

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Хлопонина Анна Валерьевна

**Хронофизиологические закономерности влияния половой
дифференциации плода на функциональные процессы в
системе «мать-плацента-плод» при физиологической и
осложненной беременности**

03.03.01 - физиология

14.01.01- акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты: д.м.н., профессор Т.Л. Боташева
член-корреспондент РАН,
заслуженный деятель науки РФ
д.м.н., профессор В.Е. Радзинский

Ростов-на-Дону

2019

Оглавление

2	
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	29
1.1 Половой диморфизм плода как детерминирующий фактор в формировании его анатомо-функциональных особенностей во внутриутробном периоде онтогенеза.....	29
1.2 Ключевые принципы хронофизиологии млекопитающих и человека. Дифференцированная биоритмология гестационного периода, ее гендерная вариабельность.....	35
1.3 Принцип морфо-функциональных асимметрий маточно-плацентарно-плодового комплекса и его влияние на гемодинамические процессы в системе «мать-плацента-плод».....	44
1.4 Взаимосвязь между полом плода и гемодинамикой в системе «мать-плацента-плод».....	49
1.5 Система ангиогенных факторов и цитокинов в формировании подсистем, обеспечивающих поддержание оптимального уровня трансплацентарного обмена.....	55
1.6 Современные методы диагностики функционального состояния гемостаза во время беременности.....	63
1.7 Физиология и патология обмена веществ в гестационном периоде. Актуальное состояние проблемы.....	72
1.8 Роль полового диморфизма в формировании акушерской патологии. Механизмы формирования плацентарной дисфункции, современные подходы к ее диагностике и коррекции.....	79
ГЛАВА II КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	85

2.1 Результаты собственных исследований.....	85
2.2.1 Клиническая характеристика обследованных женщин.....	85
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	94
3.1 Влияние экзогенных и эндогенных факторов на частоту зачатий в зависимости от полового диморфизма плода.....	95
3.1.1 Влияние солнечной активности на частоту зачатий с учетом половой принадлежности плода.....	96
3.1.2 Особенности стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса у женщин с плодами противоположного пола.....	99
3.1.3 Особенности биоэлектрической активности мозга при физиологической и осложненной беременности в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса и пола плода.....	101
3.2 Хронофизиологические закономерности формирования мезоритмов гемодинамических процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе и темпов роста плода в динамике 16-40 недель беременности в зависимости от пола плода.....	113
3.2.1. Основные характеристики мезоритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса.....	113
3.2.2 Хроноструктура мезоритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса при физиологической и осложненной беременности.....	115
3.2.3 Межсистемные взаимодействия в материнских и плодовых сосудах в зависимости от половой принадлежности плода и характера течения беременности.....	120
3.2.4 Хроноструктура мезоритмов темпов роста плода в зависимости от его половой принадлежности.....	122
3.2.5 Суточная периодичность родов и особенности мелатонинового обмена в зависимости от половой принадлежности плода.....	129

3.3 Влияние пола плода на функциональные процессы в подсистеме «мать».....	136
3.3.1 Особенности гормонального статуса женщин в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода.....	136
3.3.2 Особенности некоторых ангиогенных факторов во II-III триместрах физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода.....	141
3.3.3 Влияние пола плода на характер экспрессии цитокинов в материнском организме при физиологической и осложненной беременности	145
3.3.4 Особенности системы гемостаза в зависимости от пола плода...148	
3.4 Адаптационный статус беременных в зависимости от половой принадлежности плода.....	155
3.4.1 Адаптационные особенности сердечно-сосудистой системы беременных в зависимости от пола вынашиваемого плода и характера течения беременности.....	156
3.4.2 Вегетативная регуляция в женском организме в зависимости от пола плода и характера течения беременности.....	158
3.4.3. Психоэмоциональные особенности женщин в зависимости от пола плода и характера течения беременности.....	162
3.4.4. Особенности кислотно-щелочного состояния капиллярной крови в материнском организме в зависимости от пола плода.....	164
3.5 Подсистема «плод». Особенности кардиореспираторной системы у плодов мужского и женского пола в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса.....	167

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ. ИСХОДЫ РОДОВ И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ. АНАЛИЗ

ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЖЕНЩИН НА ПОСЛЕДУЮЩИХ ЭТАПАХ
ОНТОГЕНЕЗА.....174

4.1. Особенности течения беременностей, исходов родов и состояния новорожденных в зависимости от полового диморфизма.....174

4.2 Биохимические и гормональные аспекты формирования гестационного сахарного диабета у беременных в зависимости от половой принадлежности плода.....179

4.3. Механизмы симметрии-асимметрии маточной активности в формировании угрозы преждевременных родов в зависимости от половой принадлежности плода.....188

4.4. Влияние пола плода на репродуктивное здоровье женщин в перименопаузальном периоде.....192

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....200

Заключение.....226

Список используемых сокращений.....235

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....237

Приложение.....309

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Изучение системных аспектов функционирования женской репродуктивной системы, влияющих на особенности гестационных процессов, приобретает все большую актуальность [3, 5, 6, 410-412, 44, 70-87, 645, 442]. Для решения этой задачи необходимо проведение дальнейших исследований по изучению механизмов и фено- и генотипических особенностей адаптационных процессов в функциональной системе «мать-плацента-плод» (ФСМПП) [121, 122, 120, 26, 312-314]. Однако данная концепция не принимает во внимание, что для подсистемы «Плод» характерен важный, генетически обусловленный признак – ее половая принадлежность. Многие формы акушерской патологии определяются снижением адаптационно-приспособительных механизмов женского организма [3, 343, 6, 333, 12, 11], между тем, устойчивость к неблагоприятным эндогенным и экзогенным воздействиям в зависимости от половой принадлежности плода не одинакова [74, 76, 77] и требует дальнейшего изучения.

В результате периодически повторяющихся и эволюционно закрепившихся циклических процессов, происходящих в репродуктивной системе (овариально-менструальный цикл, гестации, роды, лактации), возникла парная и биоритмическая организация репродуктивной системы [290], что сопровождалось формированием защитно-компенсаторных механизмов, существенно модулированных гестационными особенностями [305, 243, 283, 312, 313, 412, 73, 83, 387, 657, 658], в том числе и полом вынашиваемого ребенка. Поэтому организация функциональных процессов в каждом из элементов ФСМПП приобрела пространственно-временной (континуумный) характер.

Степень научной разработанности темы.

Многочисленными исследованиями доказано, что хронофизиологическая и стереофункциональная организация системы «мать-плацента-плод» является одним из основополагающих принципов устойчивости, позволяющим женскому организму оптимизировать реализацию гестационных задач [411, 399]. Без хронофизиологической подстройки функциональных процессов в организме плода к биоритмам аналогичных процессов в материнском организме вынашивание беременности было бы невозможно [660]. Однако закономерности формирования и механизмы регуляции хронофизиологической интеграции подсистемы «мать» и «плод» с позиции полового диморфизма окончательно не выяснены. Немаловажным является тот факт, что адаптация женщин к гестационным процессам в зависимости от пола вынашиваемого плода практически не изучена.

В процессе адаптации женского организма к меняющейся во времени гестационной перестройке и при формировании плодo-материнских отношений ведущие позиции принадлежат нервному и гуморальному контурам регуляции [144]. Взаимный биохимически сигналинг между матерью и плодом осуществляется целым рядом подсистем.

Развитие гестационных процессов предусматривает оптимальное функционирование сосудов плаценты, которое регулируется сосудисто-эндотелиальными факторами (СЭФР) и интерлейкинами (ИЛ) [550]. Их продукция существенно отличается в зависимости от пола вынашиваемого плода [77], однако механизмы этих отличий окончательно не выяснены. Нарушение экспрессии СЭФР и ИЛ сопровождается развитием многочисленных осложнений беременности [313, 174, 51].

Важное значение в осуществлении газового обмена и транспорта питательных веществ между подсистемой «мать» и «плод» принадлежит системе крови матери [370], на коагуляционное звено которой также возложена важнейшая функция по профилактике акушерских кровотечений [350]. Имеются сообщения о различной функциональной активности крови у матерей мальчиков

и девочек, требующие объяснения причин этих гестационных изменений в материнском организме [76, 79, 216].

В последние годы при рассмотрении хронофизиологических и хрономедицинских вопросов пристальное внимание уделяется разработке мониторинга различных функциональных процессов в организме человека [416, 311], в том числе и во время беременности. Хронофизиологический принцип положен в основу акушерских скрининговых программ, позволяющих в определенные, наиболее информативные, временные этапы с максимальной эффективностью выявлять группы риска и проводить своевременную коррекцию функционального состояния ФСМПП [151, 259]. Однако существующие программы, по-прежнему, не учитывают модулирующую роль половой принадлежности плода в формировании плодo-материнских отношений, хотя попытки в этом направлении уже предпринимаются.

Так, в 2014 году FIGO мужской пол плода был признан фактором риска угрозы преждевременных родов [486, 487]. Некоторые виды хромосомных aberrаций ассоциированы с половым диморфизмом, что проявляется в особенностях биохимических и сонографических маркёров [552, 544]. Во время проведения скрининговых исследований в сроки 11-14 недель используются данные о том, что превышение нормативных значений толщины воротникового пространства среди пациенток старше 35 лет более характерно для мужского пола плода [490], а во II триместре беременности этот же вариант половой принадлежности плода является фактором риска по развитию фетальной пиелозктазии и гиперэхогенного кишечника [650].

Немаловажное значение половой диморфизм имеет для изучения патогенеза гестационного сахарного диабета: согласно результатам исследования, полученным Sheiner E. с соавторами (2004) [615], его возникновение более вероятно у беременных, вынашивающих мальчиков. Мужской пол плода является фактором риска возникновения плацентарной дисфункции, что связано с патологией инвазии трофобласта [76, 608, 507], а женский пол плода ассоциирован с риском формирования гестоза первой половины и преэклапсии,

хотя тяжелые ее формы более характерны для беременных с мужским полом плода [482].

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

Цель исследования:

Разработка концепции о функциональной системе «мать-плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола» на основе изучения закономерностей формирования хронофизиологических процессов в материнском и плодовом организмах в зависимости от пола плода с обоснованием новых подходов к оптимизации тактики ведения беременности, профилактике акушерских осложнений и выявлению факторов риска по развитию патологии репродуктивных органов в перименопаузальном периоде.

Задачи исследования:

1. Определить хронофизиологические закономерности формирования мезоритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса и темпов роста плода в динамике физиологической и, осложненной плацентарной дисфункцией, беременности в зависимости от пола плода.

2. Оценить характер суточной периодичности времени начала и завершения родов во взаимосвязи с мелатониновым обменом у женщин в зависимости от пола плода и паритета.

3. На основании исследования особенностей биоэлектрической активности мозга и плацентарной латерализации установить закономерности центрo-периферической интеграции в женском организме при физиологически протекающей и осложненной беременности с учетом половой принадлежности плода.

4. Выявить механизмы формирования различных форм сократительной активности матки с учетом плацентарной латерализации у женщин, вынашивающих плодов мужского и женского пола и установить их роль в возникновении акушерских осложнений.

5. Основываясь на анализе показателей гормонального статуса, цитокинов, некоторых гемостатических и ангиогенных факторов женского организма, выявить особенности формирования плодо-материнских взаимодействий на различных этапах физиологической и осложненной беременности в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода.

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

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

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

9. Разработать концепцию функциональных систем «мать-плацента-плод» женского пола» («МППЖП») и «мать-плацента-плод мужского пола» («МППМП»), обусловленных половой принадлежностью плода, имеющих отличия, которые модулируют характер течения гестационных процессов, и

позволяющую формировать новые подходы к оптимизации тактики ведения беременности и родов с учетом половой дифференцировки плода.

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

Теоретической основой исследования явились:

- фундаментальные хронобиологические и хронофизиологические научные исследования (Степанова С.И., 1986; Чибисов С.М., Катинас Г.С., Рогульская М.В., 2013; Губин Д.Г., 2013; Коротеева Т.В., 2016; Комаров Ф.И., 1989, 2000, 2017), в том числе, в области репродуктологии (Агаджанян Н.А. с соавт., 2012, 2014; Рагульская, М. В., 2015; Радыш И.В. с соавт., 2011, 2012, 2016; Боташева Т.Л., 1999-2018);

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

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

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

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

- фундаментальные научные работы, характеризующие онтогенетическую изменчивость функциональных систем организма (Аршавский

И.А., 1957; Коркушко О.В., 1979, 2015; Белозерова Л.М., 2001; Astrand P.O., 1970);

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

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

Научная новизна работы.

Базируясь на системном подходе к механизмам регуляции и хронофизиологическим закономерностям в различных звеньях ФСМП в зависимости от полового диморфизма плода впервые установлено, что:

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

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

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

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

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

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

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

- женский пол плода потенцирует гестационную перестройку функциональных процессов в материнском организме, обуславливающую более частое развитие патологических изменений со стороны шейки матки (истмико-

цервикальной недостаточности и разрывами шейки матки в родах), тогда как при вынашивании плода мужского пола для женщин более характерно формирование нарушений углеводного обмена в виде гестационного сахарного диабета;

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

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

- предложены критерии оценки текущего функционального состояния ФСМПП, основанные на половой принадлежности плода, позволяющие прогнозировать развитие акушерских осложнений, на основании которых определены подходы к выбору оптимальной тактики ультразвукового скрининга и профилактики акушерских осложнений;

- разработаны прогностические признаки манифестации гинекологических и онкологических заболеваний на более поздних этапах жизни женщины с учетом половой принадлежности рожденных детей, направленные на совершенствование профилактических мероприятий и выбор оптимального плана диспансерного наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные результаты позволяют расширить существующие представления о хронофизиологических закономерностях формирования функциональных процессов в женском организме в зависимости от половой принадлежности плода во время физиологической и осложненной беременности,

а также разработать критерии прогнозирования патологии репродуктивной сферы женщин на последующих онтогенетических этапах. Кроме того, показана хронофизиологическая взаимосвязь биоритмов различного диапазона: мезоритмики (гемодинамика), микроритмики (ЭЭГ), циркадных (время родов), циркануальных (влияние продолжительности светового дня на родовую деятельность), флуктуаций с макро- и мегаритмическими (возраст матери, паритет родов) физиологическими процессами, - что отражает деятельность организмов на системном уровне [594].

Определены прогностически значимые факторы риска развития акушерских осложнений для матери и плода. Установленная структурно-функциональная связь между особенностями функциональных изменений в женском организме, обусловленном полом выношенных детей, и развитием заболеваний органов репродуктивной системы в перименопаузальном периоде.

Методология и методы исследования.

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

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

Основные этапы исследования.

На первом этапе с целью выполнения хронофизиологического фрагмента исследования, предусматривавшего сравнительный анализ хроноструктуры мезоритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса и темпов роста фетометрических параметров, из 41956 женщин, проходивших обследование в отделении ультразвуковой диагностики НИИАП ФГБОУ ВО

«РостГМУ» Минздрава России в период с 2013 по 2018 гг, путем многоступенчатой рандомизации с использованием метода «Монета» было отобрано 12800 женщин в возрастном диапазоне от 18 до 28 лет со спонтанно наступившей одноплодной беременностью. Объем выборки был обоснован необходимостью иметь достаточный массив данных для каждой из временных точек в процессе статистической обработки. Из когорты исследуемых женщин путем использования критериев включения и исключения были образованы две группы обследуемых.

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

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

II группа «плацентарная дисфункция» на первом этапе исследования была сформирована с использованием следующих критериев включения: возраст женщин от 18 до 28 лет; одноплодная беременность; нарушения кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса по данным доплерометрического

исследования; задержка роста плода (асимметричная и симметричная формы); патологические показатели биофизического профиля плода (изменения характера кардиоритма плода на основании ареактивного нестрессового теста, характера двигательной активности, дыхательных движений и тонуса плода, наличие маловодия) [343, 616]. Критерии исключения из II группы были аналогичны таковым в I группе.

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

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

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

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

лекарственной терапии Ростовского научно-исследовательского онкологического института.

Рандомизации групп проводилась при помощи метода случайных чисел и «Монета» [160]. Прогноз необходимого количества наблюдений обосновывался на основании метода «Общей теории статистики» [88]. Сформированные группы в выборке обследуемых женщин количественно сопоставимы. Проведенные исследования классифицировались как корпоративные, с учетом ретроспективных и проспективных исследований. В процессе исследований соблюдались условия последовательности, кратности и времени их проведения.

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

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

Структура и количество выполненных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Виды, число обследованных и количество исследований

Вид исследования	Количество обследованных	Количество исследований
1	2	3
Сбор АД	1101	1101
Измерение АД	1101	3303
Антропометрия	1101	1101
Оценка ВС	1101	2202

1	2	3
Оценка ПСС	1101	2202
УЗИ	3698	11094
ДПМ	3698	11094
Наружная КТГ	1101	3303
МГГ	1101	3303
ЭЭГ	1101	1101
БХ исследования	1101	2202
Показатели УО	1101	2202
Определение АГФ	1101	2202
Определение ЦК	1101	2202
ЭлСК	1101	2202
Факторы гемостаза	1101	2202
ЛСК	1101	2202
БФК	1101	2202
ГИ	1101	2202
Итого	25342	57750

Примечание – АнД – анамнестические данные, АД – артериальное давление, ВС – вегетативный статус, ПСС – психосоматический статус, УЗИ – ультразвуковое исследование, ДПМ – доплерометрия, КТГ – кардиотокография, МГГ – механогистерография, ЭЭГ – электроэнцефалограмма, БХ – биохимические, УО - углеводный обмен, АГФ - ангиогенные факторы, ЦК – цитокины, ЭлСК – электролитный состав крови, ЛСК – липидный спектр крови, БФК – белковые фракции крови, ГИ – гормональные исследования.

Срок беременности устанавливался на основании совокупности данных, включающих анамнестические сведения о первом дне последней менструации, первичной явке в женскую консультацию и постановке на учет, дате начала шевелений плода, а также данные скринингового ультразвукового исследования в 11-14 недель беременности.

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

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось с использованием ультразвукового аппарата «VOLUSON E8 EXPERT» (Австрия), оснащенного

цветовым доплеровским картированием (ЦДК) (удостоверение о прохождении процедуры регистрации ФС № 2008/02741). Согласно требованиям стандартного протокола, УЗИ включало осуществление фетометрии, оценку анатомического строения плода, выявление расположения (латерализации) плаценты по отношению к сагиттальной оси матки и степени ее зрелости, а также определение количества и качества околоплодных вод. Анализ БФПП (изменения характера сердечной деятельности плода (на основании ареактивного нестрессового теста), характера двигательной активности, дыхательных движений и тонуса плода, маловодия) производилась по шкале F.A. Manning (1980) [566].

Допплерометрическое исследование кровотока (пульсационный индекс S/D, PI) проводили с помощью дуплексного и триплексного ультразвукового сканирования на ультразвуковом аппарате «VOLUSON E8 EXPERT» (Австрия) с режимом ЦДК (регистрационное удостоверение ФС № 2008/02741) в левой и правой артериях матки, а также пуповинной и средней мозговой артериях плода.

Нарушение кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе оценивали по классификации Медведева М.В. (2005) [260].

Кардиотоко- и механогистерография (КТГ и МГГ).

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

Тестирование.

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

Оценка кардиореспираторной системы у беременных.

Измерение артериального давления (АД) осуществлялось по методу Короткова. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательных движений (ЧДД) матери оценивали за 60 секунд по стандартной методике. Индекс кардиореспираторной интеграции Хильдебранта [99] определялся по формуле: $Q = \text{ЧСС} / \text{ЧДД}$ (ЧСС - это число сердечных сокращений в течение 60 секунд; ЧДД – число дыхательных движений в течение 60 секунд. Индекс Кердо, определялся по формуле: $\text{ИК} = (1 - \text{АДд} / \text{ЧСС}) \times 100$. Исследование функций вегетативной нервной системы оценивали при помощи ортоклиностагической пробы (активная ортостаза).

Методика регистрации и анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Оценку биоэлектрической активности мозга осуществляли программно-аппаратным комплексом «Энцефалан 131-03». ЭЭГ регистрировалась в лобных, височных, центральных, теменных и затылочных областях в состоянии с закрытыми глазами. С целью обработки сигнала для анализа спектров мощности и когерентности на основных частотах применялось Фурье-преобразование с дальнейшим \log - (в случае мощности) и Z-трансформациями (в случае когерентности). Многофакторный дисперсионный анализ позволил провести статистическую обработку с учетом различных факторов. Выделяли течение гестации (ТГ) - норма (Н), плацентарная дисфункция (ПД); латерализация плаценты (ЛП) - левая, (Л), правая (П), амбилатеральная (А); пол плода (ПП) - мальчик, девочка; основные частоты ЭЭГ (Ч) - дельта-, тета-, альфа-, бета-; отведения ЭЭГ (О) - F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3, C4, P3, P4, O1, O2; пары отведений (ПО); полушария (ПШ) – правое (ПП) и левое (ЛП).

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

Исследование системы гемостаза

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

Исследование особенностей углеводного обмена.

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

Исследование гормонов и вазоактивных факторов

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

Положения, выносимые на защиту:

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

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

3. Половая принадлежность плода модулирует деятельность центральных регуляторных механизмов, ответственных за суточную периодику функциональных процессов в женском организме и инициацию родовой деятельности: наибольшее число родов детьми мужского пола происходит с раннего вечера до полуночи на фоне снижения суточной освещенности, тогда как рождение девочек – в период с полуночи до раннего утра. При этом у матерей мальчиков отмечается более низкая продукция мелатонина по сравнению с таковым у матерей девочек.

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

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

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

7. Особенности плодно-материнских взаимоотношений, опосредованные половым диморфизмом вынашиваемого плода, свидетельствуют о формировании двух различных функциональных систем «мать-плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола» в процессе физиологической и осложненной беременности, с присущими для каждого типа системы хронофизиологическими закономерностями развития и спецификой жизнедеятельности.

Степень достоверности и апробации результатов работы.

Обработка данных осуществлялась при помощи методов дескриптивной статистики: определяли медианы (с оценкой 1-го и 3-го квартилей). Статистическую значимость рассчитывали исходя из доверительной вероятности 95%. Статистическую значимость результатов в исследуемых группах производили с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, используя пакеты SPSS, Statistica, MedCalc. Непараметрический критерий Спирмена был использован для оценки корреляционных коэффициентов [39].

В работе использован метод «Деревья решений» для отнесения какого-либо объекта к одному из ранее известных классов [595]. Анализ данных хронофизиологического фрагмента осуществлялся с использованием быстрого преобразования временных рядов по Фурье [250].

Для определения межгрупповых различий использовали критерий Краскела-Уоллиса - непараметрическая альтернатива однофакторного дисперсионного анализа.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: XIV международном симпозиуме «Эколого - физиологические проблемы адаптации» (2009, Москва); V Региональном научном форуме «Мать и дитя» (2011, Геленджик); XII Международном конгрессе "Здоровье и образование в XXI

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

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

Внедрение результатов исследования. Основные результаты проведенных исследований используются в работе отделения патологии беременности, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (РНИИАП); женской консультации МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону»; в ГБУЗ «Перинатальный центр» Ростовской области, а также в учебном процессе симуляционно-аттестационного центра ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (РНИИАП); кафедры акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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

Объем и структура работы. Материалы диссертационной работы изложены на 311 страницах машинописного текста, включает основные главы: введение, обзор литературы, четырех глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы, приложения. В диссертации содержатся 34 таблицы и 20 рисунков. Список библиографических ссылок включает 663 источника: 427 – отечественные и 236 – иностранные авторы.

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании координационного совета и отдела медико-биологических проблем в акушерстве-гинекологии и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №7 от 10.01.2019 г.)

Гипотеза исследования.

Половая принадлежность плода во внутриутробном периоде онтогенеза является значимым фактором, влияющим на процессы межсистемного взаимодействия между организмами матери и плода на различных этапах гестации. Поскольку беременность является развернутым во времени процессом, для нее характерна определенная структура биоритмов различной периодичности,

которая формируется при непосредственном участии нервного и гуморального механизмов регуляции, имеющих определенные функциональные отличия в зависимости от пола вынашиваемого плода и стереоизомеризации маточно-плацентарного комплекса. Структурный и функциональный гестационный «след», формирующийся в результате 40-недельного взаимодействия между материнским и плодовым организмами может оказывать влияние на характер течения, отсроченных по времени, периодов жизни женщины и опосредовать формирование заболеваний репродуктивной сферы.

ГЛАВА I ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Половой диморфизм плода как детерминирующий фактор в формировании его анатомо-функциональных особенностей во внутриутробном периоде онтогенеза

Невзирая на значительные успехи по снижению перинатальной и материнской заболеваемости и смертности, достигнутые акушерами-гинекологами и перинатологами, на сегодняшний день процент заболеваний, обусловленных нарушением внутриутробного развития, остается достаточно высоким. Из литературных источников известно, что половой диморфизм представляет собой один из базисных факторов, обуславливающих как специфику течения беременности, так и внутриутробного формирования с последующим развитием плода [486, 487].

По данным Blanco P., Sargent C.A., Boucher C.A. et al. (2000) [447] млекопитающим всех видов присуща первичная гендерная доминанта, представленная локализованным в Y-хромосоме геном MSY. Показано, что гены Y-хромосомы могут модулировать активность как протокадхеринового гена, ответственного за целый ряд химических процессов, обуславливающих нейротрансдукцию и, сцепленный с полом, вариант формирования головного мозга плода, так и экспрессию ряда иных генов. Ныне отсутствует какое-либо более-менее удобоваримое объяснение тому факту, что при рождении соотношение числа мальчиков к числу девочек в среднем соответствует 1,03:1. При этом в латиноамериканском регионе оно достигает 1,04:1 [642, 643], в европейских

странах [563] и в Китае – 1,05:1, в то время как максимальным преобладание мальчиков является в тихоокеанском и азиатском районах – 1,06:1.

Наиболее весомое превалирование ПМП над ПЖП в гестационном периоде отмечается в сроке от 16 до 19 недель (248 : 100), к 20-ой неделе оно снижается до 130 : 100, далее практически остается неизменным до 36 недель, а к периоду родов еще более существенно уменьшается [538].

У БПМП чаще, чем у БПЖП регистрируются преждевременные роды и преждевременное излитие околоплодных вод. Это, по-видимому, связано с большим весом при меньшем сроке гестации у ПМП по сравнению с ПЖП. По данным ряда авторов [615], у БПМП отмечается более высокая частота развития патологических 1-го и 2-го периодов родов, фетальной макросомии, гестационного сахарного диабета (ГСД), выпадения петель пуповины и ее истинных узлов, обвития пуповиной. У БПМП также имеет место более высокий процент кесаревых сечений по сравнению с БПЖП (23% и 20,2% соответственно) [615, 486, 487]. По данным Nwosu E.C., Kumar B., El-Sayed M., Hollis S., 1999 [586], при отслойке плаценты более высокий процент мертворождаемости был у мальчиков. T. Hassold и соавт. (1983) [515] выявили при самопроизвольных абортах 30% повышение риска мертворождения для ПМП с нормальным кариотипом. S. Sami, S.N. Baloch (2004) [610] констатировали, что для оценки показателей перинатальной смертности фактор пола плода являлся статистически значимым. По их данным процент мертворождений среди мальчиков составлял антенатально 62,5%, интранатально – 89,2%.

Установлено, что у БПМП преждевременное излитие околоплодных вод, обусловленное инфекционным агентом, регистрируется чаще, в то время как у БПЖП превалировали преждевременные роды на фоне гипертензии [661]. Мужской пол у плода, по данным ряда авторов, трактуется как фактор, предрасполагающий к перенесенной беременности. Рядом исследователей показано, что в 43 недели беременности МПП доминирует над ЖПП в соотношении 3,2:1 [488]. У ПМП гестационный срок к моменту рождения больше и в среднем составляет 280,6 дней в сравнении с 279,8 днями у ПЖП. Известно,

что инициация родов обусловлена совокупностью сложных механизмов, обеспеченных недостаточностью стероидной плацентарной сульфатазы, сцепленной с «X» хромосомой. Дефицит этого фермента опосредует более низкую секрецию эстрогенов у БПМП, способствуя пролонгированию ее и больший процент ПМП, родившихся после 40 недель [597].

Также С. М. Salafia, J. C. Pezzullo, A. Chidini (1998) [608] выявлено, что хроническая плацентарная недостаточность (ПН) чаще регистрируется у БПМП, что обусловлено патологической инвазией трофобласта в условиях развивающего со стороны матери иммунного ответа. Vergani P. et al. (1994) [643] в процессе исследования факторов, предрасполагающих к формированию гипоплазии легких плодов, родившихся в сроке до 28 недель (по причине преждевременного разрыва плодных оболочек), продемонстрировали, что порядка 2/3 плодов с легочной гипоплазией составляют мальчики.

Chen S.J., Vohr B.R. et al. (1993) [466] посредством регрессионно-аналитической оценки независимых влияний пола плода, гестационного возраста и ЗРП на уровень перинатальной смертности, риска развития внутрижелудочковых геморрагий и бронхолегочной дисплазии показали, что ПМП коррелировал с развитием бронхолегочной дисплазии, задержка роста плода (ЗРП) – с уровнем перинатальной смертности, а гестационный возраст – со всеми 3-мя вышеуказанными параметрами.

Известно, что у БПЖП ЗРП на фоне гестоза 2-й половины беременности диагностировалось в три раза чаще, чем у БПМП. Также девочки чаще рождались у женщин, беременность которых осложнялась гестозом первой половины [482]. В то же время имеют место научные труды с выводами о том, что половая принадлежность плода не в состоянии существенно повлиять на перинатальную смертность в ходе беременности, осложненной ЗРП [623]. В исследовании Quinones J.N., Stamilio D.M. et al (2005) [596] было проанализировано 3454 случая церебрального паралича у новорожденных и выявлено, что МПП чаще ассоциировался с патологическими фетометрическими параметрами.

По данным Bracero L.A., Cassidy S., Byrne D.W. (1996) [452], мальчики, рожденные пациентками с инсулинзависимой формой сахарного диабета, имели более высокие показатели перинатальной смертности и чаще нуждались в реанимационных мероприятиях. У беременных с преэклампсией и анемией в 3-м триместре беременности, а также с истинными узлами пуповины значительно чаще рождались мальчики [575]. При предлежании плаценты, по данным Demissie M. et al (1999) [485], также превалировали ПМП.

Исследованиями, выполненными в Ростовском НИИ акушерства и педиатрии, при сравнении особенностей продукции цитокинов в материнском организме и у новорожденных, констатированы некоторые закономерности. Было выявлено, что содержание ряда факторов роста и интерлейкинов у беременных в зависимости от пола плода достоверно отличается [71, 77, 74].

Большое количество работ освещает особенности течения многоплодных беременностей с учетом полового диморфизма. По мнению M.S. Cooperstock et al. (1998) [474], при наличии в двойне хотя бы одного ПМП, возрастает риск преждевременных родов с 28 по 31 неделю. N. Melamed, Y. Yogev, M. Glezerman (2009) [570] проанализировали исходы родов у 2704 родильниц с дихориальными двойнями и зафиксировали наибольший (9,2%) риск преждевременных родов в тех случаях, когда оба плода были мужского пола, меньший (7,5%) – в случае разнополой двойни и самый низкий – при беременности двойней ПЖП (5,5%). В. Luke, M.Hediger, S.J.Min et al. (2005) [559] при ретроспективном анализе 2491 истории беременности и родов показали, что у однополых (только ПМП) двоен скорость роста плода и длительность гестационного периода значимо ниже, нежели у разнополых (причем, что интересно, это касалось и ПМП, и ПЖП), что свидетельствовало о том, что ПМП при многоплодной беременности надлежит считать фактором риска возникновения акушерских осложнений.

А.Г. Резниковым (2004) [323] при обследовании беременных самок крыс и анализе воздействия пренатального стрессового влияния на них было установлено, что полная иммобилизация беременной самки в течение часа приводила к снижению адаптационных способностей у ПМП, что проявлялось в

уменьшении содержания кортизола в плазме и высвобождения норадреналина. Авторами отмечено, что у ПЖП данные реакции не регистрировались. F. Laplante, W.G. Brake, S.L. Chehab, R.M. Sullivan (2012) [551] изучали отсроченные последствия перинатальной аноксии у беременных крыс и обнаружили нарушение процессов импульсного ингибирования, снижение сенсомоторной фильтрации преимущественно у ПМП.

Также на животных проводились исследования по оценке тяжести дисрегуляции системы моноаминов головного мозга и акушерских осложнений, вызвавших поведенческие нарушения. Было зафиксировано, что у млекопитающих ПМП статистически достоверно связан с большим количеством неврологических осложнений [494]. У ПЖП после перенесенной асфиксии отмечались более высокие показатели катехоламинов, что объясняет у них больший процент благоприятных исходов [508].

По данным масштабного исследования, проведенного в Швеции в 1999-2000г.г., процент операций кесарева сечения, выполненных у БПМП был выше (8,3%), по сравнению с БПЖП (7,1%) причем это превалирование сохранялось и при досрочном оперативном родоразрешении с 23 по 32 неделю беременности: 23% и 20,2% соответственно. Одной из причин этого может служить брадикардия, более характерная для ПМП, и являющаяся частым показанием к кесареву сечению. У ПЖП, напротив, чаще регистрировалась тахикардия.

Ingemarsson I. (1997) [531] обследовали 61 новорожденных с ацидезией ($\text{pH} < 7$), из них мальчиков оказалось 39 (64%) против 22 (36%) девочек.

Ряд авторов в публикациях высказывают свою точку зрения по вопросам влияния на половой диморфизм различных процессов и факторов, как то, например, толерантности и чувствительности к инсулину и кортикостероидам, морфофункциональным особенностям строения жировой ткани, секреции и содержанию лептина в плазме крови, а также влиянию женских и мужских половых гормонов. По мнению Kayemba-Kay's S. с соавт. (2008) [540], плоды у БПЖП с сахарным диабетом 2 типа и гестационным сахарным диабетом имеют большую массу тела относительно БПМП, что, по всей вероятности, обусловлено

большей концентрацией лептина в пуповинной крови в первые сутки периода новорожденности [534]. По мнению Engel P.J., Smith R., Brinsmead M.W., Bowe S.J., Clifton V.L. 2008 [496], мужской пол плода при беременности, осложненной сахарным диабетом, выступает в роли дополнительного фактора риска антенатальной гибели.

Очень часто вредные факторы окружающей среды выступают в роли причины, обуславливающей развитие врожденных пороков развития (ВПР) у детей, при этом ПМП более подвержены их влиянию, чем ПЖП.

По данным В. Zarén et al. (2000) [659], вес при рождении новорожденных мальчиков, рожденных от курящих матерей, на 8,2% ниже по сравнению со среднестатистической нормой, а толщина кожной складки в субскапулярной области меньше на 12%, в то время как аналогичные параметры у девочек ниже, соответственно, всего лишь на 4,8% и 2%. Показатели величины окружности головы и бипариетального размера также были объективно меньше у мальчиков (в сравнении с девочками). Согласно данным обзора R. Ghosh, J. Rankin et al. (2007) [504], загрязнение воздуха представляет собой фактор риска преждевременных родов в том случае, если женщина вынашивает плод мужского пола, а низкая масса тела при рождении, если плод женского пола.

Несмотря на то обстоятельство, что пол плода, судя по всему, может как модулировать течение внутриутробного периода, так и влиять на исход беременности [486], точные интимные механизмы этого феномена на сегодняшний день остаются еще недостаточно изученными.

1.2 Ключевые принципы хронофизиологии млекопитающих и человека. Дифференцированная биоритмология гестационного периода, ее гендерная вариабельность

В соответствии с литературными данными филогенетически всем представителям животного, а, возможно, и растительного мира присуща ритмическая организация базисных витальных функций [438]

Данные из доступной нам литературы [271, 395, 223] свидетельствуют о том, что любые живые организмы представляют собой разновидность открытых нелинейных систем. В процессе филогенеза от простейших до комплексной мультипараметрической системы (человека) организмы были вынуждены вырабатывать компенсаторно-приспособительные механизмы для адаптации ко всем без исключения экзогенным природным факторам, причем адаптации не по типу противодействия, а по типу аутоогласованной инклюзии в систему природных связей. Периодически возникающие адаптивные сдвиги, в том числе под влиянием различных факторов внешней среды, привели к формированию биоритмов [457, 436, 511, 512]. Так, наклон оси Земли к плоскости ее вращения вокруг Солнца обусловил возникновение сезонного периодизма фактически всех факторов среды, который наряду с циклами Луны обуславливает структуру мезоритмов (ритмов средней периодичности) [268, 228, 227, 226]. Вращение как Земли по отношению к Луне, так и Луны вокруг Земли привели к возникновению на планете сложного комплекса периодических процессов, связанных с гравитационными влияниями и проявляющихся в ритмике водных океанских приливов и атмосферных воздушных течений, а также в движении различных жидкостей в тканях организма. Организм женщины в этом контексте не является исключением из общего правила, поскольку ярким проявлением подобного мезоритма (имеющего период лунного цикла) является менструальный цикл, периодичность которого (пусть и со сниженной амплитудой) сохраняется на

протяжении всего периода беременности [4, 8, 316, 317, 87] и прослеживается на показателях материнской и фетальной гемодинамики как при физиологической, так и при осложненной беременности [10, 83].

Концептуально темпоральная систематика всех протекающих в живой среде процессов подразумевает градацию основных биоритмов на: 1) цирка-дианные, 2) суточные и 3) сезонные. Базовая суть временной организации состоит в согласовании течения биоритмических процессов внутри самого организма, с одной стороны, со внеорганизменными ритмами, с другой [147, 268, 272, 273, 10]. Следует подчеркнуть, что, по данным Агаджаняна Н.А. (1987) [4], само существование и, тем более, функционирование любого организма возможно исключительно при условии наличия определенных фазовых соотношений между эндогенными биоритмическими процессами дифференцированной периодичности на разных уровнях (субклеточном, клеточном, тканевом, органном и организменном) и их синхронизации с их экзогенными аналогами.

Во многом современное понимание основ эндогенной биоритмологии связано с именем американского хронофизиолога К. Питтендриха [299], которым в 1984 г. были обнаружены наиболее значимые требования, предъявляемые к эндогенным биоритмам: 1. биоритмы должны наблюдаться в среде, характеризующейся постоянством основных параметров; 2. регуляция фаз биоритмов должна осуществляться посредством соответствующих эквивалентных вмешательств, причем измененная фазовая структура ритма при этом в отсутствие каких-либо изменений со стороны внешней среды нарушаться не должна; 3. для индукции биоритма достаточно одного единственного внешнего сигнала; 4. фаза биоритма должна тормозиться на фоне торможения метаболизма, а период суточного биоритма не должен точно соответствовать 24-м часам.

Поскольку эндогенные ритмы далеко не всегда точно коррелируют с суточными, их обычно именуют околосуточными или циркадианными. Последним свойственна неизменность определения и фиксации во времени. Таким образом, можно сказать, что у них есть черты «самовозбуждающегося осциллятора» [227]. Целым рядом авторов показан стабильный характер данной

периодики, причем она сохраняется даже в условиях отсутствия влияния каких бы то ни было экзогенных факторов [267, 272, 273]. Продолжительность данных ритмов зачастую бывает как менее, так и более суток, что является немаловажным свидетельством в пользу их обусловленности эндогенными процессами [574].

Естественно, что генераторы ритма, обуславливающие циркадианные колебания, локализованы в головном мозге. Ныне есть 2 основных точки зрения на их возможную дислокацию, куда собственно и направляется видоизмененный световой импульс. Предпочтение отдается либо супрахиазматическому ядру (СХЯ) гипоталамуса, либо эпифизу [416, 226]. В соответствии с большинством экспериментальным данным у млекопитающих основной генератор ритмики – СХЯ, которое представляет собой центральный ритмоводитель во всей циркадианной системе [574]. Эпифиз наряду с супрахиазматическим ядром (СХЯ) гипоталамуса входит в систему так называемых биологических часов организма, играющих ключевую роль в механизмах "счета внутреннего времени" и старения. При этом СХЯ гипоталамуса играют роль центрального осциллятора, регулирующего подстройку ритмов обмена веществ и энергии к ритмам освещенности как к экзогенному источнику энергии [8, 38]. Эпифиз является нейроэндокринным органом и обнаружен у всех позвоночных [26]. Однако, на сегодняшний день отсутствует четкая информация о наличии корреляции между околосуточными ритмами и активностью нейронов супрахиазматического ядра.

Еще одним, вторым по счету облигатным центром в системе проведения фотопериодического сигнала выступает эпифиз. Как уже говорилось ранее, он, с точки зрения многих авторов [637, 471], может фигурировать в роли второго ритмоводителя в организме человека.

Как известно, функциональная активность эпифиза тесно связана с поддержанием тонуса и работой всего эндокринного аппарата, но особенно с функцией половых желез [489], причем характер влияния шишковидной железы на активность последних практически всегда тормозный, т.е. выработка и секреция половых гормонов при активации эпифиза подавляется. Об этом известно еще с 1898 г., когда М. Ашкенази опубликовал данные о 2-х случаях

раннего полового созревания у мальчиков с эпифизарными опухолями. В последующем экспериментальным путем вышеуказанная эпифиз-зависимая регуляция репродуктивных процессов в пубертатном периоде была не раз верифицирована. В том числе высокая активность эпифиза неоднократно выявлялась в детском периоде развития как у млекопитающих, так и человека [373], в связи с чем принято считать, что посредством угнетения половых желез эпифиз способствует предупреждению раннего полового развития и созревания. По мере развития и взросления ребенка тормозные функциональные влияния эпифиза постепенно ослабевают. Они приобретают явную периодичность, главным образом, в зависимости от сезона [545, 546]. Особо необходимо подчеркнуть, что «латерализация функции гонад и ее представительство на уровне головного мозга проявляется также в пубертатном периоде», что свидетельствует в пользу «филогенетической общности пространственно-временного структурирования системы «мать-плацента-плод» с предшествующими ее формированию процессами в сфере репродукции» [410, 73].

Характерная годовая динамика продолжительности дня выступает в качестве ключевого и самого стабильного экзогенного фактора контроля и регуляции модуляции сезонной биологической активности. Поэтому неудивительно, что именно такое свойство, как фотопериодизм или «способность определять продолжительность дня и реагировать на ее изменения», присуща практически всем без исключения представителям живой природы [408, 200].

Принято полагать, что значимость процессов фотопериодизма для жизнедеятельности человека не столь велика. Тем не менее, как полагают Ашофф Ю. (1964) [43], Davis F. (1997, 2001) [479, 478], в механизмах эндогенной суточной биоритмики принимают самое прямое участие фоточувствительные пигменты, определяя таким образом чувствительность организма к свету.

В хронофизиологии выделяют 2 механизма фотопериодического контроля – регуляции биоритмики: первый – с участием глаза (органа зрения), а второй – посредством экстрасенсорного световосприятия. В норме световой поток первично поступает в аппарат сетчатки глаза, которая непосредственно

воспринимает и перерабатывает световые импульсы и передает генерируемую нервную импульсацию вначале в супрахиазматические ядра гипоталамуса, и далее – по соответствующим проводящим путям симпатической нервной системы в эпифиз. На последующих стадиях в окончательном формировании ритма задействуются также активные центры гипоталамуса и гипофиза.

