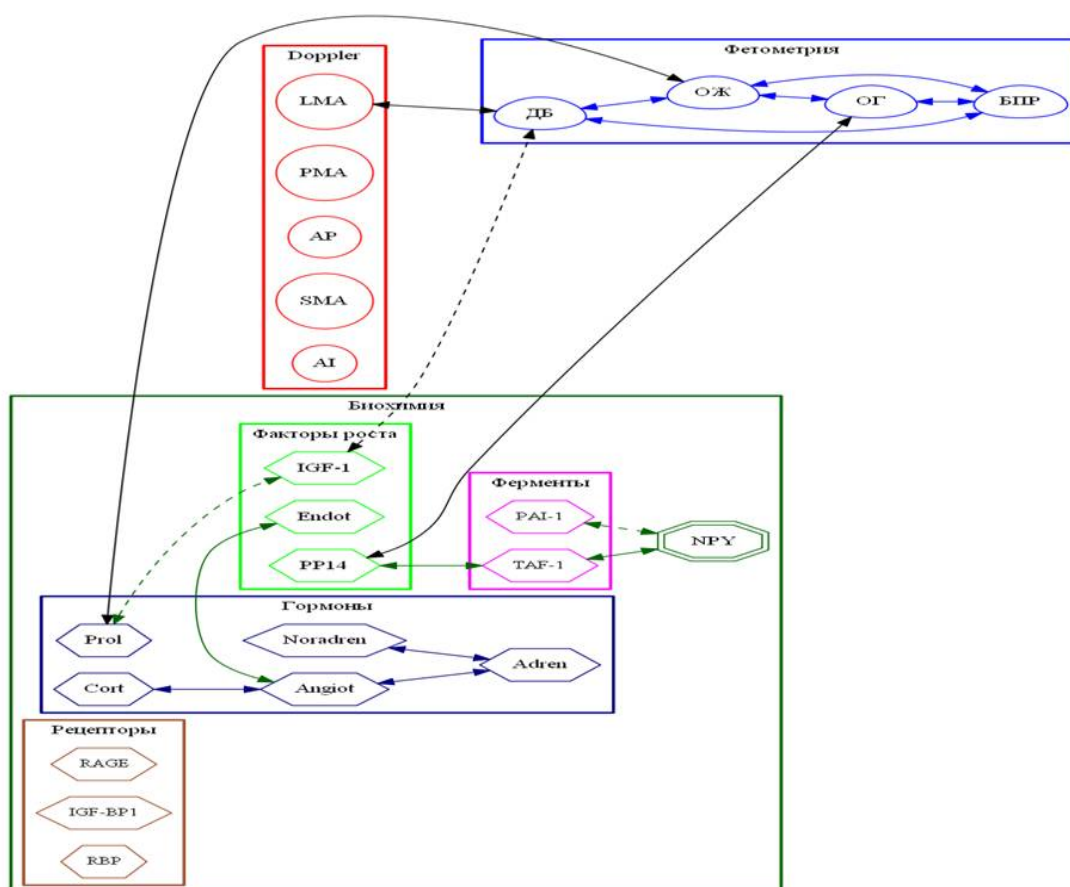
Интеграционные связи у женщин без метаболических нарушений с амбилатерализацией плаценты оказались следующими: PP14 и эндотелином-1 ($r=0,6$), ОЖ и ОГ ($r=0,6$) (положительные внутрисистемные связи средней силы), ДБ и ОГ ($r=0,8$), АР и АИ ($r=0,8$) (сильные положительные внутрисистемные связи), IGF-1 и ангиотензином ($r=0,7$), ОГ и РМА ($r=0,7$) (сильные положительные межсистемные связи), IGF-1 и норадреналином ($r=0,6$), кортизолом и ОЖ ($r=0,5$), норадреналином и АИ ($r=0,6$), ДБ и РМА ($r=0,6$), нейропептидом Y и LMA ($r=0,5$) (положительные межсистемные связи средней силы); IGF-1 и пролактином ($r=-0,5$) (отрицательная межсистемная связь средней силы) (Рисунок 30).



- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 30 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нормальным метаболизмом в III триместре беременности при амбилатеральном расположении плаценты

Для метаболических нарушений с амбилатерализацией плацентой оказались характерны внутрисистемные корреляции между ДБ и ОЖ ($r=0,6$), ДБ и БПР ($r=0,5$) (положительные внутрисистемные связи средней силы); ОЖ и норадреналином ($r=0,3$) (слабые положительные внутрисистемные связи), ОЖ и пролактином ($r=0,2$), LMA и ДБ ($r=0,2$), ОГ и PP14 ($r=0,3$), PP14 и TAF-I ($r=0,3$), TAF-I и нейропептидом Y ($r=0,3$), ангиотензином и эндотелином-1 ($r=0,4$) (слабые положительные межсистемные связи), пролактином и IGF-1 ($r=-0,3$), ДБ и IGF-1 ($r=-0,2$) (слабые отрицательные межсистемные связи), ОГ и БПР ($r=0,4$), кортизолом и ангиотензином ($r=0,3$), ангиотензином и адреналином ($r=0,3$) (слабые положительные межсистемные связи) (Рисунок 31).

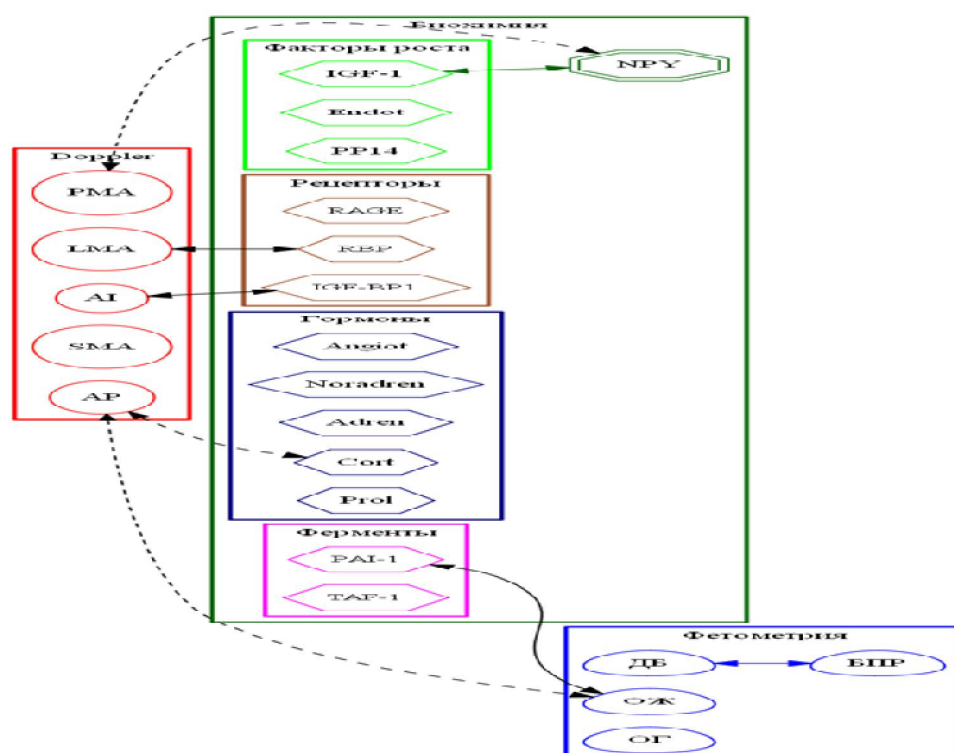


- положительная корреляция; ----→ - отрицательная корреляция

Рисунок 31 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нарушенным метаболизмом в III триместре беременности при амбилатеральном расположении плаценты

Таким образом, при амбидекстральной локализации плаценты в случае нарушенного метаболизма преобладали связи между показателями фетометрии, вазоактивными пептидами, а также между факторами гемостаза и нейропептидами. При этом нормальный метаболизм характеризовался напряжением связей между вазоактивными молекулами, проинсулярными белками и амниотическим индексом.

Левосторонняя латерализация у беременных с нормальным метаболизмом имела следующие взаимные положительные и отрицательные корреляции: ДБ и БПР ($r=0,7$) (сильная положительная внутрисистемная связь); IGF1-1 и нейропептидом Y ($r=0,5$), LMA и RBP4 ($r=0,5$), AI и IGF-BP1 ($r=0,5$), PAI-1 и ОЖ ($r=0,5$) (положительные межсистемные связи средней силы); AP и кортизолом ($r=-0,5$), AP и ОЖ ($r=-0,5$), PMA и нейропептидом Y ($r=-0,6$) (отрицательные межсистемные связи средней силы) (Рисунок 32).



- положительная корреляция; -----> - отрицательная корреляция

Рисунок 32 – Внутри- и межсистемные корреляции различных звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нормальным метаболизмом в III триместре беременности при левостороннем расположении плаценты

Таким образом, левосторонняя плацентарная асимметрия характеризовалась более выраженным напряжением гомеостаза в случае метаболических нарушений за счет вовлечения всех систем в процессы адаптивности.

Резюмируя данные корреляционного анализа, проведенного в динамике I, II и III триместров у беременных с различным характером метаболизма можно заключить, что при нормальном метаболизме имеет место максимальное число корреляций (задействованы все группы факторов) во II и III триместрах беременности. При этом в первом случае при левостороннем расположении плаценты, а во втором при правосторонней асимметрии маточно-плацентарного комплекса на фоне отсутствия вовлечения системы нейропептидов и эндометриального фактора в III триместре.

В случае патологического метаболизма, начиная с ранних сроков беременности, в адаптационные процессы включаются практически все изучаемые группы факторов и по мере увеличения срока гестации происходит нарастание корреляционных взаимоотношений, что свидетельствует о более выраженном напряжении в работе адаптационных механизмов в функциональной системе «мать-плацента-плод», причем преимущественно в ситуации амбилатеральной и левосторонней ее асимметрии.

Глава VI. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ИСХОДОВ РОДОВ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ И ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА У ЖЕНЩИН

6.1 Особенности течения беременности в зависимости от характера метаболических процессов в материнском организме

Нарушения метаболизма при беременности, по мнению ряда авторов, является проблемой, которой должны заниматься совместно терапевты и акушеры-гинекологи, так как по своей сути эта соматическая патология влияет не только на здоровье женщины, но и может стать причиной тяжелых акушерских осложнений как со стороны матери, так и плода.

При проведении настоящего фрагмента исследования установлено, что суммарная прибавка массы тела у беременных с метаболическими нарушениями независимо от характера плацентарной латерализации была выше, чем у женщин без нарушений метаболизма ($p < 0,05$). Общая прибавка веса за беременность составила: в I группе в среднем $12,08 \pm 0,64$ кг, во II группе – $8,61 \pm 0,48$ кг.

С учетом фактора плацентарной латерализации наибольшие значения общей прибавки веса в I группе определены у женщин с леволатерализованной плацентой. При правоориентированной плаценте значения прибавки массы тела были достоверно ниже на 9,7% ($p = 0,0283$) по сравнению с левосторонней плацентацией.

Аналогичная тенденция была отмечена и во II группе, в которой максимальные показатели прибавки массы тела регистрировались при

левостороннем расположении плаценты. Статистически значимых внутригрупповых отличий обнаружено не было ($p>0,05$) (Таблица 53).

Таблица 53 - Общая прибавка массы тела у обследованных беременных в зависимости от характера плацентарной латерализации, $m \pm M$ ($n=860$)

	Клинические группы и характер плацентарной латерализации					
	I группа ($n=468$) Метаболические нарушения			II группа ($n=392$) Нормальный метаболизм		
	П ($n=178$)	А ($n=129$)	Л ($n=161$)	П ($n=146$)	А ($n=116$)	Л ($n=130$)
Общая прибавка массы тела, кг	11,41 $\pm 0,52 \bullet / **$	12,13 $\pm 0,64 **$	12,64 $\pm 0,69 **$	8,42 $\pm 0,48$	8,61 $\pm 0,53$	8,75 $\pm 0,58$

Примечания

1 П – правостороннее расположение плаценты

2 А – амбилатеральное расположение плаценты

3 Л – левостороннее расположение плаценты

4 $\bullet$ – статистическая значимость ($p<0,05$) отличий внутри группы между П и Л

5 ** – статистическая значимость ($p<0,05$) отличий между группами с одноименной плацентацией

Характер течения беременности у женщин изучаемых групп проводилось в I, II и III триместрах. В первом триместре беременности основными осложнениями были ранние токсикозы беременных и угроза прерывания беременности. Согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) к токсикозам беременных относят осложнения гестационного процесса, которые, как правило, проявляются в первой половине беременности и характеризуются диспепсическими расстройствами и нарушениями всех видов обмена. Угрожающий аборт проявлялся наличием одного или нескольких признаков различной степени выраженности: кровянистые выделения из половых путей и боли с локализацией (низ живота и/или поясничная область), а также участки локального сокращения миометрия, отслойки хориона/плаценты при УЗ-исследовании.

Анализ данных показал, что эти осложнения беременности в I триместре у женщин I группы без учета характера плацентарной латерализации встречались

чаще, чем у женщин без нарушений метаболизма ($p<0,05$). Внутригрупповой анализ с включением параметра «латерализация плаценты» установил, что максимальное число случаев угрозы прерывания беременности и раннего токсикоза имело место в обеих группах в подгруппе с левоориентированной плацентой, а минимальное в подгруппе с правоориентированной плацентой. Так, у беременных с МН случаи угрозы прерывания беременности отмечались чаще в 1,2 раза ($p=0,0833$), а раннего токсикоза – в 1,5 раза ($p=0,1240$), а у женщин 2 группы: ранний токсикоз в 1,3 раза ($p=0,5441$) и в 1,1 раза ($p=0,2123$) угрожающий аборт (Таблица 54).

Таблица 54 - Характер течения беременности у обследованных женщин в зависимости от плацентарной латерализации в I триместре (n=860)

Осложнение беременности	I группа (n=468) Метаболические нарушения						II группа (n=392) Нормальный метаболизм					
	П (n=178)		А (n=129)		Л (n=161)		П (n=146)		А (n=116)		Л (n=130)	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Токсикоз первой половины беременности (O21.0)	2,9	7	3,4	5	4,3	7	1,8	2	1,9	2	2,3	3
Угрожающий аборт (O20.0)	10,7	19	12,4	16	12,5	20	7,6	11	7,8	9	8,5	11

Примечания

1 * - статистическая значимость ($p<0,05$) отличий

2 П – правостороннее расположение плаценты

3 А – амбилатеральное расположение плаценты

4 Л – левостороннее расположение плаценты

Во II триместре внутригруппой анализ в обеих случаях показал, что у беременных с левоориентированной локализацией фето-плацентарного комплекса в большем проценте случаев имелись осложнения беременности, а у женщин с контрлатерализованным комплексом, напротив, – в меньшем проценте (Таблица 55).

Таблица 55 - Характер течения беременности у обследованных женщин в зависимости от плацентарной латерализации во II триместре(n=860)

Осложне ние беременн ости	I группа (n=468) Метаболические нарушения						II группа (n=392) Нормальный метаболизм					
	П (n=178)		А (n=129)		Л (n=161)		П (n=146)		А (n=116)		Л (n=130)	
	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс
Угрожаю щий аборт (O20.0)	14,6	26	16,3*	21	17,4	28	9,6	14	10,3	12	10,7	14
Преэклам псия умеренно выражен ная (O14.0)	15,7	28	19,4*	25	19,9*	32	2,7	4	2,6	3	3,1	4
Преэклам псия тяжелая (O14.1)	0	0	0,8	1	1,9	3	0	0	-	0	0	0
Плацента рная недостат очность (O43)	15,7	28	24,0*	31	24,2*	39	10,3	15	10,3	12	11,5	15
Задержка роста плода (P05).	3,4	6	3,9	5	4,3	7	-	0	-	0	-	0
Многово дие (O40)	3,4	6	3,9*	8	6,8	11	-	0	1,7	1	2,3	2

Примечания

1 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий

2 П – правостороннее расположение плаценты

3 А – амбилатеральное расположение плаценты

4 Л – левостороннее расположение плаценты

Так в 1 группе у женщин с левосторонним расположением плаценты угрожающий аборт на 19,2% и 7,0% встречался чаще, чем при правосторонней и амбилатеральной локализации плаценты соответственно. Преэклампсия умеренная и у них встречалась в 1,3 раза чаще относительно женщин с

праворасположенной плацентой, а тяжелая преэклампсия во втором триместре беременности встречалась исключительно у женщин с нарушениями метаболизма при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты.

Плацентарные нарушения в группе женщин с нарушенным метаболизмом и леворасположенным фето-плацентарном комплексе регистрировалась чаще на 54,1%, чем при правостороннем расположении плаценты и на 8,3% - при амбилатеральном. В группе женщин с нормальным метаболизмом частота выявляемости данной патологии при правостороннем и амбилатеральным расположении плаценты была в обоих случаях на 11,6% ниже, чем при левосторонней плацентации.

Задержка роста плода была обнаружена только у женщин с нарушениями метаболизма и, как уже отмечалось, наиболее часто регистрировалась при левостороннем расположении плаценты (на 10,2% больше, чем при амби- и на 20,9% больше, чем при правосторонней плацентации).

Аномалия гидрамниона в виде многоводия во втором триместре наблюдалась во всех изучаемых группах, но чаще встречалась у женщин с нарушенным метаболизмом. Наибольшая частота анемий как в первой, так и во второй группе была у беременных с левосторонним расположением плаценты.

В третьем триместре беременности преждевременные роды в первой группе наиболее часто встречались у женщин с левосторонним расположением плаценты (на 8,7% и 34,4% чаще, чем при амби- и проволатерализованной плаценте, соответственно). У женщин первой группы изучаемая патология встречалась при правосторонней плацентации в 1,5 раза, при левосторонней и амбилатеральной плацентации – в 1,7 раза чаще, чем у беременных второй группы соответствующей латерализации. Реже всего угрожающие явления регистрировались при правостороннем расположении плаценты (Таблица 56).

Преэклампсия умеренно выраженная в третьем триместре чаще регистрировалась в группе женщин с нарушенным метаболизмом. Встречаемость этой патологии в первой группе была максимальной при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты. Во второй группе преэклампсия

умеренная также чаще отмечалась при левостороннем расположении плаценты. У женщин первой группы изучаемая патология встречалась при правосторонней плацентации в 4,4 раза, при левосторонней – в 4,2 раза, а при амбилатеральном расположении – в 4,5 раза чаще, чем у беременных второй группы соответствующей латерализации. Наиболее часто умеренно выраженная преэклампсия регистрировалась при левостороннем расположении плаценты.

Таблица 56 - Характер течения беременности у обследованных женщин в зависимости от плацентарной латерализации в III триместре (n=860)

Осложнение беременности	I группа (n=468) Метаболические нарушения						II группа (n=392) Нормальный метаболизм					
	П (n=178)		А (n=129)		Л (n=161)		П (n=146)		А (n=116)		Л (n=130)	
	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс
Угрожающие преждевременные роды (O60.0)	15,7	28	19,4	25	21,1 [*]	34	10,3	15	11,2	13	12,3	16
Преэклампсия умеренно выраженная (O14.0)	17,9 [*]	32	19,4 [*]	25	19,3 [*]	31	4,1	6	4,3	5	4,6	6
Тяжелая преэклампсия (O14.1)	1,7	3	1,6	2	2,5 [*]	4	-	0	-	0	-	0
Плацентарная недостаточность (O43)	18,5 [*]	33	19,4 [*]	25	21,7 [*]	35	13,0	19	12,9	15	13,8	18
Задержка роста плода (P05).	4,5	8	5,4 [*]	7	5,6	9	-	0	-	0	-	0
Многоводие (O40)	3,4	6	3,9	5	6,8 [*]	11	-	0	1,7	2	2,3	3

Примечания

1 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий между группами

2 П – правостороннее расположение плаценты

3 А – амбилатеральное расположение плаценты

4 Л – левостороннее расположение плаценты

Плацентарные нарушения в группе женщин с метаболическими нарушениями и леворасположенной плацентой регистрировались чаще в 1,5 раза,

чем при правостороннем и 1,6 раза, чем при амбидекстральном расположении плаценты. У беременных с нормальным метаболизмом изучаемая патология встречалась реже по сравнению с первой группой. При правостороннем расположении плаценты частота выявляемости была на 29,7% ниже, при левосторонней плацентации – на 36,4%, а при амбилатеральном расположении плаценты – на 33,5%, чем в первой группе при соответствующей плацентации.

Задержка роста плода регистрировалась только у женщин с нарушениями метаболизма. Наиболее часто ЗРП отмечалось при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты (на 24,4% и 20,0% больше, соответственно, чем при правосторонней плацентации).

Многоводие в первой группе по сравнению со второй группой при левостороннем расположении плаценты регистрировалось в 2,9 раза чаще, а при амбилатеральном – в 2,3 раза. При правосторонней плацентации у беременных с нормальным метаболизмом многоводие не отмечалось.

По мере прогрессирования беременности регистрировалось увеличение осложнений течения беременности во всех подгруппах. В частности, отмечалась высокая частота развития преэклампсии у беременных с левосторонним расположением плаценты с метаболическими нарушениями. При сопоставлении анализируемых осложнений беременности с показателями психо-эмоционального статуса было выявлено, что при обнаружении одного из «негативных цветов» (серый, черный или коричневый) в одной из первых трех позиций в первой и второй цветовых выборках (восьмицветная экспресс-методика по Люшеру) было обнаружено большее число тяжелых форм преэклампсии на 21,7% и угрозы преждевременных родов на 13,3%, преимущественно у женщин с метаболическими нарушениями.

Предполагается, что в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии ЦНС и почки активируют симпатическую нервную систему и, как следствие, ангиоспазм. В результате повышается реабсорбция натрия в проксимальных канальцах нефрона, что способствует задержки жидкости и электролитов. При этом избыток инсулина напрямую приводит к повышению

концентраций кальция и натрия, а также снижению внутриклеточного уровня калия. В результате указанная перестройка значительно повышает чувствительность сосудистой стенки к прессорному действию катехоламинов. Параллельно нарушается продукция оксида азота и его дезактивация эндотелием сосуда. Все это обуславливает прогрессирование эндотелиопатии, которая в свою очередь усугубляет и поддерживает порочный круг. Усугублению сложившейся ангиопатии также способствует повышенное образование свободных радикалов в тканях при нарушении любых видов обменных процессов. Как следствие, ремоделирование спиральных артерий нарушается, являясь поверхностным, поскольку ограничивается лишь децидуальным слоем, что и приводит к формированию акушерских осложнений. В то же время в современном акушерстве преэклампсия не рассматривается как изолированное патологическое состояние. Это синдромокомплекс, связанный с невозможностью адаптации материнского организма к возрастающим потребностям растущего плода, проявлением чего является недостаточность плацентарной перфузии различной степени выраженности. Проведенный анализ данных клинического течения беременности показал, что плацентарная недостаточность преобладала у женщин в группе с метаболическими нарушениями и левосторонним расположением плаценты.

Задержка роста плода как еще одно из нарушений адаптации, но уже со стороны плодового организма, и, следовательно, проявлений декомпенсации плацентарной недостаточности также чаще отмечалась при левосторонней плацентации у женщин с нарушенным метаболизмом. При этом у беременных второй группы, независимо от расположения плаценты, задержка роста плода не регистрировалась. Это может свидетельствовать о наиболее адекватных компенсаторно-приспособительных реакциях со стороны материнского организма и фето-плацентарного комплекса.

6.2 Особенности течения родов и послеродового периода у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом в зависимости от плацентарной латерализации

Проведенный анализ течения родов показал, что в обеих группах преобладающими осложнениями родов и послеродового периода явились преждевременный разрыв плодных оболочек (10,8%), дискоординация родовой деятельности (14,3%) и разрывы родовых путей (11,5%).

Однако в группе беременных с нарушениями метаболизма родовой акт имел осложнения в большем проценте случаев. Так преждевременный разрыв плодных оболочек в 1,4 раза, дистресс-плода в 3,1 раза, травма родовых путей в 2,5 раза, дискоординация родовой деятельности в 1,6 раза, переносная беременность в 2,6 раза, преждевременные роды в 2,3 раза и кровотечение в родах в 2,1 раза встречались чаще по сравнению с женщинами имеющими нормальный метаболизм.

В обеих обследуемых группах преждевременный разрыв плодных оболочек регистрировался чаще у беременных с лево- и амбигласположенным фето-плацентарным комплексом. В группе с нарушенным метаболизмом это превалирование оказалось более выраженное по отношению к правоориентированной плаценте на 28,0%.

Дистресс плода в родах у женщин с нарушенным метаболизмом встречался при левостороннем расположении плаценты в 2,5 раза чаще, чем у женщин с нормальным метаболизмом. Стоит отметить, что во второй группе дистресс плода при правостороннем расположении плаценты не регистрировался, а при амбилатеральном – в единичном случае, в то время как у беременных с нарушенным метаболизмом эта патология встречалась у всех обследуемых.

Разрыв родовых путей у женщин с нарушениями метаболизма при правостороннем расположении плаценты регистрировался в 2,2 раза чаще, при

левостороннем – в 2,5 раза и при амбилатеральном – в 2,7 раза по сравнению со второй группой. Как в первой, так и во второй группах разрывы родовых путей преобладали при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты.

Дискоординация родовой деятельности у беременных первой группы при правостороннем и левостороннем расположении плаценты отмечалась в 1,6 раза чаще, а при амбилатеральном – в 1,5 раза по сравнению с женщинами второй группы с соответствующей плацентацией. Наименьшее количество женщин с дискоординацией родовой деятельности в обеих группах имели правостороннее расположение плаценты.

При нарушении метаболизма у женщин чаще регистрировалось перенашивание беременности. По сравнению с беременными второй группы при левосторонней латерализации изучаемая патология регистрировалась в 2,5 раза чаще, при амбилатеральном – в 3,1 раза и при правостороннем расположении плаценты – в 4,5 раза. В зависимости от плацентации, перенашивание беременности чаще отмечалось при левосторонней латерализации, которое было более выражено в 1 группе: на 66,7% по сравнению с правоориентированной плацентой и на 20,9% относительно амбидекстарльной плацентации.

Преждевременные роды в первой группе регистрировались у всех женщин. При этом наибольшее количество встречалось при левосторонней латерализации плаценты. У беременных второй группы при правостороннем расположении плаценты эта патология не отмечалась. В первой группе преждевременные роды при левосторонней плацентации регистрировались в 2 раза чаще, а при амбилатеральном расположении плаценты – в 2,5 раза по сравнению со второй группой.

Число женщин с гипотоническими кровотечениями было максимальным в первой группе при левосторонней латерализации плаценты, которое регистрировалось на 68,2% чаще, по сравнению с женщинами имеющими правоориентированную плацентацию, и на 60,8% с амбидекстрально расположенным фето-плацентарным комплексом. При этом во второй группе при

левосторонней плацентации количество женщин с этой патологией было ниже на 16,2% относительно группы «метаболические нарушения» (Таблица 57).

Таблица 57 - Характер течения родов у обследованных женщин в зависимости от плацентарной латерализации (n=860)

	I группа (n=468) Метаболические нарушения						II группа (n=392) Нормальный метаболизм					
	П (n=178)		А (n=129)		Л (n=161)		П (n=146)		А (n=116)		Л (n=130)	
	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс
Преждевре- менный разрыв плодных оболочек (O42)	10,7	19	13,2*	17	13,7	22	6,2	9	9,5	11	11,5	15
Дистресс плода в родах (O68.0)	1,7	3	2,3	3	3,7*	6	-	0	0,9	1	1,5	2
Разрывы родовых путей (O70.0, O71.3)	14,0	25	16,3	21	17,4	28	6,2	9	6,0	7	6,9	9
Дискоорди- нация родовой деятельнос- ти (O62)	15,2	27	17,1*	22	19,3*	31	9,6	14	11,2	13	12,3	16
Переношен- ная беременнос- ть (O48)	4,5	8	6,2	8	7,5*	12	1,0	2	2,0	2	3,0	5
Преждевре- менные роды (O60)	1,7	3	2,3	3	3,1	5	-	0	0,9	1	1,5	2
Кровотечен- ие в родах (O67)	2,2	4	2,3*	3	3,7	6	-	0	0,9	1	3,1	4

Примечания

1 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий

2 П – правостороннее расположение плаценты

3А – амбилатеральное расположение плаценты

4 Л – левостороннее расположение плаценты

Таким образом, в группе женщин с нарушениями метаболизма отмечалось увеличение частоты осложнений родов и послеродового периода, что может быть объяснено срывом адаптации и нарушенными перестройками в их организме.

Ряд авторов указывает, что для беременности у женщин с метаболическим синдромом характерно более высокое содержание прогестерона на фоне недостаточности уровня эстрогенов, а также формирование плацентарных изменений как результат длительной гиперлипидемии.

Одним из факторов, способствующим возникновению гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде, является нарушение сократительной способности матки, которое в свою очередь обусловлено нейроэндокринными нарушениями присущими беременным с метаболическим синдромом, изменениями формирования родовой доминанты и регуляции родовой деятельности. Полученные результаты о преобладании послеродовых кровотечений в группе с нарушенным метаболизмом согласуются с литературными данными о том, что у женщин с ожирением в 2-4 раза чаще встречаются кровотечения, чем у родильниц без метаболического синдрома (Ерченко Е.Н., 2009).

Основным моментом в развитии преждевременного разрыва плодных оболочек при метаболическом синдроме являются нейроэндокринные нарушения, приводящие к нарушению иммунологической перестройки организма во время беременности, а также морфологическим изменениям в самих плодных оболочках.

Повышение частоты родового травматизма у женщин с нарушенным метаболизмом, может быть связано с имеющей место гиперандрогенией, меняющей эластичность тканей родовых путей и высокой частотой родов крупным плодом.

Анализ настоящих исследований показал, что время и способ родоразрешения также имел свои особенности в зависимости от характера метаболизма и латерализации плаценты.

Так, количество срочных родов в группе женщин с нормальным метаболизмом оказался выше во всех плацентарных подгруппах: при право- - на 5,1%, амби- - на 6,4% и при леворасположенной плаценте - на 5,8% по сравнению с первой группой (Таблица 58).

Таблица 58 - Количество срочных родов у обследованных женщин в зависимости от характера плацентарной латерализации (n=860)

I группа (n=468) Метаболические нарушения						II группа (n=392) Нормальный метаболизм					
П (n=178)		А (n=129)		Л (n=161)		П (n=146)		А (n=116)		Л (n=130)	
%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
93,8	167	91,5*	118	89,4	144	98,6	144	97,4	113	94,6	123

Примечания

1 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий между группами

2 П – правостороннее расположение плаценты

3 А – амбилатеральное расположение плаценты

4 Л – левостороннее расположение плаценты

Роды через естественные родовые пути преобладали во второй группе по сравнению с первой. Максимальное количество операций кесарева сечения было выполнено у женщин с нарушением метаболизма при левостороннем расположении плаценты. В группе женщин с нормальным метаболизмом оперативное родоразрешение было выполнено меньшем количестве случаев по сравнению с первой группой: при правостороннем расположении плаценты в 2,6 раза, при левостороннем в 2,8 раза и при амбиоплацентации в 3,9 раза (Таблица 59).