Ключевыми нейромедиаторными системами организма, непосредственно принимающими участие в регуляции биоритмических процессов в организме, являются мелатонин- и серотонинергическая системы [5, 6, 288]. Ядра гипоталамуса – один из тех центров головного мозга, где регистрируется максимальная плотность мелатониновых рецепторов, а их основной эндогенный лиганд – гормон эпифиза мелатонин уже достаточно давно известен как самый мощный эндогенный генератор ритма жизненного цикла. В доступной нам литературе встречаются 2 основных мнения по поводу роли эпифиза. Так, одни авторы [573, 605, 624] считают эпифиз (именно в связи с его способностью к секреции мелатонина) регулятором циркадианных и сезонных ритмов непосредственно при участии СХЯ, в то время как другие [165, 599, 600] полагают, что шишковидная железа представляет собой, прежде всего, биологические часы, настройка которых происходит в зависимости от экзогенных внешних факторов, регулирующих смену дня и ночи. Недаром изменение освещенности в течение суток выражено модулирует и функциональную активность репродуктивной системы, и сексуальное поведение.

По мнению целого ряда исследователей [599, 662, 600] эпифиз по отношению к системе Гипоталамус – Гипофиз - Гонады выступает в качестве тормозного регулятора. В частности, величина светового потока, изменяющая активность половых желез и системы репродукции, существенно влияет и на динамику синтеза и секреции мелатонина. В ответ на это у млекопитающих и человека в темное время суток (т. е. в период максимальной активности эпифиза) происходит резкое снижение уровней ЛГ и ФСГ в крови и в гипофизе [639]. В то же время известно, что, с одной стороны, между концентрацией ЛГ, ФСГ и пролактина в плазме крови и в области гипофиза есть четкая обратно

пропорциональная зависимость [662], а, с другой, секреция пролактина осуществляется ацидофильными клетками аденогипофиза, активность которых модулируется гипоталамусом. Передача же фотопериодической импульсации, акцептируемой сетчаткой глаза, к эпифизу (с активацией, либо торможением последнего в результате влияния света) происходит по ретино-гипоталамическому тракту. Ряд исследователей выдвигают гипотезу о том, что как следствие световой модуляции супраоптические ядра гипоталамуса опосредованно через эпифизарно-гипоталамическую систему осуществляют интегративный гормональный мониторинг, контролирующий и поддерживающий базовую биоритмику, присущую репродуктивной системе [604, 573].

В результате повышения функциональной активности эпифиза, происходящей в ответ на удлинение темного времени суток, происходит увеличение продукции мелатонина и, наоборот, снижение – серотонина [145, 155].

Подобная картина может сопровождаться не только нивелированием эффектов серотонина (в результате активации 9-кеторедуктазы и повышения образования ПГ E2 и ПГ E_{2α}), но и возникновением реципрокных взаимоотношений между вышеуказанными видами ПГ – с увеличением продукции ПГ E2 и снижением – ПГ E_{2α}. Помимо всего прочего, активация мелатонинергической системы организма способна не только повышать содержание вазоактивного ПГ E2 в крови, но и тормозить сократимость матки и активность циклооксигеназы (ЦОГ), обуславливая снижение образования ПГ E_{2α}, одна из функций которого - деструкция желтого тела (и нарушение, таким образом, выработки оплодотворенной яйцеклетки). Мелатонин - же зависимое снижение образования ПГ E_{2α} ведет к торможению реактивности гладкой мускулатуры матки, полноценному формированию желтого тела и повышению частоты выработки оплодотворенной яйцеклетки.

Фотопериодическая регуляция присуща большому числу млекопитающих. Так, короткий световой день стимулирует начало проэструса у овец и коз, в то время как длинный – у хорьков, зайцев, енотов и лошадей [166, 101, 585]. Именно

как следствие фотопериодизма длительность периода течки у вышеперечисленных животных приурочена к такому времени года, что окончание беременности и роды приходятся на наиболее благоприятный для рождения и роста потомства сезон.

Явная фотопериодическая регуляция размножения выражена у большого числа перелетных птиц, которым присущ ежегодный периодический цикл развития половых желез. При размещении такого рода птиц в специфических условиях освещенности (с определенным соотношением продолжительности дня и ночи, имитирующего весну и лето) их можно принудить нестись на протяжении всего года или, напротив, вызвать полную инволюцию половых желез [166]. Однако, у человека и большинства домашних животных фотопериодической регуляции полового поведения не зафиксировано [90, 413, 455, 579].

Нельзя обойти вниманием и значимость биоритмов средней продолжительности (или мезоритмов), которые по аналогии с циркадианными играют существенную адаптивно-приспособительную роль для женского организма. Пример такого рода ритмов – ритмы сезонные и годовые. Их формирование определяется, главным образом, влиянием гео- и гелиофизических факторов [8, 401, 18-20, 267, 268, 227, 226, 179].

Серьезные успехи современной хронофизиологии за последнее время уже нашли свое широкое применение и практическое внедрение и в сфере акушерства и гинекологии, что во многом обусловлено тесной взаимосвязью течения беременности с различными ритмически протекающими процессами.

Так, серьезную прогностическую значимость при оценке гестационных процессов представляют данные о зависимости женской фертильности от сезона [43, 347, 318, 5, 6, 634, 635].

Ю. Ашоффом (1984) [43] установлено существование характерной корреляции между сезонными изменениями освещенности окружающей среды, с одной стороны, и годовыми ритмами частоты зачатий, с другой, а также продемонстрирована прямая корреляция между среднегодовой длительностью освещенности и амплитудой частоты зачатий, и обратная – между локацией

акрофазы частоты зачатий и длительностью светового периода. Также для акушеров-гинекологов давно не секрет, что вне зависимости от сезона роды чаще всего завершаются в ночное время суток [265].

Анализ сезонности зачатий и рождений показал их максимум в феврале и мае, а минимум – в апреле и декабре. Однако, следует обратить внимание на тот факт, что зависимость зачатий от сезона года наиболее выражена у первобеременных [212, 535, 379]. Также следует отметить сезонную вариабельность частоты родоразрешений: максимальное число родов приходится на период март – май, а минимальное – октябрь – декабрь [87, 324-326, 448]. Еще один показатель, характеризующийся сезонной вариабельностью – масса новорожденных детей [179].

М. Malik (1993) [565] показано выраженное влияние длительности светового дня на продолжительность родов: число стремительных родов (а также родов, осложненных слабостью родовых сил) увеличивается пропорционально увеличению длительности светлого периода суток.

На физиологическое течение беременности значимое влияние оказывают также циркадианные и циркануальные ритмы [34, 187, 3, 501, 493].

В том случае, если начало беременности приходится на периоды повышенной фертильности, она сопровождается в 2-3 раза меньшим числом осложнений [327]. Корреляционным анализом показателей частоты развития осложнений беременности (типа позднего токсикоза, самопроизвольного аборта или преждевременных родов) со среднегодовыми параметрами солнечной активности продемонстрировано, что по мере повышения солнечной активности существенно повышается и частота акушерской патологии. Эти результаты лишней раз подтверждают устоявшуюся точку зрения на то, что продолжительность и степень солнечного излучения на организм беременной женщины влияют на характер течения беременности и опосредованно через систему эпифиз – гипоталамус – гипофиз способствуют либо ускорению, либо, наоборот, удлинению процесса созревания плода, модулируют период подготовки

организма к родам и во многом определяют также и характер самих родов [212, 200, 201].

В литературе нам встречалась также информация о сезонной динамике гормональных параметров [384, 200], суточных и сезонных колебаниях частоты преждевременных родов [87], сезонной специфике акушерских осложнений у юных женщин [161].

Однако, не взирая на все те успехи и достижения, которые были достигнуты за последние годы в сфере хронофизиологии, в том числе хронофизиологии репродуктивной, вопросы темпоральной организации и функционирования системы «Мать – Плацента – Плод» (в том числе с учетом конституциональных особенностей данной системы) изучены еще явно недостаточно. Особую актуальность данная тематика имеет в связи с получившим широкое распространение в акушерстве в конце XX – начале XXI века «программированными» родами. Причем необходимо подчеркнуть, что во многом подобная «программа» зиждется на социально обусловленном «удобстве» для персонала родильного дома в связи с режимом его работы. Таким образом, на основании всего вышеизложенного можно констатировать большую как теоретическую, так и практическую значимость исследований времени наступления родов в темное или светлое время суток у женщин с дифференцированной стереофункциональной организацией системы «мать – плацента – плод».

1.3 Принцип морфо-функциональных асимметрий маточно-плацентарно-плодового комплекса и его влияние на гемодинамические процессы в системе «мать-плацента-плод»

Значение циклических изменений интенсивности физиологических процессов в природе реактивности не вызывает сомнения. В полной мере это относится к ФСМПП, важнейшая особенность которой заключается в том, что вся совокупность физиологических явлений в ее рамках реализуется не только во времени, но и в пространстве [30]. Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что для нормального функционирования репродуктивной системы необходима пространственная согласованность асимметрии аппарата репродукции и морфофункциональной асимметрии мозга [306]. И.А. Аршавским (1957, 1967) [38, 37] был внесен огромный вклад в осмысление природы гестационной устойчивости и ее зависимости от гестационной доминанты. Эти фундаментальные положения дали начало новому научному направлению в работах ученых Ростовского НИИ акушерства и педиатрии [283, 284]. Стало очевидно, что афферентный сигнал, исходящий из маточно-плацентарного комплекса (МПК), ведет к формированию гестационной доминанты. При этом расположение МПК относительно сагиттальной плоскости матки может быть лево-, правосторонним, либо амбилатеральным. При асимметричной (то есть лево- или правосторонней) локализации плаценты формирование доминанты также асимметрично – противоположно стороне расположения плаценты. Однонаправленность обоих векторов – как фоновой, так и гестационной асимметрии головного мозга увеличивает вероятность нормального, ничем не осложненного течения беременности, в отличие от их разнонаправленности, которая сопровождается центропериферической дезинтеграцией ФСМПП и умножает риск развития акушерской патологии [305-307, 283]. Итогом исследований в области репродуктивной асимметрологии

явилось появление концепции о 3-х типах стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод», имеющих индивидуальную хронофизиологическую специфику: правоориентированного, левоориентированного и комбинированного [8, 87]. Возникающие на разных этапах беременности асимметрии сократительной активности матки и кровотока в маточных артериях обуславливают снижение общего периферического сопротивления сосудов на стороне плаценты, однако вследствие реципрокной “флуктуации” они не являются ригидными [87]. Благодаря этому обеспечение сосудистой подсистемы ФСМПП становится бесперебойным и защищает, таким образом, гемодинамические контуры обеих половин матки от перенапряжения. Необходимо подчеркнуть, что гемодинамические флуктуации в обоих (как в левых, так и в правых) отделах матки фиксируются уже с начала 2-го триместра и вплоть до окончания гестации, причем пика они достигают в случае латерализации плаценты (как с правой, так и с левой стороны). По мере развития беременности отмечается поступательное ослабление пространственной асимметрии процессов в МПК и проявляющейся попеременной флуктуации в левых и правых отделах матки, что, в конечном итоге приводит к функциональной симметрии гемодинамики половин матки, характерной и для угрожающего прерывания беременности [87].

Принципиальное значение в этом плане приобретает проблема парности – ключевое звено общей теории функциональных систем [30]. Однако, полярность с точки зрения специфики сосуществования отдельных частей единого целого, применительно к МПК до сих пор прежде не анализировалась. Согласно такому подходу необходимо рассматривать реципрокность спонтанной контрактильной активности матки.

Согласно П.К. Анохину (1975) [30], важнейшим компонентом системы является центрo-периферическая интеграция, предусматривающая наличие механизмов контроля, обеспечивающих полярность. Можно предположить, что торможение гестационной доминанты для периферии становится сигналом к

инициации родовой деятельности. В свою очередь, в центре происходит зарождение новой, родовой доминанты [38, 37].

Предложенная в 1957 г. И.А. Аршавским [38] «концепция гестационной доминанты» получила дальнейшее развитие в комплексе исследований, посвященных участию морфофункциональных асимметрий в механизмах плодово-материнской интеграции в ФСМПП. Было обнаружено, что расположение плаценты справа или слева от сагиттальной оси сочетается с появлением гестационной доминанты в полушарии, контрлатеральной стороне плацентации.

Согласно А.Б. Порошенко (1985) [308], возникновение однополушарной гестационной доминанты определяется афферентным потоком с доминантной половины матки, т.е. части плодместилища, обеспечивающей трансплацентарный обмен между организмом матери и плода. Придерживаясь данной гипотезы можно было предположить, что эфферентация, спроецированная на недоминантную половину матки, вызывает тормозные эффекты. Все описанное лишней раз доказывает, что любая функциональная система существует за счет доминантного механизма, формирующего полярные взаимоотношения между парными составляющими системы.

По мнению Н.А. Гармашевой и И.И. Константиновой (1978) [120], результирующим эффектом в пространстве ФСМПП является адекватная гемодинамика ее маточно-плацентарного звена. Вполне понятно, что субдоминантная половина матки может получать такие эфферентные сигналы, которые будут инициировать перераспределение кровотока на сторону доминантного МПК, что фактически знаменует собой активное ограничение гемодинамики в недоминантной половине матки.

Справедливость такого предположения подтверждается ранними исследованиями I. Itskovitz (1980) [532], продемонстрировавшими, что кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса происходит, главным образом, из бассейна одной из основных маточных артерий.

Полученные этим автором результаты позволяют предположить, что не только насыщенность гормонами и трофическая состоятельность, но и степень

готовности к возникновению спонтанных сокращений миометрия при наличии однополушарной доминанты беременности будут варьировать на доминантной и недоминантной сторонах матки.

Данные литературы последних лет показывают, что в природе специфики сократительной активности матки, в том числе и в родах, присутствует одно из наиболее важных наследий филогенеза, т.е. разобщенный органогенез в рамках однополостного вместилища плода человека.

Закладка и самой матки, и придатков у девочек происходит уже на первых неделях внутриутробного развития из 2-х парамезонефротических протоков. Шейка матки с ее перешейком формируются на 8-й неделе, а формирование тела и дна матки плода завершается к 26-ой – 28-ой неделе эмбрионального развития, причем в процессе интеграции происходит взаимное прорастание друг в друга слоев симметричных краев матки.

Посредством ультразвукового анализа было диагностировано, что в норме процесс увеличения мышечной массы (в среднем выявляется 2-кратное утолщение стенки матки) всегда асимметричен и выражен в зоне миометрия в проекции хориона [306, 70-87]. Таким образом, морфологическая асимметрия матки зарождается на самых ранних этапах беременности.

Маточное кровоснабжение осуществляется за счет 2-х маточных (*arteria uterina*) и 2-х яичниковых (*arteria ovarica*) артерий, которым соответствуют аналогичные по названию вены, причем все эти сосуды формируют в матке крупные сплетения с соответствующими анастомозами. Используя полимерное контрастирование обеих маточных артерий, I. Itskovitz (1980) [532] продемонстрировал две вариабельно окрашенные части матки с границей между ними, проходящей по средней линии. На этом основании он предположил, что по логике вещей плацента должна получать преимущественное питание из системы одной из имеющихся маточных артерий.

Что касается вен матки, то в них отсутствуют клапаны, препятствующие ретроградному току крови, т.о. венозная организация матки является пассивной гидродинамической системой, сохраняющей свободный отток из миометриального

и плацентарного контуров. Стенки артериальных сосудов матки сокращаются также, как и мышцы миометрия. Наиболее это заметно для сосудов субплацентарной зоны [178]. Основу сосудистой сети, по мнению этих авторов, составляют спиральные артерии, которые в III триместре беременности выталкивая содержащуюся в них кровь посредством характерных сокращений, ориентированных к центру межворсинчатого пространства, формируют особый, специфический механизм компенсации маточно-плацентарного кровотока, получивший название маточно-плацентарной «помпы».

Целый ряд авторов [124, 122, 295, 335, 282, 87] отмечают существенную значимость сократительного компонента компенсации, то есть повышения контрактильной активности матки в III-ем триместре беременности. Вышеуказанный фактор облегчает кровоток по системе дилатированных маточных сосудов и межворсинчатому пространству, гарантируя таким образом адекватный уровень плацентарного газообмена (т. н. «периферическое сердце») [391].

Полученные сотрудниками Ростовского НИИ акушерства и педиатрии данные свидетельствуют о наличии не только морфологической, но и функциональной «парности», характерной для миометрия. Было показано, что в процессе физиологической беременности уже с 20 недели возникают низкоамплитудные высокочастотные маточные сокращения преимущественно в правой половине матки. Однако, на субплацентарном участке (в случае левостороннего и амбилатерального расположения плаценты) повышается вероятность обнаружения левосторонних и двусторонних сокращений [308, 306, 157]. Латерализованная (односторонняя) маточная активность является компонентом маточно-плацентарной «помпы» и нацелена на поддержание гемодинамического баланса в рамках комплекса мать-плацента-плод [178]. Двусторонний (т.е. генерализованный) симметричный тип маточной активности является по сути дела изометрическим, способствуя динамике со стороны шейки матки и угрозе прерывания беременности [157]. Также было отмечено, что асимметрия контрактильной активности матки и плацентарной латерализации

сочетаются с различной реакцией со стороны кардиоритма плода. В частности, разные формы децелераций и другие патологические паттерны кардиотокограммы значимо чаще выявлялись при контрнаправленности стороны регистрации маточных контракций и стороны расположения плаценты (например, правосторонние маточные контракции и левостороннее расположение плаценты).

1.4 Взаимосвязь между полом плода и гемодинамикой в системе «мать-плацента-плод»

В современной отечественной и зарубежной литературе ныне дана довольно подробная морфофункциональная характеристика фетальной сердечно-сосудистой системы. Однако, вплоть до сегодняшнего дня остается целый ряд вопросов как научно-теоретического, так и клинико-прикладного характера, ответы на которые еще предстоит найти.

Например, согласно результатам проведенного комплексного международного антенатального скрининга [580, 581], есть насущная необходимость в поиске и повсеместном внедрении в клинику общепринятых ультразвуковых, доплерометрических, кардиотокографи-ческих и прочих маркеров акушерской патологии, включая и сердечно-сосудистую патологию у плода. Так, только по результатам, полученным в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева каждый год в Российской Федерации вследствие разнообразных дефектов интранатального онтогенеза сердечно-сосудистой системы рождается порядка 20.000 детей, страдающих с врожденными пороками сердца, причем 70% из них еще в период новорожденности или на 1-ом году жизни необходимо проведение оперативных вмешательств [66, 68, 67]. Основные кардиохирургические центры страны сейчас

в состоянии проводить лишь 40% от необходимого объема ежегодных операций. Таким образом, более 8.000 детей в год не в состоянии получить адекватного своему состоянию лечения. Подобное положение дел чревато серьезным ростом инвалидизации и значительным финансово-экономическим ущербом для системы отечественного здравоохранения.

Как известно из эмбриологии кардиоваскулярная система плода человека закладывается и начинает проявлять первые признаки своей функциональной активности где-то к концу 3-ей недели внутриутробного развития. Именно в эти сроки наблюдается слияние сосудистых систем матери и эмбриона и формируется система плацентарного кровообращения [140, 159, 221, 263, 112, 406, 405]. На 6-ой неделе беременности сердце приобретает 4-х- камерность , в нем уже появляется предсердно-желудочковые клапаны, ствол разделяется на аорту и легочную артерию [189].

Отличительные особенности фетального кардиоваскулярного кровообращения связаны, прежде всего, с наличием системы плацентарного кровообращения. Сюда можно причислить:

- 1) горизонтальную позицию оси сердца (как следствие больших размеров печени плода),
- 2) овальное окно в межпредсердной перегородке,
- 3) артериальный (Боталлов) проток между дугой аорты и легочным стволом,
- 4) дефицит газообмена в малом круге кровообращения,
- 5) относительно крупные размеры правого желудочка (которые примерно соответствуют размерам левого желудочка [190, 556].

Как следствие этого кровь, направляющаяся в организм плода, имеет смешанный, артериально-венозный характер.

Принципиальная отличительная черта устройства фетального сердца заключается в том, что у плода кровь из обоих желудочков поступает в аорту, т. е. направляется в большой круг кровообращения [652].

Вышеперечисленные нюансы, присущие системе антенатального кровообращения, сказываются и на величине основных параметров

интракардиальной гемодинамики. Относительно слабый легочной кровоток и, напротив, значительное легочное сосудистое сопротивление обуславливают подъем давления в правых отделах сердца и в легочной артерии [180].

В ходе целого ряда ультразвуковых исследований сердца плода за последние 40 лет было четко установлено и достоверно доказано превалирование размеров правого желудочка над размерами левого, начиная со 2-ой половины беременности [296, 356, 433, 432]. К концу же беременности, в 3-ем ее триместре, эта разница в размерах правого и левого желудочков несколько сглаживается [112]. Скорее всего, относительно большую величину правого желудочка плода во 2-ом триместре беременности, прежде всего на 28-ой – 32-ой неделях, можно расценить как компенсаторно-приспособительный ответ организма плода на развивающуюся при беременности физиологическую гиперволемию [295]. Аналогичным образом модуляция ЧСС у плода является следствием дифференцировки морфологических отделов сердца, формирования *p.vagus* и структурно-функциональной организации в сердце проводящей системы.

Принципиальное значение для характера интранатального онтогенеза кардиоваскулярной системы имеет пол плода. Об этом, в частности, свидетельствует наличие четкой и достоверной гендерной предрасположенности к определенным порокам сердца, на что обращают внимание издавна многие исследователи. Более того, выявлены даже т.н. «мужские» и «женские» пороки развития. В работах по эволюционной теории пола В.А. Геодакян (1971) [129] была сформулирована следующая концепция: «признаки недалекого филогенетического прошлого чаще встречаются у особей женского пола, а признаки недалекого филогенетического будущего – у особей мужского пола». Свидетельством тому стало преобладание у особей женского пола следующих разновидностей врожденных пороков сердца (ВПС):

- 1) открытого артериального протока (соотношение пациентов женского и мужского пола при данном ВПС составляет 2,72:1),
- 2) болезни Лаутембахера (соотношение соответственно 2,14:1),
- 3) вторичного дефекта межпредсердной перегородки (1,84:1),

4) сочетания открытого артериального протока и дефекта межжелудочковой перегородки и (1,51:1),

5) триады Фалло, проявляющейся в сочетании дефекта межпредсердной перегородки, сужения устья легочной артерии и гипертрофии правого желудочка (1,45:1).

Ранее уже отмечалось, что все подобные дефекты, в частности, артериальный проток, овальное отверстие, гипертрофия правого желудочка – отличительные особенности, присущие системе фетального кровообращения и фиксируемые обычно на ранних этапах ее онтогенеза [653]. Подобного же рода специфические морфофункциональные изменения свойственны в норме и кардиоваскулярным системам взрослых представителей низших классов позвоночных, вплоть до рептилий. Другими словами, такого рода пороки сердца четко можно идентифицировать как примеры возврата к фило- и онтогенетическому «прошлому».

С другой стороны, к наиболее часто встречаемым порокам сердца у лиц мужского пола относятся:

1) врожденный стеноз аорты (при котором соотношение числа больных мужского и женского пола составляет 2,66:1),

2) коарктация аорты (2,14:1),

3) транспозиция магистральных сосудов (1,90:1),

4) аномальное впадение легочных вен (1,39:1),

5) сочетание коарктации аорты и открытого артериального протока (1,37:1).

Не требует доказательств тот факт, что ни один из перечисленных кардиальных дефектов не имеет никакого отношения к нормальному онтогенезу ни у плода человека, ни у прочих млекопитающих, и даже позвоночных в целом.

Приведенный фактаж относительно привязки различных форм пороков развития сердца плода к его полу ярко коррелирует с выводами В.А.Геодакяна и очень хорошо укладывается в канву его гипотезы, объясняющей «механизм формирования врожденных пороков сердца и крупных сосудов как остановку их

развития на какой-либо стадии эмбриогенеза или филогенеза, в одних случаях или как результат «неудачной эволюционной пробы» - в других».

Концепция В.А. Геодакяна находит свое подтверждение и в результатах зарубежных источников. Так, Kiran V.S., Nath P.P., Maheshwari S. (2008) [543] в ходе анализа 15.066 диагностированных и в последующем прооперированных случаев врожденных кардиальных пороков, показали, что распространенность пороков сердца существенно выше у мальчиков, чем у девочек (1,4:1). На I-ом месте из них стоит дефект межжелудочковой перегородки (24,2% от всего числа пороков, при соотношении мальчиков к девочкам - 1,5:1). На II-ом месте располагалась тетрада Фалло – 18,7% (соотношение мальчиков к девочкам - 1,6:1). Дефект межпредсердной перегородки был чуть более присущ девочкам (0,9:1), а его частота составила 14,4% от всех кардиальных пороков.

Результаты Германского национального исследования 7245 новорожденных с врожденными пороками сердца продемонстрировали преобладание «мягких» пороков сердца у новорожденных девочек, но серьезных комбинированных пороков – у мальчиков [557].

По аналогии с пороками развития, по литературным данным имеется определенная, связанная с полом специфика как в характере, так и режиме функционирования сердечно-сосудистой системы у плодов с различной половой принадлежностью. В качестве примера выступают выраженное расслабление и высокая нагрузка сопротивлением на правый желудочек, более присущие девочкам [472].

Доплерометрическое исследование ключевых функциональных параметров состояния кардиоваскулярной системы в ранние сроки беременности показало, что ряд из них были существенно выше у плодов женского пола (ПЖП) (в частности, пульсационный индекс вен и пиковая систолическая скорость в систолу желудочков) по сравнению с плодами мужского пола (ПМП) [593]. Характер течения беременности и гендерный диморфизм обуславливают степень выраженности асимметрии кровотока в ренальных артериях обеих почек плода [284]. Физиологическая беременность характеризуется более выраженной

асимметрией почечного кровотока у плодов мужского пола, в то время как плацентарная дисфункция чаще сопровождается соответствующей асимметрией у девочек. При этом выраженная дилатация ренальных артерий в сроке 20 недель беременности как у девочек, так и у мальчиков является прогностически крайне неблагоприятным фактором, инициирующим в равной мере как ухудшение показателей биофизического профиля плода, так и развитие более интенсивной патологической централизации кровообращения в III триместре беременности.

Некроз и инфаркт, являющиеся крайней степенью выраженности разного рода повреждений миокарда, индуцируются острыми и хроническими гипоксическими-ишемическими нарушениями, а также патологией фетоплацентарного кровообращения [310, 309]. Известно, что к категории специфических маркеров кардиального повреждения относятся сократительные белки группы тропонинов, в частности, тропонин Т [169]. Ряд авторов, R.M. Nomura, C. Ortigosa, L.R. Fiorelli., A.W. Liao, M. Zugaib (2011) [584], проанализировав у пациенток с плацентарной дисфункцией концентрацию фетального тропонина Т в крови пуповины у новорожденных показали, что у мальчиков, в отличие от девочек, его уровень был значительно выше, говоря в пользу того, что мальчики существенно более склонны к ишемическим повреждениям сердца.

В ходе родов у ПЖП регистрируется большая частота сердечных сокращений, чем у ПМП [445], что, по всей видимости, обусловлено большим тонусом и активностью симпатической нервной системы. При сдвиге рН крови в сторону ацидоза ЧСС также выше у плодов женского пола, что свидетельствует о наличии гендерного диморфизма адаптивно-компенсаторных реакций на стресс/дистресс. В отличие от этого в 1-ом триместре беременности какие-либо существенные различия в ЧСС у плодов мужского и женского пола отсутствуют [568], а сердечный ритм отличается монотонностью вне зависимости от пола плода, что может быть связано с отсутствием сформировавшихся вегетативных (как симпатических, так и парасимпатических) реакций на миокард в целом и сердечный автоматизм, в частности [38].

Все вышеперечисленное концептуально свидетельствует о различной направленности развития и формирования адаптивного ответа кардиоваскулярной системы плодов в зависимости от их гендерной идентификации.

1.5 Система ангиогенных факторов и цитокинов в формировании подсистем, обеспечивающих поддержание оптимального уровня трансплацентарного обмена

Общеизвестно, что важную роль в развитии и функционировании сосудистой сети маточно-плацентарно-плодового комплекса (МППК) играет система сосудисто-эндотелиальных факторов роста (СЭФР-А, эндотелин-1, фактор роста плаценты, ФНО- α). Также выявлено, что формирование сосудистого русла обусловлено парциальным напряжением кислорода (pO_2) в межворсинчатом пространстве (МВП). В ходе исследований, осуществленных Jauniaux E. et al. (2001) [535] на фоне прерывания беременности, было показано, что в межворсинчатом пространстве в сроке от 7 до 8 недель pO_2 составляет менее 20 мм.рт.ст., возрастает до 50 мм.рт.ст. к 12-ой и до 60 мм.рт.ст. – к 16-ой неделе, а затем уменьшается до 45 мм.рт.ст. к моменту родов [465]. На значимую роль гипоксии в формировании эмбриона и плаценты в своих работах указывал K.R. Hauser et al. (2004) [516].

I. Caniggia et al. (2000) [460] отметили, что в первом триместре беременности, за счет концентрации клеток («plugging the lumina of the decidual vessels»), происходит интенсивная блокировка трофобластом кровотока в терминальных ответвлениях спиральных артерий. Полученные данные перекликались с данным других исследователей об особенностях гемодинамического контура в межворсинчатом пространстве на начальных этапах

беременности. Было установлено, что именно при снижении концентрации кислорода происходит запуск триггерного механизма, запускающего процессы пролиферации в клетках трофобласта, экспрессию белков-интегринов, синтез фибронектина и т.д.. Культивирование трофобласта производили в условиях *in vitro*, причем авторы воспроизводили условия индукции и развития беременности малых сроков в наружной части децидуальной оболочки полости матки. Ими было показано появление пролиферативных клеточных форм трофобласта исключительно на фоне развития гипоксии. Полученные данные позволили им сформулировать гипотезу о специфическом эффекте кислорода, который контролирует скорость и течение пролиферативных реакций, а также этапов дифференцировки тканей, и способствует более интенсивному росту массы плаценты сравнительно с массой эмбриона. Paria V.C. et al. (2001) [589] продемонстрировали, что именно гипоксия индуцирует и обеспечивает рост цитотрофобласта, облегчая митоз, и, таким образом, во многом обуславливает принципы и механизмы формирования относительных различий между величиной плаценты, с одной стороны, и эмбриона, с другой. При культивировании ворсин хориона экспериментальным путем в условиях гипоксии в сроке беременности 5 недель Эффективность вышеперечисленных процессов сопряжена с активностью двух биологически активных веществ: ключевого модулятора кислородного обмена – HIF-1 (фактора, активируемого гипоксией) и TGF- β 1 (трансформирующего фактора роста- β 1), тормозящего дифференцировку клеточных форм во вневорсинчатом пространстве. К концу эмбрионального периода гестации экспрессия этих факторов снижается и происходит угасание интенсивности вышеуказанных процессов [522].

Многочисленные исследования были посвящены анализу процессов, происходящих во время формирования сосудистой сети при физиологической беременности. Рядом авторов [194, 195, 431] выявлено, что некоторые вещества, участвующие в ангиогенезе, синтезируются самостоятельно в плаценте. На сегодняшний день установлено 20 факторов со стимулирующим и 30 – с ингибирующим влиянием на формирование сосудистой сети. Известно, что при

физиологическом течении беременности ведущую роль в имплантации, дифференциации и росте плаценты играет эпидермальный фактор роста (ЭФР), являющийся у эмбриона катализатором пролиферации эпидермальных и мезенхимальных клеток. ЭФР также обнаруживается в различных тканях организма, включая молочную железу и клетки стромы эндометрия. M. Fenton (2003) [498] было доказано, что в процессе канцерогенеза ЭФР принадлежит значительная роль.

В настоящее время двумя родственными факторами, оказывающими стимулирующее действие на мито- и ангиогенез, принято считать VEGF-A (фактор роста эндотелия сосудов-A) и PLGF (плацентарный фактор роста), являющиеся в СМПП одними из наиболее значимых регуляторов ангиогенеза [429, 617, 499].

Shore V.H. et al. (1997) [619] показали, что во время беременности продукция VEGF-A реализуется за счет железистого эпителия, фетальных и материнских макрофагов, а также цитотрофобласта. На фоне прогрессирования беременности нарастание VEGF-A происходит преимущественно за счет его синтеза в стромальных клетках и железистом эпителии. В постнатальном периоде VEGF-A также является основным регулятором ангиогенеза, активно участвуя в васкулогенезе сосудов, схожих с эмбриональными [622]. В макро- и микроваскулярных клетках лимфоидных и кровеносных сосудов VEGF-A совместно с фактором роста фибробластов выступает в роли активного митогена, при этом не влияя на другие ткани.

В последнее время значительное число исследований посвящено изучению плацентарного фактора роста (PLGF), синтезирующемуся в значительной мере плацентой (клетками трофобласта), а также легкими и щитовидной железой [469]. PLGF, связываясь со специфическим рецептором FLT-1, индуцирует миграцию, активацию и пролиферацию эндотелиальных клеток и по своему строению схож с VEGF-A [470]. Опубликованы данные об обнаружении PLGF в пуповинной крови и амниотических водах, это позволило предположить, что данные субстанции являются первичным звеном для его синтеза [612, 637].

Установлено, что во время физиологической беременности концентрация PLGF изменяется: начиная с I триместра происходит ее повышение в 4 раза уже к началу III триместра, что отражает процессы нарастания массы плаценты и, как следствие, увеличение объема циркулирующей крови в ней.

В случае патологического течения беременности, в частности, при гипоксии и преэклампсии, отмечается снижение концентрации PLGF [612, 626, 632, 553]. В то же время Hecht J.L. et al. (2005, 2006) [518, 517] в своих работах констатировали повышение уровня PLGF в межворсинчатом пространстве у беременных с гипоксией на фоне ЗРП.

S.L. Staszewski-Chaves et al (2005) [625] был описан фактор некроза опухоли (ФНО- α), оказывающий стимулирующее влияние в ранние сроки беременности на процессы апоптоза. В последующем были опубликованы данные о его значении в процессе инвазии трофобласта [484]. Выявлено, что на ранних этапах беременности процесс ангиогенеза поддерживается ФНО- α в синергии с ТФР- β за счет усиления экспрессии СЭФР [468, 467]. Помимо этого, ФНО- α опосредует снижение кровотока в сосудах плацентарного бассейна путем их вазоконстрикции [525].

Одно из определяющих значений в вышеозначенных процессах имеет также ET-1 (эндотелин 1) – вазоактивный пептид, индуцирующий артериальную гипертензию и тормозящие кровообращение в СМПП. Считается, что в условиях беременности, осложненной ЗРП и артериальной гипертензией, секретируемый эндотелиоцитами сосудов ET-1 представляет собой один из наиболее мощных факторов констрикции сосудов [631, 520]. Кроме того, он является стимулятором адгезии и агрегации форменных элементов крови (т.е. протромботическим фактором), а также фактором гипертрофии клеточных элементов сосудистой стенки, осуществляемой за счет ее наиболее активного компонента – эндотелия [148].

На сегодняшний день недостаточно изучено влияние вазоактивных пептидов на манифестацию акушерской патологии. Опубликованы работы,

свидетельствующие о значительном повышении при преэклампсии уровня ET-1 в тканях плаценты и в плазме у матери [620].

Имеющие эндотелиальное происхождение эндотелины, представляют собой потенциальные стимуляторы миометрия [588]. В гестационном периоде они продуцируются в децидуальной оболочке, в плаценте и в миометрии, причем во всех этих пунктах экспрессия эндотелинов повышается в III триместре за счет индукции цитокинами, прежде всего IL-1 (интерлейкином-1) [450]. При этом эндотелины выступают в роли стимулятора выработки простагландинов эндотелиальными клетками, вес которых у взрослых приближается к 1 кг, а покрываемая этими клетками поверхность составляет от 1 до 7 м² [93].

Значительную роль в осуществлении регуляции межклеточного интегрирования играют цитокины – биологически активные вещества полипептидной природы, участвующие, прежде всего, в регуляции межклеточных взаимодействий, а также целый ряд иных биологических и физиологических процессов. Так, они играют большую роль в индукции и модуляции иммунного ответа, многих компенсаторно-адаптивно-приспособительных реакций в организме, развивающихся в том числе в ответ на поступление экзогенных аверсивных факторов и нарушение тканевой целостности [473]. По аналогии с нервной и эндокринной системой цитокины также необходимы для поддержания гомеостаза, в связи с чем их зачастую выделяют в отдельную систему регуляции, тесно взаимодействующую как с системой нервной, так и эндокринной.

40-е годы XX века являются точкой отсчета изучения цитокинов. В то время название медиатора определялось соответствующим обнаруженным биологическим эффектом и интерлейкин-1 на этапе выявления именовался эндогенным пирогеном.

60-70-е годы характеризовались следующей вехой в изучении цитокинов – выделением их очищенных эндогенных форм и анализом принципов и характеристик их эффектов. В целях придания единообразия и систематизации в 1979 году было предложено именовать цитокины «интерлейкинами» – медиаторами, осуществляющими межлейкоцитарные взаимодействия. Тем не

менее, позднее стало понятно, что физиологические функции цитокинов не ограничиваются только лишь влиянием на иммунную систему, в связи с чем, более употребим ныне именно более ранний термин – «цитокины».

Цитокинам присуща согласованность действий, работа по принципу сети. Как оказалось, отдельные эффекты, приписываемые ранее одному тому или иному цитокину, на самом деле обеспечивает синергичный взаимно согласованный характер влияний сразу ряда медиаторов. Кроме синергизма, цитокинам присущ также каскадный, «сетевой» принцип действия, когда один представитель этой группы запускает экспрессию и секрецию другого (других) и т.д., что собственно и лежит в основе реализации иммуно-воспалительных и прочих физиологических, либо порой патологических реакций. Доказано, что значимые регуляторные механизмы обусловлены способностью одних цитокинов стимулировать или подавлять выработку других.

Установлено, что цитокины обладают антагонистическим действием. Так, например, при воспалительной реакции отрицательным регуляторным механизмом, запускаемым с целью регуляции выработки ФНО- α , является продукция ИЛ-6. Регуляция клеток-мишеней с участием цитокинов осуществляется за счет паракринного, эндокринного или аутокринного механизмов. Отдельные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α) могут фигурировать в каждом механизме.

На сегодняшний день исследование воздействия цитокинового каскада на развитие и исход беременности представляет собой предмет изучения многих ученых [375, 343, 303, 304, 301, 302]. Отмечено, что осложненное течение беременности (включая плацентарную дисфункцию) характеризуется определенным цитокиновым «профилем». Есть мнение, уже подтвержденное целым рядом доказательств, что ведущим фактором регуляции синтеза цитокинов при беременности является плацента, причем обеспечиваемая ею иммунная модуляция реализуется за счет 2-х тесно взаимодействующих контуров – внутреннего и внешнего. Роль внешнего играют разнообразные белково-пептидные и стероидные гормоны, в частности, половые и глюкокортикоиды

[198], а внутреннего – иные полифункциональные, продуцирующиеся в плаценте биологически активные вещества.

Ведущее значение гестационной модуляции иммунитета заключается в экспрессии и продукции цитокинов определенного спектра или «профиля», необходимых для развития нормально протекающей беременности, а главная задача иммунной системы матери – повышение толерантности к антигенам фетоплацентарного комплекса. При физиологическом течении беременности функцией плаценты является предоставление определенного набора противовоспалительных цитокинов, необходимых во время гестации, в частности, высокая концентрация интелейкина-10. В случае повышения ФНО- α в крови и маточно-плацентарном комплексе (за счет активации синтеза и секреции) выявляется положительная корреляция с количеством прерванных беременностей [346, 345, 430]. Одним из патогенетических механизмов плацентарной дисфункции принято считать развитие дисбаланса между повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и сниженной концентрацией противовоспалительных [598].

На протяжении всей беременности, для обеспечения ее прогрессирования, специфический профиль вырабатываемых цитокинов обеспечивает модуляцию целого ряда разнообразных физиологических процессов [422]. Так, они индуцируют овуляцию, регулируют миграцию плодного яйца, фиксацию хориона, расширение цервикального канала матки, роды и другие репродуктивные процессы [607]. Также цитокины могут играть значительную роль в этиопатогенезе самопроизвольного прерывания беременности и в формировании бесплодия [368, 369, 333].

За счет непрерывного контакта крови беременной с ворсинами хориона, цитокины без проблем поступают в систему циркуляции и способны влиять на функции эндотелия сосудов организма матери, обуславливая повышение проницаемости стенки сосудов и развитие синдрома генерализованной эндотелиальной дисфункции [238, 239]. Есть данные, что не более 2 – 4% ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 способны пересечь маточно-плацентарный барьер [547].

ИЛ-1 β представляет собой специфический провоспалительный цитокин, оказывающий стимулирующее влияние на лейкоциты в ходе воспалительного процесса и иммунного ответа. Также он опосредует ряд метаболических реакций, участвует в гемопозе и т.д. [204].

ИЛ-1 β совместно с ФНО- α являются индукторами выработки ИЛ-6 – провоспалительного цитокина, синтезируемого лимфоцитами, фибробластами и мононуклеарными фагоцитами.

По данным литературы ИЛ-6 (также цитокин провоспалительного типа) принимает участие на завершающих стадиях процесса воспаления. Он повышает продукцию антител, стимулирует дифференцировку и пролиферацию В-лимфоцитов, обеспечивая за счет этого свою регуляторную функцию в отношении координации иммунного ответа организма.

Следующий мощный провоспалительный цитокин, синтезируемый моноцитами, макрофагами и дендритными клетками, – ИЛ-12, одна из основных функций которого стимуляция дифференцировки незрелых Т-лимфоцитов в Т-хелперы.

Физиологической беременности присуще преобладание уровня секретируемого В-лимфоцитами, Т-хелперами, а также моноцитами и макрофагами ИЛ-10. С помощью ИЛ-10 происходит подавление воспалительных и иммунных реакций за счет ингибирования секреции интерферона- γ [497].

Также существует гипотеза о том, что ИЛ-10 при физиологической беременности опосредует ее пролонгирование за счет участия в процессах дифференцировки трофобласта и его полноценной инвазии [264].

А.В. Федосовым и А.В. Семейкиным (2003) [390] проводились исследования по изучению взаимодействия новых механизмов цитокиновой регуляции с другими, ранее изученными: «цитокины-плацентарные пептиды», «цитокины-стероидные гормоны» и другие. В литературе есть данные о существующих взаимных модуляторных влияниях указанных контуров регуляции, причем сбой в функционировании одного из них, как правило,

сопровождается нарушением и в других, что в конечном итоге сказывается как на развитии плода и плаценты, так и на течении беременности в целом [547, 548].

Ряд ученых высказывают точку зрения, что многие заболевания у взрослых обусловлены патологическими процессами, инициированными в периоде внутриутробного развития, и у этой гипотезы в последнее время появляется все больше сторонников [297].

1.6 Современные методы диагностики функционального состояния гемостаза во время беременности

Для физиологического функционирования МППК и подготовки материнского организма к родам большое значение имеют определенные адаптационные процессы, происходящие в течение беременности.

Эти изменения в свертывающей системе крови направлены на обеспечение нормальной деятельности фето-плацентарного комплекса (ФПК) за счет оптимизации как реологических параметров в межворсинчатом пространстве, так и механизмов, направленных на успешную остановку кровотечения из плацентарных сосудов. В противосвертывающей системе также происходят не менее значимые изменения. В литературе имеется достаточно данных, освещающих эти процессы, хотя мнения ученых по поводу их появления в системе гемостаза иногда противоречат друг другу.

В настоящее время все большее внимание ученых привлекают проблемы влияния отдельных звеньев системы гемостаза на спектр маточно-плацентарного кровотока (МПК).

Исследование показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза играет большую роль в обнаружении аномалий свертывающей системы крови (ССК) с

целью выявления компенсаторно-приспособительных механизмов на протяжении беременности. Спектр этих аномалий довольно разнообразен. Многие авторы констатируют уменьшение количества тромбоцитов во время беременности, коррелируя это с приростом объема циркулирующей крови (ОЦК) в течение гестации и разрушением тромбоцитов в кровеносном русле маточно-плацентарного комплекса, при этом, на фоне незначительного повышения адгезивности тромбоцитов, агрегационная активность их значительно не изменяется.

По мере увеличения срока беременности в плазменном звене гемостаза происходит усиление коагуляционного потенциала за счет повышения в 2 раза концентрации фибриногена (по сравнению с показателями до беременности), причем в периферической крови его содержание выше, чем в МПК. Нарастание уровня фибриногена в плазме регистрируется уже с конца I триместра беременности, достигая пика к концу III триместра (4–6 г/л) и во время родов, к 10-му дню послеродового периода уже отмечается его исходный уровень. К моменту родов значение отдельных факторов свертывания и фибринолиза нарастает, что обуславливает их количественные изменения [48, 342, 453]. Рядом авторов: В. Brenner, А. Aharon, N. Lanir, (2004) [453] установлено, что прирост уровня фибриногена в плазме с I триместра беременности до III триместра колеблется в диапазоне от 30 до 100%. В некоторых работах указывается, что к моменту родоразрешения концентрация фибриногена в кровеносном русле становится в 2 раза выше (20 г/л) по сравнению с его уровнем (10 г/л) до наступления беременности, причем после родов снижение его содержания до исходных значений происходит примерно через 5 месяцев.

Существует гипотеза, что беременность не оказывает существенного влияния на уровни в крови проакцелерина (V), протромбина (II), фибриностабилизирующего фактора (XIII) и фактора Хагемана (XII). Наряду с этим во время гестации регистрируется значительное повышение концентрации антигемофилического глобулина (VIII), проконвертина (VII), фактора Stuart-Prower (X), фактора Christmas (IX) и низкий уровень фактора Rosenthal (XI) [342, 453].

Количество тромбоцитов, по мнению отдельных авторов, не претерпевает значительных изменений, в то же время некоторые исследователи отмечают незначительное снижение их во время беременности на фоне неизменной адгезии. При этом необратимая агрегация, индуцированная тромбином, в III триместре гестации протекает стремительно [495].

По мнению большинства авторов, во время гестации происходит нарастание концентрации большого сегмента факторов свертывания, тем не менее время кровотечения и время свертывания остаются в физиологических пределах. Основываясь на данных тромбоэластограммы, многие исследователи констатируют, что, начиная с II триместра и вплоть до момента родов, происходит значимое уменьшение сегмента γ (время образования эндогенного тромбопластина), максимальное увеличение упругости и сокращение суммы $\gamma + \kappa$ (κ — время исходного образования сгустка). Потенциальное ускорение свертываемости на протяжении беременности является защитным механизмом, направленным на обеспечение молниеносной интенсивной реакции в ответ на различные ситуации, например, в случае маточного кровотечения на фоне отслойки плаценты [342]. Отложение фибрина в стенках спиралевидных артерий и межворсинчатом пространстве, обнаруженное в ходе электронно-микроскопического исследования, рядом авторов расценивается в качестве компенсаторной реакции в виде увеличения концентрации факторов свертывания и фибриногена в ответ на повышенное потребление в МПК [578]. Многие авторы приходят к выводу, что избыточная концентрация эстрогенов опосредует рост плазматических факторов свертывания [419], в то же время, плацента также в этом играет не последнюю роль, учитывая тот факт, что свертываемость крови в маточной вене выше, чем в одноименной артерии. И если при обычных обстоятельствах повышенная свертываемость относительно безопасна, то дисбаланс между свертываемостью и текучестью на фоне выраженного венозного застоя в сосудах нижних конечностей может приводить к венозному тромбозу.

Для беременности характерно снижение фибринолитической активности, достигающее своего максимума к моменту родов [340, 339, 333]. При изучении

изменений некоторых факторов фибринолитической системы установлено, что в III триместре беременности отмечаются лишь незначительные колебания плазматиической концентрации плазминогена в сторону ее повышения. В этом же периоде гестации происходит снижение активатора плазминогена с последующим нарастанием к концу беременности. Наряду с этим во время беременности значимо повышаются известные плазматиические ингибиторы протеаз – макроглобулин и антитрипсин, а также продукты разрушения фибрина. Последнее рядом авторов интерпретируется в качестве доказательства вторичного нарастания фибринолиза и усиления фибринообразования за счет активации внутрисосудистого свертывания в результате появления тромбопластиновых факторов из очагов поражения плаценты.

Общеизвестна значимая роль фибринолитической системы как в предотвращении отложения фибрина в сосудистой системе, так и в регуляции фибринообразования в МПК. В то же время вопрос об уменьшении в течение беременности фибринолитической активности крови, являющимся одним из патогенетических звеньев тромбозов вне беременности, на фоне отсутствия нарастания коагуляционного потенциала, остается дискуссионным [340]. Фибринолитическая активность зависит от концентрации ингибиторов активатора плазмина в плазме и тканях, количества плазминогена, активности активаторов плазминогена и других факторов.

В последние годы прослеживалась смена гипотезы исследователей в вопросах изучения фибринолитической системы. Так, было выявлено, что результаты оценки фибринолитической активности определяются методом исследования и биоматериалом (кровь, плазма или эуглобулиновая фракция). Также установлено, что определение исходной концентрации фибриногена в плазме является обязательным при использовании методики определения времени лизиса эуглобулинового сгустка, поскольку это время укорачивается при пониженной концентрации фибриногена. И наоборот, время лизиса пролонгируется в случае гиперфибриногенемии, отмечающейся в течение гестации, и этот факт может быть ошибочно расценен как уменьшение

фибринолиза. Помимо этого, выявлено, что образование фибрина невозможно без компенсаторного повышения активности фибринолиза. Активность фибринолиза не одно и то же с уровнем ТАП (тканевого активатора пламиногена), поскольку содержание последнего в крови может уменьшаться, например, по причине абсорбции ТАП тромбом и/или увеличения концентрации комплексов фибрин-мономеров (РКМФ) вследствие отложения фибрина с последующим фибринолизом. Уровень РКМФ свидетельствует о степени выраженности фибринолиза (процессов образования фибрина), нарастание его отмечается с 8 нед. беременности, причем это происходит параллельно с повышением концентрации фибриногена в плазме. Максимальная концентрация РКМФ (в 5 раз больше исходного уровня) регистрируется непосредственно в родах и в первые сутки после них [340, 333].

Фибриноген (Ф) и продукты деградации фибрина (ПДФ) являются маркерами активации гемостаза. Содержание фибриногена в плазме повышается в III триместре беременности и в раннем послеродовом периоде, спустя 5-7 дней после родов начинает снижаться, возвращаясь к норме ко 2-й неделе.

В основе нарастания коагуляционных возможностей крови в течение гестации лежит принцип надежности биологических систем, суть которого – во взаимозаменяемости или дублировании отдельных элементов биосистем. Альтернативные или дополнительные пути свертывания крови являются таковыми для свертывающей системы. Пример альтернативного пути – активация фактора XI путем активации тромбоцитов после их взаимодействия с коллагеном, исключая фактор XII. Доказательством концепции надежности этой системы является повышенное содержание факторов свертывания крови в течение беременности. Для большинства из них минимальный уровень, необходимый для остановки кровотечения, в 10 раз меньше их нормативного значения. Доказано, что риск развития кровотечения в послеродовом периоде не повышается даже при сниженной накануне родов на 30% (по сравнению с нормой) концентрацией фибриногена. Однако, данная закономерность не работает в случае наличия у беременных наследственно обусловленных дефектов системы гемостаза.

Регуляция интенсивности кровотока в плаценте осуществляется преимущественно гормонами совместно с простаглицлином, NO и другими химическими сигнальными молекулами, обладающими вазодилатирующими свойствами. Свертывающие и противосвертывающие агенты оказывают влияние на реологические свойства крови в МПК. Одну из основных ролей в регуляции сосудистого тонуса в ФПК играет NO, одновременно выступая и в роли антиагреганта тромбоцитов в МПК. По мнению ряда авторов, в случае плацентарной недостаточности, выявленной с помощью доплерометрии, активации коагуляции не наблюдается [340, 333].

Из всего вышеизложенного следует, что для физиологической беременности характерна целая плеяда адаптивных процессов, происходящих в свертывающей системе и проявляющаяся иницированием фибринолиза и коагуляции. Данные изменения необходимы для стремительной остановки кровотечения из зоны плацентации в миометрии в раннем послеродовом периоде с одной стороны, так и для оптимального функционирования фето-плацентарной системы (ФПС) - с другой. Причем во время беременности нарастание содержания факторов свертывания происходит пропорционально гестационному сроку [333].

Наблюдаемые в системе гемостаза в течение физиологической гестации ощутимые изменения нацелены на предотвращение гипо- и(или) гиперкоагуляции с целью обеспечения надлежащей деятельности ФПС, а также на приспособление кровеносной системы беременной к ее новому состоянию. Физиологические трансформации в системе крови во время беременности сопряжены с формированием маточно-плацентарного кровообращения. Период беременности сопровождается формированием «физиологической гиперкоагуляции» с присутствием последней высоким риском тромбообразования, основная цель которого – снижение уровня кровопотери в процессе родов. При гестации в крови наблюдается высокая активность ряда факторов свертывания, как то протромбина, проконвертина, фибриногена, фактора Хагемана, VIII фактора, причем диапазон колебаний концентраций вышеуказанных факторов очень широк

и колеблется в пределах от 15 - 25 до 150 - 200%. В то же время уровень некоторых антикоагулянтов (антитромбина III и 2-макроглобулина) во время гестации претерпевает лишь незначительные изменения, а фактор IX и проакцелерин вообще остаются практически неизменными [342, 453].

К концу физиологической беременности и в периоде родов отмечается значимое повышение уровней тромбина и Д-димера с последующим их снижением в послеродовом периоде. По мере прогрессирования беременности наблюдается превалирование прокоагулянтов и ослабление активности звеньев фибринолитической системы. В родах возрастает концентрация фактора Виллебранда и фактора VII, а численное значение фибриногена повышается практически в два раза. Как правило, нормальное течение гестационного периода не сопровождается видимой модуляцией содержания тромбоцитов в крови и только у 5 - 7% от общего числа беременных может регистрироваться небольшая тромбоцитопения.

Показатели гемостаза в III триместре физиологически протекающей беременности претерпевают следующие изменения: ПТВ (протромбиновое время) и АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) несколько снижаются, тогда как время капиллярного кровотечения остается в нормативных значениях. В случае развития гестоза отмечается повышение концентрации тромбомодулина и фибриногена, плюс к этому происходит уменьшение времени свертывания крови и уровня антитромбина III, говорящее в пользу развития гестоза с протеинурией [341].

Осложненная задержкой роста плода гестация сопровождается активацией системы свертывания крови и уже на 12-ой – 14-ой неделях содержание тромбомодулина в крови повышается выше 4,2 нг/мл, а к 32-ой неделе – вообще в 8 раз, причем примерно 3/4 беременных с концентрацией тромбомодулина выше нормы присуща артериальная гипертензия.

Многообразные наследственно обусловленные мутации факторов системы гемостаза потенцируют довольно большое количество осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде. К самым важным и

распространенным из них можно отнести дефицит антитромбина III, протеинов C и S, резистентность к активированному протеину C (как следствие Лейденской мутации V фактора свертывания), гипергомоцистеинемию и др. [48, 49]. Следует отметить, что на фоне вышеперечисленных заболеваний у беременных и родильниц риск развития венозных тромбозов повышается в 6–8 раз, при этом до 80% их обусловлены мутацией фактора V. При этом на протяжении беременности увеличивается процент привычных выкидышей, ЗРП, гестоза, инфарктов плаценты и других осложнений гестации. Аномалии протеина S наблюдаются в среднем у каждой четвертой из пациенток с тяжелой формой гестоза. Самая редкая форма тромбофилии высокого тромбогенного риска – дефицит антитромбина III. В случае наличия данной патологии тромбогенные риски у женщин в период беременности составляют порядка 10 - 60%, в послеродовом периоде – 10 - 35%. Одной из наиболее распространенных причин тромбофилии является наличие в крови беременных антифосфолипидных антител, причем последние могут встречаться у 13,7% пациенток с гестозом, у 14% - с плацентарной дисфункцией, у 13% - с угрозой прерывания беременности и у 14% - с тромбоцитопенией [340, 333].

Гестация, сопровождающаяся гипергомоцистеинемией, характеризуется повышением риска развития отслойки плаценты и невынашивания беременности. Повышение содержания гомоцистеина в крови оказывает аверсивное воздействие на эндотелиоциты, тормозит синтез простаглицина, тромбомодулина и NO, стимулирует агрегацию тромбоцитов, уменьшает уровень плазминогена, ТАП и протеина C. Некоторые формы гиповитаминозов (например, пиридоксина, цианокобаламина, фолиевой кислоты) могут способствовать развитию гипергомоцистеинемии. Во время беременности гипергомоцистеинемия выступает в роли фактора, повышающего риск возникновения дефектов нервной трубки у плода и привычного невынашивания, вне беременности – как фактор риска атеросклероза и тромбоемболий [41].

Акушерские кровотечения являются одним из наиболее частых и грозных осложнений во время беременности и родов. Наиболее частая их причина –

врожденные, либо приобретенные нарушения системы гемостаза, инфекционная патология, тяжелые формы гестозов и анемии, эмболия околоплодными водами, отслойка плаценты. Представляющие собой одни из самых опасных форм акушерских осложнений как геморрагические, так и тромботические нарушения зачастую возникают внезапно, порой даже у беременных без каких-либо признаков на патологию гемостаза, и во многих случаях могут даже определять исход беременности и родов [269].

В связи с этим своевременная и точная диагностика патологии системы свертывания крови и фибринолиза, а в равной степени адекватная и четкая интерпретация полученных результатов анализов показателей свертывания представляет собой основу для разработки эффективных профилактических мер и определения оптимальной врачебной тактики [341].

В течение физиологической беременности, по мере ее прогрессирования, отмечается нарастание концентрации фибриногена на фоне уменьшения АЧТВ, что свидетельствует об увеличении как внешнего, так и внутреннего прокоагулянтного звена системы гемостаза [529].

К моменту родов процессы внутрисосудистого свертывания крови в маточно-плацентарном кровотоке интенсифицируются, что характеризуется повышением концентрации продуктов деградации фибрина. Об ослаблении активаторов фибринолиза во время беременности свидетельствует торможение эуглобулинового лизиса. К концу III триместра беременности отмечается значимое нарастание уровней факторов VIII, V, X, IX при их количественном измерении [453].

Таким образом, при физиологическом течении беременности, по мере увеличения ее срока, имеет место нарастание потенциала свертывания крови, что направлено на оптимизацию адаптации организма беременной к потенциальным сбоям в системе гемостаза как на протяжении гестации, так и в родах и раннем послеродовом периоде.

1.7 Физиология и патология обмена веществ в гестационном периоде.

Актуальное состояние проблемы

За последние десятилетия в биомедицине очень большое внимание стали уделять этиопатогенезу и проявлениям, так называемого, метаболического синдрома, а также его осложнениям и сопутствующей ему патологии. Сам этот синдром представляет собой распространенный симптомокомплекс, охватывающий патологию фактически всех форм метаболизма, и имеющий мультивариативную этиологию [125, 126, 328, 329, 225, 385, 96, 27, 526, 656]. Более того, в современной отечественной и зарубежной литературе зачастую метаболический синдром именуют ни много, ни мало «пандемией XXI века» [331, 330, 231, 232, 213-215, 285-287, 441].

Процессы формирования и прогрессирования вышеуказанного синдрома обусловлены нарушениями целого комплекса регуляторных контуров в организме. Это и нейроэндокринная, и вегетативно-соматическая, и кардиососудистая регуляция [275, 276, 125-126, 339, 583]. Состояние беременности характеризуется существенной модуляцией и трансформацией энергетического гомеостаза организма, во многом обусловленной активацией продукции и последующей утилизации такого рода энергосубстратов, как глюкоза и жирные кислоты, что в то же время чревато существенным увеличением частоты развития гиперинсулинизма. Адаптивный потенциал организма женщины к новым условиям функционирования также связан и с модуляцией физиологической активности нейрогуморальных систем и, прежде всего, системы гипоталамус – гипофиз. Так, стимуляция передней доли гипофиза приводит к выраженному увеличению синтеза и секреции его тропных гормонов – соматотропного (СТГ), адренотропного (АКТГ), тиреотропного (ТТГ), гонадотропных и пролактина [167]. Естественно, нельзя забывать и о появлении в ходе беременности гормон-продуцирующих тканей и даже органов – синцитио- и

цитотрофобласта, децидуальной ткани, плаценты. Их гормон-продуцирующая активность включается, начиная с 14 – 16-й недель беременности [198]. Она, в частности, заключается в образовании гормонов контринсулярного типа, которые способствуют инсулинорезистентности на периферии посредством активации дифференцировки β -клеток pancreas, down-регуляции, и десенситизации инсулиновых рецепторов и иным механизмам ослабления эффектов инсулина [372, 636, 659, 530, 558, 662].

Наиболее важная из всех групп контринсулярных гормонов – глюкокортикоиды и, прежде всего, кортизол, концентрация которого в крови повышается в несколько раз в ходе гестации, что обусловлено, главным образом, гормон-синтезирующей активностью внеэмбриональных/фетальных структур. Глюкокортикоиды тормозят тканевую утилизацию глюкозы, приводят к десенситизации инсулиновых рецепторов, повышают глюконеогенез и липолиз, в то же время тормозя липогенез. Все это вместе взятое сопровождается повышением уровня инсулина, липидов и холестерина в крови при беременности, оказывая при этом стимулирующее аппетит действие.

Таким образом, гиперпродукция глюкокортикоидов, возникающая вследствие увеличения активности системы гипоталамус – гипофиз – надпочечники и модуляции обмена веществ, является, с одной стороны, одним из ключевых компонентов в патогенезе гестационного висцерального ожирения, а с другой – существенным фактором формирования резистентности к инсулину [602, 530, 558].

Доминирующему тону симпатoadреналовой системы при беременности, сопровождающейся метаболическим синдромом, приводящим к стабильной ангиоконстрикции, противодействуют 2 тесно сопряженных и обязательных для плацентарного морфогенеза процесса – 1) неоангиогенез, т.е. васкуляризация de novo как ответ на тканевую гипоксию, и 2) ангиодилатация [542, 481]. Плюс ко всему, гипергликемия увеличивает сосудистую проницаемость, активизируя процесс экстравазации белков плазмы крови.

Метаболический синдром вызывает серьезные структурно-функциональные нарушения в сердечно-сосудистой системе, прежде всего, индуцируя повреждение ткани эндотелия сосудов. В свою очередь, повреждение эндотелиоцитов может быть обусловлено неэнзиматическим гликозилированием протеинов, что порой выступает в качестве первично индуцирующего фактора, запускающего цепочку аверсивных процессов в сосудистой стенке с серьезными как структурными, так и функциональными последствиями в ней. Продукты этого гликозилирования индуцируют выработку провоспалительных цитокинов, повышают экспрессию проадгезивных факторов и уровень эндогенных вазопрессоров. Ярким примером такого рода веществ является эндотелин-1, в норме почти не образующийся в эндотелии, но при эндотелиальной дисфункции (в том числе индуцированной инсулинорезистентностью) продуцируемый в разы больших концентрациях [96, 27, 491, 649, 558]. Необходимо подчеркнуть, что эндотелин – один из, если не самый мощный вазоконстриктор. В частности, вызываемый им вазоспазм на порядок мощнее, чем у основного эффектора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ангиотензина II. Поэтому гиперпродукция эндотелина сопровождается выраженной общей вазоконстрикцией, тканевой гипоксией, что еще более, по «порочному кругу», усугубляет дисфункцию эндотелия как один из базисных патогенетических факторов развития гестационных осложнений типа эклампсии/преэклампсии, синдрома фетоплацентарной недостаточности, отслойки плаценты и т.д.) [59, 343, 339, 461, 462, 592, 562].

Генез эндотелина-1 при беременности связан преимущественно с эндотелиоцитами сосудистого русла комплекса «мать – плацента – плод». В периоде гестации в зависимости от степени зрелости плаценты можно выделить 2 основных пика повышения уровня эндотелина – на 16-ой и на 28-ой неделях беременности. При этом, хотя и сам процесс беременности является фактором, индуцирующим рост продукции эндотелина-1, разного рода нарушения обмена веществ, в частности, углеводов, в гестационном периоде еще более интенсифицируют его синтез [64, 229].

Как уже говорилось, метаболический синдром – один из важных факторов развития гестационных осложнений и нарушений, приводящих к расстройствам кровообращения в ФСМПП. Поэтому неудивительно, что в последнее время большое внимание в сфере акушерства и гинекологии уделяется анализу и характеристике местных, топических факторов регуляции этого контура кровотока. В качестве примеров такого рода факторов можно назвать $\alpha 2$ -микроглобулин фертильности (PP14) гликоделин, RAGE (рецептор конечных продуктов гликозилирования), инсулиноподобные факторы роста и многие другие.

Так, гликоделин представляет собой специфический белок эндометриального происхождения, обеспечивающий транспорт низкомолекулярных эндогенных лигандов из ряда метаболитов арахидоновой кислоты типа простагландинов и тромбоксанов, а также стероидов [528], хотя основные физиологические функции этого белка до сих пор толком так и не известны [371].

Иммуногистохимически установлено, что экспрессия гликоделина в матке запускается в период nidации бластоцисты и в I триместре беременности. Основное место локализации этого биологически активного вещества – железы децидуального эпителия. Учитывая топическую иммуносупрессивную активность гликоделина, можно констатировать, что в этот гестационный период гликоделин оказывает фетопротекторный эффект от аверсивных влияний иммунной системы матери, обеспечивая за счет этого благоприятный фон для эмбриональной имплантации [449, 483]. Неудивительно, что (если принять данное утверждение за аксиому) синтез этого протеина все более и более уменьшается по мере развития беременности, постепенно сходя на нет [647].

Стоит иметь в виду данные о том, что на начальных этапах гестации (когда только происходит закладка и формирование плаценты, а система циркуляции крови в ней отсутствует как таковая) важна именно транспортная роль PP14 по распределению необходимых для эмбриогенеза молекул гидрофобных веществ [437].

Есть мнение, что осложненное течение беременности у женщин сопряжено со снижением уровня PP14 в крови. Однако, объективные доводы в пользу этой гипотезы (т.е. за корреляцию нарушений обмена веществ с развитием акушерской патологии, с одной стороны, и изменений содержания PP14, с другой) на сегодняшний день отсутствуют.

Следующий эндогенный субстрат, который, возможно, связан с развитием нарушений обмена веществ при беременности – RAGE (рецептор конечных продуктов гликозилирования), представляет собой принадлежащий суперсемейству иммуноглобулинов трансмембранный гликопротеин типа I. Название этого белка обусловлено его способностью образовывать комплекс с AGEs – конечными продуктами гликозилирования, образующимися в ходе неэнзиматического гликозилирования и/или окисления протеинов и липидов. Подобного рода явления характерны, прежде всего, для процесса старения. Они резко интенсифицируются при сахарном диабете, поскольку именно гипергликемия для них выступает в качестве базового индуктора. Имеющиеся в доступной литературе данные о повышении уровня этого белка как в вроки, так и в отдельных ее форменных элементах, а также клеточных элементах сосудистой стенки подтверждают существенную роль и AGE, и RAGE в патогенезе сахарного диабета.

Повышение при этом экспрессии целого комплекса факторов роста – ИФР-1 (инсулиноподобного фактора роста-1), ТФР- β 1 (трансформирующего фактора роста- β 1), PDGF (тромбоцитарного фактора роста,) ФРФ (фактора роста фибробластов) стимулирует пролиферацию гладких миоцитов сосудистой стенки и фибробластов, что сопровождается повышением образования коллагена, фиброзом стенки сосудов, т.е. активацией сосудистого ремоделирования, что, по всей видимости, может быть одной из причин гестационной артериальной гипертензии при преэклампсии [141, 240, 477, 572].

Сложно переоценить ту роль, которую играют цитокины из семейства инсулиноподобных факторов роста в ходе беременности, причем это касается как периода эмбриогенеза, так и более поздних периодов гестации. Будучи мощными

индукторами пролиферации и роста клеток, они (преимущественно ИФР-2) выступают в роли триггеров раннего эмбриогенеза, а на более поздних этапах беременности уже ИФР-1 способствует как росту, так и развитию плода [163, 162]. В частности, большое значение имеет способность этого цитокина активизировать рост костей в длину, что, по всей видимости, может быть обусловлено его регуляторной ролью в процессах клеточной гибели (прежде всего, апоптоза), а также в контроле клеточного цикла.

Как и положено цитокинам, экспрессия и уровень в крови ИФР регулируются целым комплексом прочих биологически-активных веществ. Это и гормоны гипофиза (в первую очередь, СТГ), и стероидные гормоны (включая как половые гормоны, так и глюко-, и минералокортикоиды), и инсулин. Причем, если последний (как и эстрогены) стимулирует синтез ИФР-1 в печени, то глюкокортикоиды, наоборот, его снижают [127, 434].

По данным литературы структурно схожий с инсулином и обладающий инсулиноподобной активностью ИФР-1 в условиях физиологической беременности также снижает концентрацию глюкозы в крови и инсулинорезистентность, стимулирует анаболизм и подавляет катаболизм белка, а также способствует транспорту питательных веществ из организма матери в организм плода, что, по крайней мере, отчасти, может быть обусловлено участием этого цитокина в синтезе NO эндотелиоцитами сосудов и связанной с этим артериодилатацией [127, 500, 434].

Известно, что в гестационном периоде наблюдается кардинальная трансформация режима функционирования свертывающей и противосвертывающей систем крови. В целом вектор работы системы гемостаза направлен на постепенное угнетение активности свертывающей системы крови, но в то же время стабилизации и сохранения динамического равновесия между активностью свертывающей и противосвертывающей систем. Гестационный гемостаз поддерживается посредством комплекса скоординированных отрегулированных изменений коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного и фибринолитического контуров этих систем. Данные изменения имеют

компенсаторно-приспособительный характер, базируясь на филогенетически выработанных механизмах адаптации женского организма в целях формирования полноценного комплекса «мать – плацента – плод», а также уменьшения объема кровопотери в ходе родов [560]. Начиная со 2-ой половины беременности происходит повышение прокоагуляционной и, наоборот, подавление антикоагуляционной активности крови. Так, непосредственно к моменту родов уровень антитромбина III и протеина S в крови существенно уменьшается (хотя содержание протеина-S и остается неизменным).

Наличие же метаболического синдрома способствует нарушениям коагуляционного звена гемостаза, что приводит к нарушениям процесса имплантации плодного яйца, формирования плаценты и роста плода [549, 502]. Развивающееся повышение агрегационной активности форменных элементов крови, особенно на фоне вазоконстрикции, сопровождается развитием дисциркуляторных нарушений кровообращения, прежде всего за счет тромбозом и тромбоемболий. Это обуславливает в последующем возникновение разного рода акушерских осложнений, как то фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии, тромбозов сосудов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), задержки роста плода, антенатальной гибели плода и т.д. [648, 649].

Как уже говорилось, нормально протекающая беременность характеризуется инсулинорезистентностью и гиперактивностью системы провоспалительных цитокинов [587]. Последние способны модулировать транспорт питательных веществ в тканях плаценты. Так, ИЛ-1 тормозит, а ИЛ-6 и ФНО- α , наоборот, стимулируют транспорт аминокислот в цитотрофобласте, что принципиально видоизменяет иммуномодулирующую активность плаценты [632, 537, 649].

Состояние плаценты – основополагающий фактор для формирования и усугубления гестационных осложнений, поскольку именно она ответственна за контроль доставки питательных веществ из материнского организма в организм плода [603, 541]. Это вполне согласуется с гипотезой о ключевой роли в

плацентарной дисфункции гиперактивности в ней системы провоспалительных цитокинов [60, 52, 53, 51, 352, 353, 418, 23, 24, 22, 21, 403, 27, 143, 367, 417, 608, 627].

И хотя в медицинской литературе порой встречаются данные относительно изменений гормонального статуса, статуса различного рода вазоактивных веществ, факторов свертывания и противосвертывания, цитокинов и т.д. при беременности с вариабельной латерализацией и стереоизомерией МПК [315, 71, 74, 86, 291, 290], однако, данные о взаимосвязи между гендерной принадлежностью плода, с одной стороны, и режимом метаболизма у беременных, а также механизмами формирования метаболических нарушений, с другой, практически отсутствуют.

1.8 Роль полового диморфизма в формировании акушерской патологии.

Механизмы формирования плацентарной дисфункции, современные подходы к ее диагностике и коррекции

Период внутриутробного развития в настоящее время все большим числом исследователей трактуется как наиболее уязвимый для формирования патологических проявлений, последствия которых оказывают влияние на ухудшение здоровья популяции в целом [108, 197]. Параллельно с этим отмечается нарастание в первом триместре у первобеременных доли неразвивающихся беременностей и самоабортов [334, 333, 339, 576]. Примечательно, что на этом фоне почти у половины беременных выявляются признаки плацентарной дисфункции (ПД) [294].

Необходимо отметить, что, число пациенток с патологически протекающими беременностями значительно не снижается [256, 252-254].

Из всего вышеперечисленного следует, что вопросы ранней диагностики и своевременной терапии ПД в современном акушерстве как никогда актуальны [242].

По мнению А.Н. Стрижакова с соавторами (2014) [362], частота диагностирования ПД составляет 22,4-30,6% и существенно не различается, независимо от акушерской и экстрагенитальной патологии. Доля ЗРП при ПД достигает 10-23% даже у рожденных в срок новорожденных.

Как известно из данных литературы, ПД выступает в роли одного из этиопатогенетических факторов, опосредующих формирование внутриутробной гипоксии плода, ЗРП и его потенциальной гибели.

Рядом авторов [344, 262, 259, 370] высказывается мнение о существовании ПД в качестве индивидуального, обособленного синдрома и/или симптомокомплекса, диагностируемого наряду с угрожающим прерыванием беременности, ЗРП и внутриутробной гипоксией.

В современном акушерстве принято разделять ПД на две формы: первичную и вторичную [241]. Первичная ПД характеризуется патологическими изменениями, проявляющимися в аномалиях локализации, фиксации и строения хориона и, в последующем, плаценты. Вторичная ПД развивается как следствие воспалительно-дистрофических изменений в плаценте и относится к поздно манифестирующей акушерской патологии (II – III триместр). Наряду с первичной и вторичной, выделяют относительную и абсолютную ПД, ее острую и хроническую формы [362, 463]. Развитие острой ПД обусловлено нарушениями маточно-плацентарного кровотока, преждевременная отслойка и инфаркты плаценты, влекущими за собой перинатальные потери. Хроническая ПД потенцируется несовершенными компенсаторно-адаптационными процессами и дистрофическими изменениями в плаценте на фоне патологического кровотока в маточно-плацентарно-плодовом русле.

Трофическая недостаточность, выступающая в роли одного из основных проявлений ПД, обуславливает патологическое всасывание и усвоение плодом жизненнонеобходимых веществ, что, в конечном итоге, приводит к сбою в

выработке фетальных метаболитов. В свою очередь, дыхательная недостаточность, являющаяся еще одной из форм реализации ПД, характеризуется аномальной транспортировкой CO₂ и кислорода в маточно-плацентарном гемодинамическом бассейне.

Ряд авторов [386, 342, 343] придерживается точки зрения, что в развитии ПД в качестве наиболее значимых патофизиологических механизмов выступают гиповолемия и снижение перфузии органов за счет усиления чувствительности фрагментов сосудистого русла к непрерывно циркулирующим вазоактивным прессорным веществам.

В качестве причины развития острой или хронической форм ПД, а также гипертензивных нарушений и ЗРП различной степени может выступать «дезадаптационная болезнь», возникающая в результате нарушения какого-либо механизма физиологической адаптации материнского организма к гестационным процессам. В случае сохранения компенсаторного потенциала плаценты возможно благополучное завершение беременности и рождение в срок здорового ребенка, даже без проведения терапии. Тем не менее, достаточно высока вероятность возникновения при ПД осложненной акушерской ситуации в виде ЗРП или его внутриутробной гипоксии [242, 344]. Гипоксия, в свою очередь, разделяется на острую (формирующуюся внезапно) и хроническую, развивающуюся в течение длительного периода времени.

Проявления острой формы наиболее часто возникают в родах и гораздо реже – в течение беременности, в то время как хроническая форма возникает во время гестации. Следует отметить, что внутриутробная гипоксия у плода развивается в результате разнообразных патологических процессов в организмах плода и беременной, а также в плаценте. При этом она не выступает в качестве самостоятельной патологии, а, как правило, возникает в результате действия экзогенных и эндогенных факторов. Таковыми факторами чаще всего являются гестозы, перенашивание беременности, патологический характер родовой деятельности, аномалии плаценты и пуповины, приводящие к нарушению фето-плацентарного кровотока. Экстрагенитальная заболеваемость, в частности,

легочные, сердечно-сосудистые заболевания, интоксикации, анемия и др., также вносит свою лепту в развитие внутриутробной гипоксии.

В основе разнообразных патофизиологических механизмов формирования гипоксии лежат снижение активности метаболических процессов в плаценте за счет аномальной оксигенации миометрия, кардиоваскулярная недостаточность, анемия у беременных, общие гемодинамические нарушения.

В диагностике различных форм ПД главенствующая роль принадлежит результатам ультразвукового исследования (УЗИ) и доплерометрии (ДПМ), позволяющим эффективно оценить маточно-плацентарную и плодовую гемодинамику, а также кардиотокографии (КТГ), биохимическим, гормональным и другим методам [333]. Именно эти методы исследования являются приоритетными [260, 261, 357, 358, 360, 362], поскольку одной из главных причин формирования ПН являются гемодинамические нарушения в МППК и преимущественно за счет особенностей функционирования микроциркуляторного русла в маточно-плацентарном бассейне происходят запускаясь оптимальные механизмы трансплацентарного обмена и создаются необходимые условия для полноценного внутриутробного формирования органов и систем плода.

Общеизвестно, что репродуктивная система человека организована по принципу прямых и обратных регуляторных связей и представляет собой мультиуровневую систему ауторегуляторного типа, находящуюся в состоянии динамического равновесия и тесного взаимодействия с окружающей средой и другими системами организма. Исходя из этого, в патогенезе ПД центро-периферическим взаимодействиям отводится значимая роль, поскольку патофизиологические изменения как количественного, так и качественного характера, приводящие к дезадаптации, затрагивают различные уровни и отделы репродуктивной системы: от регулирующих, в виде гипоталамо-гипофизарной и лимбико-ретикулярной структур, до клеток децидуальной оболочки.

При этом следует отметить, что патологические проявления различной степени выраженности могут реализоваться в индивидуальной комбинации с формированием абсолютно уникального для каждой пациентки с ПД (вне

зависимости от срока беременности) патогенетического механизма клинического профиля течения ПД, ЗРП, угрозы прерывания беременности.

Ряд ученых [248, 12, 11, 14] указывают на то, что серьезной медицинской проблемой является воздействие психогенного стресса на организм беременной, приводящее к нарушению функционирования высших нервных центров саморегуляции. Одним из патологических проявлений воздействия экзогенных и эндогенных стрессовых является их проецирование в лимбическую систему префронтальными долями коры головного мозга с последующим ее воздействием на нейроэндокринную систему гипоталамуса. Это, в конечном итоге, приводит к его воздействию на периферические эндокринные железы за счет регулирующего адекватного функционирования гипофиза и [164, 196] с последующей реализацией сценариев различной акушерской патологии, в том числе и ПД.

В связи с вышеизложенным, вопросы профилактики ПД в современном акушерстве представляют актуальную проблему, для реализации которой целесообразно уже с ранних сроков гестации проводить комплексные мероприятия, направленные на функциональную оценку состояния фетоплацентарного комплекса.

Резюме.

Анализ современных литературных источников свидетельствует о том, что ФСМПП является хронофизиологически организованной системой, в которой на различных этапах беременности отмечается временная изменчивость функциональных процессов, обеспечивающих поддержание гомеостаза в материнском и плодовом организмах. К числу наиболее важных подсистем «окружения», ориентированных на гомеостаз в ФСМПП, следует отнести нервную и гуморальную подсистемы регуляции, гемодинамическую подсистему, подсистему сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинов, оптимизирующих инвазию трофобласта, свертывающую систему крови и другие. Немаловажное значение имеет вегетативная регуляция функциональных процессов в ФСМПП, а также психологический статус женщин, в значительной степени, оказывающий влияние на регуляцию гестационными процессами. Большую роль в процессах

вынашивания играют морфо-функциональные асимметрии женского организма и репродуктивной системы, которые, наряду с биоритмической организацией ФСМПП, формируют стереоизомерию центропериферических отношений, обеспечивающих устойчивость системы. В доступной литературе практически отсутствуют данные об особенностях функционирования различных звеньев ФСМПП в связи с генетически детерминированным признаком – полом вынашиваемого плода, хотя уже проведены некоторые исследования, свидетельствующие о значимости этого фактора в формировании акушерской патологии. Крайне ограничено число исследований, в которых проводятся временные параллели между гестационными процессами в материнском организме и характером течения последующих возрастных этапов онтогенеза, особенно в связи с половым диморфизмом рожденных детей.

ГЛАВА II КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

2.1 Результаты собственных исследований

2.2.1 Клиническая характеристика обследованных женщин

Основные этапы исследования.

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

I группу составили 1864 женщины с физиологическим течением гестации, из них 936 – вынашивающие плодов женского пола (Ia группа) и 928 –

вынашивающие плодов мужского пола (Iб группа); II группа была представлена 1834 женщинами с плацентарной дисфункцией, из которых 926 вынашивали плодов женского пола (IIа группа) и 908 - плодов мужского пола (IIб группа).

На втором этапе для изучения функциональных особенностей материнского организма (биоэлектрической активности мозга, гормонального, вегетативного, психо-эмоционального статуса, свертывающей системы, биологически активных пептидов, адаптивных особенностей), из состава I и II групп на основании результатов гормонального, биохимического, кардиотокографического, ультразвукового и доплерометрического исследований путем многоступенчатой рандомизации были выбраны 1101 женщина и сформированы 2 группы обследуемых: I*группа - 584 женщины с физиологическим течением беременности (из них 280 - вынашивающие плодов женского пола (I*а группа), 304 – плодов мужского пола (I*б группа)) и II*группа - 517 женщин с плацентарной дисфункцией (из них 253 – вынашивающие плодов женского пола (II*а группа), 264 – плодов мужского пола (II*б группа)).

Сформированные группы обследованных беременных являлись количественно сопоставимыми. Возраст обследуемых в клинических группах варьировал в диапазоне от 18 до 28 лет. В изучаемых возрастных группах представленность плодов мужского и женского пола существенно не отличалась. Распределение обследуемых по возрасту представлено в таблице 2.

При анализе возрастного состава обследуемых беременных было выявлено, что наиболее представленными как в I, так и во II группах оказались возрастные интервалы 24-25 и 26-27 лет, а самой немногочисленной была группа 18-19 лет. Данную особенность можно объяснить социально- и экономически обусловленной тенденцией позднего материнства, прослеживаемой в последнее время. Внутригрупповая оценка выявила аналогичные изменения. Следовательно, изучаемые клинические группы являлись сопоставимыми по возрасту.

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что по возрасту изучаемые клинические группы были сопоставимы.

Учитывая данные литературы о том, что анамнестически у пациенток с ПД с большей частотой выявляются нарушения менструальной функции, ее анализ у беременных исследуемой выборки был проведен по следующим критериям: возраст наступления менархе, время установления регулярного менструального цикла и его продолжительность, длительность менструации.

При анализе отмечалось, что средний возраст менархе в обеих группах значимо не различался и составил в Ia группе $11,7 \pm 1,5$ лет, во IIa группе - $12,2 \pm 1,3$ лет. Следует отметить, что возрастной период наступления менархе во всех исследуемых группах преимущественно составил 11-14 лет.

Таблица 2 – Возрастной состав беременных обследованных групп

Возраст, лет	Клинические группы								Всего n-1101	
	I* группа (ФБ) n=584				II* группа(ПД) n=517					
	БПЖП (n=280)		БПМП (n=304)		БПЖП (n=253)		БПМП (n=264)		абс., n	%
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%		
18-19	7	2,5	5	1,6	4	1,6	3	1,1	19	1,7
20-21	38	13,6	42	13,8	36	14,2	38	14,3	154	13,9
22-23	49	17,5	53	17,4	41	16,2	44	16,8	187	16,9
24-25	96	34,3	105	34,6	89	35,2	92	34,9	382	34,8
26-27	90	32,1	99	32,6	83	32,8	87	32,9	359	32,7
Всего	280	100	304	100	253	100	264	100	1101	100

Примечания

1. БПЖП – беременные плодами женского пола, БПМП - беременные плодами мужского пола,
2. ФБ – физиологическая беременность, ПД – плацентарная дисфункция

Помимо этого, у некоторых категорий обследуемых женщин чаще имело место позднее начало менархе (15 лет и старше), чем раннее (до 11 лет) ее наступление: у БПМП с физиологическим течением беременности на 3% больше, у БПЖП с плацентарной дисфункцией – на 2%, у БПМП в этой же группе – на 2% (Таблица 3).

Данные анамнеза свидетельствовали о том, что, вне зависимости от особенностей течения гестации, у большинства опрошенных женщин продолжительность менструального цикла составила 27-30 дней: в I группе – $29 \pm 1,2$ дней, во II группе - $28 \pm 1,1$ дней.

Таблица 3 – Время наступления менархе у женщин с физиологическим течением беременности и плацентарной дисфункцией

Возраст наступления менархе, лет	Клинические группы								Всего n-1101	
	I* группа (ФБ) n=584				II* группа(ПД) n=517					
	БПЖП (n=280)		БПМП (n=304)		БПЖП (n=253)		БПМП (n=264)		абс., n	%
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%		
до 11 лет	15 **	5	16	5	7 **♦	3	6	2	44 **♦	4
11-14 лет	250 **○	90	262	87	232 **○	92	246	94	990* *○	90
15 лет и более	15 ○	5	26	8	14 ♦○	5	12	4	67 ♦○	6
Всего	280	100	304	100	253	100	264	100	1101	100

Примечания

1. БПЖП – беременные плодами женского пола, БПМП – беременные плодами мужского пола, ФБ – физиологическая беременность, ПД – плацентарная дисфункция;

2. абс., n – абсолютное число обследованных

3 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) межгрупповых отличий изучаемых параметров; ** - статистическая значимость ($p > 0,05$) внутригрупповых отличий изучаемых параметров между периодом до 11 лет и 11-14 лет; ♦ - статистическая значимость ($p > 0,05$) внутригрупповых отличий изучаемых параметров между периодом до 11 лет и 15 лет; ○ - статистическая значимость ($p > 0,05$) внутригрупповых отличий изучаемых параметров между периодом 15 лет и старше и 11-14 лет

Нарушения менструального цикла в виде задержек менструаций более 35 дней, отмечалось у 2,0% и 2,85 БПЖП в Ia и во IIa группах соответственно, у БПМП – 3,3% и 4,9% соответственно (Таблица 4).