Основными показаниями к проведению кесарева сечения в группе женщин с нарушенным метаболизмом были: несоответствие размеров таза и размеров ребенка (макросомия плода) (58,3%), длительная слабость родовой деятельности (23,4%), гипоксия плода (15,7%). У женщин с нормальным метаболизмом

основными показаниями к оперативному родоразрешению явились: клинически узкий таз (43,2%), миопия высокой степени (34,9%), поперечное положение плода (18,3%).

Таблица 59 - Способы родоразрешения у обследованных женщин в зависимости от характера плацентарной латерализации (n=860)

Родоразрешение	I группа (n=468) Метаболические нарушения						II группа (n=392) Нормальный метаболизм					
	П (n=178)		А (n=129)		Л (n=161)		П (n=146)		А (n=116)		Л (n=130)	
	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс
Через естественные родовые пути	85,4	152	83,2	108	82,6*	133	94,5	138	95,7	111	93,8	122
Кесарево сечение	14,6*	26	16,8*	21	17,4*	28	5,5	8	4,3	5	6,2	8

Примечания

1 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий между группами

2 П – правостороннее расположение плаценты

3 А – амбилатеральное расположение плаценты

4 Л – левостороннее расположение плаценты

В послеродовом периоде у пациенток с нарушениями метаболизма по сравнению с женщинами второй группы субинволюция матки встречалась при правостороннем расположении плаценты в 2 раза чаще, при левостороннем – в 2,3 раза и при амбилатеральном – в 2,1 раза (Таблица 60).

Гематометра чаще регистрировалась у женщин с нарушениями метаболизма по сравнению со второй группой: при правосторонней латерализации в 2,9 раза, при левосторонней – в 2,8 раза и при амбилатеральном расположении плаценты – в 3,4 раза.

Мастит в послеродовом периоде регистрировался как в первой, так и во второй группах и не отличался в зависимости от плацентарной латерализации.

Таким образом, полученные данные, касающиеся течения беременности и родов у женщин с метаболическими нарушениями, демонстрируют разнообразие

патогенетических механизмов нарушений гомеостаза в ФСМПП, а также врачебной тактики в выборе метода и срока родоразрешения, а также профилактике акушерских осложнений, что предопределяет необходимость проведения дальнейших исследований.

Таблица 60 - Осложнения послеродового периода у обследованных женщин в зависимости от характера плацентарной латерализации (n=860)

Осложнения	I группа (n=468) Метаболические нарушения						II группа (n=392) Нормальный метаболизм					
	П (n=178)		А (n=129)		Л (n=161)		П (n=146)		А (n=116)		Л (n=130)	
	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс
Субинволюция матки (N85.3)	14,0	25	14,7 *	19	18,0 *	29	6,2	9	6,9	8	7,7	10
Гематометра (N85.7)	10,1	18	11,6 *	15	13,0 *	21	3,4	5	3,4	4	4,6	6
Мастит (O91.2)	2,8	5	2,3	3	2,5	4	2,1	3	2,6	3	2,3	3

Примечания

1 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий между группами

2 П – правостороннее расположение плаценты

3 А – амбилатеральное расположение плаценты

4 Л – левостороннее расположение плаценты

6.3 Состояние новорожденных в зависимости от характера метаболизма в материнском организме и плацентарной латерализации

Определенный интерес представляют результаты, описывающие состояние новорожденных в зависимости от характера метаболизма в материнском организме и латерализации функциональной системы «мать-плацента-плод». С этой целью проведен сравнительный анализ состояния новорожденных по шкале

Апгар во всех изучаемых группах. Этот метод прост в использовании, включает в себя суммарный анализ пяти показателей (мышечный тонус, рефлекторная возбудимость, частота сердечных сокращений, окраска кожного покрова, дыхание) и показан для первичной оценки состояния новорожденного для определения показаний к реанимационным мероприятиям.

При анализе состояния новорожденных по шкале Апгар в зависимости от характера плацентарной латерализации было установлено, что наиболее благоприятные исходы родов регистрировались у женщин с правосторонним расположением плаценты в обеих группах. При оценке состояния новорожденного на первой минуте у женщин с нарушением метаболизма регистрировались статистически более низкие значения по шкале Апгар. При оценке состояния на пятой минуте были отмечены статистически значимые межгрупповые отличия только при амби- (в 1,1 раза, $p=0,0400$) и леворасположенной плаценте (в 1,1 раза, $p=0,0338$) (Таблица 61).

Таблица 61 - Состояние новорожденных по шкале Апгар у обследованных женщин в зависимости от характера плацентарной латерализации, $M \pm m$ (n=860)

Оценка бальная	I группа (n=468) Метаболические нарушения			II группа (n=392) Нормальный метаболизм		
	П (n=178)	А (n=129)	Л (n=161)	П (n=146)	А (n=116)	Л (n=130)
Апгар 1	7,3 $\pm$ 0,17**	7,2 $\pm$ 0,16**	7,0 $\pm$ 0,15**	8,1 $\pm$ 0,18	7,7 $\pm$ 0,16	7,5 $\pm$ 0,17
Апгар 5	8,1 $\pm$ 0,18	7,7 $\pm$ 0,16**	7,8 $\pm$ 0,17**	8,5 $\pm$ 0,23	8,3 $\pm$ 0,22	8,2 $\pm$ 0,19

Примечания

1 П – правостороннее расположение плаценты

2 А – амбилатеральное расположение плаценты

3 Л – левостороннее расположение плаценты

4 **– статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий между группами

При оценке статуса новорожденных было отмечено, что недоношенные дети чаще регистрировались в группе женщин с нарушениями метаболизма, в то время как в группе беременных с нормальным метаболизмом такие случаи были единичны. Подобная тенденция отмечалась и в количестве крупных плодов.

Наибольшее количество крупных плодов в первой группе регистрировалось у женщин с левосторонним расположением плаценты (Таблица 62).

Таблица 62 - Масса тела новорожденных у обследованных женщин в зависимости от характера плацентарной латерализации (n=860)

Масса, г	I группа (n=468) Метаболические нарушения						II группа (n=392) Нормальный метаболизм					
	П (n=178)		А (n=129)		Л (n=161)		П (n=146)		А (n=116)		Л (n=130)	
	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс
<2500	2,2	4	3,1	4	3,7*	6	0,7	1	0,9	1	1,5	2
2500-4000	90,4	167	91,4	118	88,8	143	98,6	144	97,4	113	97	126
>4000	3,9*	7	5,4*	7	7,4*	12	0,7	1	1,7	2	1,5	2

Примечания

1 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий

2 П – правостороннее расположение плаценты

3 А – амбилатеральное расположение плаценты

4 Л – левостороннее расположение плаценты

Оценка средних значений массы тела новорожденного установила статистически значимо более высокие показатели в первой группе по сравнению со второй. У женщин с нарушенным метаболизмом в амби- и левоплацентарной подгруппах весовой показатель был статистически значимо выше в 1,1 раза ($p_1=0,0438$ и $p_2=0,0315$, соответственно) по сравнению с соответствующей плацентацией во второй группе.

В первой группе отмечались следующие внутригрупповые различия. Вес новорожденного при левостороннем расположении плаценты был статистически значимо выше, чем при правосторонней и амбилатерализации ($p_1=0,0246$, $p_2=0,0345$). Во второй группе достоверные отличия массы тела новорожденного регистрировались между полярными право- и леворасположенными плацентами ($p=0,0218$). При оценке длины тела новорожденных достоверных меж- и внутригрупповых отличий обнаружено не было ($p > 0,05$) (Таблица 63).

При оценке состояния новорожденных анализировался их диагноз при выписке из роддома. Во всех исследуемых группах большая часть детей были

здоровы. В первой группе максимальное количество здоровых новорожденных регистрировалось в группе матерей с право- и амбилатеральным расположением плаценты 67,2% и 63,4% соответственно (Рисунок 34).

Таблица 63 - Средние показатели массы и длины тела новорожденного у обследованных женщин в зависимости от характера плацентарной латерализации, $M \pm m$ (n=860)

Показатель	I группа (n=468) Метаболические нарушения			II группа (n=392) Нормальный метаболизм		
	П (n=178)	А (n=129)	Л (n=161)	П (n=146)	А (n=116)	Л (n=130)
Масса тела, г	3585,2 $\pm 53,1^{\bullet}$	3720,7 $\pm 45,5^{\blacktriangle}$	3825,1 $\pm 42,3$	3350,2 $\pm 47,2^*$	3375,8 $\pm 52,8^*$	3460,3 $\pm 51,4^{*/\bullet}$
Длина тела, см	52,5 $\pm 1,2$	52,2 $\pm 1,1$	53,0 $\pm 1,1$	51,3 $\pm 1,2$	51,6 $\pm 1,2$	52,0 $\pm 1,1$

Примечания

1 П – правостороннее расположение плаценты

2 А – амбилатеральное расположение плаценты

3 Л – левостороннее расположение плаценты

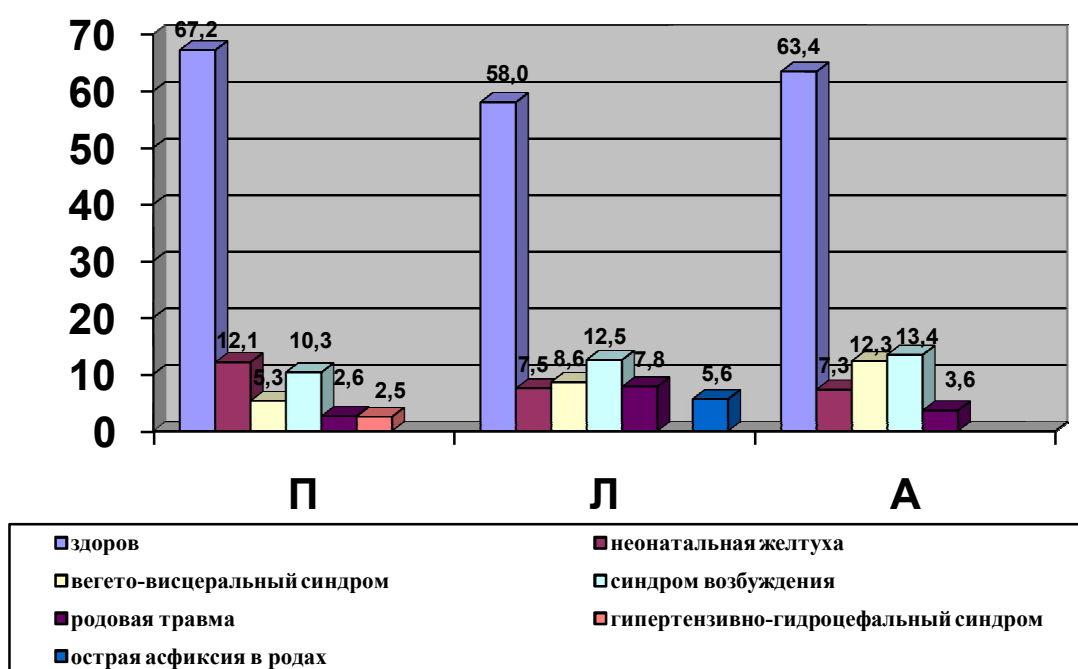
4 $\bullet$ – статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий внутри группы между П и Л

5 $\blacktriangle$ – статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий внутри группы между П и А

6 $\blacksquare$ – статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий внутри группы между Л и А

7 * – статистическая значимость ($p < 0,05$) отличий между группами

В зависимости от плацентарной латерализации различались ведущие состояния новорожденных. В группе с правым расположением плаценты основными диагнозами при выписке были: неонатальная желтуха (12,1%), синдром возбуждения (10,3%) и вегето-висцеральный синдром (5,3%). У матерей с амбилатеральной плацентацией среди состояний новорожденных ведущими были: синдром возбуждения (13,4%), вегето-висцеральный синдром (12,3%) и неонатальная желтуха (7,3%). У детей от женщин с левосторонним расположением плаценты регистрировались следующие состояния: синдром возбуждения (12,5%), вегето-висцеральный синдром (8,6%), родовая травма (7,8%). Следует подчеркнуть, что острая асфиксия в родах отмечалась только в этой группе (5,6%).



Примечания

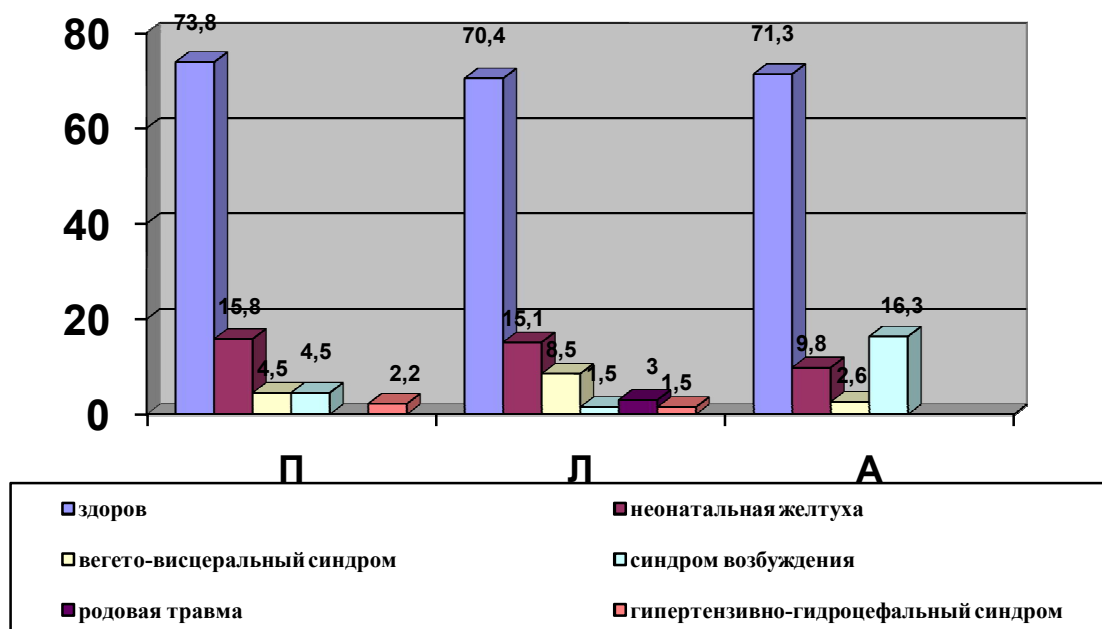
- 1 П – правостороннее расположение плаценты
- 2 А – амбилатеральное расположение плаценты
- 3 Л – левостороннее расположение плаценты

Рисунок 34 – Состояние новорожденных у женщин с нарушениями метаболизма в зависимости от плацентарной латерализации, %

Во второй группе максимальное количество здоровых новорожденных регистрировалось у матерей с право- и амбилатеральным расположением плаценты 73,8% и 71,3% соответственно (Рисунок 35). В зависимости от плацентарной латерализации различались ведущие состояния новорожденных. В группе с правым расположением плаценты основными диагнозами при выписке были: неонатальная желтуха (15,8%), синдром возбуждения (4,5%) и вегето-висцеральный синдром (4,5%).

У матерей с амбилатеральной плацентацией среди состояний новорожденных ведущими были: синдром возбуждения (16,3%), неонатальная желтуха (9,8%), вегето-висцеральный синдром (2,6%). У детей от женщин с

левосторонним расположением плаценты регистрировались следующие состояния: неонатальная желтуха (15,1%), вегето-висцеральный синдром (8,5%), родовая травма (3,0%). Следует подчеркнуть, что родовая травма у женщин с нормальным метаболизмом отмечалась только в этой подгруппе (Рисунок 35).



Примечания

- 1 П – правостороннее расположение плаценты
- 2 А – амбилатеральное расположение плаценты
- 3 Л – левостороннее расположение плаценты

Рисунок 35 – Состояние новорожденных у женщин с нормальным метаболизмом в зависимости от плацентарной латерализации, %

Приведенный фрагмент исследования свидетельствует о существующих различиях в течение беременности, осложнений в родах и послеродовом периоде в зависимости от характера метаболизма и плацентарной латерализации. Беременность у женщин с нарушением метаболизма протекала менее благоприятно на всех этапах, по сравнению с женщинами с нормальным метаболизмом. При этом наиболее высокие показатели веса новорожденных отмечались в группе женщин с левосторонним расположением плаценты.

Максимальные средние значения по шкале Апгар на первой и пятой минутах были у беременных с нормальным метаболизмом при правостороннем расположении плаценты. Это позволяет сделать вывод, что при левостороннем расположении плаценты чаще происходят нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов, что неблагоприятно сказывается на течение беременности и состоянии новорожденных.

Оценка функционального состояния новорожденных в 8-9 баллов по шкале Апгар преимущественно регистрировалась в случаях нормального метаболизма материнского организма: у 95,2% новорожденных в случае праворасположенной плаценты, у 91,5% - при амбисторонней плацентации и у 87,1% - при леворасположенной, а у матерей с метаболическими нарушениями – у 88,3% новорожденных при правостороннем расположении плаценты, 81,2% - при левостороннем и 89% новорожденных - при амбилатеральном. Во второй группе был зарегистрирован один случай смерти от пневмонии в подгруппе с левосторонним расположением плаценты. При этом же варианте стереофункциональной организации ФСМПП отмечался наибольший процент беременных с дистрессом плода (21,6%), по сравнению с правосторонним (9,0%) и амбилатеральным (12,3%) расположением плаценты. Таким образом, как и в предыдущих разделах, прослеживается определенная дезадаптивная роль левоориентированной оси гестационной асимметрии у «правшей» на этапе «самоликвидации» ФСМПП.

Из приведенного фрагмента исследования видно, что метаболические нарушения отрицательно отражаются не только на течение беременности и родах, которые стали решающим фактором роста частоты оперативных вмешательств, но и на состоянии новорожденных детей. Поэтому беременных с нарушением метаболизма с высокой долей обоснованности можно отнести к группе высокого перинатального риска, что требует тщательного обследования и коррекции дисфункциональных отклонений на доклиническом этапе.

6.4 Комплексная немедикаментозная профилактика акушерских осложнений в группе риска по развитию метаболических нарушений

Согласно полученным в ходе работы данным было установлено, что женщины с правым поведенческим профилем асимметрий и левосторонним расположением плаценты имеют наибольший риск формирования метаболических нарушений во время беременности, которые являются фоном для развития гестационных осложнений. Согласно данным литературы (Серов В.Н. и соавт, 2015) наиболее эффективными стратегиями в профилактике гестационного «метаболического синдрома» являются коррекция питания и оптимизация двигательной активности.

Для реализации поставленной цели при помощи метода рандомизации «Монета» были дополнительно сформированы две группы из женщин с правым поведенческим профилем асимметрий и левосторонним расположением плаценты: 1-я группа – 68 беременных женщин в сроки 8-12 недель, у которых использовалась комплексная немедикаментозная профилактика и 2-я группа – 62 беременные в аналогичные сроки без ее применения. Длительность профилактического курса составила 2 месяца. Для оценки эффективности ретроспективно оценивался характер акушерских осложнений в течение беременности и в послеродовом периоде в обеих группах исследования.

Комплексная немедикаментозная профилактика:

1. Гипокалорийная диета и формирование правильного пищевого поведения.

Вначале рассчитывалась суточная потребность в калориях по методике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1987):

Для женщин 18-30 лет:

$$(0,0621 \times \text{масса (кг)} + 2,036) \times 240 \times \text{КФА},$$

где КФА – коэффициент физической активности (1,1 – низкая активность, 1,3 – средняя активность, 1,5 – высокая активность).

Затем рекомендовалось сокращение реальной калорийности рациона на 500 ккал в месяц (т.е. из числа, полученного из формулы, вычесть 500 ккал) при соблюдении определенных органолептических требований.

Органолептические требования к пище: на долю жиров должно приходиться не более 30% от общего числа калорий в суточном рационе, жиров животных до 10% и растительных - до 20%.

Беременным, которые не хотят считать калории, предлагался более легкий способ снизить потребление жиров: производится замена продуктов с высоким содержанием жиров и калорий на обезжиренные и низкокалорийные. При этом доля углеводов в суточном рационе должна составлять 50%.

Коммуникация «врач-пациент» в коррекции метаболических нарушений: обучение больных, ведение дневника питания (изменение пищевого поведения, дисциплинирует, упорядочение пищевого рациона, оценка пищевых привычек и количества реально съедаемой пищи, коррекция диеты).

2. Аэробные физические нагрузки.

Расширение аэробной физической активности необходимо для увеличения расхода энергии. Физическая активность может заключаться в прогулках или занятиях спортом, например, плаванием. Физические нагрузки и упражнения должны приносить удовольствие беременной и хорошо переноситься; эффективный и наиболее простой способ повысить физическую активность – ходьба (важен не темп ходьбы, а пройденное расстояние); длительность физической нагрузки (вначале 10 минут в день, с постепенным увеличением ее продолжительности до 30-40 мин 4-5 раз в неделю), важен принцип регулярности.

В результате проведенных исследований было установлено, что суммарная прибавка массы тела у беременных получающих комплексное немедикаментозное профилактическое лечение была статистически значимо ниже на 44% ($p=0,0332$) чем у женщин без комплексной немедикаментозной терапии. Общая прибавка

веса за беременность составила: в группе с использованием профилактического курса в среднем $6,04 \pm 0,32$ кг, в группе без коррекции – $13,61 \pm 0,28$ кг.

При оценке гестационной заболеваемости выявлено статистически значимое снижение акушерских осложнений в группе беременных с профилактическим курсом реже регистрировались явления угрожающего аборта на 40,8% ($p=0,0212$), умеренная преэклампсия на 84,2% ($p=0,0411$), плацентарная недостаточность на 59,7% ($p=0,0438$), задержка роста плода на 68,7% ($p=0,0288$) и многоводие на 60,4% ($p=0,0201$) чем в группе беременных, которым не проводилась немедикаментозная комбинированная терапия. При этом такое грозное заболевание беременности как тяжелая преэклампсия у беременных применяющих комплексное профилактическое немедикаментозное лечение (КПНЛ) не было зарегистрировано ($p=0,0228$) (Таблица 64).

Таблица 64 – Характер течения беременности у обследованных беременных с и без комплексной немедикаментозной профилактической терапией, $m \pm M$ ($n=131$)

Осложнения беременности	Беременные с КПНЛ ($n=68$)		Беременные без КПНЛ ($n=63$)	
	%	абс	%	абс
Угрожающий аборт (O20.0)	10,3*	7	17,4	11
Преэклампсия умеренно выраженная (O14.0)	1,5*	1	9,5	6
Преэклампсия тяжелая (O14.1)	0*	0	1,6	1
Плацентарная недостаточность (O43)	14,7*	10	36,5	23
Задержка роста плода (P05).	1,5*	1	4,8	3
Многоводие (O40)	4,4*	3	11,1	7

Примечания

1 КПНЛ – комплексное профилактическое немедикаментозное лечение

2 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами

В ходе анализа особенностей родового акта установлено, что в обеих группах преобладающими осложнениями родов явились преждевременный разрыв плодных оболочек (12,9%) и разрывы родовых путей (18,3%).

Однако в группе беременных, у которых не проводилось комплексное профилактическое немедикаментозное лечение, родовой акт имел осложнения в большем проценте случаев. Статистически достоверно в большем проценте случаев были зарегистрированы: преждевременный разрыв плодных оболочек на 35,2% ($p=0,0401$), дискоординация родовой деятельности на 37,9% ($p=0,0285$) и преждевременные роды на 44,3% ($p=0,0312$) в сравнении с группой женщин получающих профилактический курс. При этом случаи гипотонического кровотечения в группе получающей профилактический курс зарегистрированы не были ($p=0,0266$) (Таблица 65).

Таблица 65 - Характер течения родов у обследованных беременных с и без комплексным немедикаментозным лечением, $m \pm M$ ($n=131$)

Осложнения в родах	Беременные с КПНЛ ($n=68$)		Беременные без КПНЛ ($n=63$)	
	%	абс	%	абс
Преждевременный разрыв плодных оболочек (O42)	10,3*	7	15,9	10
Дистресс плода в родах (O68.0)	4,4	3	12,7	8
Разрывы родовых путей (O70.0, O71.3)	16,2	11	20,6	13
Дискоординация родовой деятельности (O62)	5,9*	4	9,5	6
Переношенная беременность (O48)	2,9	2	6,3	4
Преждевременные роды (O60)	4,4*	3	7,9	5
Кровотечение в родах (O67)	0*	0	3,2	2

Примечания

1 КПНЛ – комплексное профилактическое немедикаментозное лечение

2 * - статистическая значимость ($p<0,05$) различий между группами

Роды через естественные родовые пути преобладали во второй группе по сравнению с первой. Максимальное количество операций кесарево сечения было выполнено у женщин без комплексного профилактического лечения. В первой группе по сравнению с группой контроля было выполнено в 1,7 раза меньше оперативных вмешательств (Таблица 66).

Таблица 66 - Способы родоразрешения у обследованных беременных с использованием диеты и физических нагрузок, $m \pm M$ (n=131)

Способ родоразрешения	Беременные с КПНЛ I группа (n=68)		Беременные без КПНЛ II группа (n=63)	
	%	abc	%	abc
Через естественные родовые пути	79,4	54	65,1	41
Кесарево сечение	20,6	14	34,9	22

Примечания

1 КПНЛ – комплексное профилактическое немедикаментозное лечение

2 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами

Основными показаниями к проведению кесарева сечения в группе женщин без профилактического комплексного лечения были: макросомия плода (42,7%), аномалия родовой деятельности (19,6%), дистресс плода (11,2%). У женщин первой группы основными показаниями к оперативному родоразрешению стало: клинически узкий таз (32,5%), поперечное и тазовое положение плода (12,7%), дистресс плода (9,9%).

Осложнения послеродового периода в наибольшем проценте случаев также были зарегистрированы у беременных первой группы.

Статистически значимо преобладало количество субинволюции матки (на 41,7%, $p=0,0357$) и гематометры (на 69,5%, $p=0,0280$) в послеродовом периоде.

Мастит регистрировался в обеих группах и не имел статистически значимых различий (Таблица 67).

Проведенный фрагмент исследования эффективности использования диеты и дозированных аэробных физических нагрузок позволили установить, что у беременных с риском развития метаболических нарушений (правоориентированный поведенческий профиль асимметрий и левостороннее расположение плаценты) применение комплексной профилактики позволило снизить риск развития акушерских осложнений в течение беременности в 2,1 раза, в родах в 1,8 раза и послеродовом периоде в 1,4 раза.

Таблица 67 - Осложнения послеродового периода у обследованных беременных с и без комплексного немедикаментозного лечения, $m \pm M$ (n=131)

Послеродовые осложнения	Беременные с КПНЛ I группа (n=68)		Беременные без КПНЛ II группа (n=63)	
	%	абс	%	абс
Субинволюция матки (N85.3)	7,4*	5	12,7	8
Гематометра (N85.7)	2,9*	2	9,5	6
Мастит (O91.2)	4,4	3	6,3	4

Примечания

1 КПНЛ – комплексное профилактическое немедикаментозное лечение

2 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между группами

Такое снижение, по-видимому, связано с предотвращением реализации метаболических нарушений и, соответственно, запуску механизмов приводящих к эндотелиопатии и нейроэндокринной разбалансированности. Таким образом, предлагаемая тактика ведения беременных с правым поведенческим профилем асимметрий и левосторонним расположением плаценты может быть предложена для клинического использования.

Глава VII. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современная биология и медицина вступили в период преодоления разрыва между изучением структуры и функции. Решению этой насущной проблемы, в значительной степени, посвящены настоящие исследования, которые базировались на законе сохранения структурной организации. Этот закон отражает связи жизненных констант с вещественно-энергетическими и устойчиво-информационным обеспечением функционирования и развития живого. К числу таких констант уместно отнести доминантно-асимметричный и хронофизиологический принципы организации физиологических функций в организме человека, в частности в женском, который является носителем репродуктивного здоровья.

В течение последних двадцати лет акушерская наука переживает переломный момент. Достижения современной физиологии все чаще стали использоваться акушерами, чтобы заново оценить научные данные о взаимосвязях материнского и плодового организмов. Создание новой научной дисциплины – перинатологии, явилось результатом этой междисциплинарной интеграции. В рамках этого направления была разработана концепция о функциональной системе «мать-плацента-плод» (Гармашова Н.Л., Константинова Н.И., 1967-1978; Боташева Т.Л., 1999, 2015, 2016).

Существует целый ряд научных исследований, дающий описание интегративных механизмов функциональной системы «мать-плацента-плод». Однако, по-прежнему, крайне малочисленны упоминания о парном принципе организации и функционировании женского организма и маточно-плацентарного комплекса, а также его влияния на течение беременности и исходы родов. Организация и функционирование женской репродуктивной системы, как уже упоминалось выше, напрямую связаны с доминантными (Аршавский, И.А., 1957) и, в тоже время, асимметрично организованными процессами (Порошенко А.Б.,

1984-1992; Боташева Т.Л., 1989-2016; Орлов В.И., 1989-2010; Черноситов А.В., 1989-2015). Как уже указывалось, до момента наступления беременности, возникают доминантные многократно повторяющиеся и пространственно сонаправленные фолликуло-овуляторные системы, которые закрепляют рефлекторную связь между подкорково-корковыми проекциями в контрлатеральном полушарии и функционально-преобладающим яичником. Преемственность в системной организации процессов овуляции и гестации в условиях преимущественно правосторонних овуляций определяет также преимущественно правоориентированный тип ФСМПП (Боташева Т.Л., 1992-2016).

Вместе с тем, ряд исследований ярко демонстрируют эволюционную детерминированность правоориентированного типа ФСМПП в предыдущем десятилетии и изменение биоэнантиоморфности в последние годы. Так «в 1928 г. Чемберлен сообщил о наличии во взрослом населении леворуких 3,3% среди женщин и 4,7% среди мужчин; в 1940 г. Райф – о леворуких 5,7% среди женщин и 8,8% мужчин, в 1973 г. Аннет - о леворуких 8,8% среди женщин и 10,4% мужчин, и, наконец, относительно недавно, в 1979 - 1980 гг. Шпиглер и Ени-Комшиан обнаружили уже 12,4% леворуких женщин и 13,9% мужчин» (Чуприков А.П., 1994). Таким образом, за пятьдесят лет титр левшества увеличился более чем в три раза. Согласно собственным наблюдениям, также отмечается постепенное доминирование «левостороннего» вектора сил в работе функциональной системы «мать-плацента-плод». Эти изменения выражались в смене доминирующей в 1995 г. правосторонней локализации плаценты на амбилатеральную и левостороннюю в 2015 г. Аналогичная закономерность прослеживалась и в характере латерального поведенческого профиля асимметрий: нами выявлен значительный прирост числа женщин со смешанным и амбидекстральным профилем. Этот факт является одной из вероятных причин увеличения случаев акушерской и перинатальной патологий за последние десятилетия. На уровне межполушарных взаимоотношений прослеживаются аналогичные закономерности: увеличилось количество пациентов с локализацией очага пароксизмальной активности в

правых отделах мозга (35-60% среди детей, по данным различных авторов) (Фокин В.Ф., 1976; Бердичевская Е.М., Пономарева Т.В., 2011; Черенкова Л.В., Бердичевская Е.М. и соавт., 2014).