Таблица 4 – Продолжительность менструального цикла у женщин с физиологическим течением беременности и плацентарной дисфункцией

Количество дней	Клинические группы								Всего n-1101	
	I* группа (ФБ) n=584				II* группа(ПД) n=517					
	БПЖП (n=280)		БПМП (n=304)		БПЖП (n=253)		БПМП (n=264)		абс., n	%
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%		
	21-23	10	3,6	4	1,3	6	2,5	4	1,5	17
24-26	58	20,8	48	15,7	52	20,6	43	16,3	120	11,2
27-30	189	67,6	218	71,8	163	64,2	174	65,9	753	66,1
31-35	16	5,8	24	7,9	25	9,9	30	11,4	143	14,0
>35	7	2,2	10	3,3	7	2,8	13	4,9	68	7,0
Всего	280	100	304	100	253	100	264	100	1101	100

Примечания:

1. БПЖП – беременные плодами женского пола, БПМП – беременные плодами мужского пола,
2. ФБ – физиологическая беременность, ПД – плацентарная дисфункция,
3. абс., n – абсолютное число обследованных

Учитывая данные литературы о часто анамнестически выявляемом нарушении менструальной функции у женщин с плацентарной дисфункцией, был произведен анализ менструальной функции у беременных исследуемой выборки по следующим критериям: возраст наступления менархе, времени установления регулярного менструального цикла и длительности менструации. При анализе отмечалось, что средний возраст менархе в обеих группах значимо не различился и составил в Ia группе $11,7 \pm 1,5$ лет, во IIa группе - $12,2 \pm 1,3$ лет. Следует отметить, что возрастной период наступления менархе во всех исследуемых группах преимущественно составил 11-14 лет.

В обеих обследуемых группах у большинства (74%) женщин продолжительность менструации составила 3-5 дней, при этом как в Ia, так и во IIa группах чаще имела место полименорея, нежели олигоменорея (Таблица 5).

Таблица 5 - Продолжительность менструации у женщин с физиологическим течением беременности и плацентарной дисфункцией

Количество дней	Клинические группы								Всего, n-1101	
	I* группа (ФБ) n=584				II* группа(ПД) n=517					
	БПЖП (n=280)		БПМП (n=304)		БПЖП (n=253)		БПМП (n=264)			
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
Менее 3	17	6,2	19	6,2	14	5,6	15	5,7	65	2,2
3-5	194	69,2	213	70,1	177	69,9	181	68,6	765	74,0
Более 5	69	24,6	72	23,7	62	24,5	68	25,7	271	23,8
Всего	280	100	304	100	253	100	264	100	1101	100

Примечания:

- 1 БПЖП – беременные плодами женского пола, БПМП – беременные плодами мужского пола,
- 2 ФБ – физиологическая беременность, ПД – плацентарная дисфункция,
- 3 абс., n – абсолютное число обследованных

Имеющиеся у респонденток заболевания с целью оценки их структуры были разделены на гинекологические и экстрагенитальные. Поскольку перенесенные детские инфекции в каждой из исследуемых групп встречались с практически одинаковой частотой, в данном фрагменте исследования они не анализировались.

Изучение нозологических форм гинекологической заболеваемости у обследуемых обеих групп позволило констатировать их более высокий удельный вес у пациенток II а группы по сравнению с Ia группой (Таблица 6).

Таблица 6 – Перенесенные гинекологические заболевания у женщин с физиологическим течением беременности и плацентарной дисфункцией

Нозологические формы	Клинические группы							
	I* группа (ФБ)				II* группа(ПД)			
	n=584				n=517			
	БПЖП (n=280)		БПМП (n=304)		БПЖП (n=253)		БПМП (n=264)	
абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	69	24,6	77	25,3	71	28,1	77	29,2
Нарушения менструального цикла	31	11,1	37	12,2	51	20,1	65	24,6
Эндометриоз	2	0,7	2	0,6	2	0,8	3	1,1
Интраэпителиальная неоплазия шейки матки	3	1,1	4	1,3	3	1,2	3	1,1

Примечания:

1. БПЖП – беременные плодами женского пола, БПМП – беременные плодами мужского пола,
2. ФБ – физиологическая беременность, ПД – плацентарная дисфункция,
3. абс., n – абсолютное число обследованных

Так, например, хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ХВЗОМТ), лидирующие по количеству в представленной выборке, у БПЖП в Ia группе выявлялись в 24,6% , а во IIa группе – в 28,1% случаев. У БПМП данная тенденция сохранялась: 25,3% и 29,2% соответственно. Таким образом, полученные данные позволили констатировать, что в случае плацентарной дисфункции ХВЗОМТ встречались чаще, чем при физиологическом течении беременности, с тенденцией к превалированию их у БПМП.

Следует отметить, что на втором месте по числу анамнестически выявленных нозологических форм располагались нарушения менструального цикла, которые также чаще имели место при плацентарной дисфункции на фоне

незначительного доминирования их у БПМП (в Ia группе - 11,1% у БПЖП и 12,2% у БПЖП и во II группе – 21,1% и 24,6% соответственно).

Доля интраэпителиальных неоплазий шейки матки составляла 1,1 – 1,3% случаев, эндометриоидных гетеротопий - 0,7% - 1,1% без существенных внутригрупповых и межгрупповых различий.

Полученные в результате анализа данного фрагмента исследования данные не вступали в противоречие с общероссийскими сведениями о доминирующих в структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста нозологических формах [340, 339] (Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л., 2011), где также на первые позиции выходят ВЗОМТ (60-65%), второе место занимают невоспалительные заболевания (21%) Третья позиция в данном нозологическом перечне принадлежит доброкачественным опухолям (17%) и четвертая - НМЦ (7%).

При сравнительном анализе структуры экстрагенитальной заболеваемости (Таблица 7) обращало на себя внимание, что наиболее часто у респонденток в исследуемых группах выявлялись заболевания мочевыделительной системы, ЛОР-органов и ЖКТ. Несколько меньшим в общей выборке был удельный вес миопии, заболеваний органов дыхания и желчевыделительной системы.

Обращало на себя внимание, что наиболее часто у респонденток в исследуемых группах выявлялись заболевания мочевыделительной системы, ЛОР-органов и ЖКТ. Несколько меньшим в общей выборке был удельный вес миопии, заболеваний органов дыхания и желчевыделительной системы.

При анализе соматической заболеваемости обращало на себя ее процентное доминирование у пациенток с плацентарной дисфункцией, с тенденцией к превалированию у БПМП. Так, например, хронические заболевания ЛОР-органов выявлялись в 1,5 раза чаще, хронический цистит и пиелонефрит во II* группе диагностировались чаще в 1,4 раза.

Таблица 7 – Перенесенные соматические заболевания у женщин с физиологическим течением беременности и плацентарной дисфункцией

Нозологические формы	Клинические группы
----------------------	--------------------

	I* группа (ФБ) n=584				II* группа(ПД) n=517			
	БПЖП (n=280)		БПМП (n=304)		БПЖП (n=253)		БПМП (n=264)	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
ХЗ ЛОР-органов	14	5,0	16	5,3	20	7,9	22	8,3
ХЗ ЖКТ	15	5,4	19	6,25	21	8,3	23	8,7
ХЗ желчевыводящих путей	9	3,2	10	3,3	11	4,3	12	4,5
ХЗ органов дыхания	10	3,6	14	4,6	12	4,7	14	5,3
Миопия	11	3,9	13	4,3	12	4,7	14	5,3
Хронический пиелонефрит, цистит	24	8,6	27	8,9	31	12,2	33	12,5

Примечания:

1 БПЖП – беременные плодами женского пола, БПМП – беременные плодами мужского пола

2 ФБ – физиологическая беременность, ПД – плацентарная дисфункция, ХЗ – хронические заболевания

Резюме.

Анализ структуры и основных характеристик обследуемой выборки беременных женщин, сформированной в зависимости от градаций «особенности течения беременности и «пол вынашиваемого плода», продемонстрировал, что исследуемые группы сопоставимы по возрастному составу, анализируемой менструальной функции, гинекологической и экстрагенитальной заболеваемости без присутствия статистически значимых отличий в группах.

ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования наибольший интерес представляло изучение характера мезоритмов ФСМПП при физиологической и осложненной беременности в случае мужского и женского пола плода, а также факторов их формирующих и модулирующих. Для этого на первом этапе были изучены особенности влияния внешних гелио-геофизических факторов (солнечной активности) на периодику зачатий с учетом фактора «пол плода». К числу значимых факторов эндогенного происхождения, существенно влияющих на функциональное «поведение» ФСМПП, относятся морфофункциональные асимметрии женского организма (межполушарные асимметрии) и репродуктивной системы (плацентарная латерализация), в связи с чем, были проведены исследования нейрофизиологических особенностей беременных и характера плацентарной латерализации в зависимости от пола вынашиваемого плода.

Поскольку именно гемодинамическим процессам в маточно-плацентарно-плодовом комплексе принадлежит ведущая роль в поддержании оптимального уровня трансплацентарного обмена и роста плода, последующее исследование хроноструктуры ФСМПП основывалось на изучении мезоритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса и темпов роста фетометрических показателей в динамике физиологической и осложненной беременности.

Принимая во внимание системоориентированность выполняемой работы, было принято решение о выполнении исследований в рамках концепции «ФСМПП», для чего построение дальнейших их этапов предусматривало последовательное изучение функциональных особенностей материнского и плодового организмов в рамках каждой из подсистем ФСМПП: подсистемы «мать», подсистемы «маточно-плацентарный комплекс» и подсистемы «плод». В

подсистеме «мать» наибольший интерес представляло изучение нейрофизиологических аспектов регуляции гестационных процессов, а также вегетативной регуляции функций. Помимо этого, исследовались особенности системы гемостаза, гормонального статуса, цитокинового и кислотно-щелочного баланса беременных обследуемых групп. Морфофункциональные характеристики маточно-плацентарного комплекса оценивались путем исследования кровотока в правой и левой маточных артериях, а также стереоизомерических особенностей различных форм контрактильной активности правых и левых отделов матки. Со стороны подсистемы «плод» пристальное внимание уделялось особенностям гемодинамики в его пуповинной и средней мозговой артериях, морфофункциональным характеристикам фетального сердца и магистральных сосудов, а также динамике становления механизмов регуляции сердечной деятельности.

3.1 Влияние экзогенных и эндогенных факторов на частоту зачатий в зависимости от полового диморфизма плода

На сегодняшний день является общепризнанным тот факт, что ритмичность функциональных процессов в биологических системах является фундаментальным свойством живых организмов и является основой их функциональной организации [18, 20, 7, 6, 5, 438, 511, 512]. Известно, что формирование биоритмов тесно связано с эволюционными процессами, при которых жизнеспособность биологических объектов обуславливалась формирующейся у них динамически устойчивой временной организацией, определяющей приспособление к ритмическим колебаниям во внешней среде.

Кроме того, ритмические колебания во внешней среде выполняют функцию стимуляторов ритмических структур организма, играющих высшую формирующую роль с самых начальных этапов онтогенеза и влияющих на интенсивность функциональных процессов на всех последующих этапах жизни [416, 311, 226].

Солнечная активность является одним из основным экзогенных биоритмических «тренеров» для хронофизиологических подсистем организма, в том числе, на этапе гестационной перестройки.

3.1.1 Влияние солнечной активности на частоту зачатий с учетом половой принадлежности плода

Данные литературы свидетельствуют об определенной годовой ритмике частоты зачатий [43, 420], частоты рождений и величины кровопотери в родах [212, 200, 201]. Описана сезонная динамика гормональных показателей [384, 87, 212, 200, 317, 318, 235], а также суточная и сезонная периодика частоты преждевременных родов [327, 324-326]. Существенное влияние на ее формирование оказывают гелио-геофизические факторы, среди которых ведущие позиции принадлежат солнечной активности [87, 179, 318, 6, 5].

С целью изучения влияния солнечной активности на частоту зачатий в зависимости от пола плода были проанализированы периодограммы зачатий за 5 лет (с 2013 по 2017 гг.). Данные о зачатиях за указанный период суммировались ежеквартально. Обращает на себя внимание, что за период с I квартала 2013 года по III квартал 2017 года статистически значимых отличий в частоте зачатий у женщин с физиологической беременностью в зависимости от полового диморфизма выявлено не было (размах составил 4-12%) (Рисунок 1).

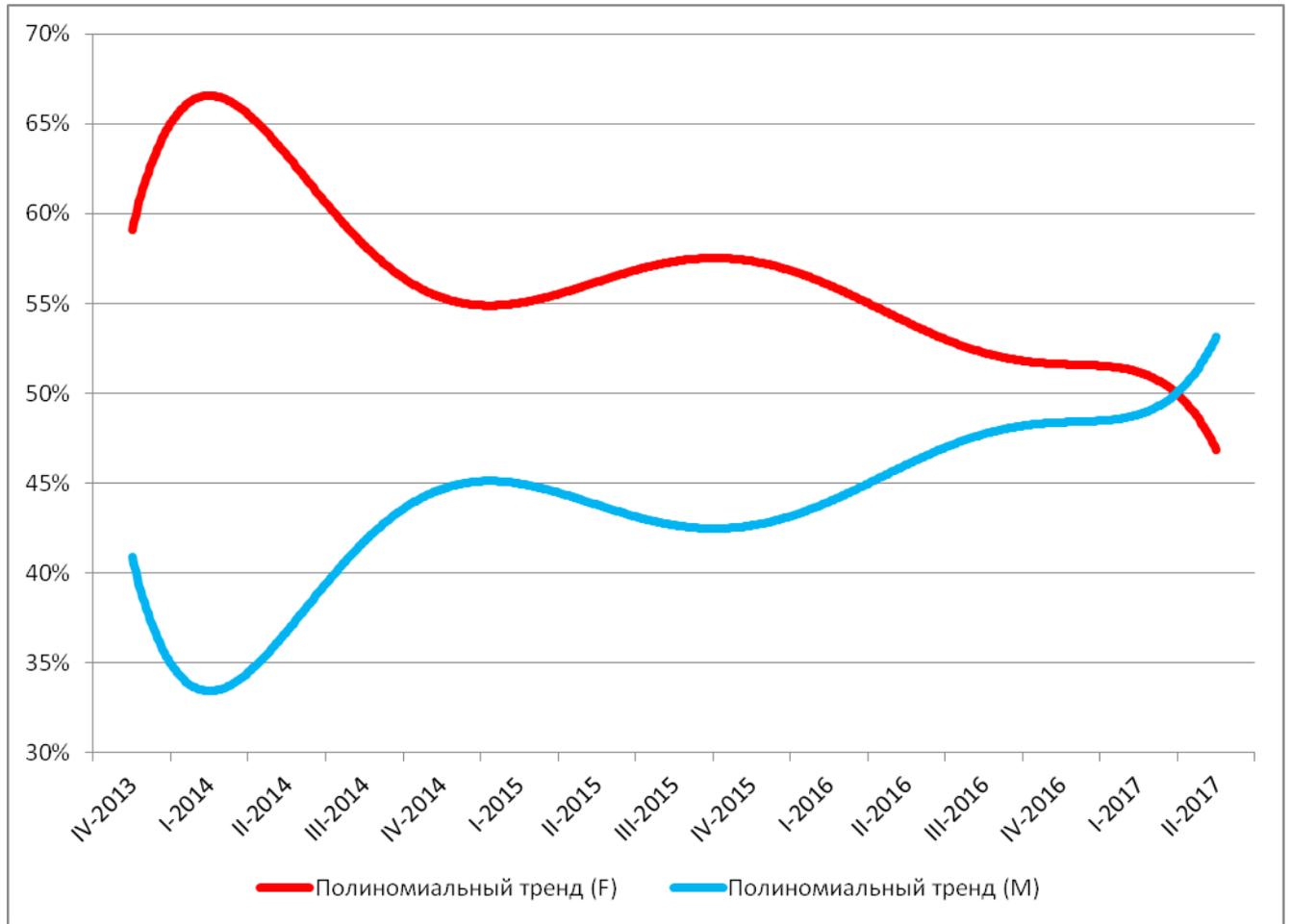


Рисунок 1 – Хроноструктура мезоритмов частоты зачатий мальчиков и девочек (2013-2017 г.г.) при плацентарной дисфункции.

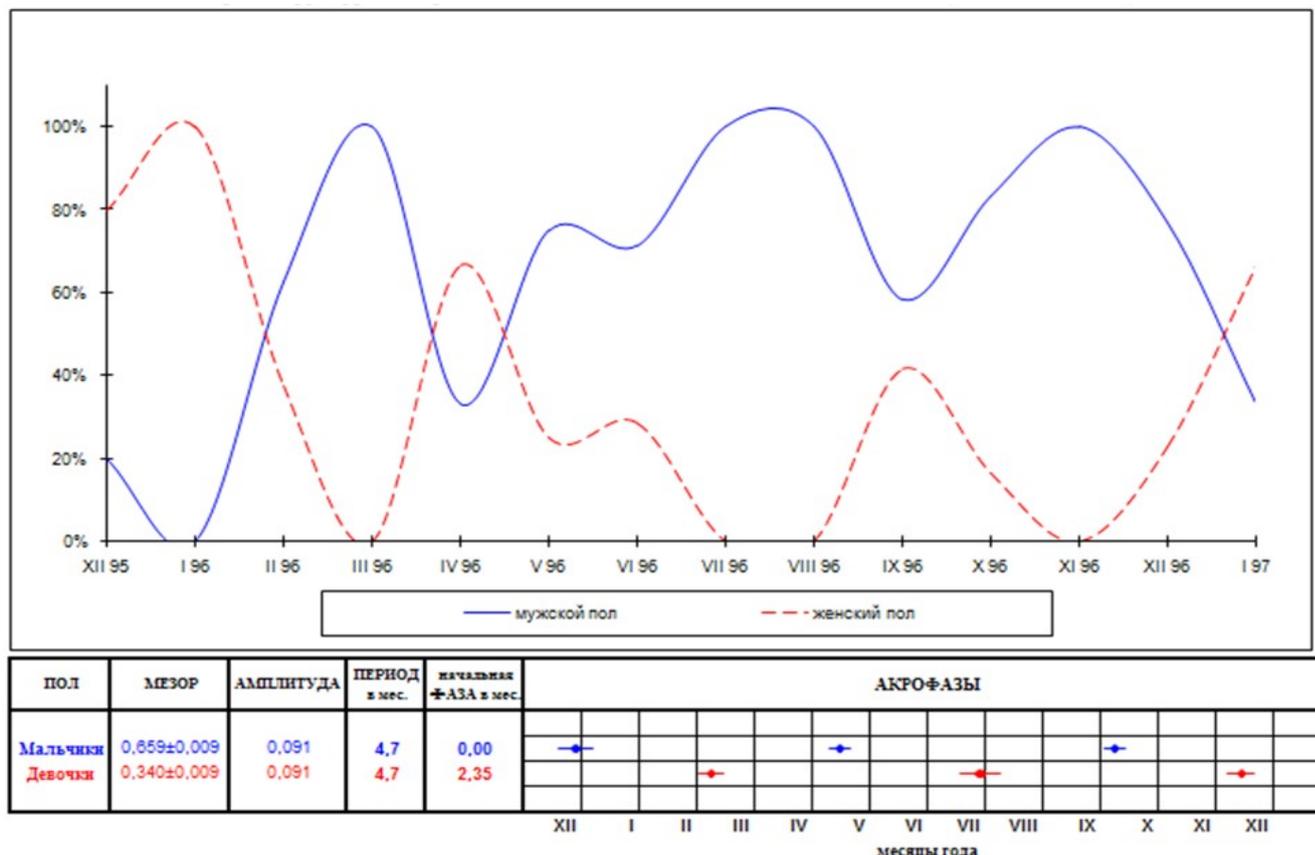
Аналогичная со смещением по фазе среднегогодовая хроноструктура биоритмов частоты зачатий в зависимости от пола плода приведена в таблице 8 (данные Боташевой Т.Л. за 1995-1997 гг.) [87].

Однако при осложненном течении беременности эти различия были статистически значимы в следующие периоды: в III и IV кварталах 2013 года, I II и III кварталы 2014 г., I, II и III кварталы 2015 г., I квартал 2016 г. (Рисунок 1).

Установлено, что периоды зачатий мальчиками и девочками при физиологической и осложненной беременности находились в противофазе: увеличением зачатий ПМП соответствовали периоды спада зачатий ПЖП.

Напротив, зачатия ПМП и ПЖП в случае осложненного течения гестации были также противофазны, однако с большим периодом.

Таблица 8 – Хроноструктура мезоритмов частоты зачатий мальчиков и девочек (1995-1997 гг.) при физиологическом течении беременности



При сопоставлении периодограмм одиннадцатилетнего цикла солнечной активности с периодограммами частоты зачатий детьми противоположного пола установлено, что большинство девочек в рамках анализируемого цикла начинались на пике солнечной активности, тогда как мальчики – на ее спаде (Рисунок 2).

Очевидно, что к данному факту имеют отношение, изменяющиеся на фоне солнечной активности, параметры солнечного ветра и, как следствие, пульсационный спектр геомагнитного поля Земли, которые способны изменять характеристики хромосомного аппарата клеток, в том числе и половых [416, 311, 226, 183].

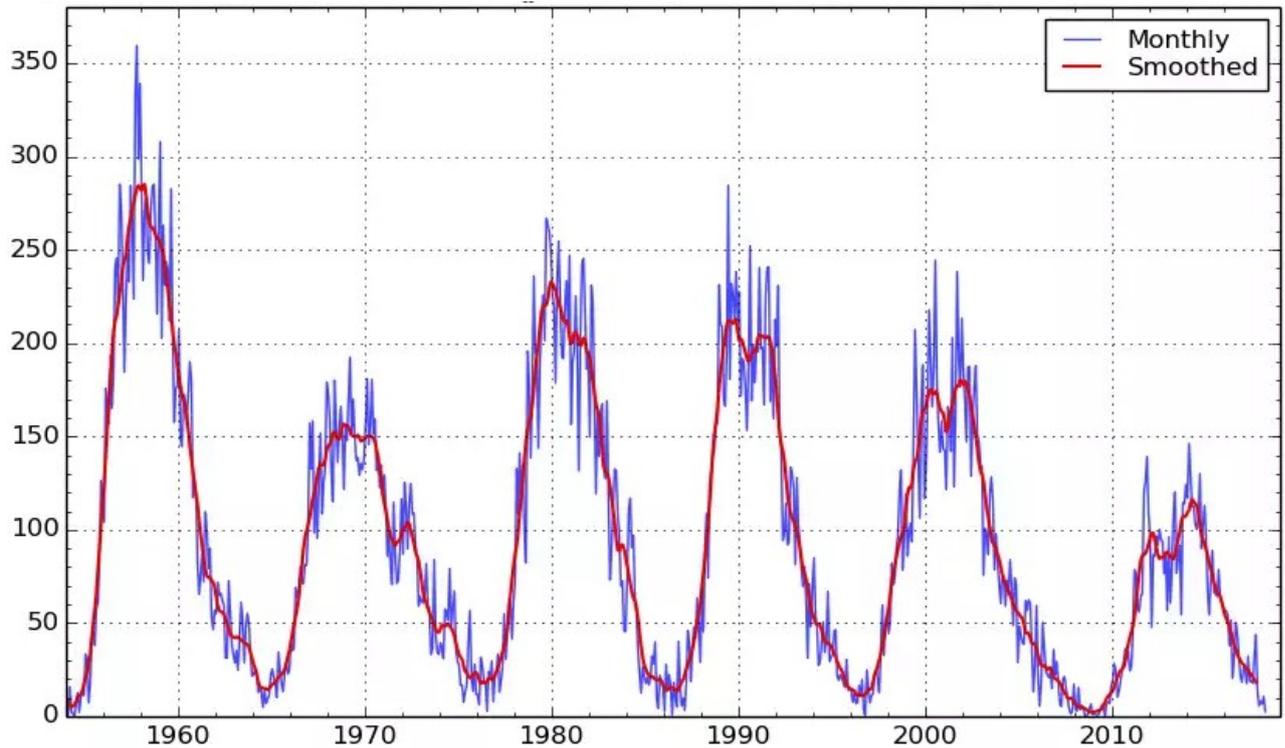


Рисунок 2 – Периодограммы макроциклов солнечной активности (солнечные пятна) (данные королевской обсерватории Бельгии)

3.1.2 Особенности стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса у женщин с плодами противоположного пола

Проанализированы протоколы ультразвуковых исследований в I и II группах. При анализе данных было обнаружено, что у БМП наиболее часто регистрировалось амбилатеральное расположение плаценты (54,06%), в то время как у БЖП, наоборот, чаще выявлялась правосторонняя плацентарная латерализация (40,99% женщин) ($p=0,035$) (Рисунок 3).

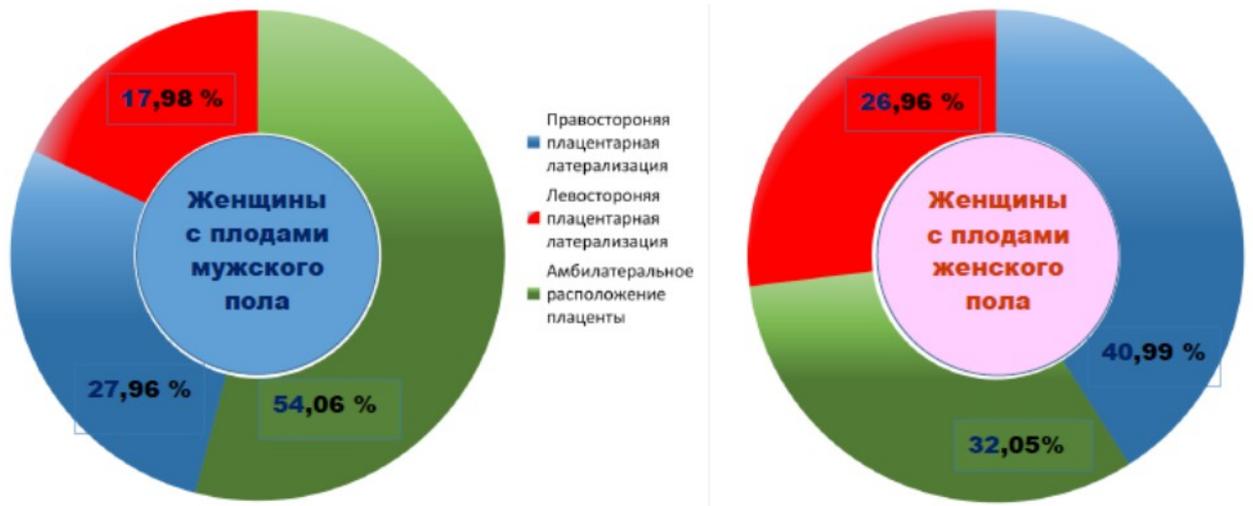


Рисунок 3 – Плацентарная латерализация у женщин, вынашивающих плодов с различной половой принадлежностью

Учитывая данные литературы [459, 306, 282, 284, 312, 87, 83] об анатомо-функциональной «заинтересованности» плацентарного комплекса в трофике из бассейна одной из маточных артерий при латерализованных формах расположения плаценты и, наоборот, в кровоснабжении из бассейнов обеих маточных артерий в случае нелатерализованных форм плацентации, можно сделать вывод о превалировании процессов симметрии в маточно-плацентарном комплексе у БПМП.

Опираясь на данные Медведева М.В. (2005) [260], подтвержденные Васильевой В.В. (2018) [97], указывавших на факт миграции плаценты по мере прогрессирования беременности, нами проведен анализ данного феномена у женщин I и II групп. Было установлено, что феномен миграции плаценты, как правило, из латерализованных в нелатерализованные формы, отмечался у 73,98% БПМП по сравнению с 55,95% БПЖП, что свидетельствовало о превалировании процессов морфофункциональной симметрии у БПМП, проявляющемся в кровоснабжении плаценты из гемодинамических бассейнов обеих маточных артерий.

3.1.3 Особенности биоэлектрической активности мозга при физиологической и осложненной беременности в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса и пола плода

В контексте задач нашего исследования, особый интерес представляло исследование характера процессов нейрофизиологической интеграции центральных и периферических звеньев функциональной системы «мать-плацента-плод» для беременных, вынашивающих плодов разного пола.

Опираясь на данные, полученные когортой предыдущих исследований [50, 411, 412, 97], мы рассматривали процесс гестации с позиций учения А.А. Ухтомского о доминанте. В данном контексте гестация - есть доминанта, объединяющая зоны мозга, реализующие базовую задачу, определяющую характер всего поведения. Согласно учения П.К. Анохина (1980) [31] овуляторный и гестационные процессы следует описывать, как функциональные системы с одной рефлекторной дугой, но с различной задачей. Главный принцип функционирования женской репродуктивной системы - цикличность образования рефлекторных дуг, с неравнозначной функциональностью структур различного уровня, а именно - яичников, половин матки, полушарий мозга [97]. При парной организации задействованных структур базовым принципом является функциональная асимметрия [411, 97]. В основе реализации гестационной задачи лежит интеграция морфологических и функциональных асимметрий периферического и центрального уровня в женской системе репродукции, в то время как процессы дезадаптации проявляются при нарушении их согласованного функционирования [392, 97, 98]. Таким образом, главным выводом исследователей является положение о связи высокого уровня резистентности функционирования гестационной системы и согласованности центральных и периферических асимметрий, [411, 412, 98] Однако, даже несмотря на то, что

исследования этого вопроса стартовали довольно давно, данные малочисленны и не учитывают важного генетически детерминированного признака – половой принадлежности плода, опосредующей особенности функционирования материнского организма.

В данном фрагменте для прояснения этого вопроса, проводилось исследование параметров ЭЭГ мозга женщин при беременности в норме и при осложнениях с учетом факторов стереоизомерии и пола плода. Оценка асимметрии параметров биоэлектрической активности проводилась с использованием спектрального и когерентного анализа ЭЭГ, дающих наиболее полную картину о межполушарных и внутрислошарных взаимоотношениях в подкорковых структурах и в коре головного мозга. Все беременные были осведомлены о возможности использования дополнительных методов обследования, что было отражено в заверенном ими документе «Информированное согласие». На все дополнительные методы исследования было получено одобрительное заключение этического комитета института.

Ультразвуковое исследование беременных осуществлялось на УЗИ аппарате «VOLUSONE8 EXPERT» (Австрия). Для этого фрагмента, из общего бланка регистрировалась латерализация плаценты (расположение плаценты в полости матки относительно срединной линии) и пол плода. Все пациентки были проконсультированы врачом акушером-гинекологом с обязательной постановкой диагноза для выделения в последствии клинических групп.

Для электроэнцефалографического обследования из общего числа обследованных женщин, методом «Монета» на 22-23 неделе гестации были отобраны 1101 беременных, составившие две группы: 584 беременных с физиологическим течением гестации и 517 с плацентарной дисфункцией. В обследовании не участвовали женщины с декомпенсированными соматическими и неврологическими заболеваниями.

Первой задачей в рамках данного фрагмента исследования был количественный анализ факторов латерализации плаценты и пола плода в различных клинических группах. Респондентки группы «норма» в 72% случаев

характеризовались правосторонней локализацией плаценты, у 12% из них отмечалась левосторонняя и у 16% женщин - амбилатеральная. В группе «плацентарная дисфункция» у 56% пациенток плацента располагалась слева, у 17% - справа и у 27% - амбилатерально. У БПЖП в 40,99% зона локализации плаценты визуализировалась справа, при этом у БПМП в 54,06% было диагностировано амбилатеральное расположение плаценты. Учитывая данные литературы [411, 97] об анатомо-функциональной «заинтересованности» системы в трофике из бассейна одной из маточных артерий при латерализованном расположении плаценты и, наоборот, в гемодинамическом обеспечении двумя маточными артериями при отсутствии латерализации, можно констатировать преобладание симметрии в маточно-плацентарной системе БПМП.

Следующей задачей был анализ активности мозга различных зон в связи с выделенными факторами. Нами анализировался характер пространственного распределения и соотношения мощностных и когерентных характеристик разнообразных ритмов при различном течении гестации, локализации плаценты, поле плода. Во всех случаях изучалось значение каждого фактора в отдельности и их совместное влияние на характер организации ЭЭГ. В целом, было показано, что структура частотных и пространственных взаимоотношений характеристик ЭЭГ соответствует возрастной норме человека: максимальная спектральная мощность (СпМ) регистрировалась в альфа-полосе в ЭЭГ затылочных отведений (О1, О2), а минимальная – на бета- частоте и в ЭЭГ височных (Т3, Т4) зон коры.

Анализ показал (Таблица 9), что системных различий между группами по фактору «течение гестации» не обнаружено. При этом были обнаружены достоверные взаимодействия этого фактора с другими, указывающие на наличие частных различий в спектрах у женщин с неосложненной гестацией и плацентарной дисфункцией (значимые ТГхЛПхО-, ТГхЛПхППхО- взаимодействия). Различия затрагивали височные, центральные и лобные области в альфа- и бета- диапазонах ЭЭГ (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты дисперсионного анализа (MANOVA, F) межгрупповых различий спектральной мощности ЭЭГ по факторам «Течение гестации» (ТГ), «Область мозга» (О), «Локализация плаценты» (ЛП), «Пол плода» (ПП)

Группы	Фактор	Диапазон ЭЭГ			
		Δ	θ	α	β
Норма n=584	ТГ	-	-	-	-
	ТГ*О	-	-	-	-
	ТГ*ЛП	-	-	-	-
	ТГ*О*ЛП	-	4,25 *	-	2,73 **
	ТГ*О*ПП	-	-	-	-
	ТГ*О*ЛП*ПП	-	3,34 *	6,24**	5,12**
Плацентарная дисфункция n=517	ТГ	-	-	-	-
	ТГ*О	-	-	-	-
	ТГ*ЛП	-	-	-	-
	ТГ*О*ЛП	-	3,78 *	5,78**	2,36 *
	ТГ*О*ПП	-	-	-	-
	ТГ*О*ЛП*ПП	-	4,45 *	4,31**	4,77

Примечание - обозначение уровня значимости: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Между группами, сформированными с учетом латерализации плаценты, характера гестации и пола плода обнаруживались существенные различия (Таблица 10). Распределение спектров ЭЭГ женщин с локализацией плаценты справа отличалось от такового с левой и амбилатеральной латерализацией.

При этом значимые различия наблюдались в наиболее многочисленных группах – у женщин группы «норма» с полом плода – девочка при правой плаценте и у пациенток с плацентарной дисфункцией, левой или амбиплацентой, с полом плода - мальчик.

Таблица 10 – Уровни значимости межгрупповых различий по t-критерию, представленные для отведений ЭЭГ в зависимости от характера течения беременности

Группа / Диапазон ЭЭГ	Δ	θ	α	β
Физиологическое течение беременности	-	F3*F7**	T3**T5*	F3* F7*

n=584		T3**T5*	C3*C4*	T3*
Плацентарная дисфункция n=517	-	F7** T3*T5*	T3**T5* C3*	F3*F4** F7** T3*

Примечание - обозначение уровня значимости: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

При изучении межполушарных отношений определяли влияние следующих факторов: «полушария», «течение гестации», «локализация плаценты», «пол плода». Анализ полученных данных показал достоверные различия по фактору «полушария» (ПШ) ($F(1,290)=6,25$ $p=0,013$). Значимые взаимосвязи (ПШхЧ, ПШхО, ТГхЛПхППхПШ, ТГхПШхЧхО) закономерно свидетельствовали о различиях в разных зонах мозга и частотах ЭЭГ.

Таблица 11 – Результаты сравнительного анализа совместного влияния факторов «Течение гестации» (ТГ), «Локализация плаценты» (ЛП), «Пол плода» (ПП) на спектральный состав ЭЭГ

Фактор			Диапазон ЭЭГ		
Течение гестации	Пол плода	Локализация плаценты	df	F	p
1	2	3	4	5	6
Физиологическое течение беременности n=280	Девочки	Правая	1; 259	6,81	0,008
		Амби	1; 238	0,94	0,325
		Левая	1; 86	3,08	0,080
1	2	3	4	5	6
Плацентарная дисфункция n=253	Девочки	Правая	1; 119	0,00	0,857
		Амби	1; 113	0,64	0,312
		Левая	1; 88	1,74	0,434
Физиологическое течение беременности n=304	Мальчики	Правая	1; 149	2,91	0,109
		Амби	1; 78	0,13	0,435
		Левая	1; 76	1,08	0,080
Плацентарная дисфункция n=264	Мальчики	Правая	1; 219	0,25	0,357
		Амби	1; 123	6,74	0,016
		Левая	1; 178	4,94	0,035

Примечание - F – критерий Фишера, df – число степеней свободы, p – вероятность; жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p < 0,05$)

При изучении следующего выделенного фактора - «течение гестации» было обнаружено, что в ЭЭГ пациенток с физиологической гестацией отмечалось преобладание суммарной мощности в правом полушарии ($F(1, 146)=31,93$ $p=0,0016$). В теменных и центральных областях правого полушария был более представлен тета- ритм, в то время как в ЭЭГ передних областей слева регистрировалась большая выраженность бета-ритма. Обнаружено, что отличия по изучаемому фактору «полушария» (ФПШ (1, 549)=14,05; $p=0,0003$) связаны с ритмами (ФПШхЧ(3, 1777)=8,34; $p=0,0029$) и отведениями (ФПШхО (6, 3524)=21,64; $p=0,0204$). Для электроэнцефалограмм пациенток группы «плацентарная дисфункция» значимых межполушарных отличий не показано, при этом обнаружены выраженные ПШхО – эффекты ($F(6, 898)=13,99$ $p=0,0112$), свидетельствующие о региональных отличиях.

Продемонстрировано, что ритмы большей мощности слева регистрировались в лобных областях, в то время как справа - в затылочных и теменных областях, причем данная межполушарная асимметрия была присуща всем частотам ЭЭГ. Фактор «латерализация плаценты» определил значимые отличия у пациенток с правой ($F(1,214)=17,83$ $p=0,0121$) и амбилатеральной ($F(1,142)=5,94$ $p=0,0380$) плацентой в сравнении с женщинами с левосторонней ее латерализацией. У правоплацентарных и амбиплацентарных обследуемых в правой гемисфере мощность спектров дельта- и тета- диапазона была больше, а альфа- и бета- частот - в областях левой гемисферы. В случае левосторонней плацентарной латерализации регистрировался лишь тренд в альфа-диапазоне, мощность которого у респонденток с левой плацентой была более выраженной в правом полушарии.

При рассмотрении взаимного влияния факторов «течение беременности» и «расположение плаценты», «пола плода» на структуру межполушарного распределения частот биоэлектрической активности мозга обнаружено, что наиболее полярные по межполушарным отношениям группы - это пациентки

группы «физиологическое течение беременности» с правой плацентой и полом плода «девочка» и пациентки группы «плацентарная дисфункция» с амбилатеральными плацентами и полом плода «мальчик». При анализе частотной выраженности различий были отмечены диапазоны тета-, альфа- и бета-ритмов. Относительное повышение мощности бета-частот в лобно-височных зонах левой гемисферы у респонденток с нормальным течением гестации свидетельствует о формировании здесь фокуса повышенной активности. Наибольшее количество этих пациенток были беременны плодами женского пола. Сходная межполушарная асимметрия при отсутствии осложнений беременности определяется у респонденток с амбилокализованной плацентой, при этом асимметрия менее выражена. В то же время, у пациенток группы «физиологическое течение беременности» с лево-локализованной плацентой в ЭЭГ лобно-височных зон левой гемисферы отмечалось увеличение спектральной мощности частот альфа- и тета- спектра. В этой плацентарной группе соотношение плодов мужского и женского пола значимо не отличалось. Другие межполушарные взаимодействия отмечались в ЭЭГ пациенток при осложненной гестации. У женщин с праволокализованной плацентой значимые межполушарные отличия отсутствовали по всем частотным диапазонам. Для пациенток группы «плацентарная дисфункция» с леволокализованной и амбилатеральной плацентой частотные диапазоны были более представлены в ЭЭГ центральных и височных зон правого полушария. Наибольшее количество в этой плацентарной группе было пациенток, беременных плодами мужского пола.

Сравнение показателей когерентности электрограмм, зарегистрированных у беременных, показало наличие индивидуальных различий. В то же время клинические группы отличались по ряду показателей когерентности. В целом, значения когерентности ЭЭГ были выше в области тета- и альфа-частот и ниже – в бета-диапазоне. Сравнительный анализ показателей межполушарной когерентности ЭЭГ у пациенток клинических групп обнаружил, что у пациенток с физиологической гестацией отмечалась повышенная когерентность ЭЭГ в центральных областях в диапазоне альфа-ритма. Анализ внутриполушарной

когерентности отчетливо выявляет обратную зависимость ее величины от расстояния между областями регистрации ЭЭГ – так называемый внутрислошарный градиент согласованности биоэлектрических процессов. Сравнительный анализ электрограмм обнаружил зависимость когерентности ЭЭГ от выделенных факторов на уровне взаимодействий, подтверждающих региональную и частотную специфичность (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты дисперсионного анализа показателей когерентности ЭЭГ у беременных в альфа-полосе частот

Источник вариации	df	F	p
Ч (ритм)	3; 1734	9,64	0,032
ПО(пары отведений)	41; 23698	16,72	0,009
ТГхПО	41; 23698	9,92	0,029
ЧхПО	123; 71094	7,28	0,004
ТГхППхПО	41; 23698	0,41	0,313
ТГхРПхПО	41; 23698	16,84	0,009
ТГхЛПхППхПО	41; 23698	18,75	0,001

Примечание – df – число степеней свободы, F – критерий Фишера, p – вероятность($p < 0,05$)

Как оказалось, исследуемый фактор «течение беременности» связан со спецификой внутрислошарной когерентности ЭЭГ. Для пациенток с физиологической беременностью с право-локализованной и амби-локализованной плацентой с плодами женского пола средний уровень внутрислошарной когерентности ЭЭГ на альфа-частоте был существенно выше между областями левой гемисферы. Особенно данный факт был показателен для височных и лобно-височных пар отведений. У пациенток с физиологической гестацией и леволатеральной плацентой, вне связи с полом плода, показаны высокие значения когерентности ЭЭГ средневисочно-центральных зон правого полушария на альфа- частоте. У пациенток с осложнениями гестации локализация плаценты и пол плода не влияли на показатели асимметрии межполушарной когерентности ЭЭГ для всех пар отведений.

Сравнительный анализ электрограмм на альфа-частоте показал значимые отличия в уровне внутрислошарной когерентности. Так, у пациенток с физиологической гестацией отмечались значимо более высокие показатели когерентности ЭЭГ в передне-центральной зоне левой гемисферы. У пациенток с осложнениями гестации отмечались более низкие значения когерентности ЭЭГ на частоте альфа- ритма и более высокие значения – в тета-полосе частот. Наиболее выраженные отличия показаны в когерентности ЭЭГ центральных и лобных областей коры (Таблица 13,14).

Таким образом, проведенный в настоящем исследовании анализ биоэлектрической активности мозга беременных свидетельствовал о существенных отличиях в параметрах пространственно-временной организации ЭЭГ для пациенток выделенных групп. Обнаружены выраженные различия в латерализации ЭЭГ-активации у пациенток в зависимости от сочетания факторов «течение гестации», «локализация плаценты» и «пол плода».

Для беременных плодами женского пола при физиологической гестации характерно увеличение активации в передней зоне гемисферы, контрлатеральной стороне локализации плаценты.

Таблица 13 – Результаты дисперсионного анализа (MANOVA, F) межгрупповых различий когерентности ЭЭГ по факторам «Течение гестации» (ТГ), «Локализация плаценты» (ЛП), «Пол плода» (ПП) на примере межполушарной когерентности F7F8

Состояние	Фактор	Диапазон ЭЭГ			
		Δ	θ	α	β
Физиологическое течение беременности n=584	ТГ	-	-	6,53 *	-
	ТГ*ЛП	-	4,34 *	3,23*	-
	ТГ*ПП	-	-	-	-
	ТГ*ЛП*ПП	-	-	4,76 *	4,34*
Плацентарная дисфункция n=517	ТГ	-	-	-	-
	ТГ*ЛП	-	-	2,94*	2,55*
	ТГ*ПП	-	-	-	-
	ТГ*ЛП*ПП	-	-	4,24 *	-

Примечание - Обозначение уровня значимости: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Осложненное течение гестации было наиболее характерно для респонденток с леволокализованной и амбилатеральной плацентой и мужского пола плода, при этом констатировали изменение межполушарной асимметрии активационных процессов относительно расположения плаценты. Нами обнаружено, что во время гестации образуются характерные межполушарные взаимоотношения различных участков коры, определяющие существование гестационной доминанты.

Таблица 14 – Результаты дисперсионного анализа (MANOVA, F) межгрупповых различий когерентности ЭЭГ по факторам «Течение гестации» (ТГ), «Локализация плаценты» (РП), «Пол плода» (ПП) на примере внутрислошарной когерентности F7F3.

Состояние	Фактор	Диапазон ЭЭГ			
		Δ	θ	α	β
1	2	3	4	5	6
Физиологическое течение беременности n=584	ТГ	-	4,73 *	6,53 *	-
	ТГ*ЛП	-	-	-	-
	ТГ*ЛП	-	-	-	-
	ТГ*ЛП*ПП	-	-	4,76 *	6,76*
1	2	3	4	5	6
Плацентарная дисфункция n=517	ТГ	-	-	-	-
	ТГ*ЛП	-	-	2,94*	-
	ТГ*ЛП	-	-	-	-
	ТГ*ЛП*ПП		5,71 *	4,24 *	5,34

Примечание - уровень значимости: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Наши данные созвучны с некоторыми литературными сведениями, указывающими на образование латерализованной активности в гемисфере при гестации. Так, в исследованиях В.Л. Бианки и Е.Б. Филлипова (1985) [65] имеются данные о латеральном влиянии половых гормонов на межполушарную асимметрию мозговых структур человека и животных. Образование гестационных асимметрий идет при включении доминантного механизма межполушарных взаимоотношений. Утверждается, что гестационная гиперэстрогения ведет к

активации левой гемисферы. Фактически афферентная импульсация при правой латерализации плаценты обуславливает образование гестационной доминанты именно в левой гемисфере мозга беременных. В нашей работе пациентки с правой локализацией плаценты и женским полом плода характеризовались левосторонней корковой активацией височных и центральных областей мозга и имели наилучший прогноз течения гестации и исхода родов. Именно эта группа респонденток наиболее значимо отличалась от остальной выборки по характеристикам локальной и дистантной синхронизации ЭЭГ. Напротив, в случае левосторонней и амбилатеральной локализации плаценты, отмечалась обратная картина.

При анализе когерентности ЭЭГ было установлено, что у пациенток с физиологической гестацией в случае правокализованной плаценты определяется асимметрия характеристик дистантной синхронизации, наиболее представленная на альфа-частоте. Увеличение когерентности биопотенциалов в диапазоне основного ритма бодрствования, в нашем случае при норме гестации в височно-центральных зонах левой гемисферы при повышении здесь же мощности бета-частот, свидетельствует об образовании устойчивого очага возбуждения – гестационной доминанты. Физиологический смысл формирования гестационной доминанты заключается в реализации организмом первоочередной задачи для женского организма в момент nidации плодного яйца – беременности, при торможении всех других механизмов, не направленных на ее реализацию.

Таким образом, проведенное исследование биоэлектрической активности мозга беременных свидетельствовало о существенных отличиях в параметрах ЭЭГ для пациенток выделенных групп. Обнаружены выраженные различия в латерализации ЭЭГ – активации у пациенток в зависимости от сочетания факторов «особенности течения гестации», «сторона локализации плаценты» и «пол плода». В случаях физиологического течения беременности для БПЖП характерно увеличение активации височных и центральных зон гемисферы, контрлатеральной стороне локализации плаценты. Плацентарная дисфункция чаще диагностировалась у пациенток с амбилатеральной и леволокализованной

плацентой, мужским полом плода, что сопровождалось изменением параметров межполушарной асимметрии.

3.2 Хронофизиологические закономерности формирования мезоритмов гемодинамических процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе и темпов роста плода в динамике 16-40 недель беременности в зависимости от пола плода

3.2.1. Основные характеристики мезоритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса

При оценке биоритмов общепризнано использовать следующие градации: «период» - продолжительность одного цикла, т.е. длина промежутка времени до первого повтора; «частота» - число циклов, завершившихся в единицу времени; «фаза ритма» - любая часть цикла, мгновенное состояние, когда регистрируется конкретная величина сигнала; «мезор» - уровень среднего значения показателей изучаемого процесса; «акрофаза» - точка времени в периоде, которая соответствует максимуму синусоиды; «амплитуда» - наибольшее отклонение сигнала от мезора (в обе стороны от средней); «батифаза» - точка времени в периоде, когда отмечается минимальное значение исследуемого параметра.

Как уже указывалось выше, интенсивность кровотока оценивали в левой и правой маточных, пуповинной, аорте и средней мозговой артериях плода.

В случае ПЖП при оценке гармоник (метод Фурье) обращало на себя внимание, что первые позиции в иерархии гармонического спектра как в правой, так и в левой артерии имела гармоника 1. Для нее были характерны период в 26

недель, частота 0,04 нед. Несмотря на сходство частоты и периода, амплитуда и акрофаза в данной гармонике отличались: амплитуда и акрофаза ритма была выше в правой маточной артерии (0,030 и 1,94 соответственно), тогда как в левой маточной артерии акрофаза имела отрицательное значение (амплитуда 0,023 и акрофаза -1.21) (Приложение, Таблица 1).

Вторые позиции в иерархии спектра принадлежали 3 гармонике в правой маточной артерии и 11 гармонике в левой маточной артерии. Для 3 гармоник были характерны меньшая частота, больший период и отрицательная акрофаза по сравнению с 11 гармоникой.

Третья позиция принадлежала 2 и 9 гармоникам в правом и левом сосудах соответственно. Частота 9 гармоник в левом сосуде была выше, а период ниже по сравнению с правым сосудом. Акрофаза имела отрицательное значение (-0,14) по сравнению с акрофазой справа (1,43). Обращает на себя внимание, что для правого сосуда (по совокупности ведущих гармоник) характерны меньшая частота, большие период и амплитуда, более высокие значения акрофаз.

В случае ПМП в правой и левой маточных артериях первые позиции занимали иные, чем в случае ПЖП, гармоники: справа - 2, слева - 12. На вторых позициях находились 7 гармоника справа и 2 слева. Третью позицию занимали 12 и 7 гармоники справа и слева соответственно. Следует отметить, что в случае ПЖП гармонические спектры (по трем ведущим гармоникам) одинаковы, в отличие от таковых в случае ПМП, что свидетельствует о сходстве центрального управляющего сигнала у матерей девочек для правых и левых отделов. Можно говорить о симметрии биоритмов в левой и правой маточных артериях в случае ПЖП, в то время как в случае ПМП для обеих маточных артерий была характерна асимметрия биоритмов кровотока.

Мезоритмы кровотока в артерии пуповины как в случае ПМП, так и ПЖП в первой позиции спектра были представлены ведущей гармоникой 1, которая ранее уже была выявлена в правой и левой маточных артериях, имела период 26 недель, частоту 0.04, амплитуду 0,048, акрофазу 2,56. На второй позиции в случае обоих полов плода зарегистрирована 2 гармоника, имевшая период 13 недель,

частоту 0,08, амплитуду 0,030, акрофазу 0,11. Третьи гармонические составляющие отличались в зависимости от фактора «пола плода»: в случае ПЖП имела место 3 гармоника, в случае ПМП – 5. Отличительной особенностью являлась большая частота, меньшие период и акрофаза биоритма в случае МПП (Приложение, Таблица 2).

Первые позиции в спектре для СМА у плодов женского и мужского пола вновь принадлежали 1 гармонике (период 26 недель, частота 0.04, амплитуда 0,059, акрофаза – 3,17). Дальнейшие показатели спектра практически соответствовали спектру артерии пуповины у плодов ЖП только с изменением приоритета в иерархии: 2-я позиция – 3 гармоника, 3-я позиция – 2 гармоника. Для ПМП спектр состоял из последовательности 1,2,3.

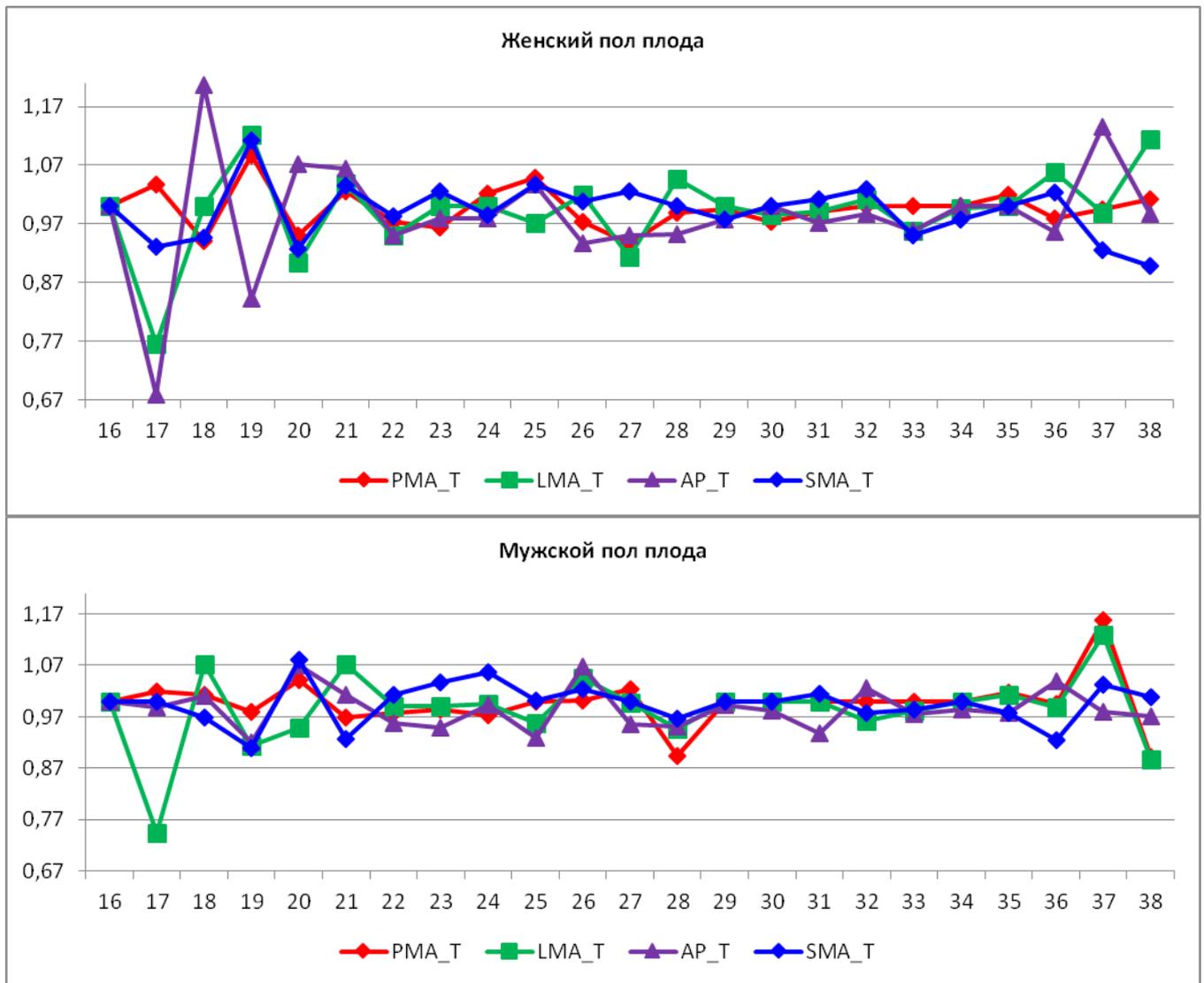
3.2.2 Хроноструктура мезоритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса при физиологической и осложненной беременности

С целью проведения комплексной оценки мезоритмов показателей кровотока в сосудах МППК (средней мозговой, пуповинной, правой и левой маточ артерий) были сформированы хронограммы с акрофазами биоритмов по первой ведущей гармонике.

Анализ хроноструктуры околосемянных биоритмов за весь период гестации позволил установить определенную последовательность акрофаз маточного и фетального кровотока в случае женского пола плода (Таблица 15): в 14 недель беременности – синхронизация акрофаз материнской и плодовой гемодинамики; затем доминировала акрофаза левой маточной артерии в 19 недель; в 22 недели – акрофаза правой маточной артерии; в 23,5 недели – вновь доминировала акрофаза

4. ЧССм – частота сердечных сокращений матери, ЧССп – частота сердечных сокращений плода.

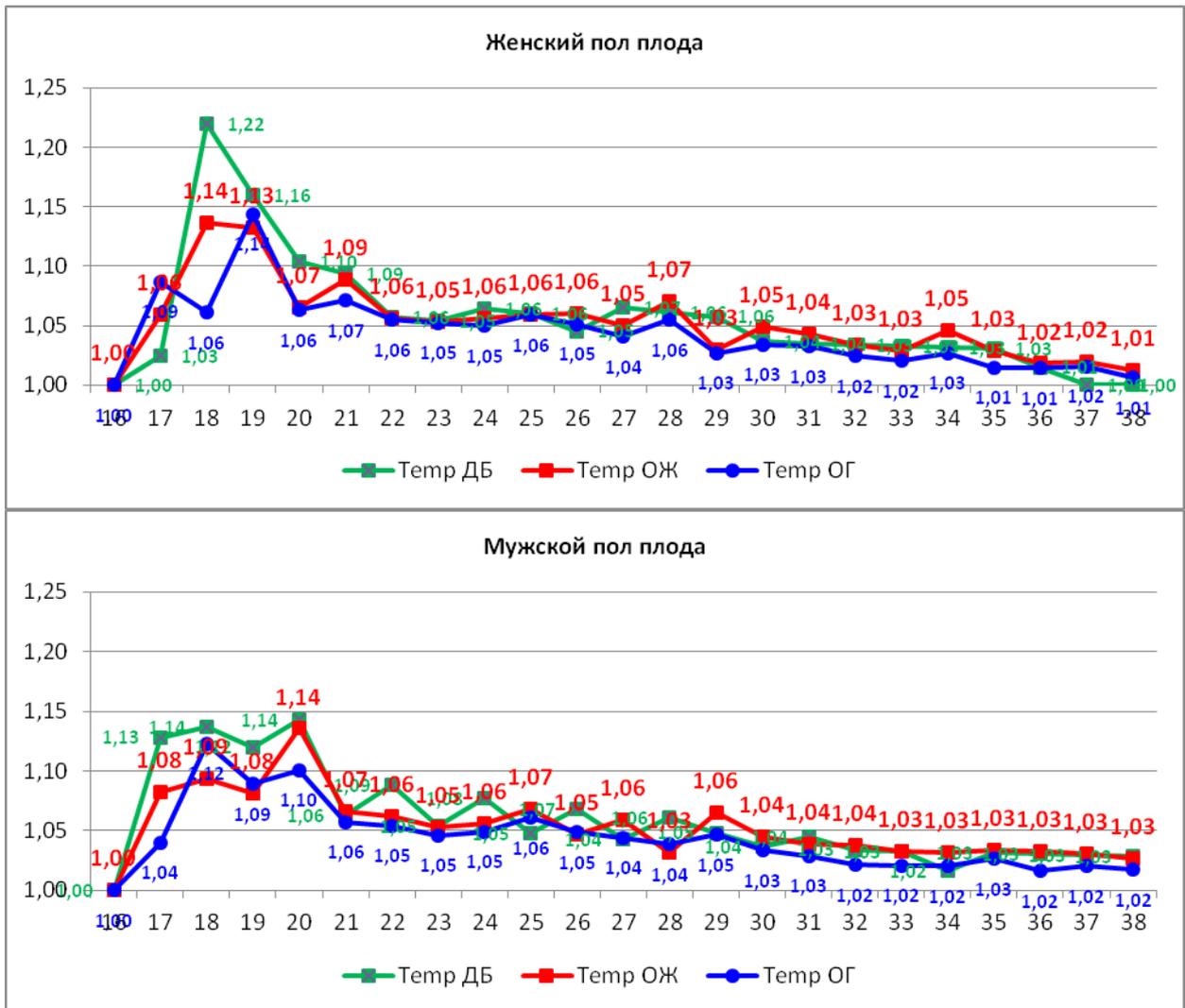
В динамике неосложненной беременности в сроки 18-24 недели были выявлены, так называемые, временные зоны «бифуркации», во время которых отмечалась наибольшая изменчивость гемодинамических показателей сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса, которые имели некоторое фазовое смещение в зависимости от пола вынашиваемого плода: в 18-22 недели гестации в случае ПЖП и в 19-24 недели – в случае мужского пола (Рисунок 4, 5).



Примечание - PMA – правая маточная артерия, LMA – левая маточная артерия, AP – артерия пуповины, SMA – средняя мозговая артерия

Рисунок 4 – Хронограмма изменений показателей кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса в динамике неосложненной беременности в случае женского и мужского пола плода

С позиции синергетики такие периоды характеризуются низкой резистентностью подсистем женского организма в такие периоды [87]. Воздействие неблагоприятных факторов в эти периоды времени потенцирует формирование плацентарной дисфункции, что было подтверждено в процессе анализа характера течения беременности в обследуемой выборке, о чем более подробно будет сказано ниже.



Примечание - ДБ – длина бедра, ОЖ – окружность живота, ОГ – окружность головки

Рисунок 5 – Хронограмма изменений фетометрических показателей в динамике неосложненной беременности в случае женского и мужского пола плода

Таким образом, анализ хронограмм мезоритмов кровотока в сосудах МППК на протяжении физиологической беременности в зависимости от пола вынашиваемого плода свидетельствовал о более четко выраженной последовательности и меньшей частоте биоритмов кровотока в материнских и плодовых сосудах в случае ПЖП. Для хронограмм биоритмов кровотока в сосудах МППК в случае ПМП была наиболее тождественна высокая частота биоритма в ЛМА и отсутствие четкой согласованности биоритмов матери и

плода, что наблюдалось и в случае осложненной беременности, независимо от пола плода.

Осложненное течение беременности характеризовалось существенным увеличением частоты и снижением амплитуды мезоритмов в сосудах МППК как в случае ПМП, так и ПЖП. Второй отличительной особенностью явилась синхронизация акрофаз биоритмов кровотока в левой и правой маточных, пуповинной и средней мозговой артериях плода, независимо от его пола. В-третьих, выявлено изменение временных точек их обнаружения по сравнению с физиологической беременностью. Таким образом, для осложненного течения беременности было характерно рассогласование материнских и плодовых биоритмов кровотока, независимо от пола плода.

3.2.3 Межсистемные взаимодействия в материнских и плодовых сосудах в зависимости от половой принадлежности плода и характера течения беременности

В процессе исследования было выявлено, что на протяжении физиологического течения беременности градиент кровотока “правая маточная артерия – левая маточная артерия” выступал в роли параметра, инициирующего переход системы на новый уровень, причем в сроке беременности 23-25 недель данный градиент менял свой знак, что свидетельствовало о гемодинамическом дефиците в бассейне правой маточной артерии. Полученные данные соответствовало данным, полученным Т. Л. Боташевой (1999) [87] (Таблица 17).

Таблица 17 – Градиенты маточного и фетального кровотока в динамике неосложненной беременности и при плацентарной дисфункции в зависимости от пола плода

Течение беременности	Срок беременности	Беременные с плодами женского пола			Беременные с плодами мужского пола		
		градиент между левыми и правыми маточными артериями	градиент между артерией пуповины и левой маточной артерией	градиент между артерией пуповины и правой маточной артерией	градиент между левыми и правыми маточными артериями	градиент между артерией пуповины и левой маточной артерией	градиент между артерией пуповины и правой маточной артерией
Неосложненная беременность (n=584)	16-19	0,116±0,134	1,323±0,235	1,439±0,275	-0,065±0,114	1,201±0,212	1,135±0,489
	20-22	0,020±0,138	1,173±0,081	1,193±0,135	-0,067±0,217	1,193±0,287	1,124±0,534
	23-25	0,115±0,071	1,032±0,137	1,147±0,117	-0,240±0,270	1,377±0,312	1,137±0,563
	26-28	0,097±0,066	0,816±0,119	0,912±0,121	0,051±0,118	1,112±0,169	1,162±0,198
	29-31	0,083±0,062	0,917±0,176	0,999±0,183	0,037±0,124	0,908±0,232	0,944±0,267
	32-34	0,008±0,055	0,899±0,110	0,907±0,109	-0,029±0,073	1,286±0,286	1,256±0,306
	35-37	0,049±0,049	0,737±0,099	0,786±0,090	-0,157±0,146	1,005±0,229	0,848±0,239
	38-41	-0,032±0,143	0,997±0,549	0,966±0,430	-0,115±0,079	1,283±0,422	1,169±0,345
Плацентарная дисфункция (n=517)	16-19	0,017±0,107	0,640±0,221	0,657±0,211	-0,227±0,890	0,168±0,134	-0,059±0,137
	20-22	0,205±0,142	0,320±0,119	0,526±0,157	-0,202±0,101	0,291±0,143	0,089±0,153
	23-25	0,094±0,064	0,645±0,139	0,739±0,099	-0,187±0,119	0,301±0,146	0,114±0,161
	26-28	-0,005±0,108	0,589±0,211	0,584±0,219	-0,031±0,031	0,731±0,182	0,699±0,201
	29-31	0,025±0,028	0,415±0,152	0,441±0,135	-0,316±0,306	0,549±0,002	0,233±0,307
	32-34	-0,032±0,017	0,717±0,133	0,685±0,139	-0,045±0,005	0,875±0,505	0,830±0,500
	35-37	-0,014±0,035	0,730±0,218	0,716±0,215	-0,055±0,025	0,844±0,304	0,789±0,329
	38-41	-0,057±0,045	0,709±0,244	0,652±0,288	-0,044±0,035	1,070±0,416	1,027±0,466

Положительные значения градиента, проявляющиеся спазмом сосудов левых отделов матки, отмечались в периоде с 26 по 31 неделю беременности, после 32-й недели гестации вновь происходила смена градиента с появлением отрицательных значений. При этом маточно - пуповинный градиент оставался положительным на протяжении всей беременности, как с правой, так и с левой маточными артериями, с тенденцией к снижению. В то же время, начиная с 38-й недели, имело место некоторое возрастание градиента на 21-27% за счет увеличения показателя Vs/Vd артерии пуповины.

В предродовом периоде, независимо от половой принадлежности плода, регистрировался градиент кровотока «правая маточная артерия-левая маточная артерия» с отрицательным знаком.

В зависимости для женщин с физиологическим течением беременности было характерно снижение градиентов кровотока во всех группах фетальных сосудов по сравнению с почечной артерией плода. У пациенток с плацентарной дисфункцией, напротив, выявлялось повышение указанных градиентов. На наш

взгляд, причины снижения градиента кровотока в условиях физиологической беременности обусловлены следующими аспектами: 1) дилатацией резервных сосудов плацентарного бассейна; 2) прогрессирующим увеличением массы миокарда плода и, как следствие, повышением его насосной функции; 3) повышенной перфузией органов и тканей плода за счет разрастания сосудистой сети и возникновения периферических сосудов со сниженным содержанием эластических волокон в их стенках. В результате всего вышеперечисленного, перераспределение скоростей кровотока в сосудах различного калибра, по мере увеличения срока родов, постепенно снижается.

Полученные результаты свидетельствуют также об участии нервных механизмов как со стороны материнского, так и плодового организмов в становлении регуляции гемодинамических процессов в МППК.

3.2.4 Хроноструктура мезоритмов темпов роста плода в зависимости от его половой принадлежности

При анализе спектров изменений показателей БПД у ПЖП обращает на себя внимание сходство доминирующих гармоник со спектрами, выявленными в мезоритмах кровотока в плодовых сосудах, а именно ПЖП (СМА и аорта плода) (ведущие гармоники спектра – 1,2,3 с акрофазами -0,18, 2,21 и 0,51 соответственно и амплитудами 2,824, 1,035 и 0,692). У плодов МП первые 2 позиции занимали 1 и 2 гармоники (акрофаза -0,18 и 2,41, амплитуда 2,730 и 0,808), тогда как 3 ведущая гармоника, в отличие от девочек, была 13 (акрофаза 0,00, амплитуда 0,496.).

Окружность головы, в отличие от БПР, характеризовалась абсолютной идентичностью ведущих гармоник спектров как в случае ПЖП, так и ПМП: вновь

триада была представлена 1,2,3 гармониками. В случае ПМП акрофазы соответствовали значениям 0,10, 1,62 и 0,54, амплитуды – 12,817, 3,376 и 1,935. У ПЖП при тех же доминирующих гармониках значения акрофаз и амплитуд различались: акрофазы – 0,10, 1,62 и 0,54, амплитуды – 12,920, 2,908 и 1,852 соответственно.

При анализе спектров мезоритмов окружности живота ситуация была обратная: в случае ПМП сохранялась ведущая триада (1,3,2 гармоника с изменением приоритета на второй и третьей позициях: акрофазы -0,85, 0,39 и 1,41, амплитуды - 4,959, 1,761 и 1,487 соответственно. Тогда как в случае ПЖП первые две позиции занимали 1 и 2 гармоника, а на третьей выявлялась новая, 4 гармоника (акрофаза 1,34, амплитуда 1,291).

Спектральные характеристики ДБ сопровождалась ведущей (1,2,3) триадой гармоник также в случае ПМП, тогда как в случае ПЖП вторая позиция принадлежала 5 гармонике (акрофаза 0,14, амплитуда 0,445), а первая и третья позиции были заняты 1 и 2 гармониками. Недоминирующей дополнительной гармоникой как в случае ПМП, так и в случае ПЖП была 8 гармоника, причем у ПЖП она находилась на 5-й позиции с акрофазой 0,50 и амплитудой 0,232, а в спектре ПМП – на 4-й позиции с акрофазой -0,54 и амплитудой 0,292.

Таблица 18 – Мезоритмы темпов роста плода в зависимости от его половой принадлежности при неосложненной беременности

ПОЛ ПЛОДА	МЕЗОР		АМПЛИТУДА		АКРОФАЗЫ
	БПД	ДБ	БПД	ДБ	
ЖЕНСКИЙ ПОЛ	6,529±0,407	4,86±0,344	0,077	0,073	
МУЖСКОЙ ПОЛ	6,079±0,399	4,379±0,351	0,085	0,088	

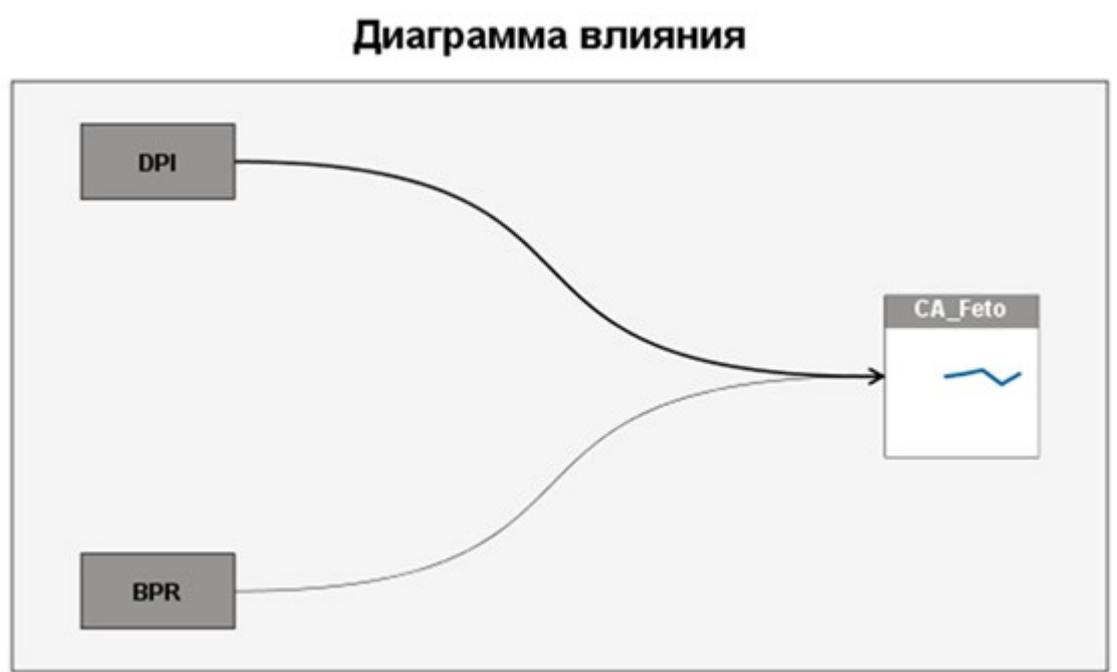
Примечание – БПД – бипариетальный размер головки плода; ДБ – длина бедра плода

Спектры мезоритмов изменений длины плечевой кости в случае ПЖП сохраняли ведущую триаду 1,3,2 с изменением иерархии во второй и третьей позициях (акрофазы 0,76, 0,05 и 0,70, амплитуды 2,151, 0,468 и 0,453 соответственно). В случае ПМП первые 2 позиции занимали 1и 2 гармоники, тогда как третья принадлежала 7 гармонике (акрофазы 0,49, 0,18 и -0,89, амплитуды 2,081, 0,359, 0,233).

Таким образом, было очевидно, что в 3 ведущих гармониках заключены 97% энергетики исходного процесса.

С целью изучения интегративных процессов между показателями фетометрии, а также между показателями кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса был проведен корреляционный анализ, на основании результатов которого были составлены суммарные корреляционные плеяды, получившие в литературе название корреляционные веса и используемые в корреляционной адаптометрии

При анализе корреляционных весов в случае неосложненного течения беременности и мужского пола плода было установлено, что ведущее влияние на параметры корреляционной адаптометрии оказывала длина плеча и бипариетальный размер головки плода, т.е. показатели верхних отделов его тела (Рисунок 6).



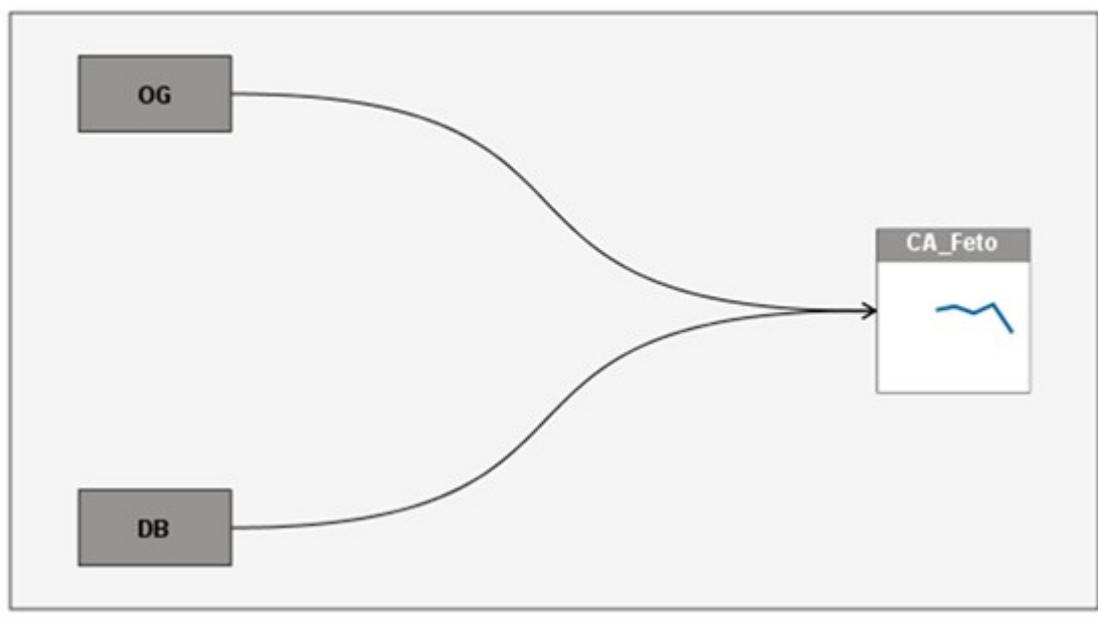
Примечание – DPL – длина плеча плода, BPR – бипариетальный размер головки плода, CA fetо – корреляционная адаптометрия.

Рисунок 6 – Диаграмма влияния значимых показателей фетометрии на корреляционную адаптометрию (причинная модель по Грейнджеру) в случае физиологической беременности и мужского пола плода

Несколько иная ситуация отмечалась в случае осложненного течения беременности: мужской пол плода определял один ведущий параметр, влияющий на корреляционную адаптометрию, была длина бедра, тогда как в случае женского пола плода – окружность головки плода. Таким образом, в зависимости от характера течения беременности, были выявлены две противоположные стратегии: в норме значимые параметры корреляционной адаптометрии в случае мужского пола плода относятся к биометрическим параметрам верхней половины тела, а в случае женского пола плода – к его нижним отделам; при плацентарной дисфункции – наоборот.

В случае женского пола плода ведущими параметрами явились окружность живота и длина бедра, т.е. показатели нижних отделов тела. (Рисунок 7).

Диаграмма влияния

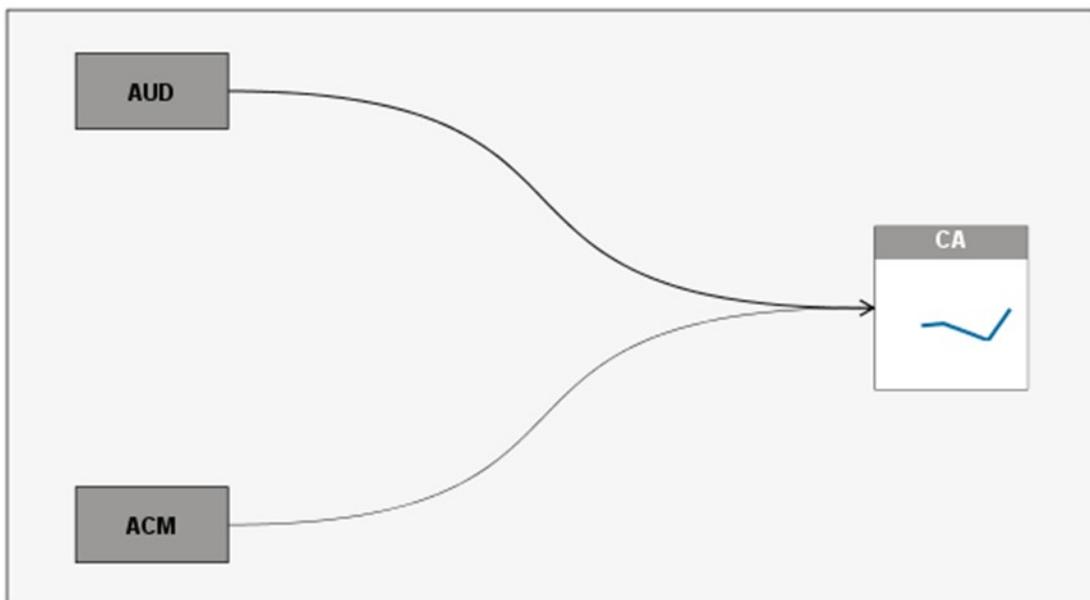


Примечание – OG – окружность живота плода, DB – длина бедра плода, CA fetо – корреляционная адаптометрия.

Рисунок 7 – Диаграмма влияния значимых показателей фетометрии на корреляционную адаптометрию (причинная модель по Грейнджеру) в случае физиологической беременности и женского пола плода

Анализ причинных моделей времени для показателей кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса (средней мозговой и пуповинной артериях плода, правой и левой маточных артериях) в случае неосложненного течения беременности и мужского пола плода позволил установить ведущее значение кровотока в правой маточной артерии и средней мозговой артерии (Рисунок 8).

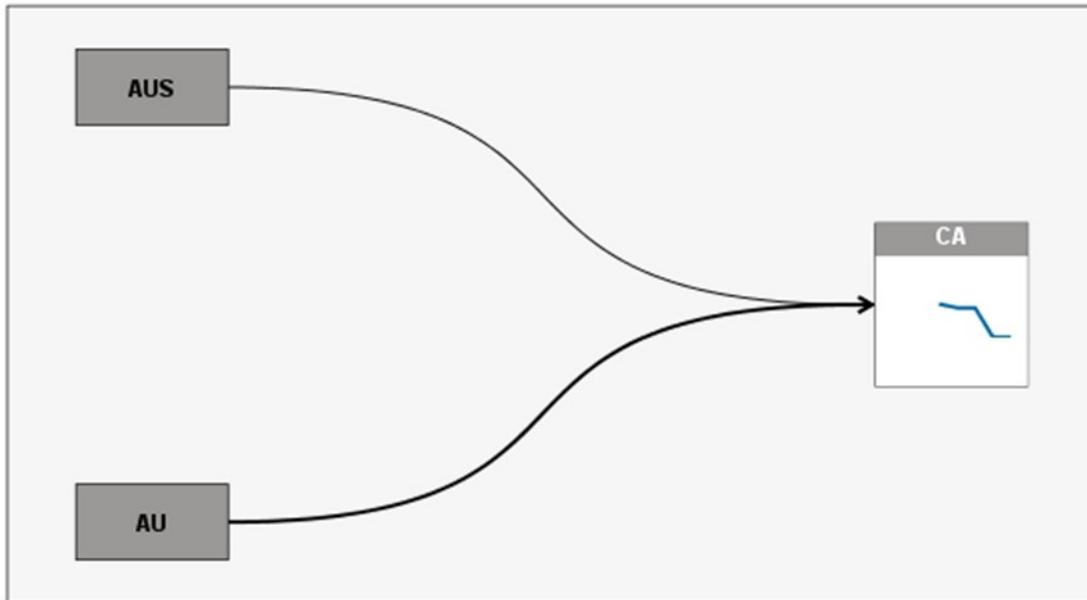
Диаграмма влияния



Примечание – AUD – правая маточная артерия, АСМ – средняя мозговая артерия, СА – корреляционная адаптометрия.

Рисунок 8 – Диаграмма влияния значимых показателей кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса на корреляционную адаптометрию (причинная модель по Грейнджеру) в случае физиологической беременности и мужского пола плода

В случае женского пола плода - левая маточная артерии и артерия пуповины. (Рисунок 9).

Диаграмма влияния

Примечание – AUS – левая маточная артерия, AU – артерия пуповины, CA – корреляционная адаптометрия.

Рисунок 9 – Диаграмма влияния значимых показателей кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса на корреляционную адаптометрию (причинная модель по Грейнджеру) в случае физиологической беременности и женского пола плода

Вновь отмечается ранее обнаруженная закономерность по причастности значимых факторов корреляционной адаптометрии к верхней половине тела у мальчиков и к нижним ее отделам – в случае ЖПП. В случае осложненного течения беременности значимым фактором как в случае мужского, так и женского пола плода, был кровоток в артерии пуповины.

3.2.5 Суточная периодичность родов и особенности мелатонинового обмена в зависимости от половой принадлежности плода

Как уже указывалось выше, результатом эволюционного развития стало приобретение суточными ритмами ведущей роли [325, 10, 3, 5, 6, 227, 226, 317-319, 87, 83], поскольку смена дня и ночи, с точки зрения биологической значимости, расценивается в качестве неотъемлемой части жизненных процессов [227, 226, 325]. По мнению ряда авторов, в различные сезоны года частота встречаемости стремительных родов нарастает прямо пропорционально увеличению продолжительности светлого времени суток [212, 200, 325].

Из данных литературы известно, что у человека имеют место наследственный характер циркадианных ритмов, а также их синхронизация с суточными колебаниями параметров окружающей среды (день - ночь). Этим обусловлена врожденная способность различных биологических объектов к установлению определенных взаимоотношений с внешними циклически изменяющимися процессами.

Процесс социализации человека характеризовался формированием специфических ритмических функций, по времени синхронизированных с характером его социальной деятельности и закрепленных у потомства. В результате этого происходит образование определенных, с характерной для их организма ритмичностью, типов людей. У человека одним из наиболее отчетливо прослеживаемых циркадианных ритмов считается цикл “сон – бодрствование”, неразрывно связанный с чередованием дня и ночи и состоящий из бодрствования - в светлое и сна - в темное время суток.

С учетом задач исследования, значительный интерес представляло изучение особенностей суточного хронотипа женщин в зависимости от половой принадлежности плода, для изучения которого был использован тест О. Остберга (1976). В соответствии с результатами этого теста все беременные Ia и IIa групп

имели хроно типы «совы», «жаворонки» и «аритмики». Независимо от пола вынашиваемого плода, в структуре хроно типов беременных, по сравнению с небеременными, регистрировалось увеличение числа «сов», что соответствовало данным литературы [87, 325]. В случае ПЖП отмечалось превалирование хроно типов «жаворонки» - 38,5% и «аритмики» - 34,1%. Хроно тип «совы» выявлялся у 28,4% обследуемых. У матерей мальчиков в наибольшем числе случаев отмечался хроно тип «совы» (44,2%) и аритмики (38,3%) по сравнению с аналогичными хроно типами у матерей девочек.



Рисунок 10 – Суточные хроно типы женщин с учетом полового диморфизма плода

В качестве тестового показателя для исследования характера суточного хроно типа в настоящей работе использовалась оценка индивидуального восприятия длительности минуты (ИМ). Данный показатель, с одной стороны, отражал уровень психологической тревожности, а с другой – индивидуальное восприятие времени. В процессе тестирования беременных было выявлено, что время индивидуального восприятия минуты накануне родов у 60,8% женщин в обследуемой выборке составляло 45 секунд, «затягивание» минуты до 72 секунд отмечалось у 39,2% беременных.

Введении градации «пол плода» выявило, что у БПЖП длительность минуты статистически значимо была длиннее в осенний и зимний периоды года (Таблица 19).

Таблица 19 – Длительность индивидуальной минуты у женщин в различные сезоны года в зависимости от пола плода ($M \pm m$)

Периоды года	Длительность ИМ (сек)	Пол вынашиваемого плода	
		женский	мужской
Осенний период года	ИМ	56,2±1,4	45,4±1,4
	P	0,0528	0,0132
Зимний период года	ИМ	54,1±1,1	50,8±1,5
	P	0,0614	0,0492
Весенний период года	ИМ	42,3±1,3	40,2±1,2
	P	0,0251	0,0276
Летний период года	ИМ	50,2±1,2	50,3±1,1
	P	0,0439	0,0385

Примечание – P – статистическая значимость различий в одноименной подгруппе в различные сезоны года относительно осени

Особый интерес представляло изучение характера суточного цикла “сон - бодрствование” в обследуемой выборке на заключительных этапах беременности. При этом было обнаружено, что инверсия этого цикла, выражающаяся в смещении пика функциональной активности на более поздние часы, трудности засыпания, позднем засыпании, а также затягивании времени пробуждения в утренние часы, регистрировалась преимущественно у женщин в светонасыщенные весенний и летний периоды года. У 23% беременных, вынашивающих мальчиков и 12% - в случаях женского пола плода. При этом обращало на себя внимание, что у большинства этих беременных преобладал хромотип “аритмики”.

Поскольку роды являются важным завершающим этапом гестации и их продолжительность имеет значительно меньший период, чем сама беременность, на следующем этапе был проведен анализ циркадианной их периодичности, в частности, времени начала и окончания родов и рождения ребенка. При изучении частоты начала родовой деятельности и ее характера на протяжении

циркулярного цикла в зависимости от сезонов года не было выявлено статистически значимой зависимости от пола внутриутробного плода ($p=0,0695$).