Инверсия морфо-функциональной асимметрии, влекущая за собой изменения в структуре хронотипов (увеличение числа «аритмиков» и «сов» в популяции, подтвержденное при изучении характера хронотипа у обследованных беременных), имеет адаптивную направленность и обуславливает нарушения социально принятых форм поведения человека в обществе (Порошенко А.Б., 1985; Чуприков А.П., 1994; Черноситов А.В., 2000). Из вышеизложенного можно сделать заключение, что любая биологическая трансформация опосредует социальные изменения, определяя все вытекающие отсюда последствия. Немаловажным является и тот факт, что параллельно с изменением вектора асимметрий регистрируется и существенное увеличение в популяции числа тучных людей. Именно этот параллелизм послужил основой для формулирования первичной гипотезы исследования о существовании структурно-функциональной связи между хронотипом женского организма, характером ФМА и гестационных асимметрий, влияющих на обменные процессы во время беременности.

При этом структурно обусловленное парциальное доминирование правоориентированных процессов в женском организме входит в конфликт с измененным (за счет афферентных сигналов из маточно-плацентарного комплекса) управляющим сигналом головного мозга, в связи с чем потенцируются дисфункциональные состояния на периферии. Ярким примером такого «центро-периферического конфликта» являются метаболические нарушения в виде «метаболического синдрома», который формируется преимущественно в условиях правого (доминирующего в популяции) латерального поведенческого профиля асимметрий и левосторонней плацентарной латерализации, в случае поступления потока афферентных импульсов из маточно-плацентарного комплекса, локализованного в левых отделах матки, в недоминантное обмен-ассоциированное правое полушарие головного мозга.

Подтверждением именно такой модели «функционального поведения» системы «мать-плацента-плод» являются результаты собственных исследований, посвященным особенностям белкового, жирового, углеводного и электролитного видов обмена у женщин при гестации с учетом латерального поведенческого профиля асимметрий, которые явились тестовым аналогом функциональной межполушарной асимметрии. Установлено, что наиболее выраженные изменения показателей преимущественно жирового, углеводного и минерального видов обмена отмечались у женщин с правым поведенческим профилем асимметрий. Также было выявлено, что по мере увеличения срока гестации имело место снижение экскреции мочевой кислоты и мочевины у всех беременных, что косвенно может говорить о положительном азотистом балансе. Такая динамика свидетельствует, о том что процессы синтеза превалируют над реакциями распада: часть аминокислот, поступивших в организм с пищей, включается в состав белков и клеточных структур, в результате чего общая масса белков в организме увеличивается. Регистрируемые особенности метаболизма азота являются физиологичными для беременности с учетом внутриутробного развития и роста массы плода.

Значения липопротеинов низкой плотности также статистически значимо отличались в группах женщин с правым латеральным поведенческим профилем. Определено их превалирование в 1 триместре над группами «левый ЛППА» в 1,1 раза ($p=0,0271$) и «амби-ЛППА» в 1,2 раза ($p=0,0375$) и в 3 триместре относительно группы «амби-ЛППА» в 1,2 раза ($p=0,0228$). В ходе работы, анализируя липидный спектр в динамике беременности, выявили снижение уровня липопротеинов высокой плотности и увеличение холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности от I к III триместру. В III триместре начинала развиваться физиологическая гиперхолестеринемия. Такое повышение уровня холестерина по мере увеличения срока гестации необходимо для поддержания энергоемких процессов плодового организма, так как липиды являются пластическим материалом для синтеза структурных элементов клеток,

определяют зрелость легочной ткани, являются предшественниками стероидных гормонов, влияют на массу тела новорожденного.

Со стороны углеводного обмена, согласно полученным данным, в динамике процесса гестации отмечалось увеличение уровня глюкозы во всех плацентарных подгруппах. Во втором и третьем триместрах беременности статистически значимо более высокие ее значения (по сравнению с группой «амби-ЛППА» ($p=0,0362$) и «левый ЛППА» ($p=0,0415$), соответственно), как и уровня иммунореактивного инсулина (относительно группы «левый ЛППА» ($p=0,0231$) и «амби-ЛППА» ($p=0,0265$), соответственно) вновь отмечались в группе «правый латеральный поведенческий профиль асимметрий».

Для определения инсулинорезистентности использовалась малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – модель оценки гомеостаза) с определением индекса HOMA-IR, разработанного D. Matthews (1985). В первом триместре беременности индекс HOMA-IR статистически значимо не отличался во всех латеральных подгруппах. Во втором и третьем триместрах беременности самые высокие показатели индекса были зарегистрированы у женщин с правым ЛППА. Значения индекса в этой группе оказались статистически значимо выше, чем у женщин с левым и амбидекстральным профилем асимметрий.

Водно-электролитный обмен является еще одним из важных видов обмена в женском организме. При недостатке поступления какого-либо из этих химических элементов возникают заболевания, сопровождающиеся тяжелыми нарушениями обмена веществ. Особенности минерального обмена у беременных женщин явилась задержка в организме солей натрия, калия и хлоридов. Поскольку электролиты являются осмотически активными веществами, поэтому в связи с падением уровня осмолярности, в результате увеличения объема циркулирующей крови, может наблюдаться тенденция к снижению их минутной экскреции. Аналогичная тенденция была установлена и при оценке параметров водно-электролитного обмена: обнаружено статистически значимо более высокие уровни натрия ($p_1=0,0238$ и $p_2=0,0320$, соответственно) у женщин с правым ЛППА, чем в группах «левый» и «амби-» ЛППА.

Изучение особенностей различных видов обмена у беременных с учетом фактора стереоизомерии женского организма позволил констатировать один из принципиальных вопросов настоящего исследования – о целесообразности, а, следовательно, и адаптивных преимуществах совпадения плацентарной латерализации и значимых факторов латерального поведенческого профиля асимметрий. Так, в случаях их однонаправленных взаимоотношений повышалась вероятность нормального метаболизма, тогда как в случае их контрнаправленности (преимущественно у правшей с левосторонним расположением плаценты) вероятность метаболических отклонений возрастала. Правомочность этого вывода также была подтверждена в процессе многофакторного анализа «Дерева решений». В иерархии показателей нормализованной важности ведущую позицию заняли факторы «правый профиль асимметрий» и «плацентарная латерализация», что послужило поводом для проведения дальнейших исследований именно у женщин с правым ЛППА.

Исследование особенностей телосложения является неотъемлемой частью обязательных исследований, которые необходимо проводить при изучении характера конституции, с традиционным выделением трех морфологических систем (скелетной, мышечной и жировой), которые в основном определяют телосложение и построение тотальной типологии телосложения (Дерябин В.Е., 1994, 2006).

В рамках проводимых исследований представляло большой интерес изучение интегративной взаимосвязи антропометрических параметров с параметрами латеральной конституции. Для этого у женщин с различными характеристиками латерального поведенческого профиля асимметрий проводилось исследование различных размеров (длин) стопы, ладони, голени, бедра, предплечья, плеча и нескольких окружностей (запястья, таза, грудной клетки), а также роста и веса до и во время беременности. Все полученные результаты подвергались обработке с использованием корреляционного и многофакторного анализов «Дерева решений».

Корреляционный анализ показал, что статистически значимые средней силы и сильные связи между морфометрическими показателями женского организма, в случае правого профиля асимметрий, имелись как в норме, так и при метаболических нарушениях, тогда как в случае усиления влияния вектора левых сил (амбидекстральный и левый латеральные профили) значимые корреляции выявлялись только в случае нормального метаболизма. При этом обращает на себя внимание тот факт, что у правшей наибольшая сила связей отмечалась между показателями метаболизма и окружностями таза, грудной клетки, правого и левого запястий как в норме, так и при метаболических нарушениях. В случае амбидекстрального профиля, помимо обнаружения сильных связей параметров метаболизма с окружностями груди и таза, были выявлены отрицательные сильные связи с длинами голени, плеча и кисти. У левшей были выявлены средней силы и сильные корреляции практически со всеми исследованными показателями длины трубчатых костей и окружностями груди и таза, хотя по данным корреляционной адаптометрии число этих связей (вес корреляционного графа) по сравнению с правшами оказался значительно меньше. Ведущим показателем, имевшим статистически значимые связи со всеми антропометрическими показателями во всех латеральных подгруппах, в случае как нормального, так и нарушенного метаболизма был рост женщин.

Для выяснения иерархии значимости изучаемых показателей морфометрии был проведен многофакторный анализ «Деревья решений», согласно результатам которого было установлено, что на вероятность попадания в группу «нарушения метаболизма» у женщин с правым профилем асимметрий влияли размеры таза, рост и размеры груди; у амбидекстров это были - длина плеча и рост; у левшей отмечалось усиление влияния длины бедра и размеров таза. Были также выявлены и количественные показатели, обуславливающие статистическое попадание в группы «нормальный метаболизм» и «метаболические нарушения».

Дальнейший анализ полученных результатов проводился с учетом формирования двух групп: «нормальный метаболизм» и «метаболические

нарушения», в рамках изучения трех подсистем: «мать», «маточно-плацентарный комплекс» и «плод».

При изучении особенностей подсистемы «мать» на первом этапе наиболее целесообразным явилось выявление нейрофизиологических особенностей этой подсистемы. Согласно данным литературы доминирующая констелляция нервных центров на лимбико-диэнцефальном уровне (Савченко, Лобынцев, 1980) или доминанта беременности (Аршавский, 1957, 1982), - высший интегративный центр функциональной системы «мать-плацента-плод», на протяжении всего процесса гестации определяет все поведенческие и висцеральные реакции. При этом её расцвет связывают с переходом к плодовому этапу онтогенеза. Давно известно, что проекции в лобных, височных и центральных областях коры имеют все лимбико-диэнцефальные структуры. Проанализировав данные литературы, можно высказать предположение, что функции структур неокортекса заключаются не только в отражении процессов, протекающих на периферии (в частности, уровень подкорковых образований), но и в системном управлении процессом гестации. Результаты как экспериментальных, так и клинических исследований свидетельствуют о том, что в регуляции функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод» участвуют высшие отделы центральной нервной системы (Савченко Ю.И., Лобынцев К.С., 1980; Порошенко А.Б., 1985; Боташева Т.Л., 1999; Черноситов А.В., 2000).

Принимая во внимание вышеизложенное, в ходе проведения электроэнцефалографического исследования получены результаты регистрации специфичных электрографических паттернов, сопровождающих в репродуктивном периоде у женщин формирование различных функциональных систем, что является непосредственным экспериментальным убедительным доказательством того, что структуры новой коры принимают участие в процессах моделирования функций репродуктивной системы.

Значительное усиление мощности быстрых частот при записи электрограмм с передних областей коры на протяжении всей беременности является прямым указанием на повышение когерентности ЭЭГ-частот при одновременном

появлении в них повышенного уровня активации. С позиции физиологии, этот факт возможно интерпретировать как доказательство образования устойчивого доминантного очага в исследуемых областях. Очевидно, формирование такого очага определяется, прежде всего, активностью структур гипоталамуса, опосредующейся афферентным потоком из маточно-плацентарно-плодового комплекса. На ипсилатеральные подкорковые центры, в свою очередь, оказывает влияние латерализованная стационарная корковая активация. При этом формируется замкнутый контур в структурах мозга, которые вовлечены в регуляцию беременности.

В настоящих исследованиях было установлено, что отсутствие повышения мощности быстрых частот (прямой маркер формирования доминанты беременности) является проявлением метаболических нарушений и последующего угрожающего течения беременности. Так, в ЭЭГ беременных с метаболическими нарушениями в случае левостороннего расположения плаценты асимметрия, регистрируемая в передних областях, характеризовалась распределением α -частот имеющих более высокую мощность справа. Начиная со второй половины гестации у этой группы женщин в электроэнцефалограмме, снятой на передних областях контралатерального полушария, регистрировалось снижение как активации, так и торможения. При этом формирование полноценной гестационной доминанты не происходило. Делая заключение из полученных в ходе исследований результатов и анализа данных литературы можно утверждать, что физиологическая доминанта, как саморегулирующаяся система, формируется за счет гормональных и нервных влияний, непосредственно участвуя в регуляции гравидарных процессов.

Формирование первичного доминантного очага, который представляет собой динамическое объединение нервных центров, обладая всеми его характеристиками, согласно модели церебральной организации доминанты беременности (Аршавский И.А., 1967; Порошенко А.Б., 1992-1994; Черноситов А.В., 1996-2016; Боташева Т.Л., 1999-2016; Васильева В.В., 2007, 2015), происходит в центральных и передних (височных и лобных) зонах полушария,

расположенных контралатерально плаценте. В субдоминантном полушарии образуется вторичный очаг, обозначаемый по терминологии В.Л. Бианки (1985) как «эскизный», на который оказывает тормозное влияние доминантный, расположенный в другой гемисфере. Появление запредельного торможения в доминирующем полушарии, инициирующего последующую активацию недоминирующей гемисферы по механизму положительной индукции, может составлять, в частности, основу динамики межполушарной асимметрии. Эти процессы могут иметь значимость для развития акушерской патологии.

Проведенные исследования установили значимые различия характера латерализации электроэнцефалографической активации у женщин в период беременности, зависящие от двух факторов: стороны плацентации и характера метаболических процессов. Так при физиологической спонтанно наступившей беременности регистрировалось преобладание активации в передних областях гемисферы контралатеральной стороне плацентации. Метаболические нарушения, определяемые как «метаболический синдром», для которого присуща большая частота развития осложнений беременности, характеризовались изменением межполушарной асимметрии по отношению к латеральности плацентации. Возможно, умеренная афферентация со стороны доминантного яичника или с плацентарной (хориальной) половины матки имеет место при созревании доминантного фолликула, равно как и при неосложненном течении беременности. Предположительно, что вследствие расстройств трансплацентарного обмена, сопровождающихся развитием гипоксии плода при метаболических нарушениях, происходят изменения показателей афферентной импульсации со стороны комплекса «мать-плацента-плод». Такие нарушения могут повлечь за собой запредельное торможение доминанты беременности и одновременно активировать эскизный очаг в контралатеральной гемисфере. Именно этими данными объясняется инверсия асимметрии амплитуды вызванных потенциалов коры головного мозга на ранних сроках гестации, и во втором триместре у женщин с метаболическими нарушениями, осложненным угрозой прерывания беременности и преэклампсией.

Из полученных данных можно сделать вывод, что континуум функциональных состояний плацентарно-плодового комплекса определяет инверсию функциональной межполушарной асимметрии, которая обнаружена в настоящей работе при проведении анализа спонтанной биоэлектрической активности головного мозга беременных женщин. Показано, что во время гестации происходит формирование качественно новых межцентральных и межполушарных отношений электрических реакций между различными участками неокортекса, которые связаны с возникновением и функционированием доминанты беременности. В свою очередь характер периферических асимметрий в женской репродуктивной системе определяет, прежде всего, их пространственную ориентацию. Расстройства в центрo-периферическом взаимодействии влекут за собой развитие отклонений в метаболизме и изменения в характере течения беременности. Результатом чего представляется вывод о том, что наиболее благоприятным прогностическим признаком беременности можно считать наличие «правой плаценты - левосторонней корковой активации в центральных и височных областях». Таким образом, в ходе данного фрагмента комплексных исследований показано, что пространственная согласованность периферических и центральных звеньев ФСМПП является важнейшим фактором определяющим ее высокую резистентность, что согласуется с данными ряда авторов (Порошенко А.Б., 1985; Черноситов А.В., 1996-2016; Боташева Т.Л., 1999-2016; Васильева В.В., 2015).

Дальнейший сравнительный анализ показателей латерального поведенческого профиля асимметрий и вегетативного обеспечения функций при нарушении метаболизма позволил выявить, что правосторонняя направленность двигательных асимметрий нижних и верхних конечностей, а также левосторонняя направленность слуховых и зрительных признаков латерального профиля повышает вероятность наличия адекватного вегетативного обеспечения. Формирование вегетативной лабильности сопровождалось инверсией двигательных асимметрий верхних и нижних конечностей (левый признак «переплетение пальцев рук», левая «ведущая нога»), а также правосторонним

сенсомоторным зрительным тестом. Инверсия левых признаков двигательной асимметрии рук («аплодирование») и моторная асимметрия нижних конечностей (правая «толчковая нога») сопровождалось наличием синдрома вегетативной дистонии. Другими словами, очевидно, что в формировании вегетативной дистонии и расстройств вегетативного обеспечения принимают участие фило- и дизонтогенетические факторы, которые влияют на возникновение всех латеральных признаков в женском организме. Так, конкуренция (по вектору асимметрий) взаимоотношений различных показателей латерального поведенческого профиля асимметрий по уровням «глаза», «уши», «руки», «ноги» сопровождалась у беременных нарушением вегетативного обеспечения функций, что, согласно данным литературы, представляет собой основу развития гравидарных осложнений и протекает при сниженном коэффициенте межполушарной асимметрии (Боташева Т.Л., 1999, 2014).

С целью оценки адаптивных процессов ФСМПП и исследования межсистемных связей использовался индекс Хильдебранта (Q) являющийся параметром интеграции висцеральных систем (Вейн А.М., 1981). Коэффициент Q - косвенный показатель адаптивных процессов в функциональной системе «мать-плацента-плод», который отражает степень кардиореспираторной интеграции. Адекватные реакции адаптации организма характеризовались значением индекса в диапазоне 2,8-4,9. Превышение этого показателя указывает на рассогласованность отдельных механизмов висцеральной регуляции и напряжение кардиореспираторной интеграции.

Статистически значимых различий индекса Хильдебранта при проведении анализа в различных плацентарных подгруппах обнаружено не было. Установлено, что при возникновении метаболических нарушений в случае правого латерального профиля асимметрий и левостороннего и амбилатерального расположения плаценты (участие вектора «левых сил») регистрировалось повышение индекса кардиореспираторной интеграции Хильдебранта на протяжении всей гестации, что свидетельствовало о существенном повышении тонуса симпатического отдела ВНС в этих плацентарных подгруппах. На этом

фоне формировались условия для нарастания вазоспастических процессов, что способствовало повышению артериального давления и развитию акушерских осложнений (преэклампсии, плацентарной недостаточности, угрозы преждевременных родов).

Наряду с асимметричными принципами организации женской репродуктивной системы она характеризуется ритмичностью функциональных процессов. Ритмическая организация живых организмов, возникшая в процессе эволюции как переходный момент от одиночных к ритмичным волнам (Агаджанян Н.А. и соавт., 2007), стала предметом исследования в современной науке. При этом уже упоминалось в предыдущих главах, суточные биоритмы имеют ведущее значение при изучении функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод» (Боташева Т.Л., 1998-2015; Агаджанян Н.А., 2009).

Учитывая, что гемодинамические процессы в маточно-плацентарно-плодовом комплексе имеют важное значение в обеспечении роста и развития плода, то именно им принадлежит приоритет при изучении особенностей маточно-плацентарного кровотока.

При анализе суточных биоритмов правой маточной артерии в условиях нормального метаболизма, независимо от плацентарной латерализации, была обнаружена четкая достоверная стабильность показателей ритма кровотока на различных этапах беременности. При этом характерным оказался полифазный тип биоритма с акрофазами приходящимися на 8 и 16 часов. Отличительной особенностью кровотока в левой маточной артерии при нормальном метаболизме явилось значительное снижение амплитуды («сглаженность») биологического ритма. Существенный вклад в хроноструктуру ритма внесла специфика плацентарной латерализации. Так, при левосторонней латерализации плаценты амплитуда ритма в левой маточной артерии была наибольшей, а акрофазы суточного биоритма приходились на 12 и 16 часов. При амбилатеральном расположении плаценты увеличивался период ритма и вечерняя акрофаза смещалась на 20 часов. По мере прогрессирования срока беременности как в правом, так и в левом маточных сосудах отмечалось смещение акрофазы на

ночные часы, увеличивалось среднесуточное время синхронизации ритмов гемодинамики справа и слева с кровотоком в артерии пуповины.

При нарушенном метаболизме, независимо от плацентарной латерализации, акрофаза суточных ритмов кровотока в правой и левой маточных артериях смещалась на ночные часы и синхронизировалась с акрофазой биоритмов пуповинной гемодинамики как во втором, так и в третьем триместрах гестации. Отличительной особенностью хронограммы суточного биоритма пуповинного кровотока явилось увеличение его амплитуды по мере прогрессирования беременности и значительное преобладание его амплитуды при метаболических нарушениях.

Ведущая роль головного мозга в моделировании и регуляции работы отдельных звеньев ФСМПП определила интерес к исследованию сомнологического статуса беременных в суточном цикле «сон-бодрствование». Данные анкетного опроса и результаты полисомнографических исследований свидетельствовали о снижении эффективности сна, несмотря на общее увеличение его среднесуточной продолжительности. При этом отмечалось увеличение числа ночных пробуждений (без изменения времени засыпания), увеличение процентного содержания первой стадии сна (дремоты) в фазе медленного сна и уменьшение фазы парадоксального сна, преимущественно у женщин с нарушенным метаболизмом. Проведенный анализ особенностей кардио-респираторной системы в темное время суток продемонстрировал, что у всех обследованных в медленноволновую фазу ночного сна регистрировалось уменьшение амплитуды и снижение частоты дыхательных движений, а также урежение сердечных сокращений. Для фазы глубокого сна была характерна брадикардия с минимальной частотой сердечных сокращений за весь ночной период. Парадоксальная фаза ночного сна характеризовалась увеличением частоты сердечных сокращений, а также частоты и амплитуды дыхательных движений. Максимально эти изменения проявлялись в моменты сновиденческой активности, которая идентифицируется по формированию альфа- и тета-веретен и быстрым движениям глаз. Наибольшая частота сердечных сокращений была

зафиксирована на протяжении именно этих эпизодов за весь период сна. При сопоставлении и анализе данных с результатами, полученными в состоянии спокойного бодрствования, у женщин с нарушениями метаболизма выявлена тенденция к наиболее высоким исследуемым значениям. Другой особенностью сомнологического статуса был характер вегетативного статуса за время ночного сна. Так, регистрировались повторяющиеся периоды повышенной вариабельности сердечного ритма, которые чаще наблюдались в начале фазы парадоксального сна, а также и в первой и второй стадиях медленного сна. Также отмечались периоды относительной стабильности частоты кардиоритма. Описанные эпизоды, которые отличались невысокой вариабельностью ритма сердечных сокращений, регистрировались наиболее часто при нарушенном метаболизме во второй и четвертой стадиях медленноволновой фазы сна. Выявленные особенности регуляции сердечного ритма характеризовали симпатическую активацию в течение ночного сна у беременных с метаболическими отклонениями.

Полисомнографическое исследование показало, что у женщин по мере увеличения срока беременности имели место эпизоды высокой моторной активности и частые пробуждения за время сна. При этом наибольший уровень движений во сне зарегистрирован у женщин с нарушениями метаболизма. В зависимости от плацентарной латерализации наибольший уровень двигательной активности отмечался у женщин с левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты. Для ночного сна пациенток с метаболическими нарушениями наиболее характерным являлось увеличение двигательной активности, числа пробуждений, общей продолжительности медленноволновой фазы сна, а также существенное увеличение продолжительности первой и второй стадии медленного сна и уменьшение парадоксальной фазы сна, что не противоречило данным литературы (Антипов О.И., 2012; Полуэктов М.Г., 2013).

В ряде случаев, важной характеристикой сна женщин с нарушениями метаболизма в ночное время явилось большое количество сегментаций фаз сна, связанных с частыми пробуждениями. При этом парадоксальная фаза и дельта-сон подвергались наибольшей сегментации.

У пациенток с метаболическими нарушениями активирующие системы мозга во время сна сохраняли свое влияние, в результате чего снижалась их способность обеспечивать продолжительную поддержку того или иного функционального состояния, что может приводить к «преждевременному включению» механизма «конкурирующих» стадий сна. Результатом этого, возможно, является увеличение количества межсегментных эпизодов (Ковров Г.В., Вейн А.М., 2004). Нестабильность работы церебральных механизмов, обеспечивающих поддержание стадийности сна, может быть обусловлено увеличением количества переходов между стадиями сна (Левин Я.И. и соавт., 2013). Эти изменения, с одной стороны, инициируют кратковременное углубление дельта-сна, а с другой стороны, способствуют его редукции. При этом снижение функционирования синхронизирующей системы мозга вызывает нарушение синтеза нейрогуморального фактора, который активирует бодрствование при влиянии структур, обеспечивающих наступление поведенческого сна (Пигарев И.Н., 2013). У лиц с повышенным уровнем тревожности структура сна в ночное время, которая также характерна для женщин с метаболическими нарушениями (Вербицкий Е.В., 2012, 2013), напоминает структуру сна при депрессивных и инсомнических расстройствах (Ковров Г.В., Вейн А.М., 2004; Ковров Г.В., Посохов С.И., 2008). Высокая тревожность, связанная с серотониновой дисфункцией, имеет ведущее значение в развитии указанных нарушений и обуславливает такое сходство (Вербицкий Е.В., 2013).

Данные литературы свидетельствуют о том, что при нормально протекающей беременности физиологические механизмы защищают организм плода от возможного возникновения гипоксемии, диагностируемой в процессе полисомнографии. При этом у женщин с метаболическими нарушениями все же остается вероятность ее развития (Аршавский И.А., 1972; Орлов А.В., 2007). Согласно результатам настоящих исследований установлено, что сон у женщин с метаболическими отклонениями отличался значительным количеством эпизодов храпа, апноэ и гипопноэ. Нарушения дыхания (синдром обструктивного апноэ) во

время сна были выявлены у 17,4% пациенток группы контроля и 53,2% женщин с метаболическими нарушениями. На это указывало выявленное большое количество десатураций за время сна, апноэ и высокий индекс апноэ/гипопноэ, при нарушениях метаболизма. Минимальные значения насыщения артериальной крови кислородом также отмечались у женщин с метаболическими нарушениями. Эти показатели в сочетании со значительной продолжительностью десатураций, а также снижением их среднего уровня во сне указывало на развитие ночной гипоксемии у женщин с метаболическими отклонениями. Нарушение структуры ночного сна, как уже отмечалось, было вызвано множественными обструктивными апноэ во время сна. Такие изменения приводят к развитию хронической депривации глубоких стадий сна, что в свою очередь в дальнейшем способствует нарушению секреции гормонов, непосредственно ассоциированных с фазностью сна, что имеет важное значение в процессе гестации.

Негативное влияние хронической ночной гипоксемии с эпизодами острой гипоксемии вследствие СОАС согласно данным литературы сопровождается формированием неблагоприятных изменений в функционировании сердечно-сосудистой системы у беременных, выражающихся повышением системного артериального давления и приходящей бради- или тахикардии (Мадаева И.М. и соавт., 2010). К тому же, нерегулярные изменения активности симпатической нервной системы, которые сопутствуют эпизодам апноэ, вызывают повышение числа движений и активаций за время сна. Все перечисленные нарушения способствуют повышению продолжительности неглубокого и редукции глубокого сна, приводят к сегментации фазы быстрого сна и в следствие этого снижают его эффективность.

Изучение морфо-функциональных конституциональных особенностей предусматривает обязательное рассмотрение биохимических аспектов конституции, особенно когда речь идет о метаболизме. При этом одним из центральных вопросов конституциологии является соотношение функциональных и морфологических аспектов биологического статуса, так как единство формы и функции лежит в основе самой конституциональной концепции.

Данные о внутригрупповых различиях в биохимическом статусе женщин и значении этих отличий в процессе нормальной жизнедеятельности и в генезе возникновения патологии лежат в основе концепции биохимической индивидуальности. Данные о референтных значениях биохимической «нормы» у здорового человека и пределе биохимической вариации в популяции играют первостепенную роль в выделении групп риска (Бутова О.А. и соавт., 1999, 2008). Биохимическая индивидуальность отражается в величине признака и характере его внутрииндивидуальной изменчивости. Особое внимание в концепции биохимической индивидуальности уделяется разнообразию специфических особенностей биологического статуса человека, к которому в полной мере могут быть отнесены особенности, обусловленные морфо-функциональными асимметриями.

В рамках обсуждаемого раздела исследований предстояло выявить особенности содержания ряда гормонов, центральных и периферических медиаторов, вазоактивных пептидов, про- и контринсулярных факторов, а также прокоагулянтов, значение которых в регуляции метаболического гомеостаза общепризнано и имеет большое значение в формировании акушерской патологии, в аспекте стереофункциональной организации.

Перестройка метаболизма во время беременности направлена на формирование дополнительных энергоресурсов, которая обеспечивается процессами синтеза и окисления легкоутилизируемых веществ (глюкоза и жирные кислоты). С другой стороны, адаптивность женского организма в процессе беременности обеспечивается изменением функциональной активности гипоталамо-гипофизарной области. В результате прогестерониндуцированных митогенных воздействий аденогипофиз увеличивается в объеме и повышается секреция основных гипофизарных гормональных фракций, что значительно отражается на эндокринной функции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (Дзидзария М.И., 2007). Указанные энергетические и гормональные перестройки способствуют формированию инсулинорезистентности и прогрессированию

гиперинсулинемии (Татарчук Т.Ф., Гуньков С.В., Ефименко О.А., 2012; Tjoa M.L., van Vugt J.M., Go A.T. et al., 2003).

Точкой приложения возникающих в процессе гестации метаболических и гормональных изменений является плацента и в особой степени – плацентарный кровоток (Погорелова Т.Н. и соавт., 2012; Боташева Т.Л. и соавт., 2016). Согласно современным представлениям автономный контроль плацентарно-плодового кровотока обеспечивается конкурирующим влиянием вазодилататоров и вазоконстрикторов – специальных биосубстанций, вырабатываемых местно, в плаценте. При нарушенном метаболизме углеводов этот процесс дисорганизуется и смещается в сторону повышения продукции вазоконстрикторов, за счет активирующего влияния симпато-адреналовой нервной регуляции, что в итоге протектирует акушерские осложнения (Подзолкова Н.М. и соавт., 2011; Манухин И.Б. и соавт., 2012; Серов в.Н. и соавт, 2015). Симпатическая гиперактивность характерная для гиперинсулинемии приводит к повышенному высвобождению симпатических нейротрансмиттеров, которые способны вызывать вазоконстрикцию и стимулировать пролиферативные процессы. В результате этих влияний нарушаются два взаимозависимых процесса - ангиогенез и вазодиятация, лежащие в основе плацентарного морфогенеза и роста плода (Kingdom J. et al., 2000; De Marco C.S., Caniggia I., 2002).

Свою лепту в сосудистый кризис на фоне инсулинорезистентности вносит и ренальная гиперсимпатикотония, способствующая активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и дополнительному выбросу вазопрессорных молекул синаптической и ренально-надпочечниковой системами (Piatti P.M., 2001). На фоне периферического вазоспазма снижается кровоток в скелетной мускулатуре, что нарушает транспорт глюкозы в мышцах и ведет к усугублению инсулинорезистентности, а также показателей компенсаторной гиперинсулинемии. В свою очередь, это способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, которая является ключевым фактором в патогенезе осложнений беременности (преэклампсия, плацентарная

недостаточность, отслойка нормально расположенной плаценты и других) (Ceriello A., 1999; Potenza M.A., 2005; Lygnos M., 2006).

Инсулинзависимая дисфункция эндотелия характеризуется неадекватным образованием в эндотелии различных биологически активных веществ. Помимо вазотоников стимулируется выброс прокоагулянтов и продукция провоспалительных цитокинов, что значимо в развитие тромбоза и активации системного воспалительного ответа, которые на фоне беременности могут приобретать парадоксальный и катастрофический характер (Макацария А.Д., 2006, 2008; Серов В.Н. и соавт. , 2015).