Затем была проанализирована суточная периодичность времени наступления родов в зависимости от пола плода. В процессе анализа начала родовой деятельности и ее характера на протяжении циркулярного цикла не была доказана статистически значимая связь с полом плода ($p=0,0493$). Затем была проанализирована суточная периодика времени окончания родов. В ходе анализа экспериментальных данных было установлено, что при снижении суточной освещенности во временной период с 18 до 24 часов рождалось на 36,4 %, в то время как девочки рождались преимущественно на фоне постепенного увеличения освещенности во временной период с 24 до 6 утра. В дневное время значимых различий во времени окончания родов в зависимости от половой принадлежности детей выявлено не было, что, по-видимому, связано с медико-социальными особенностями процесса родоразрешения женщин в дневное время суток.

В зависимости от паритета беременности и родов у первобеременных первородящих пациенток с неосложненной гестацией с 00.0 часов до 6.00 часов статистически значимо (на 20,3%) больше рождалось мальчиков ($p=0,0487$). Отмечалось наличие четкого суточного биоритма с периодом 12 часов у всех пациенток при акрофазе и батифазе, приходившихся на 12 часов дня. Аналогичная закономерность показана при изучении времени окончания родов у повторнородящих женщин: отмечался суточный биоритм окончания родовой деятельности с периодом 12 часов, при этом акрофазы биоритмов были смещены на 15 часов и находились в противофазе с биоритмами первородящих женщин. Однако в утренний период с 00.0 часов до 6.00 часов родилось на 16,8% больше девочек ($p=0,0395$). За период с 6.00 часов утра и до 18 часов вечера статистически значимых отличий времени окончания родов в зависимости от пола плода не было выявлено ($p=0,0729$ и $p=0,0659$). С 18 часов до 24 часов чаще (на 27,6 %) рождались мальчики ($p=0,0318$). При анализе суточной периодичности времени окончания третьих родов отмечалось увеличение частоты суточного

биоритма в два раза, период биоритма составил 6 часов. Акрофазы биоритма регистрировались в 3.00, 9.00, в 15.00 и 21.00 часов. Статистически значимые отличия в численности родов в связи с полом ребенка были выявлены с 18 до 24 асов, когда значимо больше (на 33,4%) родилось мальчиков ($p=0,0496$). Число стремительных родов, как и родов, осложненных слабостью родовой деятельности, возрастало прямо пропорционально удлинению светлого периода суток, независимо от фактора «пол плода» ($p=0,0212$).

На следующем этапе исследований оценивали сроки наступления родов в зависимости от пола плода при неосложненной беременности и угрозе преждевременных родов, развившейся в результате плацентарной дисфункции. Независимо от паритета родов, в сроки 37-40 недель статистически значимых различий в числе родов в зависимости от половой принадлежности плода обнаружено не было ($p=0,0639$, $p=0,0517$, $p=0,0711$). В сроки 41-42 недели статистически значимо преобладали роды с плодами мужского пола: у первобеременных первородящих родилось на 66,3 % мальчиков больше ($p=0,0255$); вторые роды также сопровождалось преимущественным рождением мальчиков (на 20,4% больше по сравнению с девочками, $p=0,0382$); третьи роды в анализируемый период беременности характеризовались рождением преимущественно девочек (89,9%, $p=0,0482$).

У женщин с преждевременными родами, развившимися на фоне плацентарной дисфункции (в сроки 22-28 недель) у первобеременных первородящих женщин мальчики рождались статистически значимо чаще в 2 раза ($p=0,0186$); в случае вторых родов рождение мальчиков отмечалось на 14,2% чаще. При третьих родах ситуация менялась в пользу девочек: преждевременные роды наступили в 4 раза чаще в случае женского пола плода ($p=0,0137$). В 30-36 недель статистически значимой связи факторов «пол плода» и «сроки наступления преждевременных родов» выявлено не было ($p=0,0632$, $p=0,0521$, $p=0,0634$).

Определенный интерес представляли данные о сроках наступления родов в зависимости от возраста женщин: рождение девочек статистически значимо чаще

регистрировалось у женщин в возрасте до 28 лет ($p=0,0285$), мальчиков – после 33 лет ($p=0,0493$). Большой вес более 4 кг статистически значимо в 2 раза чаще выявлялся у новорожденных мальчиков ($p=0,0312$). При этом же варианте полового диморфизма новорожденных детей обнаруживались чаще наиболее низкие (6-7 баллов) показатели по шкале Апгар ($p=0,0416$).

Данные литературы свидетельствуют о регуляторной роли эпифиза и мелатонинового обмена в поддержании суточной периодичности функциональных процессов [325, 14, 83, 621, 590]. Согласно проведенным исследованиям у женщин с неосложненным течением беременности в I триместре беременности уровень 6-сульфатоксимелатонина увеличивался на 46,5% ($p=0,0315$). Ко II триместру регистрировалось его незначительное снижение (на 23,4%, $p=0,0298$). По мере приближения срока родов уровень 6-сульфатоксимелатонина нарастал в 3,2 раза в сравнении с его показателями во II триместре, по-видимому, за счет суммации материнского, плацентарного и плодового мелатонина.

У женщин с осложненным течением также было отмечено повышение уровня 6-сульфат-оксимелатонина в моче женщин по мере приближения срока родов более выраженное у матерей девочек, однако его количественные значения были ниже, чем при физиологической беременности (Таблица 20).

Полученные результаты исследования доказывают существование взаимосвязи механизмов, обеспечивающих инициацию и определяющих продолжительность родовой деятельности в зависимости от пола ребенка, в которых прослеживается регуляторное участие эпифиза и мелатонинового обмена. Роль мелатонина в процессах вынашивания беременности очень высока: он отвечает за поглощение свободных радикалов, ограничивает продукцию противовоспалительных молекул (цитокинов, лейкотриенов, простаноидов) и т.д.

К моменту наступления родов источниками продукции мелатонина является эпифиз и внутренние органы материнского организма, плацента и плод, в результате чего его уровень в крови матери достигает максимума, что продиктовано необходимостью оптимальной адаптации к родам.

Таблица 20 – Особенности продукции мелатонина у женщин с неосложненной беременностью и при плацентарной дисфункции в зависимости от половой принадлежности плода (M±m)

Неосложненная беременность			
Показатель	Триместры	БПЖП n=280	БПМП n=304
Уровень 6- сульфат-окси- мелатонина нг/мл	I	78,2±9,4•	77,9±10,2•
	II	53,4±8,6**	56,8±9,3**
	III	183,4±8,4*/** •	132,6±8,9*/**/•
Плацентарная дисфункция			
Показатель	Триместры	БПЖП n=253	БПМП n=264
Уровень 6- сульфат-окси- мелатонина нг/мл	I	54,3±12,1•	53,6±10,4•
	II	51,6±11,9**	52,8±11,3**
	III	125,3±9,3*/** •	86,7±9,4*/**/•

Примечания:

1. БПЖП – беременные плодами женского пола, БПМП – беременные плодами мужского пола;
2. * - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) уровня 6-сульфат-оксимелатонина в обследуемых по полу подгруппах в течение одного триместра в зависимости от половой принадлежности плода; ** - статистическая значимость отличий уровня 6-сульфатоксимелатонина в одной группе в разные триместры беременности; • - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) уровня 6-сульфат-оксимелатонина в одноименной по полу группе в рамках одного триместра между физиологическим и осложненным течением беременности.

Доказано существование гена экспрессии мелатонина в матке небеременных животных, которому приписывается роль циркадианного сигнала, запускающего родовую деятельность наряду с окситоцином. Очевидно, что процесс плодоизгнания в потужном периоде в случае женского пола плода

требует более высокого уровня мелатонина, так как этот период приходится на максимум его продукции с 1 часа ночи до 3 часов утра. Рождение мальчиков происходит в периоды меньшей активности эпифиза матери и при меньших показателях мелатонина. Необходимо подчеркнуть, что экзогенно вводимый мелатонин снижает скорость созревания яичек у ПМП: согласно данным Gunduz B., Stetson M. (1994) [510] хомяки, перенесшие длительный фотопериод после пинеалэктомии или введения мелатонина, имели маленькие семенники по сравнению с контрольной группой. Можно предположить, что относительно низкий уровень мелатонина в организме беременной женщины в случае ПМП необходим для процессов формирования в организме плода органов репродуктивной системы. Сниженный уровень мелатонина, в свою очередь, определяет отставленный срок плодоизгнания ПМП.

3.3 Влияние пола плода на функциональные процессы в подсистеме «мать»

3.3.1 Особенности гормонального статуса женщин в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода

Общеизвестно, что нейроэндокринная система является главным регуляторным и управляющим звеном, необходимым организму в условиях постоянно меняющейся внешней и внутренней среды для поддержания его адаптационных резервов. Во время беременности значимость адекватной нейроэндокринной регуляции многократно возрастает, поскольку возникает потребность в управлении не только организмом матери, но и организмом плода.

Общеизвестна координирующая роль центральной нервной системы (ЦНС) в регуляции секреции пептидных гормонов, продуцируемых нервными клетками, реализующаяся посредством воздействия автономной нервной системы и гормонов гипоталамуса. При этом семейство нейропептидов оказывает воздействие на регуляцию иммунных и обменных процессов, участвуя в поддержании гомеостаза.

В глобальном адаптационном процессе гормональный фон МППК играет первостепенную роль. Стероидогенез на протяжении всей беременности невозможно рассматривать как отдельно взятое производное какого-либо органа, поскольку это полноценная система, в которой принимают участие плацента, материнский и фетальный организмы.

Известно, что как плод, так и плацента вносят свою лепту в синтез стероидов. При этом, если рассматривать их с позиции биосинтеза отдельно, несовершенство этих систем без специфических ферментов становится очевидным. Единая гормональная система, образующаяся в результате взаимодополнения 3-х ферментативных систем МПП, основывается на взаимодействии органов беременной (кора надпочечников, плацента) и плода (печень, кора надпочечников) [343].

Анализ проведенного исследования показал, что при физиологической беременности, по мере увеличения ее срока, как у БПЖП, так и у БПМП, отмечалось повышение уровня прогестерона (от 90,4 нмоль/л во II триместре до 340,8 нмоль/л в III триместре и с 83,4 нмоль/л до 321,8 нмоль/л соответственно) на фоне его более высокой концентрации у БПЖП ($p=0,00013$) (Таблица 21).

При плацентарной дисфункции также выявлялось нарастание уровня прогестерона на протяжении беременности как у БПЖП (в 2,5 раза), так и у БПМП (в 2 раза), причем у БПЖП во II и III триместрах гестации регистрировались более высокие показатели (Таблица 21).

Продукция эстриола, как в течение физиологической, так и осложненной беременности, увеличивалась в обоих случаях половой дифференцировки плода приблизительно в 1,6 раза. Обращало на себя внимание, что у БПЖП на

протяжении всей беременности, невзирая на особенности ее течения, регистрировались более высокие показатели эстриола, в 1,2 раза превышающие аналогичные значения у БПМП.

Содержание плацентарного лактогена в течение физиологической гестации также нарастало с увеличением ее срока, независимо от пола вынашиваемого плода. Следует отметить, что к концу беременности у БПЖП его уровень повышался в 2,3 раза, а у БПМП – в 2,5 раз. Анализ изучаемого параметра при плацентарной дисфункции показал достоверное увеличение плацентарного лактогена у БПЖП к моменту родов, превышающее таковое у БПМП в 2,5 раза. У беременных, вынашивающих мальчиков, наоборот, уровень плацентарного лактогена снижался в 1,3 раза по сравнению с БПЖП, достигая 1,4 мкг/л.

Изучение процессов адаптивности материнского организма невозможно без исследования особенностей гормонального статуса, в частности, АКТГ и гормонов надпочечников, т. н. группы «стресс-гормонов». При сравнительном анализе в сыворотке крови уровня АКТГ у беременных, вынашивающих плодов разного пола, выявлено, что, по мере прогрессирования физиологической беременности, как у БПЖП, так и у БПМП его концентрация нарастала, при этом во II триместре у БПМП абсолютный уровень данного гормона был значимо (в 1,3 раза ($p=0,00429$)) выше.

Уровень АКТГ у пациенток с плацентарной дисфункцией на протяжении гестации прогрессивно увеличивался как у БПЖП, так и у БПМП (на 25,1% и 11,0% соответственно). Обращал на себя внимание тот факт, что у БПМП во II и III триместрах показатели АКТГ оказались максимальными, превосходя значения группы в 1,2 раза и в 1,1 раза соответственно.

Таблица 21 – Показатели гормонального статуса в зависимости от пола плода при физиологическом течении беременности и плацентарной дисфункции

Физиологическая беременность		
Показатели	БПЖП	БПМП

гормонального статуса	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
АКТГ, пг/мл	30,4±2,4	38,3±2,1	36,6±2,8*	40,8±2,3
Cort, нмоль/л	423,4±16,9	601,8±18,4♦	426,5±21,4	674,2±22,4♦
Prog, нмоль/л	90,4±3,8*	340,8±12,1♦	82,4±3,8	320,8±15,1♦
E3, нмоль/л	14,7±2,1	24,6±3,2♦*	13,6±1,8	21,3±2,5
PL, мкг/л	2,4±0,2	5,6±0,8♦	2,1±0,1	5,2±0,7♦
Плацентарная дисфункция				
Показатели гормонального статуса	БПЖП		БПМП	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
АКТГ, пг/мл	32,8±2,6	41,3±2,7	38,5±1,9*	42,6±1,8
Cort, нмоль/л	481,2±23,1	721,3±25,6♦	634,2±28,4*	786,2±29,1♦
Prog, нмоль/л	82,6±3,7	202,4±11,8*♦	75,8±4,6	148,3±12,4♦
E3, нмоль/л	12,5±1,9	20,5±2,7*♦	11,2±1,9	17,7±2,1♦
PL, мкг/л	1,9±0,3	4,8±0,6♦	1,8±0,2	1,4±0,7

Примечания:

1. БПЖП – беременные плодами женского пола, БПМП – беременные плодами мужского пола;
2. АКТГ – адренкортикотропный гормон, Cort – кортизол; Prog – прогестерон; E3 – эстриол; PL – плацентарный лактоген;
3. * - статистическая значимость отличий показателей между БПЖП и БПМП в рамках одного триместра ($p < 0,05$); ♦ - статистическая значимость отличий показателей между БПЖП и БПМП в рамках одного пола в динамике беременности ($p < 0,05$)

Из литературных источников известно, что плацента, печень плода и его надпочечники совместно с надпочечниками женщины (пучковой зоной коры) на протяжении беременности участвуют в синтезе кортизола, повышенный уровень которого необходим для обеспечения процессов метаболизма в организме беременной.

В ходе исследования было установлено, что, независимо от особенностей течения гестации, по мере увеличения ее срока, показатели уровня кортизола нарастали как у БПЖП, так и у БПМП. Концентрация этого гормона с увеличением срока беременности у БПЖП повышалась в 1,4 раза, а у БПМП – в 1,6 раз, при этом максимальные уровни были зафиксированы у БПМП. В альтернативной группе во II триместре имело место превышение значений в 1,1

раза, а в III триместре – в 1,2 раза. Для пациенток с плацентарной дисфункцией на протяжении всей беременности были характерны более высокие показатели кортизола, чем в случае физиологической гестации. По мере приближения срока родов, секреция кортизола увеличивалась у БПЖП в 1,5 раза, в то время как у БПМП – в 1,2 раза, хотя у этой группы пациенток уровни гормона были максимальными.

С целью выявления специфических различий внутри- и межсистемных взаимоотношений с учетом градации «пол плода» был проведен корреляционный анализ между различными параметрами. Корреляционные плеяды включали ангиогенные факторы, систему цитокинов, индекс функциональных изменений, а также параметры вегетативного и гормонального статуса, при этом, с учетом уровня статистической значимости $p < 0,05$, принимались во внимание как связи средней силы ($r > 0,6$, но $< 0,8$), так и сильные связи ($r > 0,8$).

При анализе полученных результатов было установлено, что для БПЖП были характерны сильные отрицательные связи между показателями эстриола и СЭФР-А ($r = -0,735$), ФРП ($r = -0,712$) ($p = 0,04982$). Отрицательные связи средней силы у БПЖП имели место между уровнями эстриола и ИЛ-10 ($r = -0,721$) и ИЛ-1 β ($r = -0,634$). Наряду с этим отмечалась сильная положительная связь между кортизолом и индексом функциональных изменений ($r = 0,816$ и $r = 0,907$ соответственно), характеризующим неудовлетворительную адаптацию и срыв адаптации. Положительные связи средней силы имели место между прогестероном и ИЛ-12 ($r = 0,845$), ИЛ-1 β ($r = 0,729$), ИЛ-6 ($r = 0,727$).

У БПМП выявлялись отрицательные связи средней силы между показателем плацентарного лактогена и ФРП ($r = -0,726$), СЭФР-А ($r = -0,673$). Помимо этого, у беременных, вынашивающих плодов мужского пола, были отмечены сильные положительные связи между ФРП и прогестероном ($r = 0,714$) и положительные связи средней силы между уровнем кортизола и показателями неудовлетворительной адаптации по индексу функциональных изменений ($r = 0,635$).

3.3.2 Особенности некоторых ангиогенных факторов во II-III триместрах физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода

Опираясь на вышеизложенные факты, становится очевидным, что физиологическая гестация и оптимальный рост плода невозможны без оптимизированной деятельности сосудов плацентарного русла. При этом различные внутриклеточные субстанции, наряду с ангиогенными факторами роста (АФР), принимают активное участие в регуляции формирования и функционирования сосудистого бассейна плацентарной зоны. АФР являются семействами белков и пептидов, участвующими в различных видах регулирования клеточных реакций (интракринной, аутокринной и паракринной) за счет взаимодействия с определенными рецепторами на поверхности клетки [303, 300].

В основе формирования наиболее значимых осложнений беременности лежит универсальный патогенетический механизм нарушения экспрессии АФР: фактора роста плаценты (ФРП), сосудисто-эндотелиального фактора роста-А (СЭФР-А), эндотелина-1 (ЭТ-1), эпидермального фактора роста (ЭФР) а также фактора некроза опухоли α (ФНО- α), значимого регуляторного цитокина [336]. Таким образом, ангиогенез представляет собой совокупный процесс, сопряженный, в случае плацентарной дисфункции и других акушерских осложнений, с различными осложнениями.

При анализе полученных результатов было выявлено, что у женщин с физиологической беременностью, по мере ее прогрессирования, концентрация СЭФР-А в зависимости от фактора «пол плода» повышалась как у БПМП, так и у БПЖП. При этом у БПЖП как во II, так и в III триместре гестации отмечался достоверно более высокий абсолютный уровень данного фактора ($p=0,04281$ и

$p=0,03592$) (Таблица 22). В то же время обращало на себя внимание, что в III триместре у БПМП имел место более весомый (в 1,7 раза) прирост СЭФР-А по сравнению со II триместром.

Эндотелиальная дисфункция представляет собой один из факторов риска патологического течения беременности, так как нарушение целостности эндотелия с последующим повреждением его функции являются базисом в формировании аномальных эндотелий-зависимых механизмов регуляции проницаемости и тонуса сосудов, обуславливающих большинство акушерских осложнений. В данной работе в динамике физиологической гестации констатировалось повышение содержания ЭТ-1 у БПЖП ($p=0,00272$), в то время как у БПМП достоверного изменения его уровня не отмечалось.

Сравнительный анализ содержания ЭФР при физиологическом течении беременности во II и в III триместре позволил выявить его достоверно более высокие концентрации у БПЖП ($p=0,02313$ и $p=0,03735$). По мере прогрессирования беременности отмечалось снижение содержания ЭФР как у БПМП, так и у БПЖП, причем у БПМП различия были достоверны ($p=0,04894$), а у БПЖП имела место тенденция ($p=0,05737$).

Начиная с периода имплантации, а также на этапе формирования плаценты, высокая степень дифференциации и пролиферации клеток имеет большое значение. Известно, что плацента развивается благодаря каскаду последовательных реакций, регулируемых отдельными медиаторами, при этом контролирующая функция в этом процессе принадлежит ангиогенным факторам.

ФРП выступает в роли одного из наиболее важных медиаторов, участвующих в процессах формирования и интенсификации кровообращения в плацентарной ткани, необходимых для оптимального функционирования всего ФПК.

В ходе исследования установлено, что по мере прогрессирования физиологической беременности как у БПМП, так и у БПЖП отмечалось статистически значимое увеличение уровня ФРП, при этом численные значения

показателя были выше у БПЖП как во II, так и в III триместрах ($p=0,02946$ и $p=0,017682$).

Таблица 22 – Показатели сосудисто-эндотелиальных факторов при физиологической беременности и при плацентарной дисфункции в зависимости от половой принадлежности плода

Факторы роста пг/мл	Физиологическая беременность			
	Триместр II		Триместр III	
	БПЖП	БПМП	БПЖП	БПМП
Сосудисто-эндотелиальный ФР А	56,6 (47,4-65,6)	38,8 (20,6-56,4)*	76,9 (70,7-82,9)	66,6 (50,4-84)*/♦
Эпидермальный ФР	346,8 (323,5-370,2)	303,2 (262,6-309,4) *	245,2 (196,5-293,7)	221,1 (167,8-284,7) */♦
Фактор роста плаценты	92,5 (74-110,85)	67,9 (44,6-124,1) *	731,5 (659,9-802,8)♦	436,7 (278,3-614,6)*/♦
Эндотелин 1	0,41 (0,36-0,42)	0,51 (0,3-0,6)	0,61 (0,5-0,8) ♦	0,52 (0,48-0,65)
Плацентарная дисфункция				
Сосудисто-эндотелиальный ФР А	206,3 (63,4-271,2)	41,8 (19,6-212,2) *	303,7 (179,6-466,6) ♦	139,1 (87,6- 191,8) */♦
Эпидермальный ФР	237,8 (182,8-261,7)	322,4 (319,7-351,3)	142,2 (141,8-226,5)	235,1 (206,8-253,5) *
Фактор роста плаценты	47,4 (29,1-120,4)	38,8 (25,5-71,7) *	543,9 (450,6-960,9) ♦	528,1 (350-625,6) ♦
Эндотелин 1	0,51 (0,46-0,59)	0,21 (0,2-0,6)*	0,51 (0,45-0,57)	0,71 (0,4-0,9) */♦

Примечание – * - статистическая значимость отличий показателей между матерями девочек и мальчиков в рамках одного триместра ($p<0,05$); ♦ - статистическая значимость отличий показателей в рамках одного пола в динамике беременности ($p<0,05$).

На следующем этапе работы осуществлялось изучение концентрации исследуемых пептидов при осложненном течении беременности. В результате было выявлено, что уровень СЭФР-А повышался к концу беременности как у

БПЖП, так и БПМП ($p=0,02719$ и $p=0,034236$). Следует отметить, что, по сравнению с неосложненным течением беременности, у БПЖП концентрация СЭФР-А во II и III триместрах превышала таковую у БПМП в 2,2 и 4,9 раз соответственно.

У пациенток с плацентарной дисфункцией, вынашивающих и мальчиков, и девочек, имело место нарастание продукции ФРП с увеличением срока беременности (в 13,6 и 11,5 раза соответственно). У БПЖП, по сравнению с БПМП, только во II триместре регистрировалась достоверно более высокие показатели уровня ФРП (на 18,1%).

На протяжении осложненной беременности, по сравнению с ее физиологическим течением, имело место статистически значимое повышение уровня ЭТ-1 у БПМП ($p=0,01235$), в то время как у БПЖП его выработка его не претерпевала достоверных изменений. В то же время обращало на себя внимание, что во II триместре содержание ЭТ-1 было выше у БПЖП ($p=0,01235$), а к концу беременности – у БПМП ($p=0,02124$).

3.3.3 Влияние пола плода на характер экспрессии цитокинов в материнском организме при физиологической и осложненной беременности

В настоящее время предметом изучения многих исследователей является выявление влияния цитокинового каскада на особенности течения и исход гестации [376, 374, 303, 300, 302]. На сегодняшний день известно, что с увеличением срока беременности имеет место изменение количественной и качественной структуры цитокинов. Различная акушерская патология, в том числе и плацентарная дисфункция, сопровождается дифференцированным цитокиновым сопровождением.

ФНО- α , оказывающий прямое влияние на развитие соединительнотканной составляющей хориона, также участвует в индукции и сохранении активности коллагеназы. Физиологического течения беременности сопровождалось достоверным повышением ФНО- α у БПМП ($p=0,042876$), в случае противоположного пола отмечалась тенденция к уменьшению его концентрации ($p=0,05337$) (Таблица 23).

Сравнительный анализ уровня ИЛ-1 β в случае физиологической гестации позволил обнаружить, что у БПЖП с 13 по 28 неделю беременности он статистически достоверно ($p=0,02764$) был выше, чем в III триместре ($p=0,04969$). У БПМП отмечалась обратная закономерность.

Ощеизвестно, что интерлейкин-1 β и ФНО- α выступают в роли соответствующих индукторов ИЛ-6, относящегося к группе провоспалительных цитокинов. Учитывая вышеизложенное, констатация повышения его содержания во II триместре у БПЖП ($p=0,07392$) была закономерной. К концу беременности уровень ИЛ-6 снижался как в случае ЖПП, так и МПП, причем у БПЖП более значительно.

У БПЖП концентрация ИЛ-10 во II триместре физиологической беременности, по аналогии с гестационными изменениями ИЛ-1 β , повышалась ($p=0,04263$), а затем снижалась в III триместре ($p=0,048512$). В случае мужского пола плода отмечалась обратная тенденция.

Важным противовоспалительным цитокином, инициирующим оптимальное антиинфекционное противодействие и участвующим в усиленной клеточно-опосредованной иммунной реакции, является ИЛ-12. Уровень ИЛ-12 во II триместре беременности в случае ПЖП был в 3,8 раз выше ($p=0,03764$), затем отмечалось достоверное снижение его в III триместре ($p=0,05179$). У БПМП регистрировались противоположные изменения.

При анализе цитокинового баланса у беременных с плацентарной дисфункцией обращала на себя внимание тенденция к нарастанию ФНО- α по мере увеличения срока гестации, в отличие от физиологически протекающей беременности, у БПЖП ($p=0,05732$) и БПМП ($p=0,04867$).

Уровень ИЛ-1 β в случае осложненной беременности претерпевал изменения, аналогичные таковым при физиологическом течении: у БПЖП во II триместре он был выше в 5,3 раза ($p=0,04653$) с последующим снижением в III триместре ($p=0,03749$) и обратной зависимостью у БПМП.

Концентрация провоспалительного ИЛ-6 с увеличением срока осложненной гестации статистически достоверно уменьшалась у БПЖП ($p=0,03572$) и БПМП ($p=0,04217$). В то же время, как и в случае физиологической беременности, его пороговое значение было максимальным во II триместре у БПЖП ($p=0,07392$) по сравнению с БПМП.

В случае плацентарной дисфункции максимальная концентрация ИЛ-10, по аналогии с физиологической беременностью, регистрировалась во II триместре у БПЖП ($p=0,02164$) с последующим незначимым снижением ее к III триместру гестации. На этом фоне обращала на себя внимание обратная зависимость у БПМП, причем более выраженная.

Таблица 23 – Показатели цитокинового баланса при физиологическом течении беременности и плацентарной дисфункции в зависимости от половой принадлежности плода

Показатели пг/мл	Физиологическое течение беременности			
	Триместр II		Триместр III	
	БПЖП	БПМП	БПЖП	БПМП
Фактор некроза опухоли α	6,8 (6,3-6,54)	6,6 (4,8-12)	5,6 (3,9-7,2)	7,5 (5,6-9,3) \blacklozenge
Интерлейкин 1 β	149,3 (122-176,3)	93,78 (77,7-139,4)*	62,89 (58,4-67,2) \blacklozenge	128,8 (102,5-182) \blacklozenge
Интерлейкин 6	8,7 (1,8-15,4)	4,8 (3,8-10,9)*	3,6 (3,1-3,8) \blacklozenge	4,2 (3,4-5,3)
Интерлейкин 10	2,5 (1,3-3,2)	0,5 (0,1-1,1)*	1,3 (0,8-1,5) \blacklozenge	1,2 (0,3-2,5) \blacklozenge
Интерлейкин 12	7,7 (1-14,2)	2,1 (1,3-3,2) *	3,5 (2,1-4,8) \blacklozenge	4,6 (1,4-4,7) \blacklozenge
Плацентарная дисфункция				

Фактор некроза опухоли α	7,9 (6,7-9,9)	8,5 (6,8-8,5)	9,1 (6,8-11)	8,9 (6,1-9,3)
Интерлейкин 1 β	532,1 (232-906)	100,1 (98,4-367,6)*	113,5 (102,3-141,7) \blacklozenge	176,1 (80,8-509) *
Интерлейкин 6	22,1 (2,7-41)	10,1 (6-54)*	3,3 (2,9-3,3) \blacklozenge	5,9 (5,5-34,9)*/ \blacklozenge
Интерлейкин 10	2,5 (0-2,9)	0,6 (0,4-0,7)*	2,4 (1,8-4,2)	2,2 (1,3-2,4) \blacklozenge
Интерлейкин 12	1,2 (1-1,3)	10,9 (7,7-11,2)*	2,5 (2-3,2) \blacklozenge	4,8 (4,8-12,4) */ \blacklozenge

Примечание – * - достоверность отличий показателей между МПП и ЖПП в рамках одного триместра($p < 0,05$); \blacklozenge - достоверность отличий в рамках одного пола в динамике беременности($p < 0,05$)

В отличие от физиологического течения беременности, уровень ИЛ-12 на фоне плацентарной дисфункции у БПМП статистически достоверно был выше как во II ($p=0,03543$), так и в III ($p=0,03185$) триместрах гестации. По мере прогрессирования беременности отмечалось его снижение в 2,2 раза, у БПЖП наблюдалась обратная тенденция.

Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что для каждого триместра как физиологической, так и осложненной беременности характерны различные соотношения концентрации исследуемых полипептидов. У БПЖП на протяжении всей беременности отмечается более интенсивная продукция цитокинов и сосудисто-эндотелиальных факторов, что демонстрирует нюансы в генерировании иммунных процессов у беременных в зависимости от пола вынашиваемого плода. Значимую роль в обнаруженной динамике анализируемых биологически активных полипептидов у БПЖП и БПМП играют особенности эндокринного статуса у плодов разного пола, поскольку системой «мать-плацента-плод» осуществляется гормональный контроль экспрессии различных цитокинов и факторов роста.

3.3.4 Особенности системы гемостаза в зависимости от пола плода

Согласно данным литературы, как на ранних, так и на поздних сроках гестации именно системе гемостаза уготована главенствующая роль в оптимизации ключевых этапов развития беременности, начиная от nidации и имплантации оплодотворенной яйцеклетки до профилактики потенциальных акушерских кровотечений [340, 339].

Фибринолитическая, противосвертывающая и свертывающая системы с присущими им факторами и механизмами в совокупности формируют систему гемостаза. Свертывающей системе, за счет плазменных факторов свертывания, принадлежит ведущая роль в формировании сложного гемокоагуляционного каскада

Система гемостаза включает факторы и механизмы трёх категорий: свёртывающую, противосвёртывающую и фибринолитическую. Свёртывающая система, за счет плазменных факторов свёртывания (прокоагулянтов), формирует сложный гемокоагуляционный каскад, обеспечивая тем самым коагуляцию фибриногена и тромбообразование. Противосвёртывающая система физиологических антикоагулянтов обуславливает торможение или блокаду свёртывания крови. Фибринолитическая система осуществляет лизис фибринового тромба [79, 76].

Как уже отмечалось, в процессе гестации отмечаются выраженные изменения в свертывающей системе и фибринолизе, заключающиеся в отложении фибрина на поверхности стенок сосудов маточно-планцентарного комплекса, способствующие подавлению фибринолитических процессов. Данные изменения, наряду с повышением объема циркулирующей крови, выступают в роли протекторного механизма, направленного на предотвращение кровотечения в родах, последовом и раннем послеродовом периодах.

Известно, что основной задачей системы гемостаза во время гестации является неуклонное снижение активности коагуляционного звена и поддержание оптимального равновесия между антисвертывающей и свертывающей составляющими. При тесном взаимодействии фибринолитического, сосудисто-тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев осуществляется обеспечение гемостаза, участие ингибиторов свертывания и фибринолиза в этом процессе в данном случае выступает в качестве неперемennого условия.

На данном этапе исследования изучались следующие показатели: протромбиновый индекс, АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, РФМК-тест, Д-димер, фибриноген, МНО, уровень тромбоцитов, время свертывания. Численные значения этих параметров на протяжении физиологической беременности в зависимости от пола плода приведены в таблице 24.

Анализ уровней фибриногена (Рисунок 10) не выявил достоверных различий ($p=0,29082$) у беременных с учетом пола вынашиваемого плода на протяжении физиологической гестации. Тем не менее, на всех этапах беременности как у БПЖП, так и у БПМП к моменту родов выявлялось достоверное повышение показателей фибриногена (на 19,2% и 16% от исходного уровня, $p=0,02853$ и $p=0,02978$ соответственно).

Как известно, протромбиновый индекс и протромбиновое время необходимы для контроля состояний, сопровождающихся повышенным риском тромбообразования.

Как известно, протромбиновый индекс и протромбиновое время необходимы для контроля состояний, сопровождающихся повышенным риском тромбообразования.

Уровень протромбинового времени убедительно был выше у БПМП на протяжении всей гестации: в I триместре – на 12,2% ($p=0,0394$), во II – на 3,9%, ($p=0,0349$); в III – на 8,8%, ($p=0,0384$). Индекс РФМК в процессе беременности у БПМП статистически значимо увеличивался на 19,7% ($p=0,0478$), а женского – на

21,4% (p=0,0361). В то же время на всех этапах регистрировалась тенденция более высокого уровня РФМК у БПМП.

Показатели МНО, свидетельствующего о соотношении реально существующего показателя свертывания с нормативно установленным снижались по мере прогрессирования беременности как БПМП, так и БПЖП, однако более высокий его уровень регистрировался у БПМП (p=0,0318). С увеличением срока беременности также отмечалось статистически значимое повышение Д-димера: у БПМП - в 2 раза (p=0,0295), а у БПЖП – в 1,6 раза (p=0,0336). Учитывая тот факт, что морфологически Д-димер представляет собой «осколки», формирующиеся в ходе распада микротромбов [269], было высказано предположение о преобладании их в крови у БПМП, преимущественно в III триместре.

Таблица 24 – Показатели свертывающей системы крови беременных в динамике неосложненной гестации в зависимости от половой принадлежности плода

Триместр	I Триместр		II Триместр		III Триместр	
	БПМП	БПЖП	БПМП	БПЖП	БПМП	БПЖП
Показатели	234,4	227,2	412*▲	278,2*▲	469,6*■◆	355,5*■◆
		,13 ±	8,42 ±28,5	±22,2		41,2 ±33,2
АЧТВ сек	33,	34 0	33,6	32,8▲	32,6◆	32,7■
		4 ±0,3	±0,3	±0,3	±0,4	
ПВ сек ,4	16,2*		16,8* 15,6*	15,2 *	15,9*	1476*
	±	±0,3	±0,2	±0,2	±0,2	±0,
ТВ сек	15,9	15,9 3	16,2	16,4	16,4	16,6■
	±0,	±0	±0, 22	±0,2		,2 ±
ФГ г/	3,3	3,4	3,58▲	3,66▲	3,8■◆	3,9■◆
	±0,07	±0,07	±0,08	±0	08	0,07 ±0,

P7	МК- ест мг%	4	6 5,1▲*	4,8▲*	5,34■◆	5,54■◆
	4,5					
МНО МЕ0,1		±0,1	±0,	9 ±0,09	±0,	
	0,97*	0,	4* 0,92▲	0,91▲	0,9■◆	0,89■
ПТИ01		±0,01	±	,0 ±0	01 ±	,0 ±0
	%		6* 110,7▲	110,7▲	111,8*■	114,3*■
НВС ми	10	*	3 ±0,3	±0,2	±0	1 ±
	±	,3 ±0	3,3	3,3	3,4	3
КВС мин	3,8	3	7 3	3,9▲	4,0■	3,9
	±0,	7 ±0,02	±0,07	±0	06 ±0,	4 ±0
Т04 10 ⁹ /л		,4	1 231	3 23	,3 235,23*	220,57*■
	±5,2	±	7 ±4,1		4,0 ±4,0	±4,

Примечания:

*- достоверное отличие средних ($p < 0,05$) в альтернативных по половому признаку группах в рамках одного триместра гестации, ▲- достоверное отличие средних ($p < 0,05$) в одноименных по половому признаку группах во II триместре относительно I триместра, ■- достоверное отличие средних ($p < 0,05$) в одноименных по половому признаку группах в III триместре относительно I триместра, ◆- достоверное отличие средних ($p < 0,05$) в одноименных по половому признаку группах в III триместре относительно II триместра.

Д-д – Д-димер, ПВ – протромбиновое время, ТВ – тромбиновое время, ФГ – фибриноген, НВС – начало времени свертывания, Т - тромбоциты

Внутрисистемные интегративные процессы в коагуляционном звене гемостаза, выявление функциональной важности вероятностных связей исследуемых функций наряду с определением степени напряжения механизмов регуляции на протяжении физиологически протекающей беременности с учетом

полового диморфизма плода проведено с помощью корреляционного анализа параметров свертывающей системы крови.

При анализе исследуемых показателей принимались во внимание только сильные связи ($r > 0,8$) и корреляции средней силы ($r > 0,6$, но $< 0,8$) и а также характер корреляции - положительная или отрицательная.

В ходе исследования отмечено, что наибольшее количество статистически значимых корреляций между параметрами свертывающей системы в первом триместре было у БПЖП, в то время как их наименьшее число зарегистрировано у БПМП. У БПМП и БПЖП в I триместре выявлялась сильная отрицательная связь ($r = -0,83$ $p < 0,05$), в то время как между параметрами ПТИ и ПР - отрицательная связь средней силы ($r = -0,68$ $p < 0,05$). У БПЖП отмечены средние по значимости положительные связи между ПТИ и фибриногеном ($r = 0,66$ $p < 0,05$), тромбиновым временем и фибриногеном ($r = 0,68$ $p < 0,05$), РФМК и фибриногеном ($r = 0,64$ $p < 0,05$).

Максимальное количество статистически значимых корреляций средней силы ($r > 0,6$) и сильных связей ($r > 0,8$) между отдельными параметрами плазменного звена свертывающей системы в I триместре было зафиксировано у БПЖП, в то время как наименьшее – у БПМП (Рисунок 10), что свидетельствовало в пользу более выраженного функционального напряжения в свертывающей системе на ранних сроках беременности у БПЖП.

Во II триместре гестации, в зависимости от полового диморфизма плода обнаружено, что у БПМП количество корреляций увеличивается. При этом были обнаружены средние отрицательные связи между фибриногеном и протромбиновым временем ($r = -0,64$, $p < 0,05$), средняя положительная связь между фибриногеном и ПТИ ($r = 0,61$ $p < 0,05$). В отличие от первого триместра между МНО и ПТИ обнаружена средняя отрицательная связь ($r = -0,61$ $p < 0,05$).

У беременных женщин с плодами женского пола обнаружено усиление связи между протромбиновым временем и ПТИ ($r = -0,87$ $p < 0,05$), появление новой средней положительной связи между протромбиновым временем и

фибриногеном ($r = 0,63$ $p < 0,05$) и отсутствие связей между тромбиновым временем и фибриногеном, фибриногеном и РФМК.

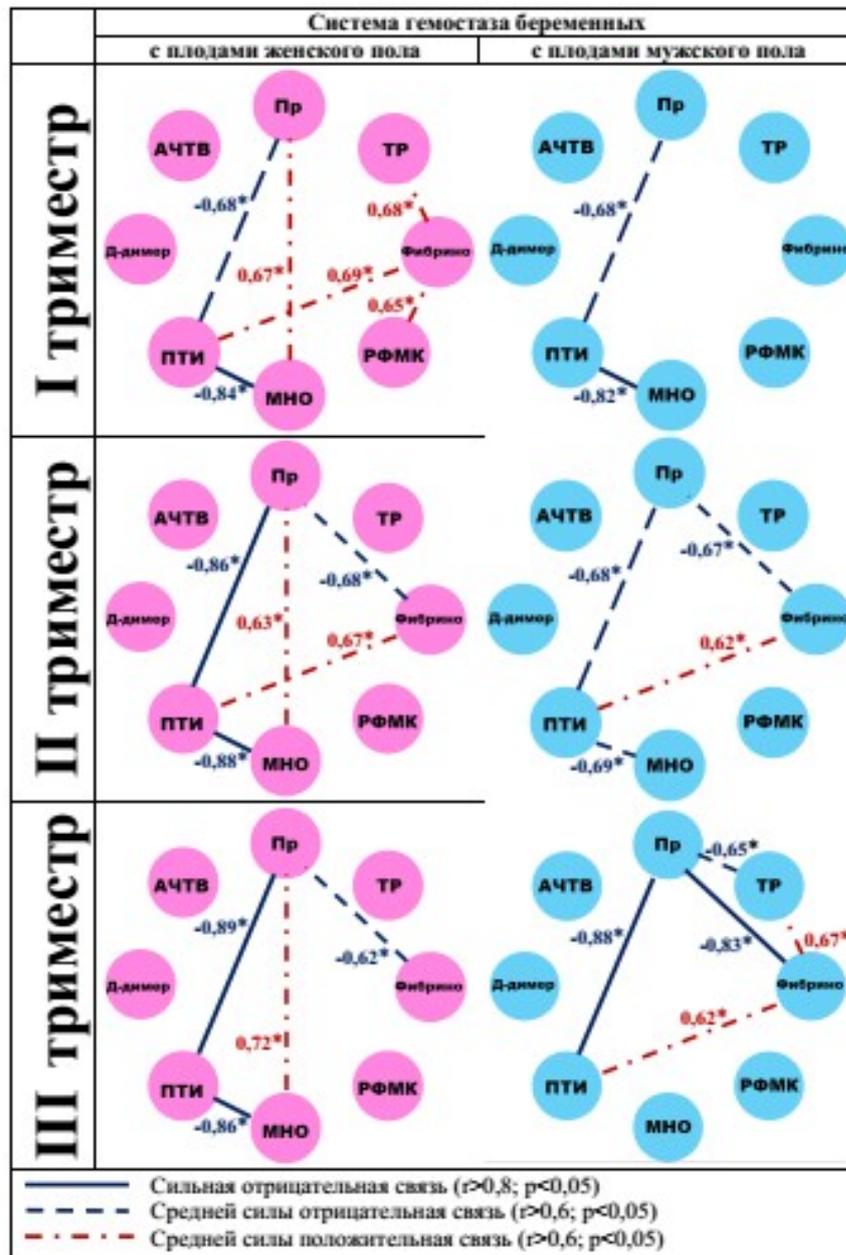


Рисунок 11 – Корреляционные плеяды взаимосвязей некоторых элементов плазменного звена гемостаза в I, II и III триместре у беременных с плодами мужского и женского пола

Таким образом, во II триместре гестации было выявлено увеличение числа корреляций у БПМП, что свидетельствовало об изменении функциональной активности системы гемостаза при данном варианте полового диморфизма.

Анализ корреляционных связей в III триместре беременности показал, что у беременных с плодами мужского пола были выявлены новые связи между фибриногеном и тромбиновым временем – средняя положительная связь ($r= 0,63$ $p<0,05$) и средняя отрицательная связь между протромбиновым временем и тромбиновым временем ($r= 0,66$ $p<0,05$), сильная отрицательная связь между фибриногеном и протромбиновым временем ($r= -0,81$ $p<0,05$), что также свидетельствовало о прогрессировании изменений в системе гемостаза. У БПМП между показателями ПТИ и МНО отмечалось ослабление и к моменту родов исчезновение связи, тогда как между показателями протромбинового времени и ПТИ – ее усиление.

У БПЖП новых связей обнаружено не было. В динамике беременности отмечалось усиление отрицательной связи между протромбиновым временем и ПТИ ($r= -0,88$ $p<0,05$).

Отрицательная сильная связь между МНО и ПТИ ($r= -0,85$ $p<0,05$) сохранялась на протяжении всей беременности.

Таким образом, в III триместре беременности у БПМП продолжало нарастать функциональное напряжение в плазменном звене системы гемостаза, тогда как у БПЖП эти процессы оставались на прежнем уровне (Рисунок 11).

В результате проведенного фрагмента исследования были получены данные о различных вариантах взаимодействия между антикоагулянтной и коагулянтной системами гемостаза в динамике физиологической гестации. Уже с ранних этапов беременности отмечается нарастание антикоагуляционных факторов свертывания, уменьшение активности естественных ингибиторов свертывания крови (без снижения их концентрации), умеренное повышение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов на фоне угнетения процессов фибринолиза.

Приведенные данные (Д-димер, протромбиновое время, ПТИ, РФМК-тест, число тромбоцитов) свидетельствуют о более выраженной активации свертывающей системы у БПМП на протяжении всей физиологической гестации. Полученные результаты свидетельствовали о физиологическом векторе

перестроек системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Особо следует подчеркнуть, что в настоящей работе выявлены изменения, не сочетающиеся с патологическими изменениями в свертывающей системе (внутрисосудистым свертыванием крови и гипертромбинемией), особенностями течения родов, состоянием новорожденных и реализовывались в «диапазоне нормы».

Установлено также, что по мере прогрессирования физиологической беременности, у БПМП отмечается повышение функционального напряжения плазменного звена системы гемостаза, которое заключалось в увеличении числа корреляционных связей во II (протромбиновым временем и фибриногеном $r = -0,64$, протромбиновым временем и ПТИ $r = -0,67$, ПТИ и МНО $r = -0,66$) и III (протромбиновым временем и фибриногеном $r = -0,81$, протромбиновым временем и тромбиновым временем $r = -0,64$, тромбиновым временем и фибриногеном $r = 0,63$, протромбиновым временем и ПТИ $r = -0,86$, фибриногеном и ПТИ $r = 0,61$) триместрах по сравнению с ранними сроками (протромбиновым временем и ПТИ $r = -0,67$, ПТИ и МНО $r = -0,81$) гестации. У матерей девочек обнаружена обратная зависимость.

3.4 Адаптационный статус беременных в зависимости от половой принадлежности плода

Из-за нарастающей нагрузки на различные подсистемы материнского организма во время гестации формируется физиологическая трансформация адаптивных механизмов [3]. В случае осложненного течения беременности вероятны три варианта адаптационных перестроек. Первый вариант характеризуется повышением функционального напряжения, нормативные пределы; второй заключается в присоединении механизмов компенсации измененных функций; третий вариант характеризуется срывом компенсаторных

механизмов. В ранние сроки беременности и на финальных ее этапах регистрируется наиболее выраженное напряжение адаптационных механизмов, из-за чего отмечается наибольшая нестабильность гомеостаза.

3.4.1 Адаптационные особенности сердечно-сосудистой системы беременных в зависимости от пола вынашиваемого плода и характера течения беременности

Анализ полученных в ходе исследования результатов исследования индекса функциональных изменений по Р.М. Баевскому и А.П. Берсеновой (1997) [45] (индекс ИФИ) свидетельствовал о преобладании наибольшего числа БПЖП с удовлетворительной адаптацией (51,49%) при физиологической беременности. Среди БПМП, напротив, регистрировался чаще неудовлетворительный уровень адаптации (10,16%) и напряжение механизмов адаптации (50,24%) в течение всей беременности. Также у БПМП чаще (3,43%) имел место срыв механизмов адаптации.

У женщин с ПД в середине беременности (II триместр) в случае ПЖП чаще регистрировалась удовлетворительная адаптация (49,24%), тогда как на финальных этапах гестационного процесса доминировало напряжение механизмов адаптации (50,01%) БПЖП. У БПМП в III триместре в большем проценте случаев, чем у БПЖП отмечали срыв адаптации (6,17%) и неудовлетворительную адаптацию (12,11%) (Таблица 25).

Таблица 25 – Характеристики адаптационного потенциала у женщин в зависимости от пола плода и особенностей течения беременности (%)

	Беременные плодами женского	Беременные плодами мужского
--	-----------------------------	-----------------------------

Характер адаптационного потенциала	пола		пола	
	II триместр	III триместр	II триместр	III триместр
1	2	3	4	5
Физиологическая беременность				
УА	51,49*	39,27■	46,79*/▲	36,17▲
1	2	3	4	5
НМА	43,87	52,43	44,87▲	50,24
НА	4,64*	7,02**	8,34*	10,16**
СА	0,00	1,28**/■	0,00▲	3,43**/▲
Плацентарная дисфункция				
УА	49,24*	35,22**/■	37,10*/▲	29,70**/▲
НМА	44,43*	50,01	50,01*/▲	52,02
НА	5,32*	9,61**	10,72*	12,11**
СА	1,01	5,16■	2,17▲	6,17▲

Примечания:

1. Статистическая значимость различий между группами ($p < 0,05$):
2. * - с разным полом во 2 триместре беременности в разных клинических состояниях; ** - с разным полом в 3 триместре беременности в разных клинических состояниях; ■- у плодов женского пола в различных клинических состояниях; ▲ – у плодов мужского пола в различных клинических состояниях.
3. УА - удовлетворительная адаптация; НМА - напряжение механизмов адаптации; НА – неудовлетворительная адаптация; СА - срыв адаптации.

Полученные результаты свидетельствуют о наиболее выраженном снижении адаптационного потенциала у БПМП, независимо от характера течения гестации.

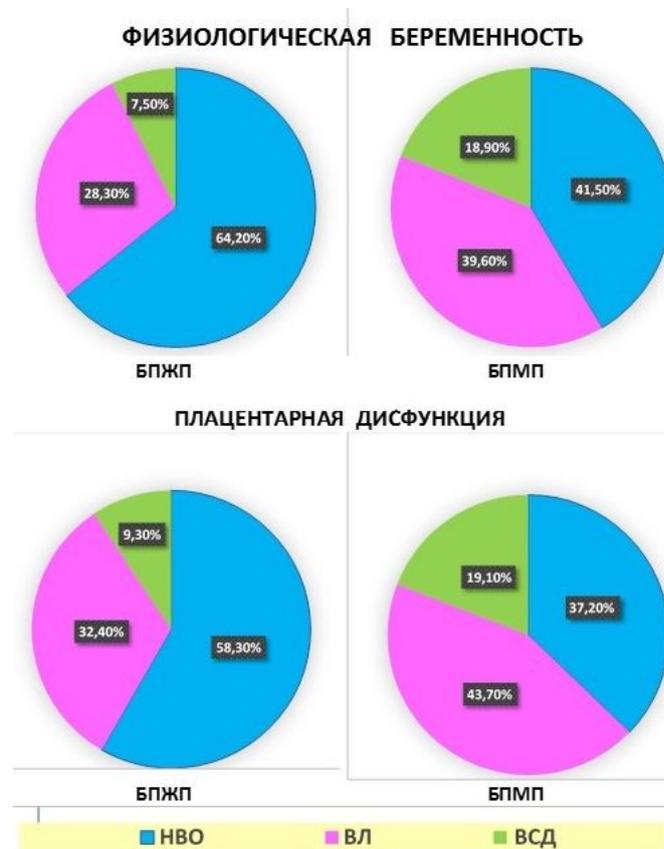
3.4.2 Вегетативная регуляция в женском организме в зависимости от пола плода и характера течения беременности

Неотъемлемой частью исследования процессов интеграции в системе «МПП» является неременная оценка вегетативного функционального ресурса [99] и психоэмоционального статуса, поскольку от их состоятельности в значительной мере зависят особенности течения беременности и родов. Из многочисленных литературных источников известно, что для осуществления такой регуляции организм женщины использует преимущественно нервный и гуморальный механизмы.

Известны два варианта основных нарушений вегетативного обеспечения (ВО): недостаточное и избыточное. Кроме того, в процессе оценки ВО при помощи ортоклиностагической пробы принято различать нормальное вегетативное обеспечение (НВО), вегетативную лабильность (ВЛ) и вегетативную сосудистую дистонию (ВСД).

При физиологической беременности НВО было зарегистрировано у 64,20% пациенток с ЖПП, ВЛ и ВСД – у 28,30%, и 7,50% соответственно. В случае МППНВО отмечалось у 41,50% обследованных, ВЛ – у 39,60% ВСД – у 18,90% (Рисунок 12) При ПД нормальное вегетативное обеспечение в случае ЖПП было выявлено у 58,30% женщин, ВЛ – в 32,40% случаев и ВСД – у 9,30% беременных. В случае МПП НВО зарегистрировано у 37,20% женщин, ВЛ – у 43,70%, ВСД – у 19,10% женщин.

На фоне нарушений вегетативной регуляции часто развиваются изменения со стороны нервной системы: у женщин с МПП они регистрировались в виде цефалгического синдрома (который характеризовался жалобами на головные боли, снижение памяти и внимания, головокружения и метеочувствительность) у 44,74% женщин. В случае ЖПП цефалгический синдром наблюдался в 1,3 раза реже, чем при МПП. Вторым по частоте встречаемости оказался астено-вегетативный синдром, который имел место в 32,24% случаев при МПП и в 11,72% случаев – при ЖПП.



Примечания:

НВО – нормальное вегетативное обеспечение, ВЛ – вегетативная лабильность, ВСД – вегетососудистая дистония.

* – статистически значимые отличия характера вегетативного обеспечения в одноименной по полу группе.

Рисунок 12 – Характер вегетативной регуляции у женщин с физиологической беременностью и плацентарной дисфункцией в зависимости от пола плода

Межсистемные взаимоотношения и оценка адекватности адаптивных процессов вФСМПП были исследованы благодаря использованию показателя кардиореспираторной интеграции Хильдебранта (коэффициент Q) [99], представляющего собой отношение частоты сердечных сокращений к частоте дыхательных движений женщин в минуту. Адаптивные процессы расценивались как нормальные в том случае, когда его значение находилось в диапазоне 2,8-4,9. Повышение (Q) свидетельствовало о рассогласованности отдельных фрагментов висцеральной регуляции и всецело системы, напряжении кардиореспираторной интеграции (ККРИ).

При анализе полученных результатов по отдельным градациям «характер течения беременности» и «пол вынашиваемого плода» отмечены статистически значимые различия ККРИ: у женщин с ПМП при неосложненной беременности - 4,3; при осложненной беременности - 5,1; у женщин с ПЖП при неосложненной беременности - 3,2; при осложненной беременности - 4,4. Увеличение показателя выше нормативного (2,8-4,9 для популяции), указывало наиболее выраженное напряжение ВО кардиореспираторной интеграции у БПМП в случае ПД. У всех женщин преобладал вегетативный симпатический тонус как при НБ, так и при ПД ($p=0,0573$ и $p=0,0629$).

В процессе оценки индекса Кердо было обнаружено усиление влияния симпатического отдела ВНС по мере увеличения срока гестации, невзирая на пол плода. В случае НБ для наибольшего числа женщин, независимо от пола плода, была характерна уравновешенность парасимпатических и симпатических влияний (23,3% и 22,5% соответственно). Превалирование парасимпатического тонуса (8,1%) среди обследуемых в этой группе также было более выражено у БПЖП (по сравнению с 6,9% у БПМП).

При условии превалирования симпатикотонии в обеих (по полу) группах, тем ни менее, в случае ПМП это влияние было выражено у большего числа женщин, особенно при ПД в течение всей беременности (90,2% и 93,1% соответственно) (Таблица 26).

Таблица 26 – Особенности показателей вегетативного индекса Кердо при физиологической беременности и при плацентарной дисфункции в зависимости от пола плода

I триместр				
Показатель вегетативного индекса Кердо	Плацентарная дисфункция (%)		Физиологическая беременность (%)	
	БПЖП	БПМП	БПЖП	БПМП
СТ (>6)	89,2*	90,2*	58,6*	69,8*
НТ (от -7 до +5)	10,8*	8,8*	34,2*	24,2*
ВТ (< -8)	0,0*	1,0*	7,2*	6,0*
Всего	100	100	100	100
II-III триместры				
СТ (>6)	90,4 *	93,1*	68,6*	70,6*
НТ (от -7 до +5)	9,6*	4,8*	23,3*	22,5*
ВТ (< -8)	0,0*	2,1*	8,1*	6,9*
Всего	100	100	100	100

Примечания:

- * – статистическая значимость различий между группами БПЖП ($p < 0,05$). ♦ – статистическая значимость различий между группами БПМП.
- БПЖП – беременные плодами женского пола; БПМП – беременные плодами мужского пола
- СТ – симпатикотония; НТ – нормотония; ВТ – ваготония.

При ПД увеличение индекса Хильдебранта и Кердо было более выражено в случае ПМП. Таким образом, установлено, что в группе женщин, вынашивающих мальчиков, выраженность вегетативных сдвигов была значимо выше в случае ПМП ($p = 0,0449$).

выраженность вегетативных нарушений было установлено, что в группе женщин, вынашивающих мальчиков, выраженность вегетативных сдвигов была значимо выше, чем у БПЖП ($p = 0,0449$).

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

3.4.3. Психоэмоциональные особенности женщин в зависимости от пола плода и характера течения беременности

Гестация является уникальным физиологическим процессом с особым психологическим содержанием, завязанным на весь предыдущий жизненный опыт женщины, психологический склад ее личности в купе с прошлыми и настоящими ее социальными и ментальными отношениями, который значительно отличается от такового до беременности. Для гестации характерны иные, качественно новые преобразования на психологическом уровне, позволяющие адаптироваться к беременности и родам, а также к последующему взаимодействию с новорожденным ребенком.

Для оценки исходного психоэмоционального состояния беременных в настоящей работе был использован тест Спилбергера-Ханина (тест для определения ситуативной и личностной тревожности).

При анализе уровня тревожности была подтверждена обнаруженная ранее тенденция к более высоким показателям реактивной (ситуативной) и личностной тревожности в случае ПМП как при ФБ, так и при ПД (Таблица 26).

Характеризуя реактивную тревожность можно отметить, что ее высокий уровень регистрировался у БМП при ПН и составил 14,2%, тогда как у БЖП данный показатель был статистически значимо ниже – 1,9%. В наибольшем проценте случаев умеренная реактивная тревожность регистрировалась у БЖП (62,4%), а наиболее низкий процент отмечался у БМП при ПД (54,1%).

При оценке личностной тревожности установлено, что наибольший уровень высокой и умеренной тревожности регистрировался у БМП при ПД и составил 10,8% и 69,2% соответственно.

Таблица 27 – Показатели реактивной и личностной тревожности у женщин в зависимости от пола плода и характера течения беременности

Реактивная тревожность

Уровни тревожности	Физиологическая беременность (в %)		Плацентарная дисфункция (в %)	
	БПЖП	БПМП	БПЖП	БПМП
НТ до 30 баллов	35,7*	32,4*	34,5	31,7
УТ 31-44 балла	62,4	58,5**	60,2*	54,1*/**
ВТ 45 баллов и более	1,9*/**	9,1*/**	5,3*/**	14,2*/**
Всего	100	100	100	100
Личностная тревожность				
НТ до 30 баллов	27,3*	22,8*	25,4*	20,0*
УТ 31-44 балла	72,7	71,1	71,4**	69,2**
ВТ 45 баллов и более	0,0*/**	6,1*	3,2*/**	10,8*
Всего	100	100	100	100

Примечания:

1. Статистическая значимость различий между группами ($p < 0,05$): * - с разным полом в рамках одного клинического состояния; ** - с одним полом в разных клинических состояниях.
- 2 БПЖП – беременные плодами женского пола, БПМП – беременные плодами мужского пола.
- 3 НТ - низкая тревожность; УТ - умеренная тревожность; ВТ- высокая тревожность.

Более выраженная ситуативная и личностная тревожность женщин с ПМП обусловлена, прежде всего, более высоким уровнем гормонов стресса (АКТГ, кортизол). Очевидна также роль ятрогенных факторов в поддержании более высокого уровня тревожности в случае ПМП, поскольку плоды мужского пола являются менее резистентными к внутриутробной гипоксии (о чем более подробно будет сказано в следующей главе) и у них чаще формируются проявления дистресса, что обуславливает постоянное переживание чувства беспокойства и страха за жизнь ребенка у матерей мальчиков.

В выполнении данного фрагмента исследования принимал участие кандидат биологических наук О.П. Заводнов.

3.4.4. Особенности кислотно-щелочного состояния капиллярной крови в материнском организме в зависимости от пола плода

Опираясь на метаболические потребности, дыхательная система материнского организма принимает участие в обеспечении газообмена кислорода и углекислого газа между организмом и окружающей средой. Регуляция этой жизненно необходимой функции осуществляется посредством дыхательного центра. Это понятие включает в себя обширную сеть взаимосвязанных между собой и локализованных на разных уровнях нейронов ЦНС. Адаптация дыхательных функций к постоянно изменяющимся факторам внешней среды происходит посредством воздействия на дыхательный центр гуморальных и нервных стимулов, при этом самому дыхательному центру присущи две управленческие функции: двигательная и гомеостатическая. Гомеостатическая функция выражается в поддержании постоянства внутренней среды организма в случае дисбаланса показателей дыхания (pO_2 , pCO_2 и pH) путем обеспечения стабильных параметров дыхательных газов в различных средах (внутриклеточная жидкость мозга и кровь), а также адаптации функции дыхания к изменяющимся условиям среды обитания и газовой среды. Двигательная функция дыхательного центра выступает в роли интегративной с другими функциями, реализуется за счет сократительной активности дыхательных мышц и генерации ритма дыхания. Двуокись углерода фигурирует в качестве основного физиологического стимула дыхательного центра. При этом регуляция дыхания необходима для поддержания нормальной концентрации углекислого газа в артериальной крови и альвеолах [4, 10].

Под диффузной способностью кислорода подразумевают его объем, переносимый в течение минуты из альвеол в кровь при градиенте альвеолярно-

капиллярного давления газа, равному 1 мм рт. ст. При этом диффузная способность легких количественно отображает специфику диффузии газов, осуществляющейся посредством градиента парциального давления. Парциальное давление – часть давления, представленная в совокупности смеси газов конкретным газом. Сниженное давление кислорода в тканях способствует перемещению кислорода к ним. При выдохе углекислый газ выходит в окружающую среду с выдыхаемым воздухом за счет обратного градиента давления. Силу, с которой молекулы углекислого газа и кислорода стремятся проникнуть в кровь через альвеолярную мембрану, называют градиентом парциального давления. Парциальное напряжение газа в крови или тканях выступает в роли силы, с которой в газовую среду стремятся выйти молекулы растворимого газа.

В настоящих исследованиях был проанализированы следующие параметры: 1)кислотно-щелочность крови (рН), 2)парциальное давление кислорода (рO₂), 3)парциальное давление углекислого газа (рCO₂), 4)напряжение кислорода при 50 % насыщении крови (р50), 5)концентрация общего кислорода (сtO₂), 6)актуальный бикарбонат (НСO₃), 7)концентрация общего гемоглобина (сtHb), 8)фракция карбоксигемоглобина (FСOНb), 9)фракция метгемоглобина (FМetHb), 10)фракция оксигемоглобина (FО₂Hb), 11)фракция фетального гемоглобина (FНbF), 12)насыщение кислородом крови (sO₂).

Во II триместре беременности у БПМП отмечалась некоторая тенденция к ацидозу. Так у беременных с плодами мужского пола отмечались самые низкие значения рН (р=0,0271) (Таблица 27). По мере приближения срока родов показатели рН несколько смещались в кислую сторону как у матерей мальчиков, так и матерей девочек. В III триместре физиологической беременности наименьшее регистрируемое значение КЩС крови отмечалось также у БПМП (Таблица 28).

Таблица 28 – Особенности кислотно-щелочного равновесия у беременных во II и III триместрах физиологической беременности в зависимости от пола плода

II триместр беременности		
Основные показатели КЩС	БПЖП	БПМП
pH	7,401±0,006*	7,364±0,004*°
sO ₂ , %	98,2±0,6*	96,2±0,2*
pO ₂ (mmHg)	91,5±0,7*	84,5±0,8*°
pCO ₂ (mmHg)	35,6±0,6*	40,2±0,4*
FO ₂ Hb %	97,9±0,2*	94,3±0,2*°
III триместр беременности		
Основные показатели КЩС	БПЖП	БПМП
pH	7,392±0,004*	7,364±0,003°*
sO ₂ , %	98,0±0,4*	96,4±0,1°*
pO ₂ (mmHg)	91,7±0,6°*	86,3±0,7*°
pCO ₂ (mmHg)	36,7±0,5°	41,3±0,3*°
FO ₂ Hb %	98,2±0,4*	94,4±0,3*

Применяя:

- * - статистически значимые различия одноименных показателей между группами с различным полом плода ($p < 0,01$).
- БПЖП – беременные плодами женского пола; БПМП – беременные плодами мужского пола;
- pH – кислотность-щелочность крови; sO₂ – насыщение кислородом крови; pO₂ – парциальное давление кислорода; pCO₂ – парциальное давление углекислого газа; FO₂Hb – фракция оксигемоглобина.

Показатели sO₂ практически не изменялись по мере прогрессирования гестации. Наименьшее насыщение кислородом капиллярной крови, независимо от пола плода, регистрировалось во II триместре беременности. В III триместре гестации наименьшие значения sO₂ отмечались у БПМП и достоверно отличались от значений sO₂ в сопоставимых подгруппах БПЖП ($p = 0,0456$).

При изучении параметров pO₂ в капиллярной крови у беременных с физиологическим течением гестации было выявлено его планомерное увеличение к концу III триместра, причем максимальные показатели имели место у БПЖП: 91,7±0,6 мм рт. ст. во II триместре и 91,5±0,7 в III триместре гестации.

Наименьшие значения отмечались у БПМП ($86,6 \pm 0,9$ мм рт.ст.) во II триместре, что значимо ($p=0,0189$) отличалось от значений pO_2 в подгруппе респонденток с ПЖП ($87,2 \pm 0,5$ мм рт. ст.).

В III триместре беременности статистически значимые отличия при сравнении уровней парциального давления кислорода между беременными мальчиками и девочками, свидетельствовали о более низких значениях у матерей мальчиков ($p=0,0493$).

Во II триместре гестации парциальное давление углекислого газа статистически значимо не отличалось у женщин с плодами мужского и женского пола ($p=0,0639$). В III триместре наиболее высокие значения pCO_2 были зафиксированы также у БПМП ($p=0,0323$).

Таким образом, выполненный фрагмент исследования позволил выявить тенденцию к ацидозу у БПМП, что, по-видимому, обусловлено активацией процессов анаэробного гликолиза при данной форме полового диморфизма.

3.5 Подсистема «плод». Особенности кардиореспираторной системы у плодов мужского и женского пола в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса

Одним из высоко чувствительных методов изучения состояния плода и механизмов регуляции кардиоритма является метод кардиотокографии в своей внутренней и наружной модификациях [109].

При исследовании кардиореспираторной системы плода нельзя игнорировать важный филогенетический признак – репродуктивные асимметрии, реализующие себя во время беременности в виде асимметричного (по отношению к срединной линии матки) расположения плаценты, интенсивность регионального

кровотока в которой различна справа и слева, что влияет на формирование специфики гемодинамических реакций кардиореспираторной системы плода [70, 46, 47]. В связи с этим, анализ кривых КТГ в обследуемых группах осуществлялся с учетом фактора «плацентарная латерализация».

Анализ кривых кардиотокограмм включал: оценку паттернов кратковременной variability – мгновенных осцилляций [521] паттернов variability средней продолжительности – периодических, спорадических и регулярных акцелераций, типичных и пролонгированных акцелераций; периодических, спорадических и регулярных децелераций, ранних, поздних, пикообразных, variability децелераций; паттернов долговременной variability – базального ритма, амплитуды variability базального ритма. Результаты проведенной оценки вышеперечисленных параметров с определенной долей вероятности позволяют высказывать суждения о состоянии плода.

Кардиотокографические паттерны в зависимости от исхода беременности разделяют на:

- ~ физиологические ритмы сердцебиений плода, сопутствующие его удовлетворительному состоянию в течение беременности и родов);
- ~ патологические ритмы сердцебиений плода, отражающие его неудовлетворительное состояние;
- ~ тревожные ритмы сердцебиений плода, не дающие однозначной оценки его состояния [99].

Данные литературы свидетельствуют о наибольшей прогностической и диагностической эффективности метода КТГ в третьем триместре беременности, в связи с чем, проведение исследования было ограничено именно этими временными рамками. В рамках данного исследования регистрация наружной кардиотокографии плода у беременных осуществлялась в течение 60 минут, начиная с 20-ой недели беременности.

Таким образом, в процессе собственных исследований проводилось сопоставление результатов кардиотахографического исследования у плодов

мужского и женского пола при неосложненной беременности в зависимости от латерализации плаценты относительно сагиттальной оси матки (Таблица 28).

В процессе исследования были зарегистрированы статистически значимые ($p=0,0359$) отличия базального ритма плодов мужского и женского пола в случае левостороннего и амбилатерального расположения плаценты ($p=0,0419$). У БПЖП с левосторонним расположением плаценты уровень базального ритма был достоверно выше, чем в случае ее правосторонней латерализации ($p=0,0211$). Помимо этого, были выявлены значимые отличия между группами при сравнении базального ритма при амбилатеральном расположении плаценты, который был достоверно выше у плодов мужского пола и составил $150,83 \pm 3,848$ уд/мин у мальчиков и $141,99 \pm 3,711$ уд/мин у ПЖП ($p=0,0352$).

В отдельных случаях, независимо от пола, у плодов регистрировались умеренные тахи- и брадикардия (от 160 до 180 уд/мин и от 120 до 100 уд/мин соответственно), что расценивалось в качестве физиологической нормы, основываясь на данных литературы [38].

Амплитуда variability базального ритма оказалась максимальной у ПМП в случае левостороннего расположения плаценты, с тенденцией его увеличения к моменту родов. При оценке амплитуды и частоты осцилляций также наблюдались внутригрупповые и межгрупповые различия, которые, как у ПЖП, так и у ПМП, независимо от срока беременности были выше при левосторонней плацентарной латерализации.

В процессе анализа паттернов средней периодичности было установлено, что у обследуемых с левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты встречаемость спорадических зависимостей и от пола плода, их максимальное число отмечалось у ПМП (88,5%). Регулярные акцелерации обнаруживались более чем у половины ПМП (58,3%) и у 25,5% ПЖП с левосторонним расположением плаценты. При этом регулярные акцелерации относительно редко встречались у женщин с плодами женского пола с правосторонней плацентарной латерализацией (12,5%). Частота обнаружения акцелераций за 60 минут непрерывного кардиотахографического обследования в

группе ПЖП оказался значимо выше также в случае левостороннего и амбилатерального расположения плаценты ($p=0,0297$). Однако при сравнении между группами обнаружено, что у беременных с плодами мужского пола при левостороннем типе латерализации плаценты значения амплитуды, частоты и длительности спорадических акцелераций были достоверно выше, чем у ПЖП с аналогичной плацентацией.

Частота спорадических акцелераций была достоверно выше у ПМП в подгруппе с правосторонне ориентированной плацентой, чем у ПЖП той же плацентарной подгруппы ($p=0,0198$).

Регулярные децелерации, характерные для патологических состояний плода отмечались лишь в единичных случаях, что было обусловлено характером выборки (неосложненная беременность). Однако при этом отмечалась тенденция к увеличению их числа у плодов мужского пола с левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты ($p=0,0526$).

При межгрупповом сравнении частоты спорадических децелераций у ПМП и ПЖП было обнаружено, что в течение 60 минут регистрации частота появления этого паттерна была достоверно выше у ПМП при левостороннем расположении плаценты, чем у ПЖП при левосторонней и правосторонней плацентарной латерализации ($p=0,0375$).

У беременных плодами мужского пола длительность спорадических децелераций также зависела от характера плацентарной латерализации. Так, самые продолжительные децелерации регистрировались при левостороннем расположении плаценты, что в 1,4 раза превышало длительность спорадических децелераций у женщин с плодами женского пола при аналогичном расположении плаценты ($p=0,0245$). Частотно-амплитудные характеристики спорадических децелераций оказались значимо выше у женщин с плодами мужского пола при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты ($p=0,0311$). Длительность спорадических децелераций у женщин с плодами мужского пола при правостороннем и амбилатеральном расположении плаценты также

достоверно превышала длительность децелераций у беременных с плодами женского пола и с аналогичной плацентацией ($p=0,0419$).

В процессе оценки ранних децелераций сохранялась тенденция выявления максимальных значений частоты, амплитуды и длительности у женщин, беременных плодами мужского пола при левостороннем расположении плаценты.

Известно, что неотъемлемой частью кардиотокографического исследования является актография, включающая в себя регистрацию двигательной активности плода (ДАП). Наиболее выраженная ДАП значимо чаще встречалась при левосторонней плацентарной латерализации ($p=0,0182$). В зависимости от плацентарной латерализации в случае его левостороннего расположения у плодов мужского пола, отмечалась значимо более выраженная (в 1,4 раза) двигательная активность, ($p=0,0265$). При правостороннем расположении плаценты у плодов мужского пола также регистрировалась более высокая двигательная активность ($p=0,0318$).

Таблица 29 – Основные кардиотокографические показатели в зависимости от половой принадлежности плода и латерализации плаценты в III триместре неосложненной беременности

Кардиотокографические показатели	Женский пол плода			Мужской пол плода		
	Латерализация плаценты					
	П	Л	А	П	Л	А
1	2	3	4	5	6	7
БР	134,43±2,951*	142,24±2,309*°	141,98±3,710*°	140,27±3,607*	152,12±2,620*°	150,82±3,849*°
ТК, (%)	25%	41,2%	41,2%	33,3%	56,25%	50%
БК, (%)	0	5,9%	0	11,1%	25%	22,2%
АВР, уд/мин	12,28±2,210*	20,41±1,197*°	20,49±1,012*°	15,21±1,261*	24,47±2,003*°	23,08±1,004*°
АО, уд/мин	10,13±3,407	11,28±0,981°	10,99±1,820	12,44±1,621*	16,79±1,607*°	15,46±3,804
ЧО, мин ⁻¹	9,148±1,256	9,024±3,073	9,140±2,096	9,45±3,071	13,78±1,902	12,04±1,082
1	2	3	4	5	6	7
СА	87,5%	100%	100%	88,9%	100%	100%
РА	12,5%	23,5%	35,3%	22,2%	56,25%	38,9%
Ч, мин ⁻¹	10,02±1,272*	13,44±1,120*°	13,12±2,088°	12,07±1,452*	18,92±1,072*°	18,25±1,259*°
А, уд/мин	23,42±2,129	25,56±2,012°	26,99±1,997°	26,16±2,021*	31,50±2,907*°	31,10±0,982*°
Д, сек	20,62±1,210*°	25,87±1,350*°	26,21±2,196*	22,99±1,021*°	29,87±1,243*°	28,98±0,987*
СД	6,25%	11,8%	11,8%	11,1%	18,75%	22,2%

РегД	0	5,9%	5,9%	0	12,5%	5,55%
РанД	0	5,9%	5,9%	0	25%	11,1%
Ч, мин ⁻¹	1,02±0,214	1,13±0,354°	1,98±0,367°	1,2±0,115*	2,98±0,322*°	2,89±0,420°
А, уд/мин	8,07±1,342	10,02±1,349°	9,92±1,791°	9,24±2,610*	14,22±2,671°	14,52±0,212°*
Д, сек	10,24±0,340°*	13,22±1,847°*	15,34±1,023*	12,67±1,129°*	16,92±1,249°*	15,56±3,023
Ч, мин ⁻¹	0,87±0,023*	1,21±0,210*°	1,62±0,267*	1,02±0,350*	1,99±0,103*°	1,97±0,210*
А, уд/мин	11,19±0,653°	12,33±0,934°	12,02±1,648	12,82±0,187*°	14,85±0,299*°	13,99±3,120
Д, сек	12,26±0,982*	14,02±0,612*°	14,52±1,071*	12,33±1,240*	15,12±0,249*°	16,01±0,872*
Актограмма	10,42±1,891*	13,02±2,219*°	16,42±1,712*	11,02±2,098*	18,23±1,092*°	17,99±1,986*

Примечания:

1. * - различия одноименных показателей в пределах одной клинической группы относительно подгруппы «правостороннего расположения плаценты»; о - различия одноименных показателей в пределах разных клинических групп при левостороннем расположении плаценты; # - различия одноименных показателей в пределах разных клинических групп при амбилатеральном расположении плаценты ($p < 0,01$).

2. П-правосторонняя плацентарная латерализация, Л-левосторонняя плацентарная латерализация, А-амбилатеральное расположение плаценты.

3. БР – базальный ритм; ТК – тахикардия; БК – брадикардия; АВР – амплитуда variability ритма; АО – амплитуда осцилляций; ЧА – частота осцилляций; СА – спорадические акцелерации; РА – регулярные акцелерации; Ч – частота; А – амплитуда; Д – длительность; СД – спорадические децелерации; РегД – регулярные децелерации; РанД – ранние децелерации.

Таким образом, в процессе проведенных исследований было установлено, что наиболее выраженное число паттернов КТГ различной периодичности наиболее часто возникают у плодов мужского пола, причем реакции кардиореспираторной системы плода более выражены при левостороннем и амбилатеральном расположении плаценты, при которых имеется гемодинамический «дефицит», обусловленный разницей диаметра артерий и вен правой и левой половин матки. Эпизоды кратковременной брадикардии (децелерации) также являются более характерными для плодов мужского пола, что свидетельствует о существовании различий устойчивости к транзиторной гипоксии, возникающей в процессе изменения кровотока в маточно-плацентарном комплексе.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ. ИСХОДЫ РОДОВ И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЖЕНЩИН НА ПОСЛЕДУЮЩИХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

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

Одним из фрагментов настоящего исследования явился сравнительный анализ частоты и структуры акушерских осложнений в зависимости от пола вынашиваемого плода и особенностей течения беременности. Оценка особенностей течения беременности, родов и состояния новорожденных детей осуществлялась ретроспективно на основании данных историй болезни.

В группе женщин с физиологическим течением беременности роды через естественные родовые пути у БПЖП (без учета паритета родов) регистрировались в 51,2% случаев. У БПМП роды через естественные родовые пути отмечались в 48,8% случаев. Таким образом, статистически значимых различий между этими группами не отмечалось ($p=0,0714$).

Операция кесарева сечения (без учета паритета родов) была проведена у 49,2% БПЖП и 50,8% БПМП. Изучение историй родов путем кесарева сечения (с учетом их паритета) позволило констатировать, что при физиологическом течении беременности процент оперативного родоразрешения у БПМП был максимальным в случае 3-х родов (74,8% против 25,2% БПЖП) ($p=0,0475$), что подтверждало мнение ряда авторов о МПП как о независимом факторе риска для неблагоприятного исхода беременности и родов (Рисунок 13).

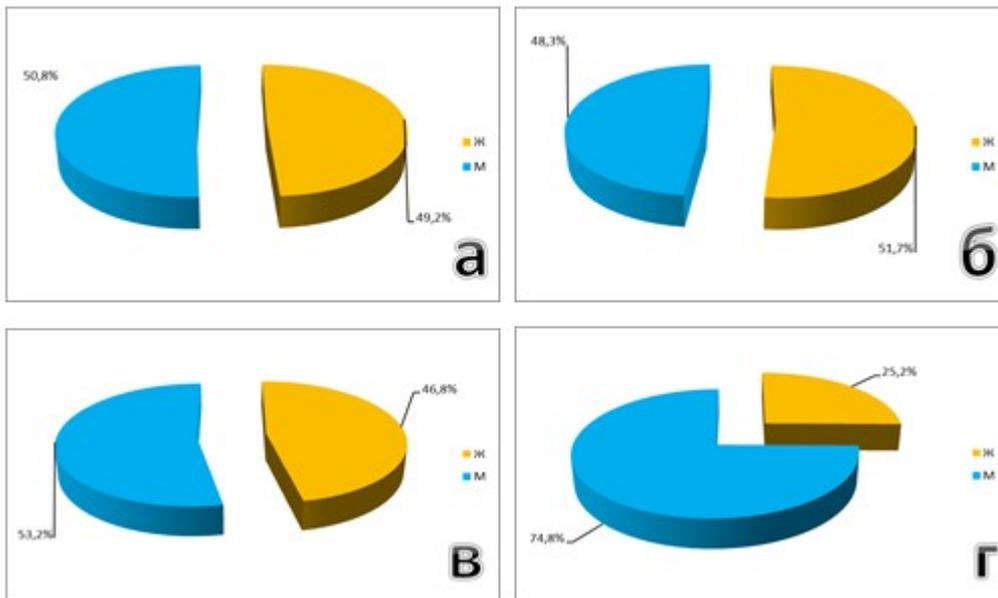
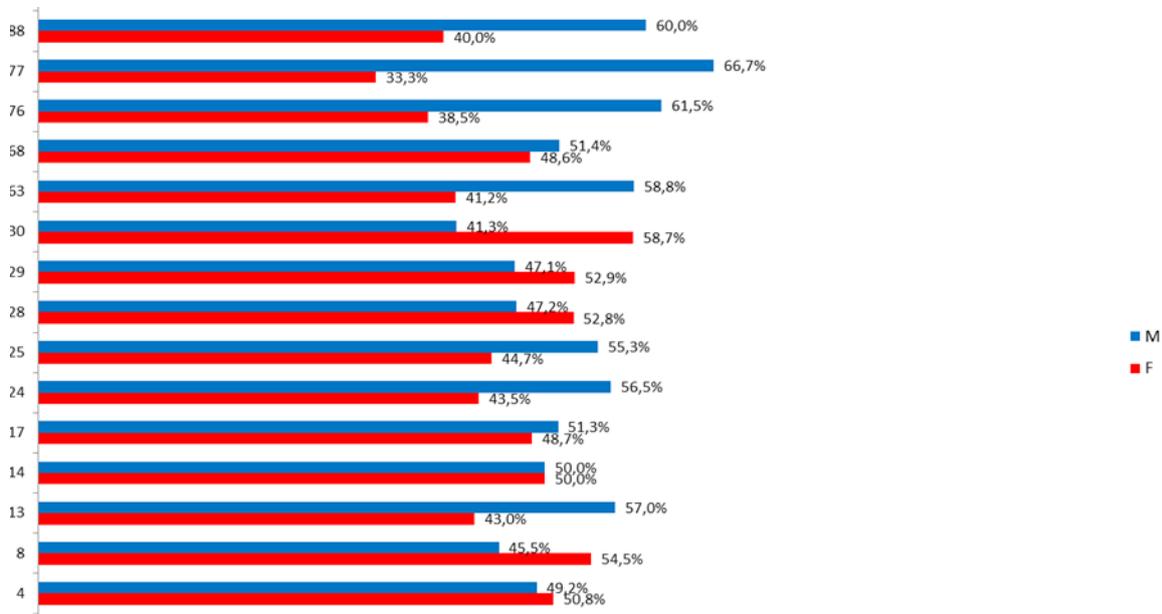


Рисунок 13 – Роды путём операции кесарева сечения: а- без учета паритета родов; б - 1-е роды; в – 2-роды; г – 3-и роды.

При плацентарной дисфункции роды через естественные родовые пути у БПЖП (без учета паритета родов) произошли в 53,3% случаев (против 46,7% БПМП, $p=0,0578$). Анализ способа родоразрешения через естественные родовые пути в случае плацентарной дисфункции с учетом паритета родов показал, что с его увеличением количество родов через естественные родовые пути у матерей девочек прогрессивно увеличивалось, достигая 58,3% в случае третьих родов (против 41,7% БПМП, $p=0,0463$). С помощью операции кесарева сечения (без учета паритета родов) были родоразрешены 50,8% БПЖП (против 49,1% БПМП, $p=0,0541$). Принимая во внимание паритет родов, было выявлено, что наибольший процент кесаревых сечений наблюдался у БПЖП в случае первых родов (54,2% против 45,8% БПМП, $p=0,0591$).

Для изучения структуры акушерской патологии в изучаемой выборке с учетом пола плода были проанализированы истории родов женщин, родивших в 2016 году в родильном отделении ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России (за исключением пациенток с физиологическим течением беременности и родов и плацентарной дисфункцией).

При анализе структуры акушерской патологии брашал на себя внимание больший удельный вес БПМП среди юных первородящих (60,2%), тогда как среди возрастных первородящих БПМП и БПЖП распределялись практически поровну (51,4% и 48,6% соответственно, $p=0,0574$). У БПМП в большем проценте случаев имело место предлежание плаценты и ее приращение (61,5% и 66,7% соответственно). У беременных, вынашивающих мальчиков, беременность чаще осложнялась преэклампсией (55,3% по сравнению с 44,% ПЖП) и многоводием (57%). В то же время у матерей девочек в большем проценте случаев имели место ИЦН и анемия (54,5% и 58,7% соответственно). (Рисунок 14)



Примечание: 4 - рубец на матке; 8-ИЦН; 13-многоводие; 14-маловодие; 17-плацентарная дисфункция; 24-отеки беременных; 25-преэклампсия; 28-изосенсибилизация по АВО; 29-изосенсибилизация по Rh; 30-анемия беременных; 53-коагулопатия беременных; 68-возрастная первородящая; 76-предлежание плаценты; 77-приращение плаценты; 88-юная первородящая

Рисунок 14 – Структура акушерской заболеваемости в зависимости от половой принадлежности плода (без учёта паритета родов)

Обращало на себя внимание нарастание доли БПЖП среди пациенток с ИЦН по мере увеличения паритета родов. Если при 1-х родах соотношение ПМП и ПЖП у женщин с этой патологией было равным, то уже при 2-х родах ПЖП

составляли 54,5%, а к 3-м родам этот процент увеличивался до 71,4%, что позволяет отнести беременных с предстоящими 3-ми родами и ЖПП в группу риска по ИЦН с соответствующими рекомендациями по ведению беременности и динамическому контролю состояния шейки матки. При анализе осложнений родов без учета паритета родов обращало на себя внимание, что отслойка плаценты чаще (в 75% случаев) регистрировалась у рожениц с ПМП, причем максимально выражено это было при третьих родах.

При заднем виде затылочного предлежания и преждевременном разрыве плодных оболочек было зафиксировано абсолютное доминирование БПМП (98% и 83% соответственно). Тазовое предлежание чаще встречалось у БПМП (57,4%), независимо от паритета родов. Незрелая шейка матки и нарушения родовой деятельности имели место у первобеременных и первородящих с ПЖП в 66,7% и 60% случаев соответственно. У БПЖП чаще выявлялся общеравномерносуженный таз (в 60% случаев у перво- и повторнородящих) (Рисунок 14). Вакуум-экстракция плода чаще (66,7% против 33,3%) применялась у первородящих с ПМПП.

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

Изучение структуры родового травматизма показало, что у родильниц с новорожденными девочками чаще выявлялся разрыв шейки матки (75%), что, по-видимому, было обусловлено более частой встречаемостью незрелой шейки матки и нарушений родовой деятельности у женщин с ПЖП. Разрыв задней спайки чаще встречался у матерей мальчиков (75% против 25% матерей девочек), что объясняется различиями фетометрических параметров (в частности, БПД и ОЖ) в сторону их увеличения у плодов мужского пола (Рисунок 14).