Таким образом, гестационные метаболические нарушения способствуют формированию системной и локальной эндотелиопатии, что приводит к иммунологической и биохимической дезорганизации в форме гиперсимпатикотонии, системной воспалительной реакции, оксидативного стресса и гиперагрегационной активности системы гемостаза.

Вышеизложенное актуализировало исследование наиболее важных с позиций метаболического гомеостаза центральных и периферических регуляторов с учетом морфофункциональной асимметрии маточно-плацентарного комплекса. Проведенные в работе исследования показателей гормонального статуса, а также результаты корреляционного анализа позволили установить статистически значимое увеличение уровня стресс-либерирующих гормонов, медиаторов и вазоактивных пептидов у женщин с метаболическими нарушениями с ранних сроков беременности (адреналина на 21,5% ($p=0,0238$), эндотелина-1 на 80,0% ($p=0,0268$) и к 3 триместру кортизола на 21,3% ($p=0,0114$)), что сопровождалось увеличением активности симпато-адреналового звена вегетативной нервной системы, повышением артериального давления, нарушениями кровотока в маточно-плацентарном комплексе, ухудшениями показателей биофизического профиля плода и ростом акушерских осложнений. Наиболее выраженными эти изменения были у женщин с правым латеральным поведенческим профилем асимметрий и леворасположенной плацентой, которые характеризовали «конкурентные взаимоотношения по центру». По-видимому, несовпадение

исходного вектора асимметрий женского организма и гестационного вектора способствуют формированию системного структурного «следа» в подсистемах ФСМПП, ответственных за адаптацию (Меерсон Ф.З., 1998). При этом нарушения гомеостаза в правоориентированной подсистеме «мать», спровоцированные левоориентированным расположением плацентарного комплекса, способствуют запуску адаптационных процессов в ФСМПП через перестройку высших уровней регуляции, а также активацию периферических подсистем. К их числу необходимо отнести систему вазоактивных, эндометриальных, про- и контринсулярных факторов, а также регуляторов коагуляции.

Наиболее существенен при беременности IGF-1, так как осуществляет эндо-, ауто- и паракринную регуляцию ростового процесса, активно участвуя в анаболических реакциях в тканях. Обладая высокой аффинностью с проинсулином он способствует утилизации глюкозы мышечной и жировой тканями (Геннадиник А.Г., Нелаева А.А., 2010; Fisher F., Schulter H., Mohan S. et al., 2004; Anversa P., 2005). Все эти функции важны с точки зрения внутриутробного роста и развития плода и дифференцировки плаценты. Повышение его продукции при «метаболическом синдроме» способствует формированию крупных плодов. Реализация функций IGF-1 зависит от уровня протеина его связывающего (IGF_BP-1). IGF_BP-1 - конкурентный блокатор активного центра IGF-1, нарушает его взаимодействие со специфическими рецепторами (Reynolds L.P., Borowicz P.P., Vonnahme K.A., 2005; Roberts D.J., Post M.D., 2008; Randriamboavonjy V., Fleming I., 2009; Redmer D.A., Luther J.S., Milne J.S., 2009). Было выявлено статистически значимое увеличение во 2 и 3 триместрах беременности IGF-1 29,1% и 27,4% ($p_1=0,0434$ и $p_2=0,0367$), соответственно, у правшей преимущественно в случае левостороннего расположения плаценты, что свидетельствует об участии правополушарных структур головного мозга в обеспечении центральной регуляции его продукции у женщин с метаболическими нарушениями. Аналогичная закономерность выявлена при анализе уровня IGF_BP-1.

Еще одним биологическим фактором, об участии которого в патогенезе метаболических нарушений указано в литературе, является RAGE - рецептор конечных продуктов гликозилирования. Это своего рода мультилиганд трансмембранного гликопротеина типа I, принадлежащий суперсемейству иммуноглобулина (Ig). RAGE изначально охарактеризован на основе его способности связывать конечные продукты гликозилирования (AGEs), аддукты, образованные неферментативным гликозилированием и окислением белков и липидов. Его уровень был статистически значимо ниже (во 2 триместре на 33,5% ($p=0,0244$)) у женщин с метаболическими нарушениями, в случае правого латерального профиля асимметрий и с левосторонним расположением плаценты. При этом было установлено, что имеет место зависимость уровня RAGE от срока беременности и морфофункциональной асимметрии маточно-плацентарного комплекса, так как были определены наибольшие его уровни в начале беременности и снижение его концентрации к родам. При этом его содержание оказалось ниже у исследуемых в подгруппе с левосторонним расположением плаценты. Такое перераспределение содержания рецептора конечных продуктов гликозилирования может быть косвенным подтверждением более высокого уровня конечных продуктов излишнего гликозилирования белков и присутствия оксидативного стресса у беременных с метаболическим синдромом.

Также одним из важных факторов регулирующих эффективность гестационных процессов и тесно связанный с метаболизмом материнского организма является гликоделин. Гликоделин является специфическим белком, одним из основных секреторных полипептидов в эндометрии, характеризующий состояние репродуктивной системы человека (Huhtala M.L., Seppala M., Narvanen A., Palomaki P., 1987). С момента зачатия и до 12-16 недель беременности его концентрация в сыворотке крови прогрессивно увеличивается (достигая своего максимума в 4-6 недель), после чего начинает уменьшаться, образуя плато после 24 недели (Julkunen M., Rutanen E.M., Koskimies A., Ranta T., 1985). Морфологические изменения плаценты (прогрессирующая децидуализация на

фоне инволюции желез deciduas spongiosa) обуславливают понижение уровня этого белка во втором триместре гестации (Waites G.T., Bell S.C., 1989).

В результате оценки содержания гликоделина (PP14) в периферической крови у пациенток групп сравнения были установлены внутри- и межгрупповые отличия. Его максимальные уровни были зарегистрированы в 1 триместре в обеих группах. У респонденток с метаболическими нарушениями его уровень в 1 триместре оказался значимо выше на 75,3% и 82,1% ($p_1=0,0288$ и $p_2=0,0212$) относительно значений 2 и 3 триместра, соответственно. Аналогичная ситуация наблюдалась и в группе «нормальный метаболизм». Однако межгрупповое сравнение показало, что у беременных с метаболическими нарушениями его уровень был значимо выше в 1 триместре на 33,1% ($p=0,0360$). Такое распределение уровней гликоделина в течение беременности и при межгрупповом сравнении, по-видимому, свидетельствует о том, что на фоне метаболического синдрома требуется более значимое местное снижение иммунного ответа на развивающиеся клетки и ткани эмбриона. Возможно, это также связано с высоким уровнем инсулина в периферической крови пациенток основной группы и его анаболическими эффектами на ткани и белки. Введение в анализ фактора «латерализация плаценты» указало на статистически значимое повышение уровня гликоделина в 1 триместре на 67,3% ($p=0,0226$) в группе «метаболические нарушения» с леворасположенной плацентой относительно женщин с правосторонним ее расположением, что еще раз подтверждает участие центрального звена регуляции

С клинических позиций представляет особый интерес исследование функционального состояния системы гемостаза. Согласно известным научным данным, именно этой системе принадлежит одна из ведущих ролей в обеспечении процессов nidации и имплантации плодного яйца на ранних сроках гестации, а перед родами – в профилактике возможных акушерских кровотечений. В зависимости от латеральной конституции женского организма и плацентарной асимметрии было установлено в 3 триместре статистически значимое повышение уровня Д-димера на 51,6% ($p=0,0367$) у женщин с правым латеральным профилем

асимметрий в случае левостороннего расположения плаценты, что свидетельствовало об активации процесса тромбообразования в этой латеральной подгруппе и позволяло констатировать запуск одного из патогенетических звеньев в формировании нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод», а в последующем – к развитию плацентарной недостаточности, нарушениям трансплацентарного обмена и задержке роста плода. Особо следует подчеркнуть, что в настоящих исследованиях обнаружены изменения коагуляционного звена гемостаза, которые не сочетались с патологическими изменениями в свертывающей системе (гипертромбинемией и внутрисосудистым свертыванием крови).

Как известно, при физиологической беременности в системе фибринолиза отмечается значительное увеличение уровня PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), продуцируемого эндотелием, кроме того, плацента начинает синтезировать PAI-2. Однако если беременность развивалась на фоне «метаболического синдрома», когда регистрируются нарушения практически всех видов обмена, то обязательно имеется повреждение эндотелия сосудов.

Итогом такого повреждения является значительное изменение функционального и качественного состояния системы гемостаза, а также нарушение его способности осуществлять эндотелийзависимое расширение сосудов (Hong E.G., Ko H.J., Cho Y.R., 2009). Наиболее изучена взаимосвязь «метаболического синдрома» с недостаточностью фибринолиза и важная роль в этом процессе принадлежит PAI-1, так как имеется высокая прямая корреляция с уровнем инсулина (Дубоссарская З.М. и соавт., 2008; Dalziel B. et al., 2002). Также не так давно стало известно, что в подавление фибринолиза в условиях ИР участвует и другой фактор - тромбин-активированный ингибитор фибринолиза, который стабилизирует фибрин и ингибирует его лизис, предотвращая связывание плазминогена с фибрином.

Таким образом, при «метаболическом синдроме» у беременных нарушается равновесие между протромботической и фибринолитической активностью (Trost

S., Pratley R, Sobel B., 2006; Anfossi G., Russo I., Trovati M., 2009; Stothard K.J., Tennant P.W., Ruth B., Rankin J., 2009).

Согласно результатам собственных исследований было установлено, что уровень такого важного ингибитора фибринолиза как PAI-1 значимо выше у пациенток с метаболическими нарушениями. Интересным являются также полученные данные о достоверном повышении уровня PAI-1 у пациенток без метаболических сдвигов во 2 триместре на 34,9% ($p=0,0214$). Возможно, это указывает на активацию прокоагулянтов во 2 триместре в результате увеличения синтеза провоспалительных иммунокомпетентных факторов в этот период за счет продуцирующей функции плаценты и является косвенным доказательством нарушения процессов плацентообразования у беременных на фоне метаболических отклонений.

Таким образом, исследования гормонального статуса, вазоактивных пептидов, про- и контринсулярных, местных эндометриальных регуляторов, а также факторов гемостаза у беременных с различной латеральной конституцией и стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса свидетельствуют о большей «цене адаптации» (Меерсон Ф.З., 1975) в случае контрнаправленности вектора исходных и гестационных асимметрий. Это подтверждает, что приспособительные реакции в ФСМПП при такой форме стереоизомерии обладают лишь относительной целесообразностью: у женщин с правым профилем асимметрий и левосторонним расположением плаценты адаптация к беременности сопровождается развитием метаболических нарушений в наибольшем числе случаев.

На следующем этапе были проведены исследования показателей подсистемы «маточно-плацентарный комплекс» и подсистемы «плод». Особый интерес представляли результаты анализа особенностей сократительной активности правого и левого отделов матки. Было обнаружено, что независимо от плацентарной латерализации у всех женщин с нормальным метаболизмом доминировала правосторонняя контрактильная активность матки. При нарушениях метаболизма существенно возрастала двусторонняя контрактильная

активность матки в условиях амбилатерального (в 1,2 раза) и левостороннего (в 1,4 раза) расположения плаценты за счет симметрии эфферентных влияний на матку, что способствует динамике со стороны нижнего сегмента и шейки матки (Боташева Т.Л. 1999). В этих же латеральных подгруппах был зарегистрирован наибольший процент женщин с угрозой преждевременных родов.

Ретроспективный межгрупповой анализ клинического течения беременности показал, что частота осложнения беременности в группе исследуемых с метаболическими нарушениями регистрировались в большем проценте случаев (в среднем в 3,5 раза чаще, чем у беременных с нормальным метаболизмом). При этом внутригрупповое сравнение в зависимости от фактора латерализации плаценты установил статистически значимо более высокий процент осложнений в группе беременных с левосторонним расположением плаценты.

Так для первого триместра беременности были характерны явления угрожающего аборта (в 1,2 раза чаще ($p=0,0433$)) и токсикоза (в 1,5 раза чаще ($p=0,0241$)) по сравнению с нормальным метаболизмом. Во втором триместре преобладала плацентарная недостаточность (на 54,1%, чем при правостороннем расположении плаценты и 8,3% - при амбилатеральном), а также явления угрозы прерывания беременности (на 19,2% и 7,0%, чем при правосторонней и амбилатеральной локализации плаценты, соответственно) и преэклампсия (на 100% и 57,9% относительно правосторонней и амбилатеральной локализации плаценты, соответственно). В третьем триместре тенденция сохранялась, но на первое место вышли преждевременные роды (на 8,7% и 34,4% чаще, чем при амбилатеральном и правостороннем расположении плаценты, соответственно).

При анализе течения родов было выявлено, что метаболические нарушения неблагоприятно отражаются на течение беременности и родов, что является причиной значительного увеличения частоты оперативных вмешательств: наибольшее количество операций путем кесарева сечения было выполнено у женщин с нарушением метаболизма при левостороннем расположении плаценты (17,4%). В зависимости от характера стереоизомерии маточно-плацентарного

комплекса при метаболических нарушениях отмечалась большая частота осложнений родового акта и послеродового периода в случае леволатерализованной ФСМПП (в 1,8 раза по сравнению с нормальным метаболизмом).

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

Анализируя исходы родов, необходимо отметить, что наиболее высокие показатели веса новорожденных отмечались в группе женщин с нарушенным метаболизмом и левосторонним расположением плаценты (10,5% $p=0,0357$). Наибольшие средние значения по шкале Апгар как на первой ($8,1 \pm 0,18$ баллов, $p=0,0230$), так и на пятой минуте ($8,5 \pm 0,23$ баллов, $p=0,1337$) выявлены у беременных с нормальным метаболизмом при правостороннем расположении плаценты.

Из проведенного фрагмента исследования можно сделать вывод, что при левостороннем расположении плаценты чаще происходит нарушение компенсаторно-приспособительных механизмов, что неблагоприятно сказывается на состоянии новорожденных.

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

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

Основополагающие выводы настоящей работы подтверждаются системностью проведенных исследований и позволяют говорить о том, что функциональная система «мать-плацента-плод», которая начинает формироваться как единая система уже на ранних этапах гестации, с целью вынашивания и рождения жизнеспособного здорового плода, является ритмично организованной парной структурой и обладает рядом отличительных особенностей.

Так, согласно результатам проведенных исследований, состояние новорожденных детей, оценка внутриутробного развития которых проводилась с учетом параметра плацентарной латерализации, от матерей с нормальным метаболизмом статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$). Для новорожденных от матерей с левосторонним расположением плаценты при беременности характерны были более низкие показатели по шкале Апгар (на пятой минуте в 1,1 раза, $p = 0,0338$). Этот факт заключает в себе глубокий биологический смысл, так как функциональной системе необходимо обеспечить себе определенный «коэффициент надежности».

При этом происходит наращивание энтропии функционального «поведения» и, таким образом, определяется примерно одинаковое количество здорового потомства у групп с различным латеральным профилем асимметрий. Эта гипотеза подтверждается также при анализе особенностей течения родового акта у беременных с нормальным метаболизмом, но с различной латерализацией плаценты.

Полученные результаты исследований стереофункциональных и хронофизиологических особенностей регуляции метаболического гомеостаза при беременности подтверждают, что общесистемные принципы полярности, ритмичности, парности взаимо- и эволюционно обусловлены. За счет этих принципов обеспечивается интеграция отдельных компонентов ФСМПП. Пространственно-временная дезинтеграция этих звеньев сопровождается нарушениями метаболизма и формированием акушерских осложнений.

Абсолютно очевидно, что оптимальные адаптационные характеристики ФСМПП обеспечиваются за счет ее пространственно-временной организации. Также на способность человека адаптироваться к стремительно изменяющимся условиям окружающей внешней среды в последнее время все чаще влияют социально-экологические проблемы (Агаджанян Н.А., 1998), которые в полной мере оказывают влияние и на женскую репродуктивную систему.

Правоориентированный тип ФСМПП обладает неоспоримыми адаптивными преимуществами в поддержании метаболического гомеостаза, поскольку формируется в рамках гено - и фенотипической детерминированности.

Левориентированный тип, определенный левосторонним расположением плаценты у правшей, может быть признан «аварийным», а функциональные процессы, разворачивающиеся на его основе, ведут к формированию латерального «дефицита». В этих условиях формируется наибольший процент акушерской патологии, подтвержденный собственными исследованиями.

Смешанный (амбидекстральный) тип можно признать адаптивным (стайеры), поскольку ФСМПП в этих условиях использует с одной стороны гемодинамические и контрактильные резервы сразу обоих контуров матки с другой (Рисунок 36).

По итогам выполненной работы с полной уверенностью можно заключить, что исследование аспектов пространственно-временной организации женской репродуктивной системы и факторов, оказывающих непосредственное влияние на ее формирование, актуально не только в формате вопроса регуляции метаболического гомеостаза. Эта проблема становится особо значимой с появлением «издержек» прогресса нашего общества, которые порождают изменения качества популяции и существенно влияют на порог выживаемости человеческого вида. Ярким примером этого может служить повышение титра левшества, зарегистрированного в развитых странах Европы, особенно за последнее десятилетие.



Примечание - ФСМПП – функциональная система «мать-плацента-плод»

Рисунок 36 - Схема пространственно-временной организации женской репродуктивной системы

Таким образом, последнее столетие, отмеченное крупными социально-биологическими катастрофами, породило новый вид патологии - болезни цивилизации, которые являются результатом дезориентации и дезадаптации индивида в постоянно меняющихся условиях окружающей внешней среды. В связи с этим изучение индивидуальных, конституционально обусловленных, механизмов адаптивности женщин и разработка способов их регуляции представляет на сегодняшний день огромный научный интерес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

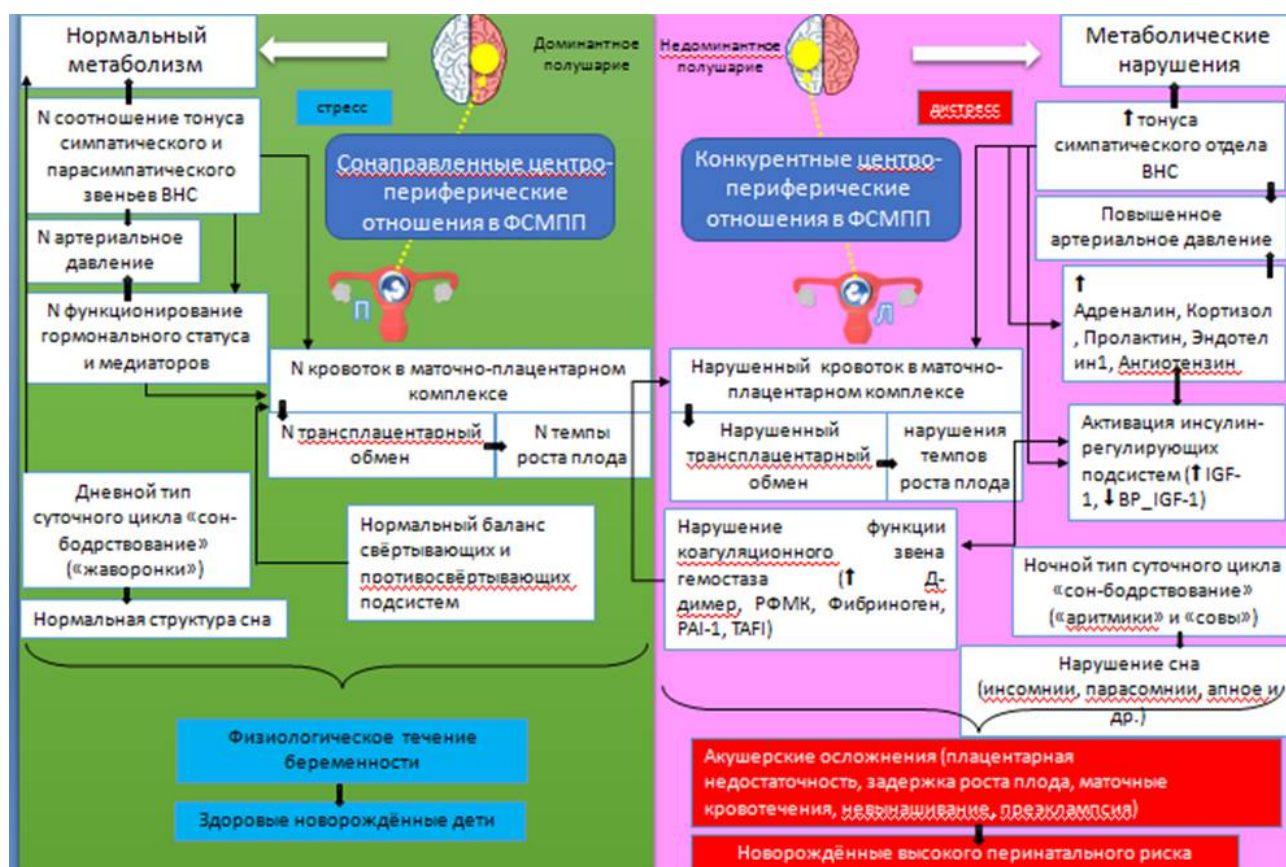
Выполненные исследования позволили разработать новую концепцию поддержания метаболического гомеостаза в женском организме и формирования его нарушений во время беременности с позиции стереофункциональной и хронофизиологической конституции и их влияния на развитие акушерской патологии (Рисунок 37).

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

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

Так, у лиц, обладающих сонаправленностью вышеупомянутых свойств, энергозатраты (и на формирование гестационной доминанты, и на базовое функционирование) существенно меньше, чем у исследуемых с контрнаправленностью. Ведь физиологические процессы у первых - более синхронизованы друг с другом, более оптимизированы, менее напряжены, что подтверждается нейрофизиологическими (альфа-активность) и гормональными (мелатонин) данными настоящего исследования. На преодоление же десинхронизации (в случаях с контрнаправленностью) затратность значительно более высока, она осуществляется по стрессорному варианту, а, следовательно, требует и высокого запаса прочности. В случае отсутствия или недостаточности такового регуляторные механизмы компенсаторно тормозят как метаболизм, так и

биоэлектрическую активность мозга, тем самым подключая дальнейшую экономизацию и без того ограниченных ресурсов, что может, среди прочего, выражаться в метаболических нарушениях и будущих акушерских патологиях.



Примечания

- 1 N – нормальное
- 2 ↑ - повышение
- 3 П – правостороннее расположение плаценты
- 4 Л – левостороннее расположение плаценты
- 5 ФСМПП – функциональная система мать-плацента-плод
- 6 ВНС – вегетативная нервная система
- 7 PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа
- 8 TAFI – тромбин-активированный ингибитор фибринолиза
- 9 IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
- 10 BP_IGF-1 – протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1

Рисунок 37 - Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод»

Не исключено, что в данном случае такое физиологическое перераспределение энергии направлено исключительно на выживание, при

котором организму приходится жертвовать полноценностью обменных и репродуктивных функций, что и выражается в установленном нами повышении вероятности формирования метаболических нарушений и акушерских осложнений.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

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

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

3. Характер метаболизма при беременности у женщин с различной латеральной конституцией зависит от показателей их морфотипа: нормальный метаболизм у женщин с правым профилем асимметрий с большей вероятностью реализуются при увеличении их роста более 160 см и уменьшении окружности таза менее 89,5 см; в случае амбидекстрального профиля – при росте более 156 см и длине плеча менее 35,5 см; в случае левого профиля асимметрий - при росте более 160 см и длине бедра менее 39,5 см.

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

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

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

исходных и формирующихся гестационных асимметрий, что сопровождается повышением вероятности развития угрожающих преждевременных родов.

7. Темпы прироста морфометрических показателей головки и бедра плода зависят от особенностей латерального профиля, латерализации плаценты и характера метаболизма матери: при правостороннем расположении плаценты у беременных с правым латеральным профилем асимметрий на фоне нормального метаболизма имеется равномерный прирост показателей фетометрии, соответствующий данным нормативных процентильных таблиц; при метаболических нарушениях у женщин с левосторонней плацентарной латерализацией и правым латеральным профилем асимметрий значимо чаще (на 48,2%) регистрируется плацентарная недостаточность, в 56,4% случаев осложнившаяся задержкой роста плода.

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

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

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

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

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

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

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

В других латеральных подгруппах (с амбидекстральным и левым профилем асимметрий) прогноз метаболических нарушений должен опираться на показатели морфотипа женского организма: для женщин с амбидекстральным ЛППА факторами риска по развитию метаболических отклонений являются рост

менее 156 см и длина плеча более 35,5 см. Для беременных с левым ЛППА факторами риска являются рост менее 160,5 см и длина бедра менее 40,5 см. Указанные показатели морфотипа могут быть использованы как прогностические критерии (предиктор нарушенного метаболизма) также и на прегравидарном этапе.

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

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

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

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

- дозированные аэробные физические нагрузки осуществлять с учетом особенностей суточных биоритмов маточно-плацентарно-плодового кровотока: ходьба не менее 20-30 минут в день или плавание в бассейне у женщин с

правосторонней плацентарной латерализацией – в первой половине дня; с левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты – во второй половине дня;

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ФСМПП	Функциональная система «мать-плацента-плод»
ИР	Инсулинорезистентность
ГИ	Гиперинсулинизм
НА	Норадреналин
АТФ	Аденозин трифосфат
ИПФР	Инсулиноподобные факторы роста
РАI-1	Ингибитор активатора плазминогена-1
ИМТ	Индекс массы тела
ВПР	Врожденные пороки развития
БФПП	Биофизический профиль плода
Р	Рост
МТ	Масса тела
ОЖ	Окружность живота
ЭЭГ	Электроэнцефалограмма
ПСГ	Полисомнография
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЭКГ	Электрокардиография
ОТ	Окружность талии
V_s/V_D	Систолическо-диастолическое соотношение кровотока
КСК	Кривые скоростей кровотока
ЧСС	Частота сердечных сокращений
STV	Кратковременная вариабельность
LTV	Долговременная вариабельность
АД	Артериальное давление
АДС	Артериальное давление систолическое
АДД	Артериальное давление диастолическое

КДРЛЖ	Конечный диастолический размер левого желудочка
ЧДД	Частота дыхательных движений
ИК	Индекс Кердо
СпМ	Спектральная мощность
ТБ	Течение беременности
РП	Расположение плаценты
ПО	Пары отведений
ПШ	Полушария
ПСГ	Полисомнография
ЧД	Частота дыхания
ЭМГ	Электромиограмма
ЭОГ	Электроокулограмма
ИЭС	Индекс эффективности сна
ДД	Длительность дельта-сна
ЛПС	Латентный период наступления сна
ТВ	Тромбиновое время
ПВ	Протромбиновое время
ПТИ	Протромбиновый индекс
МНО	Международное нормализованное отношение
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
РФМК	Растворимый фибрин мономерный комплекс
ИФА	Иммуноферментный анализ
ТАГІ	Тромбин-активированного ингибитора фибринолиза
ТООS	Толуидин
Na ⁺	Натрий
K ⁺	Калий
Ca ²⁺	Кальций
Cl ⁻	Хлор
МС	Метаболический синдром
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП	Липопротеиды очень низкой плотности
СД 2	Сахарный диабет второго типа
СНС	Симпатическая нервная система
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
Прл	Пролактин
ТТГ	Тиреотропный гормон
СТГ	Соматотропный
ГГНС	Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
РАС	Ренин-ангиотензиновая система
Jg	Иммуноглобулин
сИФР	Семейство инсулиноподобных факторов роста
NO	Оксид азота
ФАМ	Функциональная асимметрия головного мозга
ЦНС	Центральная нервная система
СХЯ	Супрахиазматическое ядро
ФБС	Фаза быстрого сна
ФМС	Фаза медленного сна
СОАС	Синдром обструктивных апноэ сна
ИАГ	Индекс апноэ-гипопноэ
ИА	Индекс апноэ
ФОФС	Фолликулярно - овуляторная функциональная система
ИРИ	Иммунореактивный инсулин
ВО	Вегетативное обеспечение
НМ	Нормальный метаболизм
МН	Метаболические нарушения
IGF-1	Инсулиноподобный фактор роста-1
IGF_BP-1	Белок связывающий инсулиноподобный фактор роста-1
RAGE	Рецептор конечных продуктов гликозилирования
RBP4	Ретинол-связывающий белок
АМФГ	A2 микроглобулин фертильность

ДБ	Длина бедра
ОЖ	Окружность живота
ОГ	Окружность головы
БПР	Бипариетальный размер головки
БФП	Биофизический профиль плода
ООВ	Объем околоплодных вод
ДДП	Дыхательные движения плода
ДАП	Двигательная активность плода
ТП	Тонус плода
НСТ	Нестрессовый тест
SMA	Левая маточная артерия
PMA	Правая маточная артерия
AI	Амниотический индекс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н. А. Хроноструктура репродуктивной функции [Текст] / Н. А. Агаджанян, И. В. Радыш, С. И. Краюшкин. – М.: «КРУК», 1998. – 244 с.
2. Агаджанян, Н. А. Нормальная физиология [Текст] / Н. А. Агаджанян, В. М. Смирнов / Учебник. Изд.: МИА. – 2009. – 520 с.
3. Агаджанян, Н. А. Основы физиологии человека [Текст] / Н. А. Агаджанян, И. Г. Власова, Н. В. Ермакова, В. И. Торшин. – М. – 2007. – Т. 1. – 412 с.
4. Агаджанян, Н. А. Хронофизиологический и доминантно-асимметричный принципы организации женской репродуктивной системы и их клиническое значение [Текст] / Н. А. Агаджанян, В. Е. Радзинский, Т. Л. Боташева, А. В. Черноситов, А. В. Орлов // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2011. – №6. – С. 9-23.
5. Агаджанян, Н. А. Хронофизиологический и доминантно-асимметричный принципы организации женской репродуктивной системы и их клиническое значение [Текст] / Н. А. Агаджанян, В. Е. Радзинский, Т. Л. Боташева, А. В. Черноситов, А. В. Орлов // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – М. – №6 – 2011. – С. 9-23.
6. Агаджанян, Н. А. Хронофизиология хронофармакология и хронотерапия [Текст] / Н. А. Агаджанян, В. И. Петров, И. В. Радыш. – М.; Волгоград, 2005. – 335 с.
7. Айламазян, Э. К. Акушерство. Национальное руководство [Текст] / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева. – М. – 2009. – 1218 с.
8. Александров, Ю. И. Психофизиология: Учебник для вузов. 2-е изд., доп. и перераб. [Текст] / Под. ред. Ю. И. Александрова. – СПб.: Питер, 2003. – 496 с.

9. Алешин, Б. В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы [Текст] / Б. В. Алешин. – М. – 1971. – 440 с.
10. Аллахвердов, Ю. А. Ультразвуковая диагностика. Атлас: учебно-практическое пособие [Текст] / Ю. А. Аллахвердов. – Ростов-на-Дону. – 2013. – 324 с.
11. Алякринский, Б. С. По закону ритма [Текст] / Отв. ред. О. Г. Газенко. - М.: Наука, 1985. – 176 с.
12. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения [Текст] / А. С. Аметов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 430-435.
13. Амосов, Н. М. Раздумья о здоровье.-3-е изд., доп., перераб. [Текст] / Н. М. Амосов. – М.:Физкультура и спорт, 1987. – 64 с.
14. Андрианова, О. Л. Роль многофакторного подхода в лечении ожирения у женщин [Текст] / О. Л. Андрианова, Г. Х. Мирсаева, Р. М. Фазлыева, Л. А. Ибрагимова // Альманах клинической медицины. – 2015. – №1. – С. 8-12.
15. Анисимов, В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма [Текст] / В. Н. Анисимов // Успехи физиол. наук. – 2008. – Т. 39, № 4. – С. 40–65.
16. Анохин, П. К. Очерки по физиологии функциональных систем [Текст] / П. К. Анохин. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.
17. Анохин, П. К. Узловые вопросы теории функциональных систем [Текст] / П. К. Анохин. – М.: Наука, 1980. – 197 с.
18. Антипов, О. И. Возможности различных методов автоматического распознавания стадий сна [Текст] / О. И. Антипов, А. В. Захаров, И. Е. Повереннова и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, №2. – Приложение (нервные болезни). – С. 374–379.
19. Апанасенко, Г. Л. О возможности количественной оценки здоровья человека [Текст] / Г. Л. Апанасенко // Гигиена и санитария. – 1985. – №6. – С. 55-58.
20. Аржанова, О. Н. Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом [Текст] / О.

Н. Аржанова и соавт. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, вып. 3. – С. 44-48.

21. Арутюнян, Ж. С. Циркадианная организация электролитвыделительной функции женского организма при различных физиологических состояниях [Текст]: дис.... канд. мед. наук / Арутюнян Жасмина Суреновна. – Ереван. – 1982. – 130 с.

22. Арушанян, Э. Б. Хвостатое ядро: очерки по морфологии, физиологии и фармакологии [Текст] / Э. Б. Арушанян. – Л.: Наука, 1976. – 222 с.

23. Аршавский, И. А. Очерки по возрастной физиологии [Текст] / И. А. Аршавский. – М.: Медицина, 1967. – 476 с.

24. Аршавский, И. А. Роль гестационной доминанты в качестве фактора, определяющего нормальное или уклоняющееся от нормы развитие зародыша [Текст] / И. А. Аршавский // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – М.: Медицина, 1957. – С. 320–333.

25. Аршавский, И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития: Основы нейроэнтропийной теории онтогенеза [Текст] / И. А. Аршавский. – М.: Наука, 1982. – 270с.

26. Аффифи, А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ [Текст] / А. Аффифи, С. Эйзен. / Пер: с англ.– М.: Мир, 1982. – 486 с.

27. Ахмеджанов, Э. Р. Психологические тесты [Текст] / Э. Р. Ахмеджанов. – М. – 1996. – 320 с.

28. Ашофф, Ю. Годовые ритмы человека [Текст] / Ю. Ашофф. – Кн.: Биологические ритмы. В 2-х т. // Под ред. Ю. Ашоффа. – М.: Мир, 1984. – С. 164-179.

29. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний [Текст] / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 236 с.

30. Батуев, А. С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем: учебник [Текст] / А. С. Батуев. – Издание 3-е, исправленное и дополненное. – Санкт-Петербург: Питер, 2008. – 317 с.

31. Башмакова, Н. В. Роль ожирения матери в формировании внутриутробно программированных заболеваний [Текст] / Н. В. Башмакова, Л. В. Макаренко, П. Б. Цывьян // Эфферент. терапия. – 2007. – Т. 13, №1. – С. 7-9.
32. Башмакова, Н. В. Связь исходов беременности с метаболизмом аминокислот у плода и ожирением у матери [Текст] / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян, Л. А. Пестряева // акушерство и гинекология. – 2016. – №6. – С. 46-51.
33. Белозерова, Л. М. Работоспособность и возраст. Том избранных трудов [Текст] / Л. М. Белозерова. – Пермь – 2001. – 328 с.
34. Белоцерковцева, Л. Д. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение [Текст] / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Е. В. Корнеева и соавт. – М.: Академия естествознания, 2010. – 73 с.
35. Беляева, Е. Д. Клинико-метаболический синдром плацентарной недостаточности у беременных септальными пороками сердца [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.01 / Беляева Евгения Дмитриевна. – Пермь, 2008. – 19 с.
36. Беляков, Н. А. Ожирение. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. Н. А. Белякова, В. И. Мазурова. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 520 с.
37. Бердичевская, Е. М. Особенности формирования произвольных движений у левшей в раннем онтогенезе [Текст] / Т. В. Пономарева, Е. М. Бердичевская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №6. – С. 110–113.
38. Бердичевская, Е. М. Функциональная межполушарная асимметрия и спорт [Текст] / Е. М. Бердичевская. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. – М.: Научный мир, – 2004. – С. 636–671.
39. Бериханова, Р. Р. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с метаболическим синдромом [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.01 / Бериханова Румиса Рамзановна. – СПб., 2009. – 22 с.

40. Бианки, В. Л. Асимметрия мозга животных [Текст] / В. Л. Бианки. – Л.: Наука, 1985. – 295 с.
41. Богомолец, А. А. Введение в учение о конституциях и диатезах [Текст] / А. А. Богомолец. – М.: Наркомздрав РСФСР, 1928. – 227 с.
42. Боровкова, Е. И. Ведение беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением [Текст] / Е. И. Боровкова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 4, №2. – С. 21–25.
43. Боташева, Т. Л. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода [Текст] / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Н. В. Ермолова, А. В. Хлопонина и соавт. // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, №2. – С. 22-27.
44. Боташева, Т. Л. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода [Текст] / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Н. В. Ермолова, А. В. Хлопонина, О. Д. Саргсян, В. В. Барина // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, №2. – С. 22-27.
45. Боташева, Т. Л. Асимметрия контрактильной активности матки [Текст]: автореф. дис... кан. мед.наук: 14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна. – Ростов н/Д, 1992. – 20 с.
46. Боташева, Т. Л. Влияние пола плода на систему ангиогенных факторов и цитокинов у женщин во II-III триместрах физиологической и осложненной беременности [Текст] / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Т. Н. Погорелова, Н. В. Ермолова и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2014. – №8. – С. 40-46.
47. Боташева, Т. Л. Влияние пола плода на систему ангиогенных факторов и цитокинов у женщин во II-III триместрах физиологической и осложненной беременности [Текст] / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Т. Н. Погорелова, Н. В. Ермолова и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2014. – №8. – С. 40-46.

48. Боташева, Т. Л. Доминантно-асимметричная и хронофизиологическая основа адаптивности и резистентности женской репродуктивной системы [Текст] / Т. Л. Боташева, А. В. Черноситов, А. В. Хлопонина, Е. Б. Гудзь // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – Ростов-на-Дону. – №1. – 2012. – С. 50–56.
49. Боташева, Т. Л. Общая теория систем: живые системы, основные понятия, закономерности функционирования [Текст] / Т. Л. Боташева, А. В. Черноситов // Медицинский вестник Юга России. – Ростов-на-Дону. – 2011. – №2. – С. 51–56.
50. Боташева, Т. Л. Особенности межсистемной интеграции между гормональным статусом, системой ангиогенных факторов, продукцией плацентарного белка РР 13 и гемодинамическими процессами в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при физиологической и осложненной беременности / Т. Л. Боташева, Е. И. Кудинова, А. В. Орлов, Н. В. Палиева и соавт. // Современные проблемы науки и образования – 2015. – №4. Режим доступа: www.science-education.ru/127-21222.
51. Боташева, Т. Л. Особенности межсистемной интеграции респираторной системы беременных и кардиореспираторной системы плода в предродовом периоде и в родах в зависимости от стереоизомерии женского организма [Электронный ресурс] / Т. Л. Боташева, А. А. Фролов и соавт. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/127>.
52. Боташева, Т. Л. Сезонные биоритмы функциональной системы «мать-плацента-плод» в зависимости от ее стереофункциональной организации при физиологической и осложненной беременности [Текст] / Т. Л. Боташева, Н. А. Рогова, А. В. Черноситов, Л. В. Каушанская, М. Г. Шубитидзе // Таврический медико-биологический вестник. – Т. 16. – №2, ч.1(62). – Судак. – 2013. – С. 32–35.
53. Боташева, Т. Л. Симметрия – асимметрия маточной активности и маточно-плацентарной гемодинамики при использовании нормобарической оксигенотерапии у беременных с угрожающими преждевременными родами.

[Текст] / Т. Л. Боташева, Р. А. Гамаева, С. П. Крюков и др. // XXI съезд физиологического общества имени И. П. Павлова. – Москва; Калуга. – 2010. – С. 81.

54. Боташева, Т. Л. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности функциональной системы «мать-плацента-плод» при нормальном и осложнённом течении беременности [Текст]: автореф. дис... докт. мед. наук: 03.00.13, 14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна. – М., 1999. – 38 с.

55. Боярский, А. Я. Общая теория статистики [Текст] / А. Я. Боярский, Л. Г. Громыко. – М.: Московский университет, 1985. – 376 с.

56. Брагина, И. И. / Функциональные асимметрии человека [Текст] / И. И. Брагина, Т. А. Доброхотова. – М.: Медицина, – 1988. – 288 с.

57. Бунак, В. В. Антропометрия [Текст] / В. В. Бунак. – М.: Учпедгиз, 1941. – 368 с.

58. Бурчаков, Д. И. Суточный ритм секреции и метаболические эффекты мелатонина [Текст] / Д. И. Бурчаков // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, №1. – С. 46-51.

59. Бутова, О. А. Конституциональный и биохимический аспекты здоровья юношей Северного Кавказа [Текст] / О. А. Бутова, С. В. Масалов, А. В. Фогель, А. Э. Табулов // Материалы Сателитного симпозиума 20 Съезда физиологов России. Экология и здоровье. – М.: РУДН, 2008. – С. 24-26.

60. Бутова, О. А. Физиолого-антропологическая характеристика состояния здоровья подростков [Текст]: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.17, 14.00.02 / Бутова Ольга Алексеевна. – М., 1999. – 40 с.

61. Ванько, Л. В. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений [Текст] / Л. В. Ванько, В. Г. Сафронова, Н. К. Матвеева, Г. Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.

62. Варварина, Г. Н. Метаболический синдром у женщин после родов: его клинические и патогенетические особенности [Текст] / Г. Н. Варварина, Л. В. Тюрикова, Н. А. Любавина, А. А. Малышева // Эндокринология. – 2014. – Т. 5, №35. – С. 123-127.

63. Васильева, В. В. Особенности биоэлектрической активности мозга у женщин с физиологической беременностью и преэклампсией [Текст] / В. В. Васильева, Т. Л. Боташева, А. А. Фролов, Е. В. Железнякова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3. www.science-education.ru/123-17518.
64. Васильева, В. В. Пространственно-временная организация биоэлектрической активности мозга при гестационной доминанте [Текст] / В. В. Васильева // Журнал Высшей нервной деятельности. – 2007. – Т. 57, №3. – С. 292-302.
65. Вдовина, Т. С. Значение функциональной асимметрии в определении методики и прогнозировании рефлексотерапии: Сб. науч. тр. Волгоградского мед. института [Текст] / Т. С. Вдовина, С. М. Грамматикова, А. В. Юрышева. – Волгоград. – 1981. – Т. 34. – Вып. 2. – С. 11-13.
66. Ведяев, Ф. П. Модели и механизмы эмоциональных стрессов [Текст] / Ф. П. Ведяев, Т. М. Каталевская. – Киев: Здоровье, 1983. – 135 с.
67. Вейн, А. М. Влияние эмоционального стресса на структуру сна здорового человека: роль личностных факторов. Сон окно в мир бодрствования [Текст] / А. М. Вейн, К. В. Судаков, Я. И. Левин. – М. – 2001. – 15 с.
68. Вейн, А. М. Сон человека. Физиология и патология [Текст] / А. М. Вейн, К. Хехт. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
69. Вейн, А. М. Вегетативные нарушения во время ночного сна [Текст] / А. М. Вейн, М. С. Муртазалаев // В кн.: Вегетативные расстройства (под ред. А. М. Вейна). – М.: МИА, 2000. – Гл. 18. – С. 687–705.
70. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение [Текст] / Под ред. А. М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 752 с.
71. Вейн, А. М. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение [Текст] / А. М. Вейн, Т. С. Елигулашвили, М. Г. Полуэктов. – М.: Эйдос Медиа, 2002. – 310 с.

72. Вербицкий, Е. В. Лекции «Сон и его расстройства» памяти А. Б. Когана (1912–1989) [Текст] / Е. В. Вербицкий, В. М. Ковальзон // Вестник Южного научного центра. – 2012. – №8 (2). – С. 94–95.
73. Вербицкий, Е. В. Сон и Тревожность [Текст] / Под общ. ред. Е. В. Вербицкого. – Ростов-на-Дону: Изд-во ЮНЦ РАН, 2008. – 348 с.
74. Вербицкий, Е. В. Тревожность и сон [Текст] / Е. В. Вербицкий // Журн. высш. нервн. деят. – 2013. – Т. 63, №1. – С. 6-12.
75. Вербицкий, Е. В. Нейрофизиологические механизмы тревожности в цикле бодрствование – сон [Текст]: дис... д-ра биол. наук: 03.00.13 / Вербицкий Евгений Васильевич. – СПб., 2006. – 369 с.
76. Вётош, А. Действие повышенного давления азота на двигательную активность и межцентральные отношения мозга обезьян [Текст] / А. Вётош, Э. Фейгман, О. Шарапов, М. Шилина // Физиологический ж. им. И. М. Сеченова. – 1992. – Т. 78. – №3. – С. 26-32.
77. Виру, А. А. Гормоны и спортивная работоспособность [Текст] / А. А. Виру, П. К. Кырге. – М.: Физкультура и спорт, 1983. – 159 с.
78. Водолажская, М. Г. Общность физиологических и биохимических процессов на модели иерархической организации биологических ритмов. Часть 2 [Текст] / М. Г. Водолажская, И. М. Рослый, Г. И. Водолажский // Вестник восстановительной медицины. – 2006. – №4. – С. 46-50.
79. Водолажская, М. Г. Подробное исследование онтогенетических изменений параметров ЭЭГ мужчин и женщин в течение репродуктивного периода [Текст] / М. Г. Водолажская, Г. И. Водолажский, Н. Н. Чадова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, №5. – С. 614- 626.
80. Войтенко, В. П. Системные механизмы развития и старения [Текст] / В. П. Войтенко, А. М. Полухов. – Л.: Наука, 1986. – 184 с.
81. Ганчар, Е. П. Метаболический синдром в гинекологической практике [Текст] / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, И. Н. Яговдик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – №2 (38). – С. 89-92.

82. Гармашева, Н. Л. Введение в перинатальную медицину [Текст] / Н. Л. Гармашева, Н. И. Константинова. – М.: Медицина, 1978. – 294 с.
83. Гармашева, Н. Л. К механизму наступления родов и возникновения физиологической асимметрии миометрия [Текст] / Н. Л. Гармашева // В сб.: Труды 7-го Всесоюзного съезда акушеров и гинекологов. – М. – 1971. – С. 114-117.
84. Гармашева, Н. Л. Некоторые гемодинамические процессы в функциональной системе мать-плацента-плод, их регуляция в интересах плода [Текст] / Н. Л. Гармашева // Акуш. и гин. – 1972. – №12. – С. 33-38.
85. Гармашева, Н. Л. Патологические основы охраны внутриутробного развития человека [Текст] / Н. Л. Гармашева, Н. И. Константинова. – Л.: Медицина, 1985. – 159 с.
86. Гармашева, Н. Л. Плацентарное кровообращение [Текст] / Н. Л. Гармашева. – Л.: Медицина, 1967. – С. 243.
87. Геворкян, М. А. Метаболический синдром с позиций гинеколога [Текст] / М. А. Геворкян // Лечащий врач. – 2007. – №10. – С. 47-51.
88. Геворкян, М. А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины [Текст] / М. А. Геворкян // Ожирение и метаболизм. – 2008. – №3. – С. 12-14.
89. Геннадиник, А. Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения [Текст] / А. Г. Геннадиник, А. А. Нелаева // Ожирение и Метаболизм. – 2010. – №2. – С. 10-15.
90. Геодакян, В. А. Асинхронная асимметрия [Текст] / В. А. Геодакян // Журн. высшей нервной деятельности. – 1993. – Т. 43, Вып. 3. – С. 543-561.
91. Гилязутдинова, Г. Ш. Невынашивание беременности при анатомических и функциональных нарушениях репродуктивной системы [Текст] / Г. Ш. Гилязутдинова, Л. М. Тухватуллина. – Практическое руководство для врачей. – Казань. – 2008. – 240 с.
92. Гмошинский, И. В. Возможность применения математического метода «ранжированных сумм» для оценки эффективности диетотерапии [Текст] / И. В.

Гмошинский и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – №2. – С. 54-56.

93. Голиков, А. П. Сезонные биоритмы в физиологии и патологии [Текст] / А. П. Голиков, П. П. Голиков. – М.: Медицина, 1973. – 166 с.

94. Гордиенко, А. В. Влияние особенностей углеводного и липидного обмена рожениц с избыточной массой тела на антропометрические параметры новорожденного [Текст] / А. В. Гордиенко, Н. А. Негруша, Д. Ю. Зенин, А. А. Шмидт, Н. С. Куралех, И. А. Верич // Высокотехнологичная медицинская помощь в многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении: сб. науч. тр. – М. – 2010. – С. 97-98.

95. Гордюнина, С. В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма. [Текст] / С. В. Гордюнина // Пробл. эндокринологии. – 2012. – №3. – С. 31-34.

96. Гордюнина, С. В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) [Текст] / С. В. Гордюнина // Пробл. эндокринологии. – 2013. – №5. – С. 61-66.

97. Гудзь, Е. Б. Особенности сомнологического статуса беременных женщин в зависимости от стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод» [Текст]: автореф. дис... кан. мед. наук: 03.03.01 / Гудзь Екатерина Борисовна. – Волгоград, 2012. – 23 с.

98. Двойрин, В. В. Методика контролируемых клинических испытаний [Текст] / В. В. Двойрин, А. А. Клименков. – М. – 2004. – 143 с.

99. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М. – 2009. – 103 с.

100. Дедов, И. И. Ожирение [Текст] / И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 456 с.

101. Демидов, В. Н. Ультразвуковая плацентография [Текст] / В. Н. Демидов // Акуш. и гин. – 1981. – №11. – С. 55-57.

102. Дерябин, В. Е. О некоторых гендерных различиях у детей в процессе роста [Текст] / В. Е. Дерябин, Т. К. Федотова // Актуальные вопросы эволюцион-

ной, возрастной и экологической морфологии: мат. Всерос.конф. – Белгород, 2006. – С. 49-50.

103. Дерябин, В. Е. ПД телосложения у взрослых [Текст] / В. Е. Дерябин // Женщина в аспекте физической антропологии. – М. – 1994. – С. 41-50.

104. Дзидзария, М. И. Роль инсулинорезистентности в формировании метаболического синдрома и пути ее коррекции [Текст] / М. И. Дзидзария // Русский медицинский журнал. – 2007. – №11. – С. 948-951.

105. Дильман, В. М. Большие биологические часы (Введ. в интеграл. медицину) [Текст] / В. М. Дильман. – М.: Знание, 1981. – 208 с.

106. Дильман, В. М. Четыре модели медицины [Текст] / В. М. Дильман. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.

107. Дмитриев, А. Н. Критерий диагностики досимптоматической, (преморбидной) стадии метаболического синдрома [Текст] / А. Н. Дмитриев, Л. Р. Перминова // Ожирение и метаболизм. – 2010. – №4. – С. 24-28.

108. Долгов, В. В. Клиническая лабораторная диагностика : нац. рук.: в 2 т. Т. 2. [Текст] / Научно-практ. о-ва спец. лабораторной мед.; Ассоц. мед. о-в по качеству; ред.: В. В. Долгов, В. В. Меншиков. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. – 808 с.

109. Дорохов, В. Б. Электродермальные показатели субъективного восприятия ошибок в деятельности при дремотных изменениях сознания [Текст] / В. Б. Дорохов, В. В. Дементенко, Л. Г. Коренева // Журн. высш. нервн. деят. – 2000. – Т.50, №2. – С. 206-218.

110. Драпкина, О. М. Продолжительность сна: современный взгляд на проблему с позиций кардиолога [Текст] / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т. 11, №4. – С. 413-419.

111. Дрейпер, Н. Прикладной регрессионный анализ. В 2 кн. Кн. 2 [Текст] / Н. Дрейпер, Г. Смит. – М.: Финансы и статистика, 1987. – 351с.

112. Дубоссарская, З. М. Теория и практика эндокринной гинекологии [Текст] / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская, – Днепропетровск: Лира, 2010. – 460 с.

113. Евсюкова, Н. И. Клинические аспекты эволюционной сомнологии [Текст] / Н. И. Евсюкова // Тез. докл. VI Всеросс. конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии». – СПб. – 2008. – С. 35.
114. Елдышев, Ю. Н. Жизнь без старости [Текст] / Ю. Н. Елдышев // Экология и жизнь. – 2009. – №3. – С. 56-63.
115. Ерченко, Е. Н. Патолофизиологические особенности углеводного и липидного обменов и состояние новорожденных у беременных с избыточной массой тела и ожирением [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Ерченко Елена Николаевна. – М., 2009. – 164 с.
116. Заславская, Р. М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы [Текст] / Р. М. Заславская. – М.: Медицина. – 1991. – 320 с.
117. Зенин, Д. Ю. Изучение отдельных показателей липидного, углеводного и белкового обменов у женщин-военнослужащих в период беременности [Текст] / Д. Ю. Зенин, Н. А. Негруша, А. В. Гордиенко // Материалы всерос. науч. конгр. терапевтов к 180-летию С.П. Боткина. – СПб. – 2012. – С. 48.
118. Зенин, Д. Ю. Особенности влияния колебаний уровня гликемии на состояние вегетативной нервной системы у женщин-военнослужащих с различной массой тела в период беременности [Текст] / Д. Ю. Зенин., Н. А. Негруша, А. В. Гордиенко, А. А. Шмидт, М. Т. Алиева // Международная науч. - практ. конф. по военной медицине. – СПб. – 2013. – С. 323-324.
119. Зенин, Д. Ю. Состояние углеводного и липидного обмена у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением при сроке 28-41 недель гестации [Текст] / Д. Ю. Зенин, А. В. Гордиенко, Н. А. Негруша, А. А. Шмидт, М. П. Саразов и соавт. // Высокотехнологичная медицинская помощь в многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении: сб. науч. тр. – М. – 2010. – С. 106-107.

120. Зубжицкая, Л. Б. Иммуноморфологическое исследование плацент женщин с метаболическим синдромом и ожирением [Текст] / Л. Б. Зубжицкая и соавт. // Журн. акушерства и женских болезней. – 2011. – №5. – С. 46-50.
121. Игитова, М. Б. Прогнозирование гестационных и перинатальных осложнений на основе определения фактора роста плаценты [Текст] / М. Б. Игитова и соавт. // Сиб. мед. журн. – Томск. – 2011. – Т. 26, №2. – С. 80-84.
122. Казначеев, В. П. Современные аспекты адаптации [Текст] / В. П. Казначеев. – Новосибирск, «Наука» Сибирское отделение. – 1980. – 189 с.
123. Калинкина, О. Б. Влияние снижения массы тела на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и репродуктивную функцию у пациенток с метаболическим синдромом [Текст] / О. Б. Калинкина // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, №2. – С. 14-18.
124. Канус, И. И. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у беременных с сахарным диабетом I типа [Текст] / И. И. Канус, В. В. Римашевский, Т. Н. Скрипленок // Акушерство и гинекология. – 2016. – №1. – 34-39.
125. Каркищенко, Н. Н. Клиническая и экологическая фармакология в терминах и понятиях [Текст] / Н. Н. Каркищенко. – М.: IMP Медицина. – 1995. – 302 с.
126. Кисин, С. В. Артериальное кровоснабжение матки и её придатков в норме и патологии [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Кисин Соломон Вульфович Сталинград, 1953. – 29 с.
127. Ковальзон, В. М. 6-я Российская (с международным участием) молодежная школа-конференция «Сон – окно в мир бодрствования» [Текст] / В. М. Ковальзон // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, №5. – С. 131–132.
128. Ковальзон, В. М. Основы сомнологии [Текст] / В. М. Ковальзон. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013. – 242 с.
129. Ковальзон, В. М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование – сон млекопитающих. – М., «Бином. Лаборатория знаний», 2011. – 240 с.

130. Ковров, Г. В. Сон человека – от хаоса к порядку или представление о сегментарной организации сна и его функциях [Текст] / Г. В. Ковров, С. И. Посохов // Тез. докл. VI Всеросс. конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии». – СПб. – 2008. – С. 47.
131. Ковров, Г. В. Стресс и сон у человека [Текст] / Г. В. Ковров, А. М. Вейн. – М.: Нейромедиа, 2004. – 96 с.
132. Коган, А. Б. Основы физиологии высшей нервной деятельности [Текст]: учебник для вузов – 2-е изд., перераб. и доп. [Текст] / А. Б. Коган. – М.: Высшая школа, 1988. – 368 с.
133. Колопкова, Т. А. Метаболический синдром X- пандемия XXI века [Текст] / Т. А. Колопкова, В. В. Блинова, Ю. И. Скворцов, В. Г. Субботина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 3, №21. – С. 130-134.
134. Комаров, Ф. И. Хронобиология и хрономедицина [Текст] / Ф. И. Комаров. – М.: Медицина, 1989. – 399 с.
135. Комилова, М. С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода [Текст] / М. С. Комилова, Ж. Е. Пахомова // Российский вестник акушера-гинеколога. – №1. – 2015. – С. 18-23.
136. Кононова, О. Н. Выявление и оценка компонентов метаболического синдрома у беременных с абдоминальным ожирением [Текст] / О. Н. Кононова // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 4(42). – С. 54-58.
137. Кононова, О. Н. Показатели инсулинорезистентности и другие компоненты метаболического синдрома у беременных женщин с ожирением [Текст] / О. Н. Кононова, А. М. Пристром, И. А. Чешик // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – №1. – С. 33-39.
138. Коркушко, О. В. Преждевременное старение человека [Текст] / О. В. Коркушко, Е. Г. Калиновская, В. И. Молотков. – К.: Здоров'я, 1979. – 192 с.
139. Коркушко, О. В. Резервные возможности основных функций сердечно-сосудистой системы при старении [Текст] / О. В. Коркушко, Ю. Т. Ярошенко // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, №2. – С. 119-152.

140. Костенко, И. В. Структура развития факторов риска, распространенность, диагностика и методы лечения гестационного сахарного диабета (обзор) [Текст] / И. В. Костенко, И. Е. Рогожина, Г. В. Суханкина, С. А. Рыжжина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – №2. – С. 534-541.
141. Краснопольский, В. И. Современные проблемы нарушений гемокоагуляции в акушерстве [Текст] / В. И. Краснопольский, А. П. Мельников, И. Н. Бокарев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т.10, №2. – С. 20-26.
142. Краснопольский, В. И. Гестационный диабет: новый взгляд на новую проблему [Текст] / В. И. Краснопольский, В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурумкулова // Акушерство и гинекология. – 2010. – №2. – С. 3-6.
143. Кудряшова, А. В. Дифференцировка клеток памяти в популяции Т-хелперов при неосложненной беременности и преэклампсии [Текст] / А. В. Кудряшова, Н. Ю. Сотникова, И. А. Панова, Л. В. Кадырова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, №2. – С. 110- 115.
144. Кузьмина, О. А. Коррекция маточно-плацентарного кровообращения у беременных с артериальной гипертензией [Текст] / О. А. Кузьмина, Л. П. Пешев // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2011. – №4. – С. 94-97.
145. Кураев, Г. А. Клинико-нейрофизиологические аспекты межполушарной асимметрии мозга [Текст] / Г. А. Кураев, В. И. Орлов. – Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1989. – 55 с.
146. Кураев, Г. А. Функциональная асимметрия коры мозга и обучение [Текст] / Г. А. Кураев. – Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1982. – 160с.
147. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине [Текст] / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
148. Лебедева, Л. И. Функциональное состояние центральной нервной системы во время родового акта [Текст] / Л. И. Лебедева, Р. С. Орлов // Акушерство и гинекология. – 1969. – №4. – С. 7-14.

149. Левин, Я. И. Сомнология и медицина сна [Текст] / под ред. Я. И. Левина, М. Г. Полуэктова. – М.: Медфорум, 2013. – 431 с.
150. Левитина, Е. В. Особенности течения метаболического синдрома у беременных [Текст]: дис... канд. мед. наук: 14.01.04; 14.01.01/ Левитина Елена Валерьевна. – СПб. – 2011. – 115 с.
151. Левитина, Е. В. Оценка эндотелиальной дисфункции и микроальбуминурии у беременных с метаболическим синдромом [Текст] / Е. В. Левитина, А. Н. Шишкин, Д. А. Ниаури // Нефрология. – 2010. – Т. 14, №2. – С. 46-50.
152. Ли, О. А. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации у беременных с метаболическим синдромом [Текст] / О. А. Ли // Вестн. С.-Петерб. ун-та. – 2009. – № 2. – С. 183-192.
153. Лисогор, О. П. Значение афферентных сигналов, идущих от яичников, для нейросекреции гипоталамуса [Текст] / О. П. Лисогор // Эндокринопатии и их лечение гормонами. – 1970. – №5. – С. 145-152.
154. Лукьянова, И. Е. Антропология: Учеб. Пособие / Под ред. проф., д-рамед. наук., акад. АСО Е.А. Сигиды [Текст] / И. Е. Лукьянова, В. А. Овчаренко. – М.:ИНФРА-М, 2008. – 240 с.
155. Лурия, А. Р. Психологическое наследие: Избранные труды по общей психологии [Текст] / Под ред. Ж. М. Глозман, Д. А. Леонтьева, Е. Г. Радковской. – М. – 2003. – 431 с.
156. Лысов, П. К. Анатомия (с основами спортивной морфологии). Т. 2: учебник [Текст] / П. К. Лысов, Д. Б. Никитюк, М. Р. Сапин. – М. : Медицина, 2003. – 416 с.
157. Мадаева, И. М. Роль нарушений дыхания во время сна в формировании осложненного течения беременности и исходов родов [Текст] / И. М. Мадаева, Л. И. Колесникова, Н. В. Протопопова // Сборник материалов VI международной конференции. Актуальные проблемы сомнологии. – М.: 2010. – С. 43.

158. Макаров, И. О. Влияние беременности на прогрессирование компонентов метаболического синдрома [Текст] / И. О. Макаров, Е. М. Шилов, М. С. Новикова, Е. И. Боровкова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – №4. – С. 20-29.
159. Макаров, И. О. Метаболический синдром: влияние на течение беременности и развитие акушерских осложнений [Текст] / И. О. Макаров и соавт. // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 49, №6. – С. 85-93.
160. Макаров, И. О. Особенности течения III триместра беременности и родов у пациенток с ожирением [Текст] / И. О. Макаров и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №8. – С. 48-53.
161. Макаров, И. О. Риск развития осложнений беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением [Текст] / И. О. Макаров, Е. И. Боровкова, М. Ю. Байрамова // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 44, №1. – С. 87-96.
162. Макаров, И. О. Роль избыточной массы тела и ожирения в развитии осложнений беременности и родов [Текст] / И. О. Макаров и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, №3. – С. 21-26.
163. Макаров, И. О. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением [Текст] / И. О. Макаров, Е. И. Боровкова, М. Ю. Байрамова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – №1. – С. 22-28.
164. Макаров, И. О. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом [Текст] / И. О. Макаров, Е. М. Шилов, Н. А. Петунина, Е. И. Боровкова, Т. В. Шеманаева, М. А. Байрамова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – №3. – С. 36-41.
165. Макаров, О. В. Допплерометрия как основной метод в оценке системы мать - плацента - плод у беременных с гипертензивным синдромом [Текст] / О. В. Макаров и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2009. – №4. – С. 3-6.
166. Макацария, А. Д. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. Монография [Текст] / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М.: Триада-Х, 2008. – 650 с.

167. Макацария, А. Д. Натуральный прогестерон в профилактике осложненного течения беременности у женщин с метаболическим синдромом [Текст] / А. Д. Макацария, Т. Передеряева, Т. Пшеничникова // Врач. – 2007. – №12. – С. 40-43.

168. Макацария, А. Д. Патогенетические основы применения комплексных витаминно-минеральных препаратов у беременных с метаболическим синдромом [Текст] / А. Д. Макацария, Т. Передеряева, Т. Пшеничникова // Врач. – 2008. – №1. – С. 27–30.

169. Макацария, А. Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике [Текст] / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М.: ТриадаХ, 2003. – 904 с.

170. Макацария, А. Д. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии [Текст] / А. Д. Макацария, Е. Б. Пшеничникова, Т. Б. Пшеничникова, В. О. Бицадзе. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 480 с.

171. Маколкин, В. И. Метаболический синдром [Текст] / В. И. Маколкин. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 144 с.

172. Мамедов, М. Н. Новые алгоритмы лечения дислипидемии: сравнительный анализ новых американских и европейских рекомендаций [Текст] / М. Н. Мамедов, М. Н. Ковригина, З. А. Тогузова // Кардиология. – 2015. – Т. 55, №1. – С. 77-81.

173. Манухин, И. Б. Оптимизация комплексного лечения беременных с гестозом и фетоплацентарной недостаточностью [Текст] / И. Б. Манухин, Е. В. Маркова, Р. И. Стрюк // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, №2. – С. 81-84.

174. Медведев, М. В. Допплеровское исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока [Текст] // Пренатальная эхография под ред. М. В. Медведева. – М.: Реальное Время, 2005. – С. 109–124.

175. Медведев, М. В. Основы доплерографии в акушерстве [Текст] / Практическое пособие для врачей. – М. – 2007. – 72с.

176. Меерсон, Ф. З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность [Текст] / Ф. З. Меерсон. – М.: Наука, 1975. – 263 с.
177. Международная федерация диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома [Текст] // Ожирение и метаболизм. – 2005. – №3. – С. 47-49.
178. Милованов, А. П. Патолого-анатомический анализ причин материнских смертей [Текст] / А. П. Милованов. – М.: Медицина, 2003. – 76 с.
179. Михалевич, С. И. Акушерские проблемы у пациенток с метаболическим синдромом [Текст] / С. И. Михалевич, А. В. Ещенко // Медицинские новости. 2011. – №6. – С. 19-22.
180. Могендович, М. Р. Рефлекторное взаимодействие локомоторной и висцеральной систем [Текст] / М. Р. Могендович. – Л.: Медгиз, 1957. – 434с.
181. Моисеев, Н. И. Временная среда и биологические ритмы [Текст] / Моисеев Н. И., Сысуев В. М. – Л.: Наука, 1981. – 126 с.
182. Мосидзе, В. М. Расщепленный мозг [Текст] / В. М. Мосидзе и соавт. – Тбилиси: Изд-во «Мецниереба», 1972. – 201 с.
183. Мошков, Б. Н. Клиническая анатомия сосудов матки [Текст] / Б. Н. Мошков. – Киев: Госмелиздат. УССР. – 1964. – 134 с.
184. Насибуллин, Б. А. Морфологические изменения вестибулярного анализатора в динамике экспериментального нарушения мозгового кровообращения [Текст] / Б. А. Насибуллин, Н. Н. Бровина // Журн. неврол. и психиатр. –1996. – № 5. – С. 73-76.
185. Негруша, Н. А. Анализ взаимосвязи между показателями углеводного, липидного обмена рожениц с избыточной массой тела и антропометрическими показателями новорожденного [Текст] / Н. А. Негруша, Д. Ю. Зенин, А. В. Гордиенко, А. А. Шмидт, М. П. Саразов, Н. С. Куралех, И. А. Верич // Актуальные вопросы внутренних болезней: сб. науч. тр. 11-й науч.-практ. конф. – СПб., 2010. – С. 158-159.
186. Негруша, Н. А. Особенности углеводного и липидного обменов у беременных с алиментарным ожирением на поздних сроках гестации [Текст] / Н.

А. Негруша, Д. Ю. Зенин, А. В. Гордиенко, А. А. Шмидт, М. П. Саразов, Н. С. Куралех, И. А. Верич // Актуальные вопросы внутренних болезней: сб. науч. тр. 11-й науч.-практ. конф. – СПб., 2010. – С. 156-157.

187. Негруша, Н. А. Сравнительная оценка некоторых клинико-лабораторных показателей у женщин с физиологическим течением беременности и при беременности, осложненной метаболическим синдромом [Текст] / Н. А. Негруша, А. В. Гордиенко, А. А. Шмидт, Н. И. Гуляев, Т. В. Смирнова, Д. Ю. Зенин // Профилактическая и клинич. медицина. – 2010. – №3-4. – С. 122-126.

188. Николаева-Балл, Д. Р. Состояние адаптационных механизмов у женщин с метаболическим синдромом и гестозом в III триместре беременности [Текст] / Д. Р. Николаева-Балл, Н. И. Кан // Биомедицинский журнал. – 2012. – Т. 13. – С. 803–818.

189. Новиков, В. С. Биоритмы, космос, труд [Текст] / В. С. Новиков, Н. Р. Деряпа. – СПб.: Наука, 1992. – 256 с.

190. Овсянникова, Т. В. Гинекологическая эндокринология [Текст] / Т. В. Овсянникова, В. Н. Прилепская. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 2-е изд. – С. 477–478.

191. Оганов, Р. Г. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома [Текст] / пособие под редакцией Р. Г. Оганова, М. Н. Мамедова. – М.: Медицинская книга. – 2007. – 64с.

192. Оловников, А. М. Внутрядерные ионные фонтаны как регуляторы работы генома: фонтанная гипотеза доминантности и некоторых эпигенетических эффектов / А. М. Оловников // Молекуляр. биология. – 2001. – Т. 35, №1. – С. 163–176.

193. Оловников, А. М. Заметки о “принтомерном” механизме клеточной памяти и ионной регуляции конфигураций хроматина [Текст] / А. М. Оловников // Биохимия. – 1999. – Т. 64, № 12. – С. 1689-1698.

194. Ордынский, В. Ф. Оценка состояния плода у беременных с сахарным диабетом по результатам доплерометрии артериального кровотока в системе

мать-плацента-плод [Текст] / В. Ф. Ордынский, О. В. Макаров, Н. А. Постникова // Акушерство и гинекология. – М.: Медицина, 2005. – №2. – С. 29-35.

195. Орлов, А. В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности [Текст]: дис... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Орлов Александр Владимирович. – Ростов-на-Дону, 2006. – 222 с.

196. Орлов, В. И. Кардиотокография и доплерометрия в современном акушерстве [Текст] / В. И. Орлов, М. Ю. Гиляновский, Т. Л. Боташева, А. В. Орлов, Т. А. Заманская. – Ростов-на-Дону.: Издательство ЮНЦ РАН, 2007. – 287 с.

197. Орлов, В. И. Межполушарная асимметрия мозга в системной организации процессов женской репродукции. Функциональная межполушарная асимметрия [Текст] / В. И. Орлов, А. В. Черноситов, К. Ю. Сагамонова. – М.: Научный мир, 2004. – С. 411–443.

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

199. Орлов, В. И. Природа полярности функциональной системы “мать-плод” и ее значение в патогенезе угрожающих состояний беременности [Текст] / В. И. Орлов, А. Б. Порошенко // Акуш. и гинек. – 1988. – №7. – С. 13–17.

200. Орлов, В. И. Репродуктивная система у женщин в аспекте учения о доминанте, морфофункциональных асимметриях и теории П. К. Анохина [Текст] / В. И. Орлов, А. В. Черноситов, А. В. Кузьмин // Вестник Росс, ассоц. акуш.-гин. – 1998. – №3. – С. 65 -68.

201. Осадший, Ю. Ю. К оценке особенностей нейрогуморального равновесия человека с использованием вегетативного индекса Кердо [Текст] / Ю. Ю. Осадший // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 66-й открытой итоговой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008. – С. 28-29.

202. Павлов, К. А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов [Текст] / К. А. Павлов, Е. А. Дубова, А. И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 10-15.

203. Палиева, Н. В. Особенности про- и контринсулярных факторов у беременных с метаболическим синдромом в зависимости от морфо-функциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса / Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, В. А. Линде, В. В. Авруцкая и соавт. // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, №2. – С. 113-118.

204. Палиева, Н. В. Особенности сомнологического статуса женщин с метаболическим синдромом и их влияние на течение беременности [Текст] / Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, Е. Б. Гудзь, В. А. Линде и соавт. // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, №2. – С. 107-112.

205. Парин, В. В. Избранные труды. Т. 1. Кровообращение в норме и патологии. [Текст] / В. В. Парин. – М: Наука, 1974. – 343 с.

206. Патюков, А. Г. Математическое моделирование биологических процессов [Текст] / Омская гос. мед. акад.; ред. А. Г. Патюков. – Омск: Вариант-Омск, 2010. – 225 с.

207. Петунина, Н. А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложненной беременности у женщин с ожирением [Текст] / Н. А. Петунина, И. А. Кузина // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №1. – С. 3-8.

208. Пигарев, И. Н. Мозг и сон [Текст] / И. Н. Пигарев // Наука в России. – 2005. – №1 – С. 61–65.

209. Пигарев, И. Н. Сон и контроль висцеральных функций [Текст] / И. Н. Пигарев, М. Л. Пигарева // Рос. физиол. журн. – 2011. – Т. 97, №4. – С. 374–387.

210. Пигарев, И. Н. Сон, эмоции и висцеральный контроль [Текст] / И. Н. Пигарев, М. Л. Пигарева // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, №6. – С. 31-44.

211. Погорелова, Т. Н. Молекулярные механизмы нарушения процессов ангиогенеза при беременности, осложненной задержкой роста плода [Текст] / Т.

Н. Погорелова, И. И. Крукиер, В. В. Авруцкая, Н. А. Друккер // Фундаментальная медицина и биология. – 2012. – №1. – С. 71-75.

212. Подзолкова, Н. М. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с нарушениями жирового обмена [Текст] / Н. М. Подзолкова и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №6. – С. 86-92.

213. Покусаева, В. Н. Прегравидарные и гестационные нарушения метаболизма: медико-биологическая составляющая [Текст] / В. Н. Покусаева // Охрана материнства и детства. – 2011. – №2. – С. 12-18.

214. Полунин, И. Н. Ритмогенез сердца [Текст] / И. Н. Полунин. – Астрахань. – 1997. – 285 с.

215. Полуэктов, М. Г. Сомнология и медицина сна в России [Текст] / М. Г. Полуэктов // Физиология человека. – 2013. – №6. – С. 5-12.

216. Попай, М. Значение асимметричного распределения норадреналина в мозге и надпочечниках для развития экспериментального невроза [Текст] / М. Попай, К. Гехт, М. Хильзе, А. Марейро-Акино, Л. Пише, Е. Вахтель, П. Эме // Исследование механизмов нервной деятельности. – М.: Наука, 1984. – С. 280-283.

217. Порошенко, А. Б. Взаимоотношения латеральных признаков человека в онтогенезе. Леворукость у детей и подростков [Текст] / А. Б. Порошенко, А. В. Баранова, А. И. Пономарев. – М. – 1987. – С. 33-36.

218. Порошенко, А. Б. Значение гестационной межполушарной асимметрии для диагностики состояния функциональной системы «мать-плод» [Текст] / А. Б. Порошенко, В. И. Орлов, Г. А. Кураев // Научно-технический прогресс и здоровье человека. – Полтава, 1987. – С. 230-231.

219. Порошенко, А. Б. Значение моторной асимметрии нижних конечностей в интеграции женской репродуктивной системы Механизмы интеграции биологических систем [Текст] / А. Б. Порошенко // Проблемы адаптации. – Ростов-на-Дону. – 1987. – С. 135-137.

220. Порошенко, А. Б. Нейрофизиологический анализ природы и свойств асимметрии женской репродукции [Текст]: дисс. канд. биол. наук: 03.00.13 / Порошенко Анатолий Борисович. – Ростов-на-Дону, 1985. – 285 с.

221. Посохов, С. И. Циклическая динамика и саморегуляция представленности дельта-сна у здоровых испытуемых [Текст] / С. И. Посохов, Г. В. Ковров // Тез. докл. VI Всеросс. конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии». – СПб. – 2008. – С. 73.

222. Постельная, О. А. Особенности клинико-гормонального и сомнологического статуса у мальчиков с различными формами ожирения [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.08 / Постельная Ольга Александровна. – Ростов-на-Дону, 2011. – 24 с.

223. Прилепская, В. Н. Патогенетические аспекты ожирения и нарушения репродуктивной функции женщины [Текст] / В. Н. Прилепская, Е. В. Цаллагова // Акушерство и гинекология. – 2006. – №5. – С. 51-55.

224. Проценко, А. М. Перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом с различным содержанием аутоантител к инсулину и его рецепторам [Текст] / А. М. Проценко, Т. С. Будыкина, С. Г. Морозов, А. С. Рыбаков, И. Е. Грибова, А. Н. Проценко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – №2. – С. 17-23.

225. Пузикова, О. З. Особенности ночного сна при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков [Текст] / О. З. Пузикова, А. А. Афонин, В. А. Попова, Е. В. Вербицкий // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – №4–2. – С. 84–91.

226. Путилов, А. А. Три стадии медленного сна: хронофизиологическая реальность или всего лишь условное деление процесса постепенного углубления сна? [Текст] / А. А. Путилов // Эффективная фармакотерапия, неврология и психиатрия. – 2015. – №53. – С. 6-15.

227. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия [Текст] / В. Е. Радзинский. – М., 2012. – 670 с.

228. Радзинский, В. Е. Преждевременные роды: есть ли перспективы? [Текст] / В. Е. Радзинский, Т. В. Галина, Н. П. Кирбасова, А. С. Гондаренко // Акушерство и гинекология, 2015. – №2. – С. 99-103.

229. Ройтберг, Г. Е. Метаболический синдром [Текст] / ред. Г. Е. Ройтберг. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 223 с.
230. Ройтберг, Г. Е. Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома [Текст] / Г. Е. Ройтберг, Т. И. Ушакова, Ж. В. Дорош // Кардиология. – 2004. – №3. – С. 94-101.
231. Романов, Ю. А. Околочасовые биологические ритмы размножения клеток [Текст] / Ю. А. Романов, В. В. Евстафьев, В. П. Рыбаков, О. А. Ириков // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2002. – №7. – С. 97-100.
232. Романцова, Т. И. Динамика состояния жировой ткани по данным ЕЕ МР-томографии у больных ожирением на фоне лечения Редуксином [Текст] / Т. И. Романцова, И. В. Полубояринова, О. В. Роик // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 9, №4 – С. 39-43.
233. Романцова, Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины [Текст] / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8, №1 – С. 5-19.
234. Руцкова, Е. М. Особенности цикла сон-бодрствование у крыс на ранней стадии беременности [Текст]: автореф. дисс... канд. биол. наук: 03.03.01 / Руцкова Елизавета Михайловна. – Москва., 2010. – 28 с.
235. Рябинская, Е. А. Асимметрия направленного движения, как тактика пищевого поведения у крыс [Текст] / Е. А. Рябинская, Т. С. Валуйская // Журн. высш. нерв. деят. – 1983. – Т. 33, вып. 4. – С. 654-666.
236. Савельева, Г. М. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации [Текст] / Под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР_Медиа, 2009. – 880с.
237. Савельева, Г. М. Акушерство: учеб. для мед. вузов [Текст] / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, Л. Г. Сичинава и соавт. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. – 651 с.
238. Савельева, И. В. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы [Текст] / И. В. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №2. – 28-31.

239. Савельева, И. В. Роль фактора роста плаценты в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом [Текст] / И. В. Савельева, С. В. Баринев, Е. В. Рогова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – №1. – С. 16-19.
240. Савельева, Л. В. Современная концепция лечения ожирения / Л. В. Савельева [Текст] // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №1. – С. 51-56.
241. Савицкий, Г. А. Биомеханизм родовой схватки [Текст] / Г. А. Савицкий, М. Г. Моряк. – Кишинев. – 1983. – С. 119.
242. Савченко, Ю. И. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать-плод [Текст] / Ю. И. Савченко, К. С. Лобынцев. – М.: Медицина, 1980. – 255 с.
243. Сагамонова, К. Ю. Пути оптимизации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Сагамонова Карина Юрьевна. – Ростов н/Д., 2001. – 38 с.
244. Селье, Г. На уровне целого организма [Текст] / Г. Селье. – М. – 1972. – 258 с.
245. Серов, В. Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения [Текст] / В. Н. Серов, Л. В. Дубницкая, В. Л. Тютюнник // Российский медицинский журнал. Мать и дитя. – Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 46.
246. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология. Руководство [Текст] / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 512 с.
247. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности [Текст] / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М.: – 2010. – 534 с.
248. Скулачев, В. П. Энергетика биологических мембран [Текст] / В. П. Скулачев. – М.: Наука, 1989. – 288 с.
249. Смирнова, В. А. Метаболический синдром и гипердренореактивность как факторы риска неблагоприятного течения беременности и перинатальных

исходов [Текст] / В. А. Смирнова // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2009. – №52. – С. 299.

250. Соколов, Е. И. Нарушение углеводного обмена у беременных с инсулинорезистентностью [Текст] / Е. И. Соколов, И. Б. Манухин, А. А. Мочалов, О. Б. Невзоров // Эффективная Фармакотерапия. Эндокринология. – 2010. – №6. – С. 34-38.

251. Соколов, Е. И. Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом / Е. И. Соколов, И. Б. Манухин, А. А. Мочалов, О. Б. Невзоров // Лечащий врач. – 2011. – №3. – С. 43-47.

252. Солодков, А. С. Физиология человекаобщая спортивная возрастная. Учебник для высших учебных заведений физической культуры. Издание 2-е, исправленное и дополненное [Текст] / А. С. Солодков, Е. Б. Сологуб. – М. – 2005. – 527 с.

253. Соснова, Е. А. Метаболический синдром [Текст] / Е. А. Соснова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, №3. – С. 66-73.

254. Стрижаков, А. Н. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика [Текст] / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина, Л. Д. Белоцерковцева. – М.: ГЭАОТАР-Медиа, 2012. – 115 с.

255. Стрыгин, К. Н. Формы инсомнии и возможности ее медикаментозного лечения / К. Н. Стрыгин, М. Г. Полуэктов, Я. И. Левин // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – №3. – С. 38–43.

256. Ступак, В. С. Определение критериев прогноза отклонений в состоянии иммунной системы на этапах анте- и постнатального онтогенеза с позиции доказательной медицины [Текст] / В. С. Ступак // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2010. – №7/8. – С. 44-49.

257. Судаков, К. В. Функциональные системы [Текст] / К. В. Судаков. – М.: Изд. РАМН, 2011. – 320 с.

258. Судаков, К. В. Голографическое построение интегративной деятельности головного мозга [Текст] / К. В. Судаков // Известия РАН. Серия биол. – 2012. – №1. – С. 61–71.
259. Судаков, К. В. Избранные труды. Развитие теории функциональных систем. [Текст] / К. В. Судаков. – М. – 2007. – 343 с.
260. Судаков, К. В. Избранные труды. Эмоции и эмоциональный стресс [Текст] / К. В. Судаков. – М.: ГУ НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН, 2012. – Т. 3. – 534 с.
261. Судаков, К. В. Системокванты - дискретные единицы динамической деятельности функциональных систем [Текст] / К. В. Судаков // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2005. – №1. – С. 48–59.
262. Судаков, К. В. Теория функциональных систем: постулаты и принципы построения организма человека в норме и при патологии [Текст] / К. В. Судаков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – №4. – С. 2-11.
263. Сысоева, Ю. Ю. Индивидуальные циклические изменения дельта-активности мозга в медленном сне человека / Ю. Ю. Сысоева, Е. В. Вербицкий // Доклады академии наук. – 2012. – Том 444. – №1. – С. 109–113.
264. Татаринов, Ю. С. Специфический альфа 2- микроглобулин (гликоделин) репродуктивной системы человека: 20 лет от фундаментальных исследований до внедрения в клиническую практику [Текст] / Ю. С. Татаринов, Л. В. Посисеева, Д. Д. Петрунин. – М.: Иваново, 1998. – 127 с.
265. Татарчук, Т. Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии [Текст] / Т. Ф. Татарчук, С. В. Гуньков, О. А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – №1(3). – 2012. – С. 26-44.
266. Тебелев, Б. Г. Коррекция гемодинамики органов малого таза больных миомой [Текст] / Б. Г. Тебелев // Казан. мед. журн. – 1982. – №2. – С. 43-45.
267. Тимошина, И. В. Влияние ожирения на формирование акушерских осложнений: (обзор) [Текст] / И. В. Тимошина, Л. М. Комиссарова, В. А. Бурлев // Акушерство и гинекология. – 2009. – №6. – С. 3-5.

268. Триша, Г. Основы доказательной медицины [Текст] / Г. Триша. – М. – 2004. – 240 с.
269. Трубицын, А. Г. Объединенная теория старения [Текст] / А. Г. Трубицын // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25, №4. – С. 563-581.
270. Ульянина, Е. В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода [Текст] / Е. В. Ульянина, И. Ф. Фаткуллин // Казанский медицинский журнал. – 2015. – №2. – С. 221-223.
271. Ухтомский, А. А. Собрание сочинений [Текст]. Т. 1. Учение о доминанте [Текст] / А. А. Ухтомский. – Л.: Издательство Ленинградского государственного университета им. А. А. Жданова, 1950. – 330 с.
272. Учамприна, В. А. Метаболический синдром: Аргументы «за» и «против» [Текст] / В. А. Учамприна, Т. И. Романцова, М. Ф. Калашникова // Ожирение и метаболизм. – 2012. – №2. – С. 17-27.
273. Федорова, М. В. Плацента и ее роль при беременности [Текст] / М. В. Федорова, Е. П. Калашникова. – М. – 1986. – 287 с.
274. Фокин, В. Ф. Моторная асимметрия у кошек в норме и при действии унилатерального электрошока [Текст] / В. Ф. Фокин, В. А. Федан // Функциональная асимметрия и адаптация человека. – М. – 1976. – С. 288-291.
275. Фомина, М. П. 3D–доплерометрия плацентарного кровотока в прогнозировании синдрома задержки роста плода [Текст] / М. П. Фомина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, №2. – С. 160-165.
276. Фонсеки, В. Метаболический синдром [Текст]: Под редакцией В. Фонсеки – Санкт – Петербург: Практика, 2011. – 274 с.
277. Фролькис, В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни [Текст] / В. В. Фролькис. – Л.: Наука, 1988. – 239 с.
278. Хрисантова, Е. Н. Конституция и биохимическая индивидуальность человека [Текст] / Е. Н. Хрисантова. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 153 с.
279. Хромылев, А. В. Метаболический синдром и беременность [Текст] / А. В. Хромылев // Ожирение и метаболизм. – 2014. – №2. – С. 3-7.

280. Чазова, И. Е. Метаболический синдром [Текст] / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. – М.: MEDIA MEDICA, 2004. – 163 с.
281. Чеботарев, Д. Ф. Биологический возраст человека: Руководство по геронтологии [Текст] / Под ред. Д. Ф. Чеботарева, В. В. Фролькиса. – М.: Медицина, 1978. – 503 с.
282. Черенкова, Л. В. Особенности организации позного контроля у левшей (по данным межполушарной когерентности ЭЭГ) [Текст] / Л. В. Черенкова, Е. М. Бердичевская // Международный научно-технический журнал «Нейрокомпьютеры: разработка, применение». – М.: Изд-во «Радиотехника», 2014. – №4. – Ч.2. – С. 65-66.
283. Чернавский, С. С. Математические модели как основа индивидуального подхода к выбору лечебно-профилактической тактики у больных метаболическим синдромом [Текст] / С. В. Чернавский и соавт. // Военно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 332, № 11. – С. 74.
284. Черноситов, А. В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская репродукция [Текст] / А. В. Черноситов. – Р/Д.: Изд – во СКНЦ ВИ, 2000. – 193 с.
285. Черноситов, А. В. Соотношение межполушарной асимметрии мозга и латеральности репродуктивных процессов у женщин [Текст] / А. В. Черноситов, Г. Ю. Маринец, Т. Л. Боташева, Л. Р. Гурбанова // Четвертая международная научная конференция, посвященная 100-летию ЮФУ 5-8 февраля 2015 года / Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие. – Ростов-на-Дону. – 2015. – С. 190-193.
286. Чубриева, С. Ю. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста [Текст]: дис... канд. мед. наук: 14.00.16 / Чубриева Светлана Юрьевна. – СПб., 2009. – 394 с.
287. Чулков, В. С. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Синицын // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, №2. – С. 29-32.

288. Чулков, В. С. Течение беременности и родов, показатели гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением [Текст] / В. С. Чулков, С. П. Сеницын, Н. К. Вереина // Акушерство и гинекология. – 2011. – №1. – С. 22-26.
289. Чуприков, А. П. Латеральная терапия [Текст] / А. П. Чуприков, А. Н. Линева, И. А. Марценковский. – Киев: Здоровье, 1994. – 175 с.
290. Шаханова, А. В. Вариабельность сердечного ритма у юных футболистов и баскетболистов 10-15 лет в зависимости от соматотипа [Текст] / А. В. Шаханова, А. А. Кузьмин // Материалы V всеросс. Симпозиума с международным участием «Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение», 26-28 октября 2011г., г. Ижевск. – 2011. – С. 335-343.
291. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных [Текст] / М. М. Шехтман. – М.: Триада-Х, 2011. – 892 с.
292. Щедрина, А. Г. Онтогенез и теория здоровья: методологические аспекты [Текст] / А. Г. Щедрина. – Новосибирск: Наука, 1989. – 135 с.
293. Юматов, Е. А. Контроль физиологических функций человека во время повседневного ночного сна [Текст] / Е. А. Юматов, С. С. Перцов, Е. Н. Дудник, М. Н. Крамм, Н. О. Стрелков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – №3. – С. 47–54.
294. Якупов, Э. З. Нарушения сна в структуре сосудистой патологии мозга [Текст] / Э. З. Якупов, Е. А. Александрова, Ю. В. Трошина, Е. В. Шебашева, Л. Я. Шагиахметова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2014. – №12. – С. 133–135.
295. Allingham, K. Endogenous expression of C-Fos in hypothalamic nuclei of neonatal rabbits coincides with their circadian pattern of suckling-associated arousal [Text] / K. Allingham, C. von Saldern, P. A. Brennan et al. // Brain Res. – 1998. – Vol. 783, №2. – P. 210-8.
296. Amaducci, L. Choline acetyltransferase (ChAT) activity differs in right and left human temporal lobes [Text] / L. Amaducci, S. Sorbí, A. Albanese, G. Gainotti // Neurology. – 1981. – Vol. 31. – P. 799-805.

297. American Diabetes Association. Medical Management of Type 2 Diabetes [Text] // Diabetes care. – 2013. – Vol. 36, S.1. – P. 11-66.
298. Anfossi, G. Platelet dysfunction in central obesity [Text] / G. Anfossi, I. Russo, M. Trovati // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2009. – Vol. 19. – P. 440-419.
299. Ang, D. C. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis [Text] / D. C. Ang, H. Choi, K. Kroenke, F. Wolfe // J. Rheumatology. – 2005. – Vol. 32. – P. 1013-1019.
300. Anversa, P. Myocardial aging [Text] / P. Anversa, M. Rota, K. Urbanek, T. Hosoda, E. Sonnenblick, A. Leri, J. Kajstura, R. Bolli // Basic Res Cardio. – 2005. – Vol. 100, №6. – P. 482-493.
301. Arendt, J. D. Adaptive intrinsic growth rates: an integration across taxa [Text] / J. D. Arendt // Q. Rev. Biol. – 1997. – Vol. 72. – P. 1-29.
302. Arendt, J. D. Allocation of cells to proliferation vs. differentiation and its consequences for growth and development [Text] / J. D. Arendt // J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.). – 2000. – Vol. 288. – P. 219-234.
303. Arendt, J. D. Biological Rhythms in Clinical Practice [Text] / J. D. Arendt, D. S. Minors. – London: Wright, 1989. – 129 p.
304. Arthur, L. D. Variations in concentrations of the major endometrial secretory proteins (placental protein 14 and insulin-like growth factor binding protein-1) in assisted conception regimes [Text] / L. D. Arthur, F. W. Anthony, T. Chard, G. M. Masson // Hum Reprod. – 1995. – Vol. 10, №3. – P. 664-666.
305. Astrand, P. O. Textbook of work physiology [Text] / P. O. Astrand, K. Rodahl. – New York: Mc Grow, 1970. – 476 p.
306. Ban, Y. Development of vasoactive intestinal peptide mRNA rhythm in the rat suprachiasmatic nucleus [Text] / Y. Ban, Y. Shigeyoshi, H. Okamura // J. Neurosci. – 1997. – Vol. 17, №10. – P. 3920-31.
307. Banoo, E. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus [Text] / E. Banoo, F. Sharifi, Z. Badamchizadeh et al. // J. Diabetes. Metab. Disord. – 2013. – Vol.12. – P. 8.

308. Baumann, H. Doppler sonographic evaluation of exercise induced blood flow velocity and waveform changes in fetal, uteroplacental and large maternal vessels in pregnant women [Text] / H. Baumann, O. Huch, R. Huch // *J. Perinat. Med.* – 1989. – Vol. 17, № 4. – P. 279–287.

309. Beebe, K. R. Sleep disturbance in late pregnancy and early labor [Text] / K. R. Beebe, K. A. Lee // *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* – 2007. – Vol. 21. – P. 103-108.

310. Bolton, A. E. Identification of placental protein 14 as an immunosuppressive factor in human reproduction [Text] / A. E. Bolton, K. J. Clough, R. J. Stoker et al. // *Lancet.* – 1987. – Vol. 1, №8533. – P. 593-595.

311. Borbely, A. A. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: *Principles and practice of sleep medicine* [Text] / A. A. Borbely, P. Achermann, M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement, P. A. Philadelphia / Elsevier. – 2005. – 1768 p.

312. Borbely, A. Sleep Mechanisms [Text] / A. Borbely, J. L. Valatx. – Berlin, Springer. – 1984. – 124 p.

313. Bosc, M. J. Photoperiodic regulation of the time of birth in rats: involvement of circadian endogenous mechanisms [Text] / M. J. Bosc // *Physiol Behav.* – 1990. – Vol. 48, №3. – P. 441-6.

314. Botasheva, T. L. Somnological status and melatonin metabolism in women in the dynamics of physiological pregnancy and in case of metabolic syndrome [Text] / T. L. Botasheva, V. A. Linde, E. B. Gudz, N. V. Palieva, O. P. Zavodnov // *Physiology and Pharmacology formerly Acta Physiologica Polonica. Of the polish physiological society* September 18-20, 2014. – Szczecin, Polanl. – 2014. – Vol. 65 (S. 3.4.). – P. 61.

315. Bowers, M. E. Neuropeptide regulation of fear and anxiety: Implications of cholecystokinin, endogenous opioids, and neuropeptide Y / M. E. Bowers, D. C. Choi, K. J. Ressler // *Physiol. Behav.* – 2012. – Vol. 107, №5. – P. 699-710.

316. Bradshaw, J. L. The nature of hemispheric specialization in man / J. L. Bradshaw, N. C. Nettleton // *The Behavioral and Brain Sciences.* – 1981. – Vol. 4. – P. 51-91.

317. Branchey, M. Sleep and wakefulness in female rats during pregnancy [Text] / M. Branchey, L. Branchey // *Physiol. Behav.* – 1970. – Vol. 5, №3. – P. 368-368.
318. Brar, H. S. Classification of Intrauterine Growth Retardation [Text] / H. S. Brar, S. E. Rutherford // *Seminar Perinatol.* – 1988. – Vol. 12, №1. – P. 2-10.
319. Broughton, R. J. Neurology and dreaming [Text] / R. J. Broughton // *Psychiatric Journal of the University of Ottawa.* – 1982. – №7. – P. 101-110.
320. Brunner, D. P. Changes in sleep and sleep electroencephalogram during pregnancy [Text] / D. P. Brunner, M. Munch, K. Biedermann // *Sleep.* – 1994. – Vol. 17, №7. – P. 576-582.
321. Buysse, D. J. Insomnia [Text] / D. J. Buysse // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, №7. – P. 706-716.
322. Cagnacci, A. Diurnal rhythms of labor and delivery in women: modulation by parity and seasons [Text] / A. Cagnacci, R. Soldani, G. B. Melis, A. Volpe // *Am J. Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 178, №1 (Pt 1). – P.140-145.
323. Campbell, S. Doppler uteroplacental waveforms [Text] / S. Campbell, S. Vyas, S. Bewley // *Lancet.* – 1988. – Vol. 1, № 8597. – P. 1287–1288.
324. Ceriello, A. Hyperglycemia induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress [Text] / A. Ceriello, E. Falletti, E. Motz, C. Taboga, L. Tonutti, Z. Ezzol et al. // *Horm. Metab. Res.* – 1998. – Vol. 30, №3. – P. 146-149.
325. Ceriello, A. New insights on non-enzymatic glycosylation may lead to therapeutic approaches for pre-vention of diabetic complications [Text] / A. Ceriello, A. Quatraro, D. Giugliano // *Diabetic Med.* – 1999. – P. 297-299.
326. Challier, J. C. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta [Text] / J. C. Challier, S. Basu, T. Bintein // *Placenta.* – 2008. – Vol. 29, №3. – P. 274-281.
327. Chapillon, P. Cast on Effects of pre- and postnatal stimulation on developmental, emotional, and cognitive aspects in rodents: A review [Text] / P.

Chapillon, V. Patin, V. Roy, A. Vincent // J. Dev. Psychobiol. – 2002. – Vol. 41. – P. 373-387.

328. Chugh, P. K. Recent advances in the pathophysiology and pharmacological treatment of obesity [Text] / P. K. Chugh, S. Sharma // J. Clin. Pharm. Ther. – 2012. – Vol. 37, №5. – P. 525-535.

329. Conti, E. Crystal structure of firefly luciferase throws light on a superfamily of adenylate-forming enzymes [Text] / E. Conti, N. P. Franks, P. Brick // Structure. – 1996. – P. 287–298.

330. Cornier, M. A. The metabolic syndrome [Text] / M. A. Cornier, D. Dabelea, T. L. Hernandez, R. C. Lindstrom et al. // Endocrine Reviews. – 2008. – Vol. 29. – P. 777-822.

331. Cusi, K. Recombinant human insulin-like growth factor I treatment for 1 week improves metabolic control in type 2 diabetes by ameliorating hepatic and muscle insulin resistance [Text] / K. Cusi, et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, №9. – P. 3077- 3084.

332. Dalziel, B. Association of the TNF- α (–308 G/A) promoter polymorphism with insulin resistance in obesity [Text] / B. Dalziel, A. Gosby, R. Richman, J. Bryson, I. Caterson // Obes Res. – 2002. – Vol. 10, №5. – P. 401–407.

333. Davis, C. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer [Text] / C. Davis, D. K. Mirck, R. G. Stevens // Natl. Cancer Inst. 2001. – Vol. 93. – P. 1557-1562.

334. Davis, F. C. Melatonin: role in development [Text] / F. C. Davis // J. Biol Rhythms. – 1997. – №6. – P. 498-508.

335. Dawson, D. Integrating the actions of melatonin on human physiology [Text] / D. Dawson, C. J. Heuvel // Ann. Med. – 1998. – Vol. 30, №1. – P. 95-102.

336. De Marco, C. S. Mechanisms of oxygen sensing in human trophoblast cells [Text] / C. S. De Marco et al. // Placenta. – 2002. – S. 1. – P. 58-68.

337. Dean, L. S. Anatomic and physiologic changes of pregnancy [Text] / Handbook of obstetric anaesthesia / L. S. Dean, C. M. Palmer, R. D'Angelo, M. J. Paech // Oxford: Bios Scientific Publishers Ltd. – 2002. – 266 p.

338. Dell, A. Structural analysis of the oligosaccharides derived from glycodeilin, a human glycoprotein with potent immunosuppressive and contraceptive activities [Text] / A. Dell, H. R. Morris, R. L. Easton, M. Panico et al. // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 24116-24126.

339. Despre's, J. P. Abdominalbesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk [Text] / J. P. Despre's, I. Lemieux, J. Bergeron, P. Pibarot et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – Vol. 28. – P. 1039-1049.

340. Di Chen, P. Germline Signaling Mediates the Synergistically Prolonged Longevity Produced by Double Mutations in daf-2 and rsk-1 in C [Text] / P. Di Chen, W. L. Li, A. Benjamin et al. // *Elegans. Cell Reports*. – 2013. – Vol. 5, №6. – P. 1600–1610.

341. Donahoo, W. T. Plasma alpha-melanocyte-stimulating hormone: sex differences and correlations with obesity [Text] / W. T. Donahoo, T. L. Hernandez, J. L. Costa et al. // *Metabolism*. – 2009. – Vol. 58, №1. – P. 16–21.

342. Donath, M. Y. Cytokine production by islets in health: cellular origin, regulation and function [Text] / M. Y. Donath, M. Schnetzler, H. Ellingsgaard, P. A. Halban, J. A. Ehses // *Trends Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 21, №5. – P. 261-267.

343. Ducusy, C. A. Myometrial contractile responsiveness to oxytocin after dexamethasone suppression of circadian uterine activity in pregnant rhesus macaques during late gestation [Text] / C. A. Ducusy, M. G. Ervin, K. M. Kaushal, T. Matsumoto // *Am J Obstet Gynecol*. – 1992. – Vol. 167, №6. – P. 1636-1641.

344. Dzaja, A. Women's sleep in health and disease [Text] / A. Dzaja, S. Arber, J. Hislop et al. // *J. Psychiat. Res*. – 2005. – Vol. 39. – P. 55-76.

345. Eckel, R. H. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology [Text] / R. H. Eckel, J. M. Jakicic, J. D. Ard, et al. // *American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – S. 76.

346. Eckel, R. H. The metabolic syndrome [Text] / R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, № 9468. – P. 1415-1428.

347. Eckel, R. H. Clinical practice. Nonsurgical management of obesity in adults [Text] / R. H. Eckel // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1941–1950.

348. Edwards, N. Preeclampsia is associated with marked alterations in sleep architecture [Text] / N. Edwards, C. M. Blyton, G. J. Kesby // Sleep. – 2000. – Vol. 23. – P. 619-625.

349. Ehrenberg, H. M. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth [Text] / H. M. Ehrenberg et al. // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 113, №1. – P. 48-52.

350. Ehrenberg, H. M. The influence of obesity and gestational diabetesmellitus on accretion and the distribution of adipose tissue in pregnancy [Text] / H. M. Ehrenberg, L. Huston-Presley, P. M. Catalano // Am J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189, №4. – P. 944-948.

351. Fisher, F. Associations of insulin-like growth factors-1, insulin-like growth factor-binding proteins and acid-labile subunit with coronary heart disease [Text] / F. Fisher, H. Schuler, S. Mohan et al. // Clin Endocrinol. – 2004. – Vol. 61, №5. – P. 595-602.

352. Fletcher, K. L. Diurnal rhythms in cardiorespiratory function of the fetal baboon. [Text] / K. L. Fletcher, K. Leung, M. M. Myers // Early Hum Dev. – 1996. – Vol. 46, №1-2. – P. 27-42.

353. Franchini, M. Themetabolic syndrome and the risk of arterial and venousthrombosis [Text] / M. Franchini, G. Targher, M. Montagnana, G. Lippi // Thrombosis Research. – 2008. – Vol. 122. – P. 727-735.

354. Frank, T. S. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms / T. S. Frank, C. P. Ana, P. Joey // Granger American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology Published 1 December. – 2015. – Vol. 309, №11. – P. 1326-1343.

355. Franklin, K. A. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus [Text] / K. A. Franklin, P. A. Holmgren // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 137-141.

356. Gainotti, G. Neuroanatomical and neurochemical correlates of cerebral dominance: amini-review [Text] / G. Gainotti, S. Sorbl, M. Micelli, L. Ainaducei // *Phsychol., Psychiat. and Behav.* – 1982. – Vol. 7, №1. – P. 7-19.
357. Galtier-Dereure, F. Obesity and pregnancy: complications and cost [Text] / F. Galtier-Dereure, C. Boegner, J. Bringer // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2000. – Vol. 71, №5. – P. 1242–1248.
358. Gazzaniga, M. S. Cerebral mechanisms involved in ipsilateral eye-hand use in split-brain monkeys [Text] / M. S. Gazzaniga // *Experimental Neurology.* – 1964. – Vol. 10. – P. 148-155.
359. Glick, S. D. Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain [Text] / S. D. Glick, D. A. Ross, L. B. Hough // *Brain Res.* – 1982. – Vol. 234. – №1. – P. 53-63.
360. Goldman-Wohl, D. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia [Text] / D. Goldman-Wohl, S. Yagel // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2002. – Vol.187, №1–2. – P. 233-238.
361. Granger, J. P. Maternal and fetal adaptations during pregnancy: lessons in regulatory and integrative physiology [Text] / J. P. Granger // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Corp. Physiol.* – 2002. – Vol. 283, №6. – R. 1289–1292.
362. Grissa, O. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia [Text] / O. Grissa , A. Yessoufou, I. Mrisak, A. Hichami et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2010. – Vol. 10, №7.
363. Grosse, J. Entrainment of Syrian hamster circadian activity rhythms by neonatal melatonin injections [Text] / J. Grosse, A. Velickovic, F. C. Davis // *J. Physiol.* – 1996. – Vol. 270, №3, Pt 2. – P. 533-40.
364. Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry [Text] / D. Harman // *Journal of gerontology.* – 1956. – Vol. 11, №3. – P. 298-300.
365. Hartil, K. Maternal substrate utilization programs the development of the metabolic syndrome in male mice exposed to high fat in utero [Text] / K. Hartil, P. M. Vuguin, M. Kruse et al. // *Pediatr Res.* – 2009. – Vol. 66, №4. – P. 368-373.

366. Hci, B. Sleep complaints: snoring and daytime sleepiness in pregnant and pre-eclamptic women [Text] / B. Hci, S. E. Martin, K. C. Dundas // Sleep Med. – 2005. – №6. – P. 163-169.
367. Head, H. Aphasia and Kindred disorders of speech [Text] / H. Head - Cambridge, 1927. - V. I-II.
368. Hedmann, C. Effects of pregnancy on mothers'sleep [Text] / C. Hedmann, T. Pohjasvaara, U. Tolonen, // Sleep Med. – 2002. – №3. – P. 37-42.
369. Heerwagen, M. J. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil [Text] / M. J. Heerwagen, M. R. Miller, L. A. Barbour, J. E. Friedman // Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 299, №3. – P. 711-722.
370. Herbert, G. A. Improved salt fractionation of animal serums for immunofluorescence studies [Text] / G. A. Herbert // J. Dent. Res. Special. Issue., 1976. – Vol. 55. – P. 33-37.
371. Heuser, G. Induction of anesthesia, seizures and sleep by steroid hormones. [Text] / Anesthesiology. – 1967. – Vol. 28. – P. 173-183.
372. Higuchi, H. Molecular analysis of central feeding regulation by neuropeptide Y (NPY) neurons with NPY receptor small interfering RNAs (siRNAs) [Text] / H. Higuchi // Neurochem. Int. – 2012. – Vol. 61, №6. – P. 936-941.
373. Hirsch, D. NPY and stress 30 years later: the peripheral view [Text] / D. Hirsch, Z. Zukowska // Cell. Mol. Neurobiol. – 2012. – Vol. 32, №5. – P. 645-659.
374. Hong, E. G. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle [Text] / E. G. Hong, H. J. Ko, Y. R. Cho // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, №11. – P. 2525–2535.
375. Hoogland, H. J. Placental size during early pregnancy and fetal endcome: a preliminari report of a sequential ultrasonograhic study [Text] / H. J. Hoogland, J. Haan, C. B. Martin // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1980. – Vol. 138 – № 4. – P. 441-443.
376. Horvath, B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies [Text] / B. Horvath, T. Bodecs, I. Boncz, J. Bodis // Metab Syndr Relat Disord. – 2013. – Vol. 11, №3. – P. 185-188.

377. Howie, G. J. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet [Text] / G. J. Howie, D. M. Sloboda, T. Kamal, M. H. Vickers // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 587, №4. – P. 905-915.

378. Huhtala, M. L. Amino acid sequence homology between human placental protein 14 and α -lactoglobulin from various species [Text] / M. L. Huhtala, M. Seppala, A. Narvanen, P. Palomaki // *Endocrinology.* – 1987. – Vol. 120. – P. 2620-2622.

379. Hutchison, S. K. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in polycystic ovary syndrome [Text] / S. K. Hutchison, C. Harrison, N. Stepto, C. Meyer, H. Teede // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1427-1432.

380. Itskovitz, J. Induction of preovulatory LH surge and prevention of OHSS by GnRH agonist [Text] / J. Itskovitz, R. Boldes, J. Levron et al. // *Fertil Steril.* – 1991. – Vol. 56. – P. 213-220.

381. Jacobsen, A. F. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium-a register-based casecontrol study [Text] / A. F. Jacobsen, F. E. Skjeldestad, P. M. Sandset // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 198. – P. 231-237.

382. Jakobovits, A. A. Diurnal rhythms of labor and delivery [Text] / *J. Obstet Gynecol.* – 1998. – Sep. 179. – 3 Pt 1. – P. 836-837.

383. Jones, H. N. IL-6 stimulates system A amino acid transporter activity in trophoblast cells through STAT3 and increased expression of SNAT2 [Text] / H. N. Jones, T. Jansson, T. L. Powell // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2009. – Vol. 297, №5. – P. 1228-1235.

384. Joy, S. The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes of women with gestational diabetes controlled with diet only, glyburide, or insulin [Text] / S. Joy et al. // *Am. J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 29. – P. 1140-1143.

385. Julkunen, M. Distribution of placental protein 14 in tissue and body fluids during pregnancy [Text] / M. Julkunen, E. M. Rutanen, A. Koskimies, T. Ranta // *Br J Obstet Gynecol.* – 1985. – Vol. 92. – P. 1145-1151.

386. Kawakami, J. Thermodynamic stability of base pairs between 2-hydroxyadenine and incoming nucleotides as a determinant of nucleotide incorporation

specificity during replication [Text] / J. Kawakami, H. Kamiya, K. Yasuda, H. Fujiki, H. Kasai, N. Sugimoto // *Nucleic Acids*. – 2001. – R. 29. – P. 3289-3296.

387. Kimura, M. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in pregnancy-enhanced sleep [Text] / M. Kimura, S. Inoue // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2002. – Vol. 56. – P. 337-338.

388. King, C. Effects of P-endorphin and morphine on the sleep-wakefulness behavior of cats [Text] / C. King, J. M. Masserano, E. Codd // *Sleep*. – 1981. – Vol. 4. – P. 259-262.

389. 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.

390. Knutson, K. L. The metabolic consequences of sleep deprivation [Text] / K. L. Knutson, K. Spiegel, P. Penev, E. V. Cauter // *Sleep Med. Rev.* – 2007. – Vol. 11. – №3, P. 163-178.

391. Kristensen, J. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death [Text] / J. Kristensen, M. Vestergaard, K. Wisborg, U. Kesmodel, N. J. Secher // *BJOG*. – 2005. – Vol. 112, №4. – P. 403-408.

392. Kryger, M. H. Principles and Practice of Sleep medicine Hoevenaar-Blom M.P. et al. Sleep / M. H. Kryger, T. Poeth et al. // *SLEEP*. – 2011. – Vol. 34, №11. – P. 1487–1492.

393. Kryger, M. H. Principles and practice of sleep medicine [Text] / M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement (eds.). 4 ed. Philadelphia: Saunders. – 2005. – 1517 p.

394. Kurmanavichius, J. Uteroplacental blood flow velocity waveforms in the second and third trimesters of normal pregnancy as related to the placenta location [Text] / J. Kurmanavichius, H. Baumann, R. Huch, A. Huch // *Europ. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 35, №2/3. – P. 139-145.

395. Lakshmy, R. Metabolic syndrome: Role of maternal undernutrition and fetal programming [Text] / Lakshmy, R. // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2013. – Sep. 14, №3. – P. 229-240.

396. Lavie, P. Long-term morbidity and mortality of SAS patients [Text] / P. Lavie, I. Berger, N. Yoffe et al. // J. Sleep Res. – 1992. – 1(Suppl.1). – P. 131.
397. Lee, B. W. RAGE ligands induce apoptotic cell death of pancreatic B-cells via oxidative stress [Text] / B. W. Lee, H. Y. Chae, S. J. Kwon et al. // J. Mol. Med. – 2012. – Vol. 26, №6. – P. 813-818.
398. Lee, K. A. Alterations in sleep during pregnancy and postpartum: a review of 30 years of research [Text] / Sleep Med. Rev. – 1998. – Vol. 2, №4. – P. 231-242.
399. Lee, K. A. Parity and sleep patterns during and after pregnancy [Text] / K. A. Lee, M. E. Zaffke, G. Mckenany // Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 95. – P. 14-18.
400. Lee, K. A. Sleep during pregnancy and postpartum. In: Encyclopedia of Sleep Medicine [Text] / Ed.: Lee-Chiong, T. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. – 2006. – 1096 p.
401. Lee, K. A. Sleep in late pregnancy predicts length of labor and type of delivery [Text] / K. A. Lee, C. L. Gay // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 191. – P. 2041-2046.
402. Lin, E. J. Neuropeptides as therapeutic targets in anxiety disorders [Text] / E. J. Lin // Current pharmaceutical design. – 2012. – № 34. www.pubmed.com.
403. Lindstrum, J. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity [Text] / J. Lindstrum, A. Louheranta, M. Mannelin // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 3230-3236.
404. Liu, B. Intrauterine insulin resistance in fetuses of overweight mothers [Text] / B. Liu et al. // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 132-138.
405. Livi, R. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring results in pregnancy [Text] / R. Livi, L. Teghini, E. Parretti et al. // Am. J. Hypertens. – 1998. – Vol. 11, №7. – 852-855.
406. Lumeng, C. N. Inflammatory links between obesity and metabolic disease [Text] / C. N. Lumeng // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, №6. – P. 2111-2117.
407. Lygnos, M. Changes in maternal plasma levels of VEGF, bFGF, TGF-beta1, ET-1 and sKL during uncomplicated pregnancy, hypertensive pregnancy and

gestational diabetes [Text] / M. Lygnos, K. Pappa, H. Papadaki, C. Relakis, E. Koumantakis, N. Anagnou // *In Vivo*. – 2006. – Vol. 20. – P. 157-163.

408. Lynch, A. M. Prepregnancy obesity and complement system activation in early pregnancy and the subsequent development of preeclampsia [Text] / A. M. Lynch at al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 5. – P. 428-431.

409. Madan, J. C. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy [Text] / J. C. Madan, J. M. Davis, W. Y. Craig et al. // *Cytokine*. – 2009. – Vol. 47, №1. – P. 61-64.

410. Manconi, M. Pregnancy as a risk factor for restless legs syndrome [Text] / M. Manconi, V. Govoni, A. De Vito et al. // *Sleep Med.* – 2004. – Vol. 5. – P. 305-308.

411. Marie, P. La troisieme circonvolution frontale gauche ne joue aucun role dans la fonction du langage [Text] / P. Marie. - *La Semaine Medikale*, 1906. – Vol. 26. – P. 241-247.

412. Mark, P. J. A maternal high-fat diet in rat pregnancy reduces growth of the fetus and placental junctional zone, but not placental labyrinth zone growth [Text] / P. J. Mark, C. Sisala, K. Connor et al. // *J Dev Origins Health Dis.* – 2011. – Vol. 2, №1. – P. 63-70.

413. McGregor, J. A. Diurnal variation in saliva estriol level during pregnancy: a pilot study [Text] / J. A. McGregor, C Hastings, T. Roberts // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 180, №1. – Pt 3. – S. 223-225.

414. Meenakshi Srivastava, R. Obstetric Behavior and Pregnancy Outcome in Overweight and Obese Women [Text] / R. Meenakshi Srivastava, N. R. Sharma, K. P. Kushwaha, V. Aditya // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. – 2012. – Vol.62, №3. – P. 276-280.

415. Meerlo, P. Sleep restriction alters the hypothalamo-pituitary-adrenal response to stress [Text] / P. Meerlo, M. Koehl, K. van der Borght // *J. Neuroendocrinol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 397-402.

416. Mihn, H. N. Phenomenes morphologijues de la nidation. Morphogenese des inites fonctionnelles du placenta. [Text] / H. N. Mihn, A. Stmadja, N. T. Lond. // *Contracept. Fétil. Sex.* – 1981. – Vol. 9, №4. – P. 295-300.

417. Mills, P. Inflammation and sleep in healthy individuals [Text] / P. Mills, I. R. von Kane, D. Norman et al. // *Sleep*. – 2007. – Vol. 30. – P. 729-735.
418. Montagnani, M. Insulin action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension [Text] / M. Montagnani et al. // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2000. – Vol. 2. – P. 285-292.
419. Ness, R. B. Shred and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia [Text] / R. B. Ness, M. Baha, I. Siba // *Am J Obstet and Gynecol*. – 2006. – Vol. 145. – P. 40-49.
420. Nicolaides, K. H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. / K. H. Nicolaides // *Prenat Diagn*. – 2011. – Vol. 31. – P. 7-15.
421. Nicolaides, K. H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. // *Prenat Diagn*. – 2011. – Vol. 31. – P. 3-6.
422. Nicolaides, K. H. Turning the pyramid of prenatal care / K. H. Nicolaides // *Fetal Diagn Ther*. – 2011. – Vol. 29. – P. 183-9.
423. Nilofer, A. R. Screening in high-risk group of gestational diabetes mellitus with its maternal and fetal outcomes [Text] / A. R. Nilofer et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab*. – 2012. – Vol. 16, №1. – P. 74-78.
424. Niu, J. M. Evaluation of the diagnostic criteria of gestational metabolic syndrome and analysis of the risk factors [Text] / J. M. Niu, Q. Lei, L. J. Lu, J. Y. Wen, X. H. Lin, D. M. Duan et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2013. – Vol. 48, №2. – P. 92-7.
425. Obal, Jr. F. Biochemical regulation of sleep [Text] / Jr. F. Obal, J. M. Krueger, // *Front. Biosci*. – 2003. – Vol. 8. – P. 511-519.
426. Odibo, A. O. Can maternal dietary intervention modify Doppler parameters of the fetoplacental circulation? [Text] / A. O. Odibo // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2007. – Vol. 196, № 6. – P. 497-498.
427. Okereke, N. C. Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance [Text] / N. C. Okereke, L. Huston-Presley, S. B. Amini, S. Kalhan, P. M. Catalano // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 287, №3. – P. 472-479.

428. Okun, M. L. How disturbed sleep may be a risk factor for adverse pregnancy outcomes [Text] / M. L. Okun, J. M. Roberts, A. L. Marsland // A Hypothesis. Ob-Gyn. Survey. – 2009. – Vol. 64. – P. 273-280.

429. Ostberg, O. Zur Typologie der circadian Phasenlage. Ansätze zu einer praktischen Chronogiene [Text] / O. Ostberg // Biologische Rhythmen und Arbeit. – Wien. – 1976. – P.116-137.

430. Palomo, I. Hemostasis alterations in metabolic syndrome [Text] / I. Palomo, M. Alarcon, R. Moore-Carrasco, J. M. Argiles // International Journal of Molecular Medicine. – 2006. – Vol. 18. – P. 969-974.

431. Perkins, N. R. Pulsatile secretion of luteinizing hormone and progesterone in mares during the estrous cycle and early pregnancy [Text] / N. R. Perkins, W. R. Threlfall, J. S. Ottobre // Am. J. Vet. Res. – 1993. – Vol. 54, №11. – P. 1929-34.

432. Piatti, P. M. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients [Text] / P. M. Piatti, L. D. Monti, G. Valsecchi et al. // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 875-880.

433. Pien, G. W. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy [Text] / G. W. Pien, D. Fife, A. L. Pack et al. // Sleep. – 2005. – Vol. 28. – P. 1299-1305.

434. Pigarev, I. N. Disturbances of normal sleep pattern as a possible reason of stress-induced visceral disfunctions [Text] / I. N. Pigarev, M. L. Pigareva, L. P. Filaretova // J. Sleep Res. – 2008. – Vol. 17, №1. – P. 262.

435. Piskart, L. Free fatty acids and albumin as mediators of thrombin stimulated fibrinogen synthesis [Text] / L. Piskart; M. Thaler // Am. J. Physiol. – 1976. – Vol. 230. – P. 990-1002.

436. Potenza, M. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production [Text] / M. Potenza, F. Marasciulo, D. Chieppa, G. Brigiani, G. Formoso et al. // Am. J. Physiol. – 2005. – Vol. 289. – P. 813–822.

437. Pou, K. M. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham

Heart Study [Text] / K. M. Pou, J. M. Massaro, U. Hoffmann // Circulation. – 2007. – Vol. 16, №11. – P. 1234-1241.

438. Randriamboavonjy, V. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes [Text] / V. Randriamboavonjy, I. Fleming // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 528-530.

439. Rankin, J. Maternal body mass index and congenital anomaly risk: a cohort study [Text] / J. Rankin, P. W. Tennant, K. J. Stothard, M. Bythell, C. D. Summerbell, R. Bell // Int J. Obes. (Lond). – 2010. – Vol. 34, №9. – P. 1371-1380.

440. Redline, S. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture [Text] / S. Redline et al. // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 40-81.

441. Redmer, D. A. Fetoplacental growth and vascular development in overnourished adolescent sheep at day 50, 90 and 130 of gestation [Text] / D. A. Redmer, J. S. Luther, J. S. Milne // Reproduction. – 2009. – Vol. 137, №4. P. 749-757.

442. Reiter, R. J. Melatonin: an antioxidant in edible plants [Text] / R. J. Reiter, D. X. Tan. – New York academy science. – 2002. – Vol. 957. – P. 341-344.

443. Reynolds, L. P. Animal models of placental angiogenesis [Text] / L. P. Reynolds, P. P. Borowicz, K. A. Vonnahme // Placenta. – 2005. – Vol. 26, №10. –P. 689-708.

444. Roberts, D. J. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction [Text] / D. J. Roberts, M. D. Post // J. Clin. Pathol. – 2008. – Vol. 61, №12. – P. 1254-1260.

445. Roberts, V. H. Effect of increasing maternal body mass index on oxidative and nitrative stress in the human placenta [Text] / V. H. Roberts, J. Smith, S. A. McLea, A. B. Heizer, J. L. Richardson, L. Myatt // Placenta. – 2009. – Vol. 30, №2. – P. 169-175.

446. Rosenwasser, A. M. Physiology of the mammalian circadian system. In: Principles and Practice of Sleep Medicine [Text] / A. M. Rosenwasser, F. W. Turek, M. H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. – Elsevier, Philadelphia. – 2005. – P. 351-362.

447. Roti, E. Circadian thyrotropin variations are preserved in normal pregnant women [Text] / E. Roti, L. Bartalena // Eur J Endocrinol. – 1995. – Vol. 133, №1. – P. 71-74.
448. Ruschitzka, F. Longitudinal study of 24-hour blood pressure behavior in pregnancy and puerperium in patients with normal pregnancy, pre-eclampsia and HELLP syndrome [Text] / F. Ruschitzka, E. Schulz, H. Kling et al. // Z Geburtshilfe Neonatol. – 1996. – Vol. 200, №3. – P. 100-103.
449. Sainsbury, A. Role of the hypothalamus in the neuroendocrine regulation of body weight and composition during energy deficit [Text] / A. Sainsbury, L. Zhang // Obes. Rev. – 2012. – Vol. 13, №3. – P. 234-257.
450. Sakowski, S. A. Insulin-like growth factor-I for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [Text] / S. A. Sakowski, A. D. Schuyler, E. L. Feldman // Amyotroph Lateral Scler. – 2009. – Vol. 10, №2. – P. 63-73.
451. Salihu, H. M. Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas [Text] / H. M. Salihu, A. Dunlop, M. Hedayatzadeh // Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 110. – P. 552-557.
452. Santiago, J. R. Sleep and sleep disorders in pregnancy [Text] / J. R. Santiago, M. S. Nollado, W. Kinzler // Aim. Int. Med. – 2001. – Vol. 134, №5. – P. 396-408.
453. Schindler, A. E. Obesity and pregnancy [Text] / A. E. Schindler // Gynecol. – 1998. – Vol. 120. – №3. – P. 241-244.
454. Sen, S. Nutrition, weight gain and eating behavior in pregnancy: A review of experimental evidence for long-term effects on the risk of obesity in offspring [Text] / S. Sen et al. // Physiol. Behav. – 2012. – Vol. 23. – P. 735–742.
455. Shi, Y. C. Central and peripheral mechanisms of the NPY system in the regulation of bone and adipose tissue [Text] / Y. C. Shi, P. A. Baldock // Bone. – 2012. – Vol. 50, №2. – P. 430-436.
456. Signal, T. L. Sleep duration and quality in healthy nulliparous and multiparous women across pregnancy and post-partum [Text] / Aust. N. Z. J. / T. L.

Signal, P. H. Gander, M. R. Sangalli et al. // *Obstet. Gynaecol.* – 2007. – Vol. 47. – P. 16-22.

457. Silver, A. E. Overweight and obese humans demonstrate increased vascular endothelial NAD(P)H oxidase-p47 expression and evidence of endothelial oxidative stress [Text] / A. E. Silver, S. D. Beske, D. D. Christou et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, №5. – P. 627-637.

458. Simmons, R. K. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation [Text] / R. K. Simmons, K. G. Alberti, E. A. Gale, S. Colagiuri, J. Tuomilehto, Q. Qiao et al. // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53, №4. – P. 600-605.

459. Slowinska-Klenska, D. Role of melatonin in human physiology. Involvement of melatonin in pathogenesis of affective and chronobiological disorders [Text] / D. Slowinska-Klenska, A. Lewinski // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 1993. – Vol. 47. – P. 267-276.

460. Spaanderman, M. E. Metabolic syndrome and the risk for recurrent pre-eclampsia: a retrospective cohort study [Text] / M. E. Spaanderman // *BJOG.* – 2013. – Vol. 120, №8. – P. 979-986.

461. Sperry, R. W. Lateral specialization in the surgically separated hemispheres. — In *The neurosciences Third Study Program* [Text] / R. W. Sperry. — Cambridge, Massachusetts, MIT Press. – 1974. – P. 5-20.

462. Starr, M. S. Bilateral asymmetry in brain GABA function [Text] / M. S. Starr, J. C. Kilpatrick // *Neurosci. Lett.* – 1981. – Vol. 25, №2. – P. 167-172.

463. Stekkinger, E. Metabolic syndrome and the risk for recurrent pre-eclampsia: a retrospective cohort study [Text] / E. Stekkinger, R. Scholten, M. J. van der Vlugt, A. P. van Dijk, M. C. Janssen, M. E. Spaanderman // *BJOG.* – 2013. – Vol. 120, №8 – P. 979-986.

464. Stothard, K. J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis [Text] / K. J. Stothard, P. W. Tennant, B. Ruth, J. Rankin // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 636-650.

465. Strigini, F. A. Differential diagnosis of adnexal masses with transvaginal sonography, color flow imaging, and serum CA 125 assay in pre- and postmenopausal women [Text] / F. A. Strigini, A. Gadducci, B. Del Bravo et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 61. – P. 68-72.

466. Susan, Y. Association between Obesity during Pregnancy and Increased Use of Health Care [Text] / Y. Susan, J. Donald // *The new England Journal of Medicine.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1444-1453.

467. Thomson, J. Effect of oestrogen on the sleep, mood, and anxiety of menopausal women [Text] / J. Thomson, I. Oswald // *British Med. J.* – 1977. – Vol. 2. – P. 1317-1319.

468. Thongsong, B. Inhibition of amino acid transport system a by interleukin-1beta in trophoblasts [Text] / B. Thongsong, R. K. Subramanian, V. Ganapathy, P. D. Prasad // *J. Soc Gynecol Investig.* – 2005. – Vol. 12, №7. – P. 495-503.

469. Tjoa, M. L. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction [Text] / M. L. Tjoa, J. M. van Vugt, A. T. Go et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2003. – Vol. 59. – P. 29-37.

470. Trost, S. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes [Text] / S. Trost, R. Pratley, B. Sobel // *Current Diabetes Reports.* – 2006. – Vol. 6. – P. 47-54.

471. Unger, R. H. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders [Text] / R. H. Unger, L. Orci // *FASEB J.* – 2001. – №15. – P. 312–321.

472. Viswanathan, N. Single prenatal injections of melatonin or the D1-dopamine receptor agonist SKF 38393 to pregnant hamsters sets the offsprings' circadian rhythms to phases 180 degrees apart [Text] / N. Viswanathan, F. C. Davis // *J Comp Physiol.* – 1997. – Vol. 180, №4. – P. 339-346

473. Voll, R. Elektroakupunktur Therapie [Text] / R. Voll. – *Medisin heute.* – 1960. – №. 2. – P. 208-212.

474. Waites, G. T. Immunohistological localization of human pregnancy-associated endometrial alpha-2 globulin (alpha-2 PEG), a glycosylated α -lactoglobulin homologue, in the decidua and placenta during pregnancy [Text] / G. T. Waites, S. C. Bell // J Reprod Fertil. – 1989. – Vol. 87, №1. – P. 291-300.

475. Wallace, J. M. Serial measurement of uterine blood flow from mid to late gestation in growth restricted pregnancies induced by overnourishing adolescent sheep dams [Text] / J. M. Wallace, J. S. Milne, M. Matsuzaki, R. P. Aitken // Placenta. – 2008. – Vol. 9, №8. – P. 718-724.

476. Walsh, J. M. The association between TNF- α and insulin resistance in euglycemic women [Text] / J. M. Walsh, C. A. McGowan, J. A. Byrne, A. Rath, F. M. McAuliffe // Cytokine. – 2013. – Vol. 64, №1. – P. 208-212.

477. Wang, T. J. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes [Text] / T. J. Wang, M. G. Larson, R. S. Vasan et al. // Nat Med. – 2011. – Vol. 17, №4. – P. 448-453.

478. Yada, T. Neurohormones, rikkunshito and hypothalamic neurons interactively control appetite and anorexia [Text] / T. Yada, D. Kohno, Y. Maejima et al. // Curr. Pharm. Des. – 2012. – Vol. 18, №31. – P. 4854-4864.

479. Yildizhan, R. Serum retinol-binding protein 4, leptin, and plasma asymmetric dimethylarginine levels in obese and nonobese young women with polycystic ovary syndrome [Text] / R. Yildizhan, G. A. Ilhan, B. Yildizhan, A. Kolusari, E. Adali, G. Bugdayci // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 96. – P. 246-250.

480. Yogev, Y. Pregnancy and Obesity [Text] / Y. Yogev, P. M. Catalano // Obstet Gynecol Clin N Am. – 2009. – Vol. 36. – P. 285-300.

481. Yoshino, M. Shift of anaerobic to aerobic metabolism in the rate acclimatized to hypoxia [Text] / M. Yoshino, K. Kato, K. Murakami et al. // Comp. Biochem. Physiol. – 1990. – Vol. 97A. – P. 341-344.

482. Yu, C. K. Obesity in pregnancy [Text] / C. K. Yu, T. G. Teoh, S. Robinson // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2006. – Vol. 113. – P. 1117-1125.

483. Zavalza-Gomez, A. Adipokines and insulin resistance during pregnancy [Text] / A. Zavalza-Gomez, R. Anaya-Prado // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2008. – Vol. 80. – P. 8-15.

484. Zimmet, P. The metabolic syndrome in children and adolescents [Text] / P. Zimmet, G. Alberti, F. Kaufman // Lancet. – 2007. – Vol. 369, № 9579. – P. 2059-2061.

Приложения

Определение исходного латерального поведенческого профиля асимметрий
(модифицированный тест Аннет (1971))
(Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1988)

п/п	Вопросы	п/п	Тесты
1.	Какой рукой вы пишете?	1.	Тест «переплетение пальцев рук»
2.	Какой рукой бросаете камень или мяч?	2.	Тест «скрещивание рук на груди»
3.	Какой рукой зажигаете спичку?	3.	Тест «аплодирование»
4.	Какой рукой режете ножницами?	4.	Тест для определения ведущей ноги
5.	Какой рукой вставляете нитку в иголку?	5.	Тест для определения толчковой ноги
6.	Какой рукой вы расчесываетесь?	6.	Тест «нога на ногу»
7.	Какой рукой вы держите зубную щетку?	7.	Тест с телефоном для выявления ведущего уха
8.	Какой рукой вы держите отвертку?	8.	Тест с раковиной для определения ведущего уха
9.	Какой рукой вы держите молоток?	9.	Тест «замочная скважина» для определения ведущего глаза
		10.	Тест с прицеливанием для определения ведущего глаза

В ходе тестирования всем результатам присваивались весовые коэффициенты, на основании которых вычислялись средневзвешенные показатели: правши имели не менее 90% правых признаков по уровням «глаза», «уши», «руки», «ноги»; левши имели не менее 90% левых признаков по аналогичным уровням; к амбидекстрам относили респондентов имеющих 60% правых и 40% левых признаков, либо наоборот.

Восьмицветовой тест Люшера

Используется для диагностики особенностей эмоционального восприятия и реагирования личности, актуальных целей, наиболее и наименее приемлемых способов достижения поставленных целей, видов уместного и неуместного личностного поведения в определенной ситуации, а также применяемых механизмов защиты от психотравмирующих ситуаций.

Методика проведения теста:

Стимульный материал психологического исследования - набор из стандартных восьмицветовых карточек (созданный Люшером в результате длительных и многолетних исследований). Стандартный набор состоит из 4-х основных цветов (синий, зеленый, красный, желтый) и 4-х дополнительных цветов (фиолетовый, коричневый, черный и серый).

В ходе тестирования испытуемому предлагается разложить все карточки в порядке убывания привлекательности так, чтобы на первом месте стоял наиболее понравившийся цвет, а на последнем – наименее понравившийся цвет. Такую процедуру необходимо повторить дважды, с интервалом в одну-две минуты.

Преимущества теста:

- экспресс-тест (в среднем исследование занимает 3 минуты);
- высокая точностью диагностики наличия угрожающих эмоциональных состояний, порождающих, либо усугубляющих соматические симптомы заболеваний.

Шкала самооценки уровня тревожности
(Спилберга Ч.Д. и Ханина Ю.Л., 1976)

Шкала самооценки состоит из двух частей, отдельно оценивающих реактивную (высказывания № 1-20) и личностную (высказывания № 21-40) тревожность.

Интерпретация результата: до 30 - низкая тревожность; 31-45 - умеренная тревожность; 46 и более - высокая тревожность. Значительные отклонения от уровня умеренной тревожности требуют особого внимания; высокая тревожность предполагает склонность к появлению состояния тревоги у человека в ситуациях оценки его компетентности.

п/п	Предложения	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	2	3	4	5	6
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничего не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных предложений и зачеркните соответствующую цифру справа в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в данный момент. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет.

Показатель реактивной тревожности подсчитываются по формуле:

$$PT = \sum 1 - \sum 2 + 50,$$

где РТ – реактивная тревожность; $\sum 1$ - сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 3, 4, 6, 7, 9, 13, 14, 17, 18; $\sum 2$ — сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 19, 20).

п/п	Предложения	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
21	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22	Я очень быстро устаю	1	2	3	4
23	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же счастливым, как и другие	1	2	3	4
25	Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
26	Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я принимаю все слишком близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных предложений и зачеркните соответствующую цифру справа в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в данный момент. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет.

Показатель личностной тревожности подсчитываются по формуле:

$$ЛТ = \sum 1 - \sum 2 + 35,$$

где ЛТ – личностная тревожность; $\sum 1$ - сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; $\sum 2$ - сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39).

Тест - надежный и информативный способ самооценки уровня личностной и реактивной тревожности. Личностная тревожность относительно стабильна и не связана с ситуацией, поскольку является свойством личности. Реактивная тревожность, наоборот, бывает вызвана какой-либо конкретной ситуацией. Тревожность не является изначально негативной чертой. Определенный уровень тревожности – естественная и обязательная особенность активной личности.

Определение хронотипа женщин
(теста Остберга, 1976)

1. Трудно ли Вам вставать рано утром?
2. В какое время Вы предпочли бы ложиться спать?
3. Какой завтрак предпочитаете в течение 1-го часа после пробуждения?
4. В какое время чаще происходят ссоры и размолвки?
5. От утреннего или вечернего чая Вы могли бы отказаться с большей легкостью?
6. Насколько легко Вы меняете привычки, связанные с едой?
7. Если утром предстоят важные дела, то, на сколько времени раньше по сравнению с обычным расписанием Вы ляжете спать?
8. Насколько точно Вы можете оценить промежуток времени, равный минуте?

Каждый ответ оценивался от 0 до 3 баллов.

По результатам тестирования обследуемые разделяются на 3 хронотипа:

- «жаворонки» (0-7 баллов);
- «совы» (13-20 баллов);
- «аритмики» (8-12 баллов).

Исследование деятельности вегетативной нервной системы

(Ортостатическая проба – активная ортостаза (Вейн А.М., 1998)).

Методика пробы. После 15 минут отдыха в горизонтальном положении определялось АД на правой руке и ЧСС. Затем в вертикальном положении на 1-ой, 3-ей, 5-ой и 10-ой минутах измеряли АД и ЧСС. После 3-х минутного нахождения в горизонтальном положении параметры АД и ЧСС регистрировались вновь. В норме параметры АД и ЧСС возвращаются к исходному уровню после отдыха. В вертикальном положении систолическое АД увеличивается до 20 мм рт. ст., ЧСС на 30 ударов в 1 минуту.

Интерпритация пробы.

Избыточное вегетативное обеспечение: ЧСС увеличивается более чем на 30 ударов в минуту, САД повышается более чем на 20 мм. рт. ст., повышается ДАД при нормальном САД, может появляться потемнение в глазах и прилив крови к лицу при вставании.

Недостаточное вегетативное обеспечение: сразу при вставании САД снижается на 10-15 мм рт. ст. и уменьшается пульсовое АД, отмечается покачивание и слабость, САД при стоянии уменьшается на 10-15 мм рт.ст. при тех же параметрах ДАД, АД пульсовое снижается по сравнению с исходным более чем в 2 раза.

Приложение 6

Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна

ФИО _____

Возраст _____

Дата заполнения анкеты « ____ » _____ 20__ г.

Вес _____ кг Рост _____ см

Принимаемые лекарства _____

Диагноз: _____

п/п	Показатель		Баллы
1.	Время засыпания:	мгновенно	5
		недолго	4
		средне	3
		долго	2
		очень долго	1
2.	Продолжительность сна:	очень долгий	5
		долгий	4
		средний	3
		короткий	2
		очень короткий	1
3.	Количество ночных пробуждений:	нет	5
		редко	4
		не часто	3
		часто	2
		очень часто	1
4.	Качество сна:	отлично	5
		хорошо	4
		средне	3
		плохо	2
		очень плохо	1
5.	Количество сновидений:	нет	5
		временами	4
		умеренно	3
		множественные	2
		тревожные	1
6.	Качество утреннего пробуждения:	отлично	5
		хорошо	4
		средне	3
		плохо	2
		очень плохо	1

Суммарная оценка: 22 и более баллов - сон нормальный; 19-21 балл - пограничные значения; менее 19 баллов - сон нарушен.

Анкета скрининга синдрома апноэ во сне

Признак	Оценка в баллах
Вы храпите во сне	1
Окружающие замечают у Вас остановки дыхания во сне	3
Вас беспокоит дневная сонливость:	
а) в расслабленном состоянии	1
б) во время активной деятельности	3
У Вас повышенное артериальное давление	1
В большей степени повышается диастолическое артериальное давление	2
Утром диастолическое артериальное давление выше, чем вечером	2
Вас беспокоят утренние головные боли	1

Примечание - если пациент набирает 4 балла и более по предложенной анкете, то он страдает синдромом обструктивного апноэ сна с вероятностью 96%

Шкала сонливости (Epworth)

Ф.И.О. _____

Возраст _____ лет Пол _____ Дата _____

Данный опросник позволяет уточнить особенности дневной сонливости (при ее присутствии) в разных жизненных ситуациях. Если Вы не оказывались в описанных ниже условиях, то Вам необходимо дать предположительный ответ.

Пожалуйста, поставьте в графе “Балл” цифру, соответствующую Вашему состоянию.

0 - нет сонливости

1 - слабая сонливость

2 - средняя сонливость

3 - сильная сонливость

Ситуации	Балл
Вы испытываете сонливость при чтении	
Вы испытываете сонливость при просмотре телевизионных программ	
Вы испытываете сонливость в условиях, не требующих активности (на совещании, в театре и т.п.)	
Вы испытываете сонливость, находясь в транспорте в качестве пассажира при езде менее 1 часа	
Вы испытываете сонливость во второй половине дня во время отдыха (при наличии такой возможности)	
Вы испытываете сонливость в транспорте при разговоре с кем-нибудь.	
Вы испытываете сонливость после приема пищи (без алкоголя)	
Вы испытываете сонливость в условиях автомобильной пробки	
Суммарный балл	

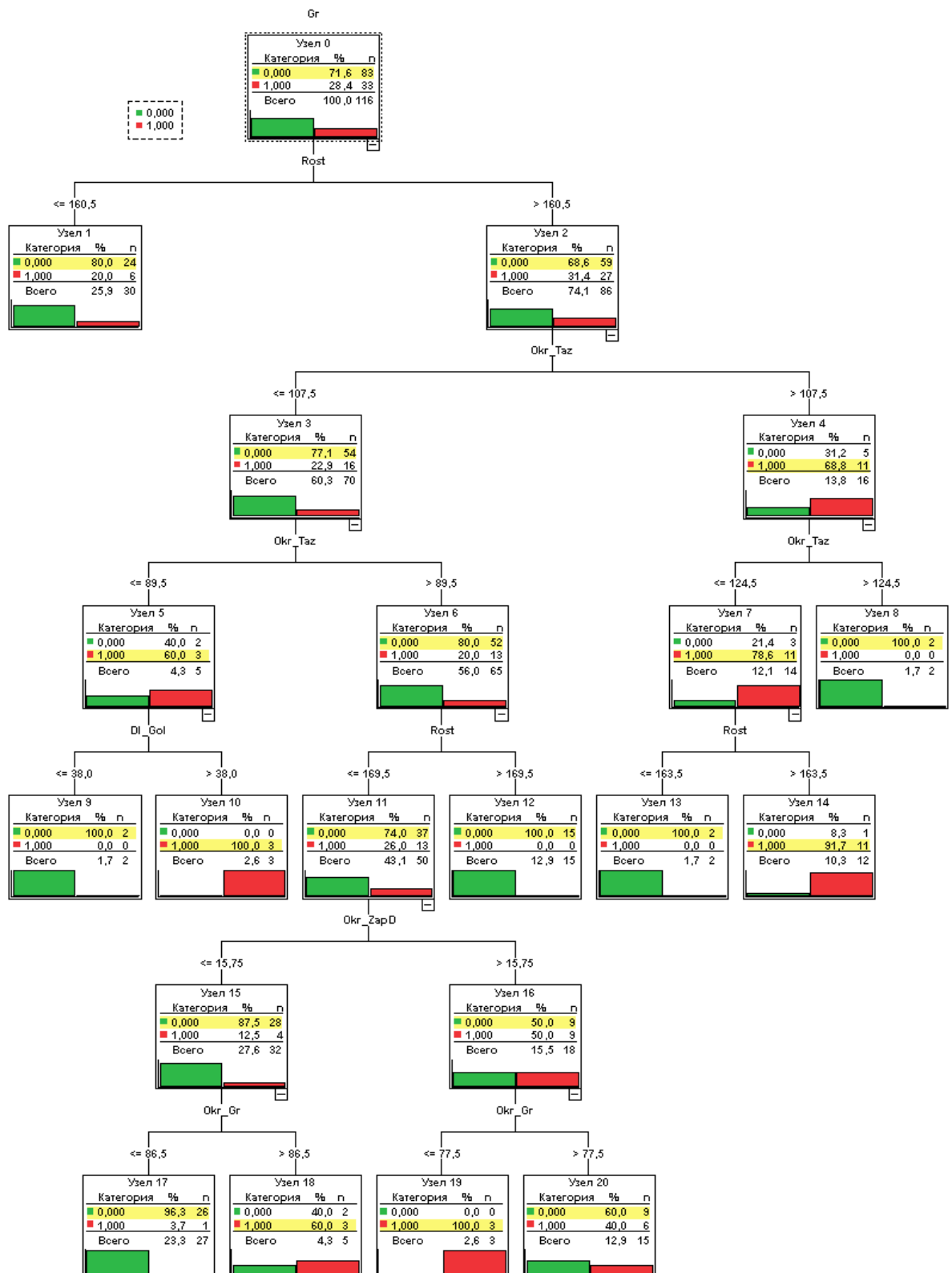


Рисунок 1 - Взаимосвязь показателей латерального профиля и морфометрии женского организма (результаты многофакторного анализа «Деревья решений»). Подгруппа «правши»

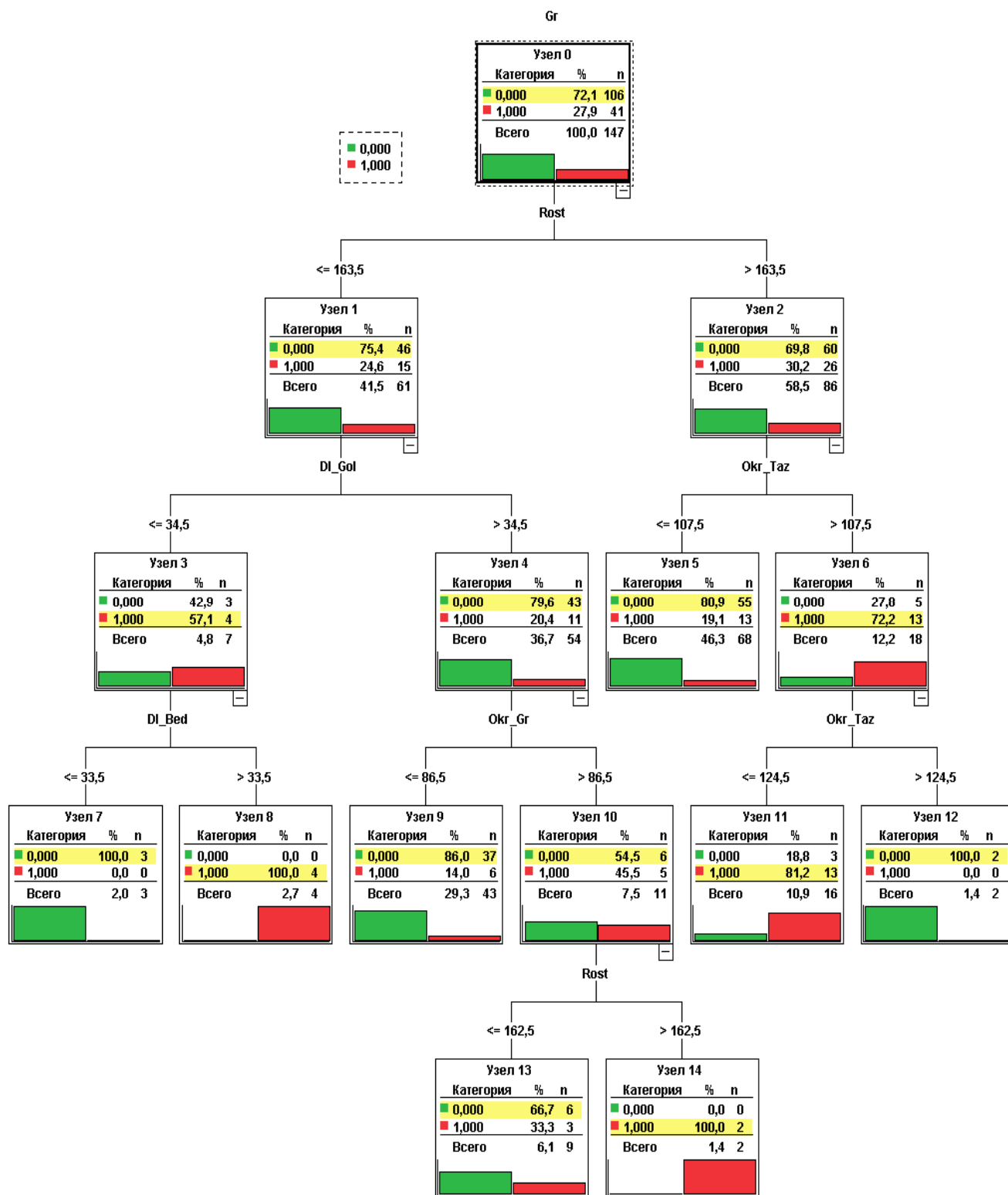


Рисунок 2 - Взаимосвязь показателей латерального профиля и морфометрии женского организма (результаты многофакторного анализа «Деревья решений»). Подгруппа «правши»

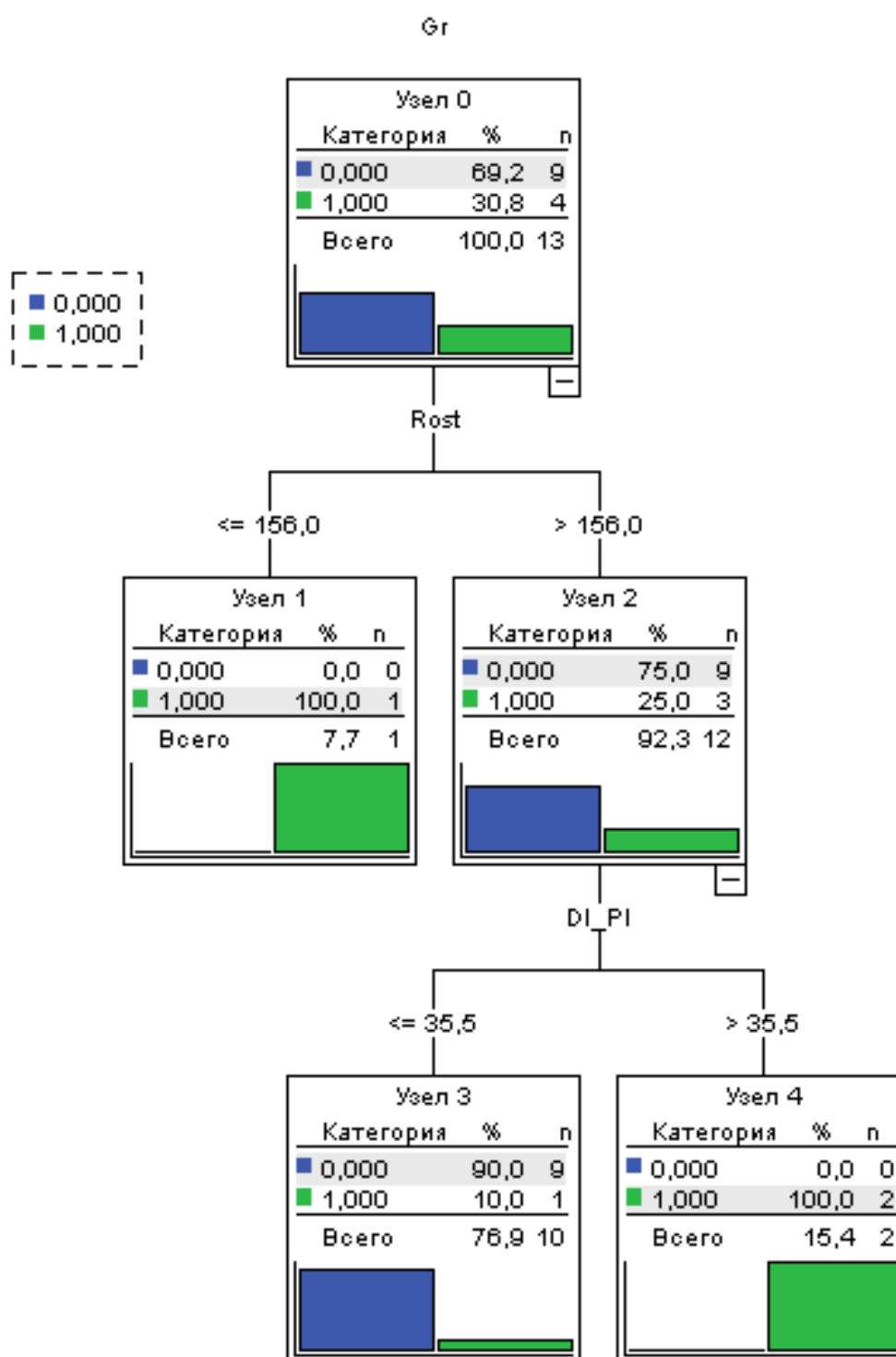


Рисунок 3 - Взаимосвязь показателей латерального профиля и морфометрии женского организма (результаты многофакторного анализа «Деревья решений»). Подгруппа «амбидекстры»

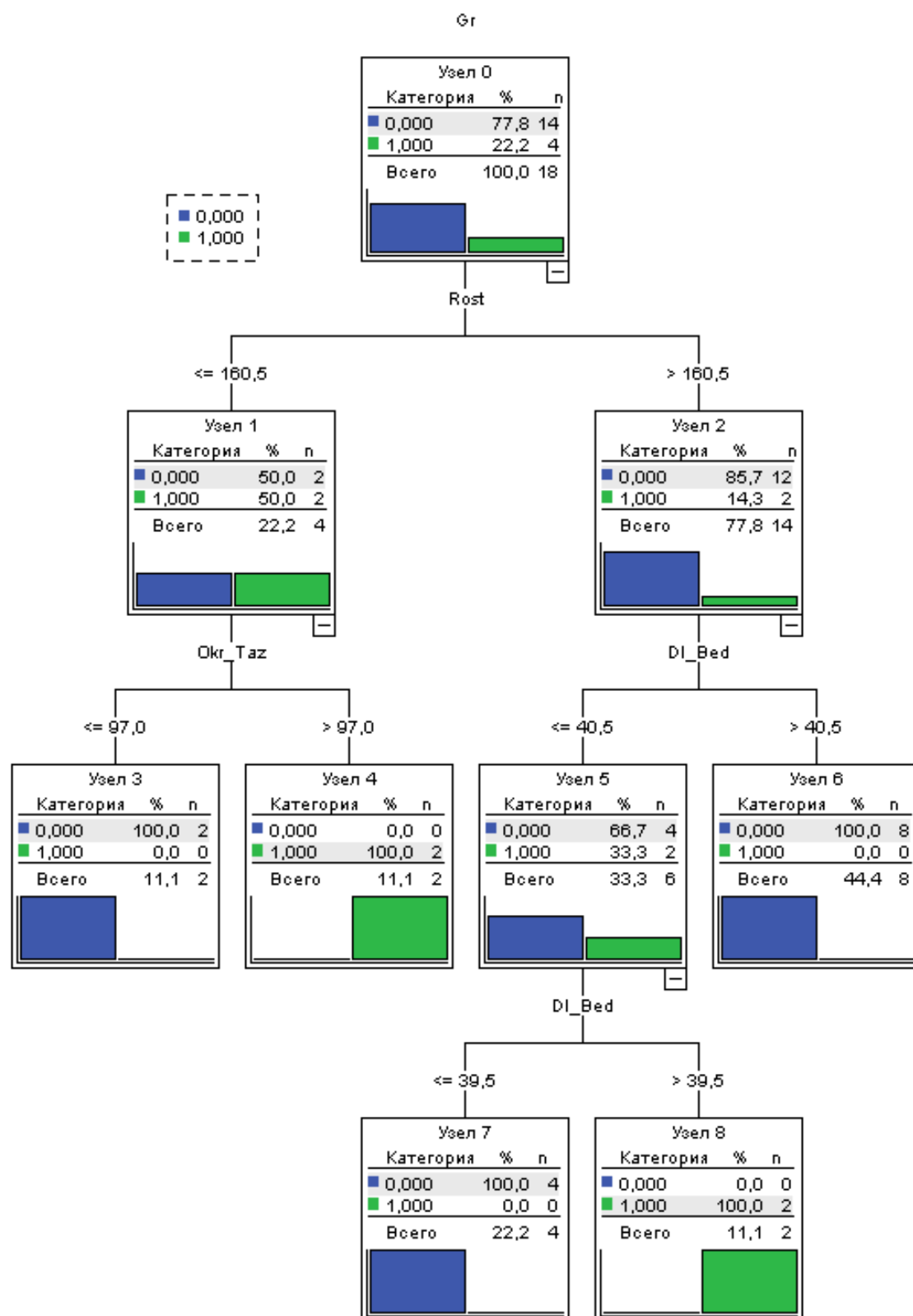


Рисунок 4 - Взаимосвязь показателей латерального профиля и морфометрии женского организма (результаты многофакторного анализа «Деревья решений»). Подгруппа «левши»