Исследование группы заболеваний, характеризующих осложнения беременности и родов, связанные с системой «плод», позволило установить, что

диагноз «крупный плод» звучал чаще (64% среди всех обследуемых и 72,2% у первородящих) у БПМП, что подтверждало вышеуказанные данные о фетометрических различиях у ПМП и ПЖП. Среди плодов с диабетической фетопатией мальчики также встречались в большем проценте случаев (63,6%), в то время как ЗРП в 61,7% наблюдений выявлялась у БПЖП.

Анализ состояния новорожденных по шкале Апгар констатировал, что более низкие (6 и ниже) баллы на 1-й минуте после рождения были у 64,7% новорожденных мальчиков, а более высокие (8 и выше) – у 54,8% новорожденных девочек. К 5-й минуте процент мальчиков с 7 баллами и менее снизился до 56,1 на фоне сохраняющегося доминирования их (по сравнению с 43,9% девочек), а среди плодов с высокими баллами (9 баллов и более) к 5-й минуте после рождения соотношение мальчиков и девочек менялось в сторону преобладания мальчиков (54%), что может быть связано с особенностями периода адаптации новорожденных в зависимости от их пола.

Особый интерес представлял анализ эндокринных заболеваний, выявленных у беременных, поскольку НИИАП ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России является акушерским учреждением, специализирующемся на оказании медицинской помощи пациенткам с эндокринной патологией и эти нозологические формы широко представлены в общей структуре экстрагенитальной заболеваемости в анализируемой выборке. При подробном изучении полученных данных обращало на себя внимание, что у беременных, вынашивающих мальчиков, значительно чаще выявлялся гестационный сахарный диабет, причем независимо от паритета родов (71% среди всех обследуемых), с максимальным преобладанием у первородящих (82,8%) и менее выраженным превалированием у повторнородящих (64,7% и 66,7% для 2-х и 3-х родов соответственно). Аналогичные, более выраженные в процентном соотношении, тенденции были обнаружены и при анализе заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа: среди беременных, вынашивающих мальчиков, доля пациенток с этой патологией составляла в общей выборке 92,3%, причем больше всего эта тенденция прослеживалась у первородящих и БПМП с предстоящими вторыми

родами, в связи с чем, был проведен фрагмент исследования по изучению механизмов формирования метаболических нарушений у женщин в зависимости от пола плода.

4.2 Биохимические и гормональные аспекты формирования гестационного сахарного диабета у беременных в зависимости от половой принадлежности плода

Поскольку полученные в процессе исследования данные о частоте возникновения ГСД свидетельствовали о его преимущественном возникновении у беременных, вынашивающих мальчиков, как при первой, так и последующих беременностях, представляло большой интерес изучение некоторых аспектов формирования метаболических нарушений с учетом полового диморфизма.

Изучение нарушений углеводного обмена на сегодняшний день не представляется возможным без исследования нейропептида Y (НПУ), эндогенного стабилизатора α -адренорецепторов и мощного стимулятора пищевой активности, стимулятора пролиферации жировых клеток и отложения жира [555]. НПУ действует на центры насыщения и голода в гипоталамусе, тем самым формируя чувство голода и соответствующее пищевое поведение. Для женского организма беременность выступает в роли стрессорного фактора, приводящего к активной секреции НПУ. Аналогичная стимуляция выработки НПУ отмечается в случае нарушений гомостаза, опосредованных стресс-реакцией и генерирующих рецепторные импульсы [523].

Адаптивность женского организма во время гестации реализуется за счет изменения гипоталамо-гипофизарной активности [167], а также появления вновьсформированных органов, обладающих гормонпродуцируемыми

свойствами: децидуальной ткани, цитотрофобласта, плаценты и синтициобласта, активизирующихся в конце I триместра беременности [198] и способствующих секреции пролактина. Пролактин, в свою очередь, способствует поддержанию периферической инсулинорезистентности за счет снижения рецепторных связей с инсулином и активирования дифференциации β -клеток поджелудочной железы. Помимо этого, благодаря пролактину, подавляется иммунологический ответ организма беременной на организм плода [372, 636].

Тем не менее, прогностический и диагностический потенциал выщеперечисленных регуляторов во время гестации в зависимости от пола вынашиваемого плода не окончательно ясен и требует детализации.

Анализ концентрации ранее перечисленных эффекторных гормонов у БПЖП и БПМП выявил статистически достоверные различия уровней пролактина на протяжении I-III триместров. Уровень нейропептида Y значимо не различался как внутри групп, так и между ними, на протяжении всей гестации не зависел ни от особенностей метаболических процессов в организме беременной, ни от половой принадлежности вынашиваемого плода (Таблица 30).

Межгрупповой анализ содержания гормонов в сыворотке крови выявил, что в I и II триместрах у БПЖП с гестационным сахарным диабетом, по сравнению с группой «физиологическое течение беременности», отмечалось значимое превалирование уровня пролактина ($p=0,382$ и $p=0,0225$ соответственно).

Невзирая на имеющиеся литературные данные о превалировании секреции нейропептида Y у женщин с гестационным сахарным диабетом, при оценке собственных данных статистически значимых отличий в его выработке на протяжении I-III триместров беременности в зависимости от пола плода не было обнаружено. Было выявлено, что статистически значимо более высокие концентрации пролактина регистрировались у БПЖП с гестационным сахарным диабетом преимущественно во II и III триместрах что, по-видимому, обусловлено иммунологической перестройкой в организме этих беременных.

Таблица 30 – Содержание гормонов в сыворотке крови у беременных с физиологическим течением беременности и гестационным сахарным диабетом в зависимости от пола плода (M±m)

Параметр	Гестационный сахарный диабет Me (Q1-Q3)		Физиологическое течение беременности Me (Q1-Q3)	
	БПЖП	БПМП	БПЖП	БПМП
1 Триместр				
НПУ, нг/мл	0,1 (0,07-0,11)	0,1 (0,09-0,11)	0,11 (0,08-0,09)	0,11 (0,07-0,12)
Prolact нг/мл	59,1 (22,42- 87,67)	28,48 (27,16-42)	35,43 (24,09- 94,17)	98,11 (77,01-121,2)
2 Триместр				
НПУ, нг/мл	0,14 (0,08-0,19)	0,12 (0,07-0,19)	0,09 (0,07-0,11)	0,1 (0,08-0,32)
Prolact нг/мл	77,03 (42,77- 120,03)	94,29 (54,34-121,7)■	91,08 (68,55-107,09)	29,1 (13,93-41,35)
3 Триместр				
НПУ, нг/мл	0,11 (0,09-0,14)	0,11 (0,08-0,13)	0,11 (0,08-0,15)	0,12 (0,08-0,13)
Prolact нг/мл	115,42 (79,56- 147)	115,39 (77,89- 150,39)	97,35 (72,09- 121,9)	93,08 (79,39-133,1)

Примечания:

1 НПУ – нейропептид Y; Prolact – пролактин

2 ● - статистическая значимость ($p < 0,05$) внутригрупповых различий в пределах одного триместра; ■ - статистическая значимость ($p < 0,05$) межгрупповых различий в пределах одного триместра

Как известно, плацента представляет собой уникальный индикатор различных метаболических нарушений у беременных, при этом развитие скрытой (относительной) гипергликемии при гестационном сахарном диабете опосредует изменение концентрации сосудисто-эндотелиальных факторов, цитокинов и гормонов как в организме матери, так и у плода [509].

Основываясь на современных представлениях об автономной регуляции маточно-плацентарно-плодового кровотока, контроль его осуществляется за счет конкурирующего влияния специфических субстанций - вазоконстрикторов и вазодилататоров, вырабатываемых, например, в плаценте. При гестационном сахарном диабете этот физиологический механизм нарушается, происходит повышенная выработка вазоконстрикторов с последующей активацией у этих пациенток симпато-адреналовой нервной регуляции, приводящей в итоге к осложненному течению беременности [258, 257].

В ходе данной работе были проанализированы уровни различных гормонов в зависимости от пола вынашиваемого плода. В таблице 31 отображены содержащиеся в периферической крови уровни эффекторных гормонов периферических желез внутренней секреции: адреналина, норадреналина, эндотелина-1, ангиотензина II с учетом пола вынашиваемого плода.

Изучение анализируемых показателей, осуществленное с учетом пола вынашиваемого плода, не выявило у беременных групп сравнения весомых отличий в концентрации норадреналина и ангиотензина II, что не противоречило данным С. Ang с соавт. (2005) [82] (Таблица 31).

Таблица 31 – Особенности гормонов в сыворотке крови у беременных с физиологическим течением беременности и гестационным сахарным диабетом в зависимости от пола плода (M±m)

Параметр	Гестационный сахарный диабет Me (Q1-Q3)		Физиологическое течение беременности Me (Q1-Q3)	
	БПЖП	БПМП	БПЖП	БПМП
I триместр беременности				
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
At пг/мл	47,18 (41,83-54,21)	58,35 (55,19-84,21)	37,17 (24,67-67,48)	35,99 (24,67-45,28)
Et ммоль/мл	0,77 (0,54-1,39)	2,18 (0,69-2,74)■	0,47 (0,08-0,61)	0,44 (0,25-0,73)

NorA нг/мл	217,26 (204,63-226,5)	217,93 (197,75- 232,5)	199,26 (195-217,64)	223,89 (201,5-248,25)
Adr нг/мл	104,24 (89,5-125)	106,93 (91,88-136,79)■	95,6 (89,88-99,13)	84,64 (80,5-86,75)
II триместр беременности				
At пг/мл	43,02 (28,81-61,37)	42,96 (11,19-69,5)	62,78 (45,45-74,79)	49,48 (21,65-60,92)○
Et ммоль/мл	0,88 (0,65-1,27)	0,95 (0,42-2,92)	0,88 (0,42-1,32)	0,65 (0,34-1,14)
NorA нг/мл	205,13 (198,25-217,14)	225,47 (208,25- 268,36)	236,43 (204,5-244,65)	201,99 (197,75-228,58)
Adr нг/мл	88,96 (87,25-94,14)	97 (89,82- 102,34)	97,38 (83,58-105,91)	97,27 (89,5-110,5)
III триместр беременности				
At пг/мл	58,77 (28,81-116,33)	92,67 (43-135,87)	58,8 (32,89- 110,05)	67,04 (48,85-83,6)
Et ммоль/мл	0,73 (0,33-1,30)	1,25 (0,69-1,77)*	1,06 (0,41-3,03)	1,16 (0,53-2,49)●
NorA нг/мл	226 (201,62-250)	216,36 (196,81-236,47)	229,26 (209,18-248)	215,89 (176,56-239,5)
1	2	3	4	5
Adr нг/мл	97 (89,39-102,42)	94 (87,5-101,74)	93,76 (87,75-105,29)	93,39 (85,75-108,15)

Примечания:

1 At – ангиотензин II, Et – эндотелин-1, 3 NorA – норадреналин, 4 Adr – адреналин

2 *- статистическая значимость (p<0,05) внутригрупповых различий в пределах одного триместра между БПЖП и БПЖП, ● - статистическая значимость (p<0,05) внутригрупповых различий в пределах одного триместра между БПЖП и БПЖП, ■ - статистическая значимость (p<0,05) межгрупповых различий в пределах одного триместра, ◆- статистическая значимость (p<0,05) внутригрупповых различий между 1 и 3 триместром, ○- статистическая значимость (p<0,05) внутригрупповых различий между 2 и 3 триместром

Сравнительный анализ у женщин с неосложненной беременностью позволил выявить установил, что в динамике 1-3 триместров у БПМП было

установлено значимо более высокое содержание ангиотензина-II на 28,4% ($p=0,0403$) в III триместре по сравнению со значениями II триместра. Межгрупповой анализ показал, что у беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД) имелись значимо высокие уровни эндотелина-1 ($p_1=0,0268$) и адреналина на 21,5% ($p=0,0238$) в I триместре в случае мужского пола.

Таким образом, в зависимости от пола плода установлено значимое преобладание синтеза эндотелина-1, адреналина, ангиотензина-II и кортизола преимущественно у респонденток с гестационным сахарным диабетом, вынашивающих ПМП. Полученные данные согласуются с данными Piatti P.M. с соавт. (2001) [637], выдвинувшими гипотезу о том, что инсулинорезистентность опосредует патологическую активацию эндотелия с его дисфункцией, сопровождающуюся каскадной выработкой эндотелина-1. Это приводит к выводу, что у женщин с ГСД в процессе беременности формируется дисфункция эндотелия и гиперсимпатикотония, вероятность возникновения которых выше в случае мужского пола плода.

Как уже указывалось выше, беременность характеризуется значительной трансформацией метаболических процессов с целью поддержания гомеостаза в материнском и плодовом организмах, причем максимально выраженные изменения происходят в углеводном обмене за счет формирующейся инсулинорезистентности и проявления «диабетогенных» свойств беременности [150, 270].

Из данных литературы известно, что контр- и проинсулярные модуляторы выступают в роли индукторов периферической инсулинорезистентности и содействуют патологическому связыванию инсулина с рецепторами, и снижая его пострецепторное воздействие [150]. Благодаря адаптационным структурным, функциональным и гормональным перестройкам для физиологической беременности характерна компенсация имеющейся инсулинорезистентности [339]. В случае гестационного сахарного диабета, сопровождающегося нарушением метаболических процессов, вышеперечисленные компенсаторные механизмы не срабатывают [253, 288]. При этом запускаются процессы,

приводящие к дисфункции эндотелия и происходит разбалансированная выработка вазоконстрикторов и дилататоров, про- и антикоагулянтов, а также неэффективная прогрессирующая инсулинорезистентность способствует нарушенной продукции про- и контринсулярных факторов [252, 253]. Все вышеперечисленное опосредует гемодинамические нарушения в МППК и провоцирует реализацию акушерской патологии [95, 237, 266].

Однако, невзирая на значимость проблемы, на сегодняшний день недостаточно теоретических данных о функции про- и контринсулярных факторов в формировании осложнений беременности, в связи с чем исследование концентрации избирательных про- и контринсулярных факторов (IGFBP-1, IGF-1, RBP4 и RAGE) в течение гестации с учетом пола вынашиваемого плода внесет свой вклад в понимание механизмов формирования акушерских осложнений.

У БПМП с гестационным диабетом во II триместре беременности, по сравнению с БПЖП, были значимо выше уровни RBP4 и IGF-1 на 22,9% и 45,2% ($p_1=0,0321$ и $p_2=0,447$ соответственно), а концентрация RAGE, напротив, была статистически значимо ниже в I и III триместрах: 32,4% ($p=0,0331$) и 22,6% ($p=0,0368$) соответственно (Таблица 32)

Таблица 32 – Содержание про- и контринсулярных факторов в сыворотке крови у беременных с физиологическим течением беременности и гестационным сахарным диабетом в зависимости от пола плода

Показатель	Гестационный сахарный диабет Me (Q1-Q3)		Физиологическое течение беременности Me (Q1-Q3)	
	БПЖП	БПМП	БПЖП	БПМП
I Триместр				
1	2	3	4	5
IGF-1, мг/ л	125,4 (97,02-142,89)	161,81 (141,7-237,95)♦	87,13 (66,91-124,5)	69,26 (60,36-76,13)
IGF_BP-1, нг/мл	68,05 (48,25-98,22)	59,04 (28,83-109,42)♦	94,5 (25,32-107,45)	78,27 (45,75-108,77)
RAGE, пг/	1224,5	932,11	1683,2	1058,3

мл	(543,19-1952,25)◆	(810,82-1321,12) *	(1150,3-2213,9)	(844,41-1327,26)
RBP4, г/л	52,9 (38,49-58,05)	74,26 (65,02-83,44)◆	45,16 (33,95-54,35)	56,36 (48,7-79,78)
II Триместр				
IGF-1, мг/ л	195,37 (106,7- 402,76)*	354,47 (185,84- 553,6)■	91,22 (65,11- 118,49)	253,39 (124,41- 363,38)
IGF_BP-1, нг/мл	114,74 (58,75- 145,84)	78,25 (44,36- 92,73)	98,22 (93,12- 106,53)	94,13 (75,75- 103,29)
RAGE, пг/ мл	938,6 (582,87- 1464,7)○	773,39■ (504,07- 1487,81)	1632,98 (1221,66- 2099,5)	1032,33 (622,65- 1338,79)
RBP4, г/л	62,66 (51,82- 74,15)*	79,81 (64,28- 98,63)○	61,22 (38,43- 78,19)	69,18 (54,25- 85,2)
III Триместр				
IGF-1, мг/ л	318,58 (182,95-666)	408,35 (242,65- 555,68)■	267,3 (117,28- 516,62)	298,34 (81,37- 542,69)
IGF_BP-1, нг/мл	143,28 (87-194,26)	103,95 (39,04- 174,93)	111,43 (60,25- 145,11)	121,72 (89,42- 143,92)
RAGE, пг/ мл	865,62 (693,23- 1253,07)	718,01 (544,79- 1004,99)*	915,91(796,94- 1154,5)	851,98 (728,59- 1043,9)
1	2	3	4	5
RBP4, г/л	63,54 (49,53-70,12)	88,65 (56,23- 90,37)	55,88 (34,65-69)	68,45 (55,1- 77,05)

Примечания

1 IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; IGF_BP-1 – белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1; RAGE - рецептор конечных продуктов гликозилирования;4 RBP4 – ретинол-связывающий белок

2 * - статистическая значимость ($p < 0,05$) внутрigrупповых различий в пределах одного триместра; ■ - статистическая значимость ($p < 0,05$) межгрупповых различий в пределах одного триместра; ◆ - статистическая значимость ($p < 0,05$) внутрigrупповых различий между 1 и 3 триместром; ○ - статистическая значимость ($p < 0,05$) внутрigrупповых различий между 2 и 3 триместром

При межгрупповой оценке изучаемых факторов было выявлено, что значимо более высокий уровень IGF-1 регистрировался у БПМП с гестационным сахарным диабетом а во 2 и 3 триместрах (на 28,2% ($p=0,0334$) и 26,5% ($p=0,0465$)), в то же время у этих пациенток, относительно женщин с неосложненной беременностью, отмечался статистически значимо более низкий уровень RAGE во 2 триместре (на 32,6% ($p=0,0345$)).

В результате проведенного комплексного анализа у БПМП на фоне гестационного диабета были выявлены более высокие уровни проинсулярных

факторов (RBP4 и IGF), а также контринсулярного фактора IGF BP-1, что свидетельствовало о формировании у данной группы пациенток патологической неуправляемой инсулинорезистентности, проявляющейся уже на ранних этапах беременности.

При этом была обнаружена зависимость уровня RAGE от пола вынашиваемого плода и срока беременности, в частности, отмечающаяся в большей степени у БПМП максимальная концентрация его в начале беременности с последующим снижением к моменту родов. Это свидетельствовало о наличии оксидативного стресса и более высоком уровне конечных продуктов избыточного гликозилирования белков у БПМП. Снижение уровня RAGE по мере прогрессирования беременности, по-видимому, обусловлено созреванием плаценты, интенсивностью катаболического контура обмена веществ в ФСМПП и является признаком интенсификации поступления плодового инсулина в кровотоки беременной.

Полученные данные свидетельствовали о формировании инсулинорезистентности у беременных с гестационным сахарным диабетом, проявляющейся в повышенной секреции у беременных ретинол-связывающего белка 4 и инсулиноподобного фактора роста-1.

4.3. Механизмы симметрии-асимметрии маточной активности в формировании угрозы преждевременных родов в зависимости от половой принадлежности плода

Очевидно, что между формирующимися органами и тканями плода и функцией плаценты существуют функционирующие по типу обратной связи регуляторно-метаболические взаимоотношения, являющиеся неотъемлемым

звеном системогенеза. Данная связь в элементах плаценты характеризуется блокированием взаимодействующей системы за счет дифференцировки дефинитивных клеток или их отдельных функций. В результате этого у плода к моменту родов обеспечивается формирование собственных регуляторных механизмов. Микроциркуляторные нарушения приводят к дисбалансу данных взаимоотношений, что, в конечном итоге, реализуется в нарушении маточно-плацентарного кровообращения и изменении характера маточной активности.

Известно, что матке присуща неоднородность по уровню контрактильной активности во II-III триместрах беременности [72, 87], обусловленная не только функциональной асимметрией миометрия правых и левых отделов матки до наступления первой беременности (преобладание функциональной активности правых отделов матки), но и во время гестации, когда маточная активность зависит от плацентарной латерализации. Учитывая неоднородное распределение данных по латерализации плаценты в ходе межгруппового анализа с учетом пола плода и доминирование амбилатерального расположения плаценты у БПМП, было сформулировано предположение о том, что явления функциональной симметрии, реализующиеся в двустороннем паттерне маточной активности, с высокой долей вероятности будут преобладать именно в этой группе. В связи с этим, было проведено исследование сократительной активности правых и левых отделов матки в зависимости от латерализации плаценты у женщин, вынашивающих мальчиков и девочек. Принято различать несколько форм маточной активности: изолированную правостороннюю, левостороннюю, двустороннюю контрактильную активность, а также ее отсутствие [85, 312].

В ходе проведенных исследований было выявлено, что достоверно чаще ($p < 0,01$) отсутствие контрактильной активности матки выявлялось у БПЖП как во II (Рисунок 15), так и в III триместрах беременности (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Сократительная активность правых и левых отделов матки во II триместре физиологической беременности в зависимости от половой принадлежности плода, %

Отсутствие контрактильной активности матки во II триместре было отмечено у подавляющего бова большинственных как плодами женского, так и мужского пола. В III триместре беременности отсутствие механографических признаков маточных контракций у БПЖП встречалось в 1,4 раза чаще, чем у БПМП.



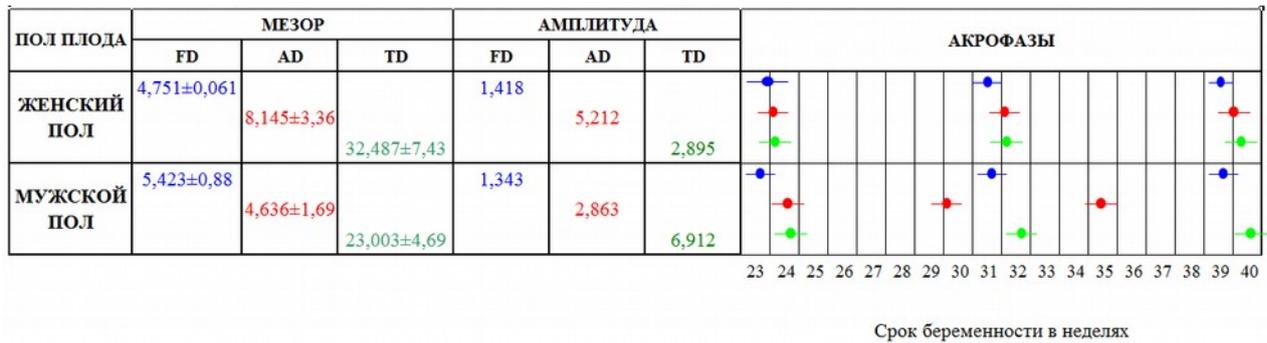
Рисунок 16 – Сократительная активность правых и левых отделов матки в III триместре неосложненной беременности в зависимости от половой принадлежности плода, %

Как во II, так и в III триместрах гестации, наличие контрактильной активности у беременных, независимо от пола плода, наиболее часто было представлено правосторонними маточными сокращениями. Они были зарегистрированы у 32,65% БПМП во II триместре и у 61,54% - в III триместре. Также у БПМП, независимо от срока беременности, чаще имели место двусторонняя и левосторонняя формы сократительной активности матки, с тенденцией повышения встречаемости в III триместре гестации.

При оценке характера сократительной активности правых и левых отделов матки были подтверждены ранее полученные результаты о превалировании во время физиологической беременности правосторонней маточной активности [282, 157]. В данных исследованиях была продемонстрирована более выраженная сократительная активность матки у БПМП, причем это касалось всех форм сокращений. И. Теодореску-Эскарку и И. Думитру (1981) [178] в своих работах о биомеханизме маточных сокращений указывал о формировании кислородного или гемодинамического «обкрадывания» миометрия, инициирующего маточную активность. Принимая во внимание вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что у БПМП гораздо чаще активируется компенсаторная реакция под названием «маточно-плацентарная помпа». Несомненно, что для функционирования этого механизма должны существовать определенные морфофункциональные предпосылки.

При анализе хронограмм сократительной активности матки было установлено, что период биоритмов контрактильной активности правых отделов матки в динамике II – III триместров составил 8,1 недели (Таблица 33).

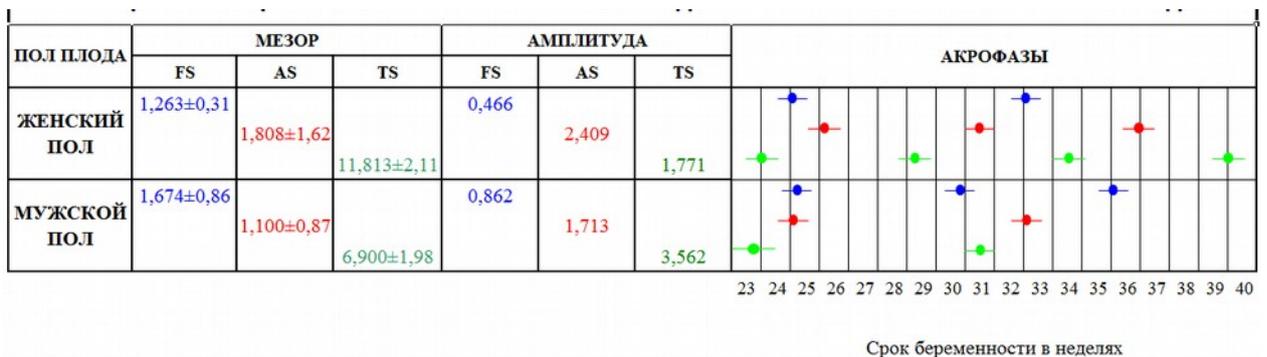
Таблица 33 – Мезоритмы сократительной активности правых отделов матки в зависимости от пола плода



Примечание – FD – частота контракций справа; AD – амплитуда контракций справа; TD – длительность контракций справа.

Период мезоритмов активности левых отделов матки составил 5,2 недели. В случае мужского пола плода отмечалось фазовое смещение биоритмов маточной активности за счет увеличения частоты биоритмов и уменьшения их периода. (Таблица 34).

Таблица 34 – Мезоритмы сократительной активности левых отделов матки в зависимости от пола плода



Примечание – FS – частота контракций слева; AS – амплитуда контракций слева; TS – длительность контракций слева

4.4. Влияние пола плода на репродуктивное здоровье женщин в перименопаузальном периоде.

Согласно классификации возрастной периодичности по А.Г. Хрипковой (1990) [402], перименопаузальный период [349], начинающийся с 40 лет, соответствует периоду второй зрелости и пожилому возрасту онтогенеза. Наибольший интерес после репродуктивного периода перименопаузы представляет в связи с тем, что он характеризуется существенной перестройкой всех органов и систем репродуктивного аппарата женщин. С целью изучения временных проекций гестационных процессов на характер течения перименопаузы в зависимости от пола плода у 540 женщин путем анкетирования были получены сведения о заболеваемости за период времени от момента первых родов.

В результате анализа гинекологической заболеваемости было выявлено, что у женщин, имевших в анамнезе 1 роды и ребенка женского пола, мастопатии выявлялись достоверно чаще, чем у матерей мальчиков (33,3% против 13,6%, $p=0,0247$) (Рисунок 17). В то же время обнаружено, что миома матки в большинстве случаев диагностировалась у матерей мальчиков (59,1% против 27,8% соответственно, $p=0,0361$). Заболевания яичников также чаще регистрировались у женщин, вынашивавших плодов мужского пола (27,3% против 5,6% соответственно, $p=0,0478$).

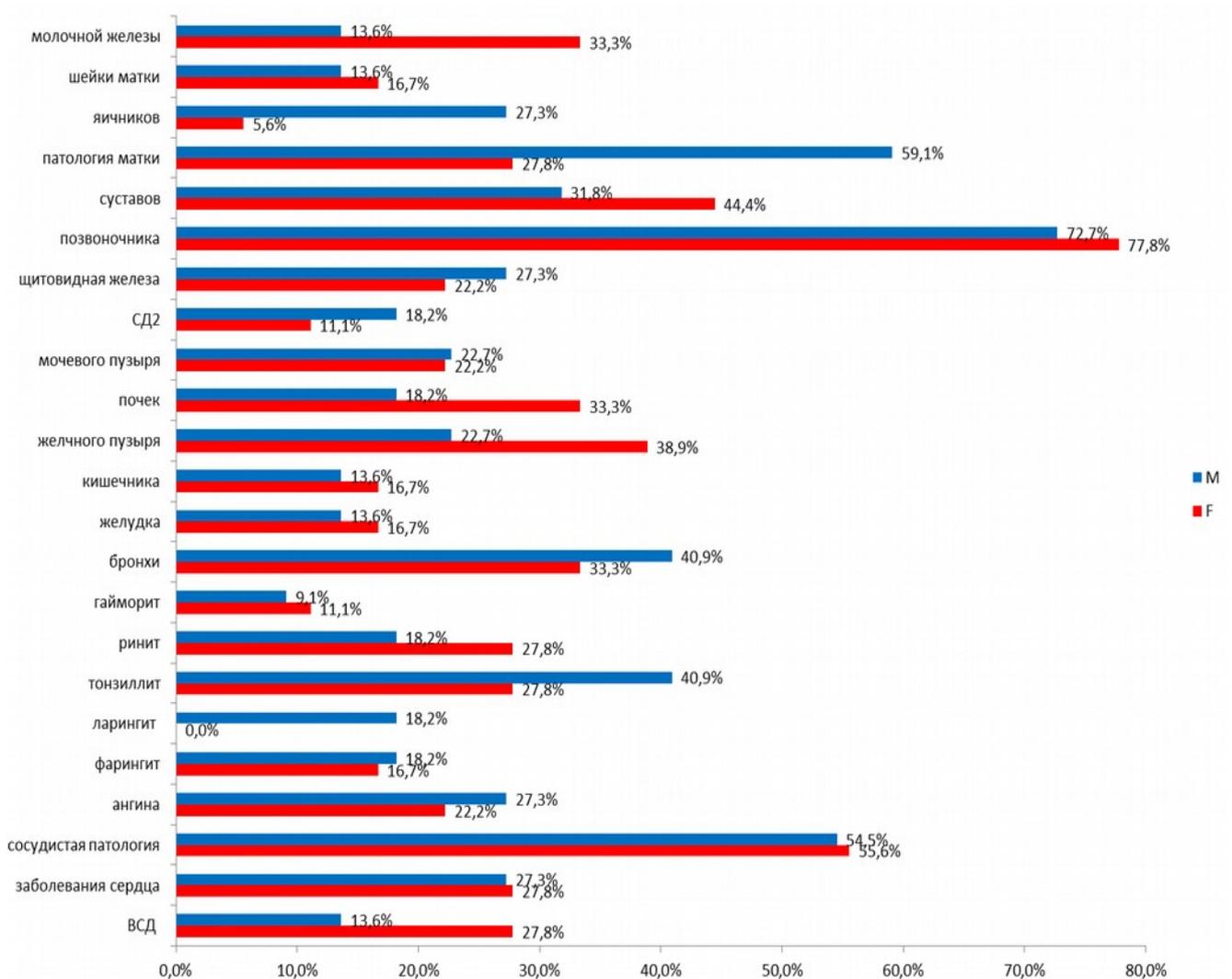


Рисунок 17 – Структура заболеваемости женщин в перименопаузальном периоде в зависимости от пола первого ребенка

В результате анализа экстрагенитальной заболеваемости было выявлено, что по большинству нозологических форм в структуре распределения с учетом пола вынашиваемого плода не прослеживалось существенно значимой разницы. Однако, на этом фоне обращало на себя внимание, что у женщин, беременность которых завершилась рождением девочек, значительно чаще выявлялись патология почек (33,3% против 18,2% соответственно, $p=0,0143$), желчного пузыря 38,9% против 22,7% соответственно, $p=0,0157$) и вегето-сосудистая дистония (27,8% и 13,6% соответственно, $p=0,0375$). У матерей мальчиков в большем проценте случаев диагностировали сахарный диабет 2 типа (18,2% против 11,1% соответственно, $p=0,0312$).

В результате анализа гинекологической заболеваемости было выявлено, что у женщин, имевших в анамнезе 1 роды и ребенка женского пола, патология молочной железы выявлялась достоверно чаще, чем у матерей мальчиков (33,3% против 13,6%, $p=0,0247$). (Рисунок 17) В то же время обнаружено, что миома матки в большинстве случаев диагностировалась у матерей мальчиков (59,1% против 27,8% соответственно, $p=0,0361$). Заболевания яичников также чаще регистрировались у женщин, вынашивавших плодов мужского пола (27,3% против 5,6% соответственно, $p=0,0478$).

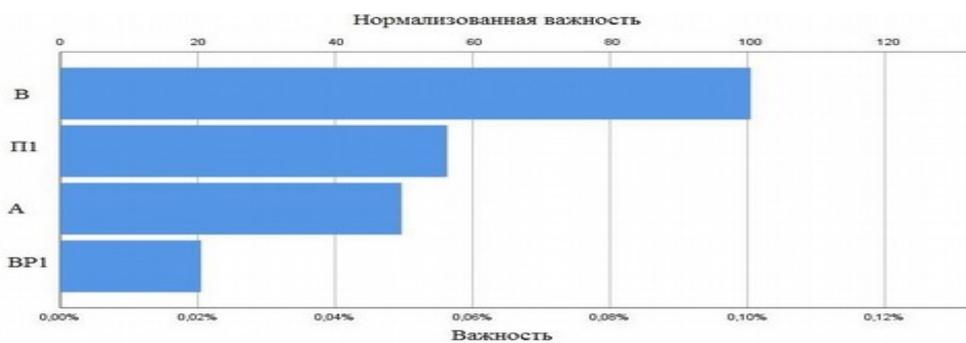
В результате анализа экстрагенитальной заболеваемости было выявлено, что по большинству нозологических форм в структуре распределения с учетом пола вынашиваемого плода не прослеживалось существенно значимой разницы. Однако, на этом фоне обращало на себя внимание, что у женщин, беременность которых завершилась рождением девочек, значительно чаще выявлялись патология почек (33,3% против 18,2% соответственно, $p=0,0143$), желчного пузыря 38,9% против 22,7% соответственно, $p=0,0157$) и вегето-сосудистая дистония (27,8% и 13,6% соответственно, $p=0,0375$).

У матерей мальчиков в большем проценте случаев диагностировали сахарный диабет 2 типа (18,2% против 11,1% соответственно, $p=0,0312$).

Поскольку фактор «пол плода» значимо повышал вероятность патологии молочной железы, для уточнения алгоритма влияния был проведен

многофакторный анализ «Деревья решений», позволивший сформировать статистически значимые прогностические алгоритмы рака молочной железы для женщин в перименопаузальном периоде. Помимо фактора «пол плода», к числу значимых сопутствующих факторов, повышающих вероятность развития данного заболевания в перименопаузальном периоде относились: «возраст женщины», «возраст женщины на момент наступления беременности», «аборты и самоаборты в анамнезе».

Анализ результатов проводился с учетом паритета родов. У женщин, имевших в анамнезе двое родов, иерархия значимости факторов была представлена следующим образом: первые позиции принадлежали фактору «возраст» (нормализованная важность 100%) (Рисунок 18). Вторую позицию занимал фактор «пол первого ребенка (мужской)» (нормализованная важность 57,8%). Третья позиция принадлежала фактору «наличие 1 аборта в анамнезе» (нормализованная важность 20,5%). В результате было сформулировано прогностическое правило, которое содержит в себе следующий алгоритм: если возраст женщины на момент обследования от 44 до 57 лет, в анамнезе – не более 1 аборта двое родов, первые из которых произошли в возрасте не более 23 лет и завершились рождением ребенка мужского пола, а вторые роды – ребенком женского пола, то имеется высокая вероятность возникновения рака молочной железы с чувствительностью 86% и специфичностью 83%.



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

Рисунок 18 Иерархия значимых признаков определяющих вероятность формирования рака молочной железы у женщин в периоде перименопаузы с двумя родами в анамнезе

Женский пол ребенка статистически значимо увеличивал вероятность возникновения рака молочной железы и в случае трех родов в анамнезе, последние из которых завершились рождением девочки с чувствительностью



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

Рисунок 19 Иерархия значимых признаков определяющих вероятность формирования рака молочной железы у женщин в периоде перименопаузы с тремя родами в анамнезе

Резюме.

Исследование хронофизиологических закономерностей влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы в ФСМПП при физиологической и осложненной беременности позволили установить, что «функциональная система «мать-плацента-плод» мужского пола» по совокупности исследованных механизмов является менее устойчивой и более энергоемкой, чем «функциональная система «мать-плацента-плод» женского пола». Любое внешнее воздействие на эту систему определяет риск возникновения неустойчивого состояния ее элементов. Автономность биоритмов материнского и плодового организмов является проявлением защиты и повышения функциональной надежности системы «мать-плацента-плод» мужского пола», тогда как при вынашивании девочек такой механизм не

требуется. В связи с этим, не исключена возможность существования различных путей инициации родовой деятельности в зависимости от пола плода.

Механизмы обеспечения этих различий, в значительной степени, опосредованы особенностями гормонального и биохимического сигналинга со стороны материнского и плодового организмов в процессе вынашивания плода женского или мужского пола. Второй аспект касается специфики периода лактации, поскольку установлено влияние гестационных процессов на риск развития онкопатологии молочной железы у матерей мальчиков, период грудного вскармливания у которых длится дольше.

Более выраженная активация иммунной системы у беременных плодами женского пола уже на ранних этапах беременности обусловлена биологической целесообразностью более жесткого отбора женских особей. Исследованиями, проведенными НИИ генетики, было установлено, что выкидыши эмбрионами женского пола численно в несколько раз выше, чем эмбрионами мужского пола. Чтобы реализовался именно такой механизм, воспалительная реакция, формирующаяся в месте nidации плодного яйца в виде повышенной экспрессии целого ряда цитокинов, также местная активация коагуляционного звена гемостаза в виде образования множественных микротромбов, должны быть выше в случае женского пола эмбриона, что подтверждено проведенными исследованиями.

Биологическая целесообразность такого феномена определяется более высокой ответственностью организма девочки за сохранение и передачу генетической информации. Другими словами, еще на самых ранних сроках беременности среди девочек идет отбор «лучших из лучших», поскольку слишком велика эволюционная ответственность. В случае мужского пола эмбриона, из-за очень высокого филогенетического «отсева» мужских особей, имплантируются и вынашиваются практически все особи, поскольку на последующих этапах (ранний детский период и т.д.) численность мальчиков уменьшается на порядок по самым разным причинам. На наш взгляд,

инициатором такого функционального поведения системы является хромосомный набор имплантируемого плодного яйца.

Различия в хроноструктуре биоритмов «ФСМПП мужского пола» и «ФСМПП женского пола» обусловлена, с одной стороны, симметрией межполушарных отношений и спецификой функционирования эпифизарно-гипоталамо-гипофизарных отношений. С другой стороны - возникающей на этом фоне перестройкой периферических осцилляторов биоритма. Более высокая частота необходима системе для поддержания устойчивости.

Немаловажное значение в формировании функциональных процессов в маточно-плацентарном комплексе имеют особенности стереоизомерии маточно-плацентарно-плодового комплекса, которая в случае мужского пола плода демонстрирует амбидекстризацию плаценты и увеличение влияния «левых сил» в центрo-периферических отношениях. Именно симметрия анатомо-функциональных процессов на периферии опосредует преобладание симметрии по центру, результатом которой является усиление симметрии по периферии в виде генерализованного возбуждения правых и левых отделов матки. Генерализованная 2-х сторонняя маточная активность по своему механизму является изометрической и обязательно приводит к динамике со стороны шейки матки. Этот механизм лежит в основе как преждевременной, так и срочной родовой деятельности. Односторонняя асимметричная маточная активность по своей сути изотонична и способствует функционированию маточно-плацентарной помпы, не влияя на шейку матки.

Результаты работы обозначают несколько направлений практической реализации результатов проведенных исследований. Во-первых, это расширение возможностей ультразвукового скрининга беременных в сроке 18-21 недели, в процессе которого выход значений кривых скоростей кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса за пределы нормативного коридора нельзя считать проявлением патологии. С целью уточнения реальной ситуации рекомендуется повторное доплерометрическое исследование в 22-24 недели. Аналогичное правило касается и фетометрических показателей в указанные

сроки.

Выявленные статистически значимые взаимосвязи некоторых акушерских и экстрагенитальных осложнений с полом вынашиваемого плода определяют необходимость разработки индивидуальных подходов к ведению беременности. В процессе скринингового обследования беременных при наиболее раннем установлении половой принадлежности плода в случае мужского пола прогнозируется более высокий риск развития угрожающих преждевременных родов, гестационного сахарного диабета, дородового излития околоплодных вод, коагулопатии в III триместре беременности, в случае женского пола – истмико-цервикальной недостаточности, анемии беременных.

Еще одно направление практического использования результатов исследования касается процесса родоразрешения женщин с определенным полом плода. Оптимальное время суток для родоразрешения беременных с плодами женского пола – первая половина дня, беременных с плодами мужского пола – вторая половина дня в соответствии с суточным биоритмом физиологических родов.

Следующее направление касается перименопаузального периода жизни женщины, когда на фоне гормональной депривации «обнажается» «структурный функциональный след», являющийся наследием одного или множества гестационных процессов. Согласно результатам проведенных исследований наибольшему риску в плане формирования доброкачественных и злокачественных опухолей подвержены именно репродуктивные органы, которые несут на себе основную функциональную нагрузку при вынашивании и вскармливании потомства. Так, у матерей мальчиков имеется наибольший риск развития миомы матки и кист яичников, тогда как у матерей девочек – мастопатии. В отношении онконастороженности ситуация меняется: рак молочной железы в случае 2-х или 3-х рожденных детей – прерогатива матерей мальчиков при определенных условиях, обозначенных в процессе исследования. Это требует пересмотра алгоритма диспансеризации женщин перименопаузального возраста, имеющих выявленный паттерн.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несомненно, что исследования, направленные на изучение особенностей ФСМПП, приносят новые знания в фундаментальные науки и акушерскую практику, являясь недостающим звеном в расшифровке иных, ранее неизвестных, механизмов формирования акушерской патологии и направлены на улучшение качества помощи матери и плоду. Эти открытия приобретают особое звучание, когда речь идет о базовых основах физиологии человека и решении малоизвестных задач, касающихся таких областей как изучение влияния половой дифференцировки плода на функциональные процессы в материнском организме при беременности и на дальнейшие этапы жизни женщины, вплоть до периода угасания репродуктивной функции (пери- и постменопаузы).

Различные подсистемы организма матери во время беременности испытывают известные нагрузки, что, естественно, приводит к изменению функциональных и структурных параметров в них. И, согласно уже опубликованным данным, пол вынашиваемого женщиной плода является одним из ключевых дирижеров, в значительной степени определяющих специфику межсистемных взаимодействий в функциональной системе «мать-плацента-плод».

Направление анализа этих взаимодействий связано с четким пониманием учеными того, что гемодинамики беременной и плода, несмотря на их относительную независимость, в биологическом смысле являются цельной системой, выполняющей обмен биохимических и гормональных сигналов между двумя организмами, результат работы которой - достижение гомеостатического равновесия в ФСМПП. Примером такого балансирования является подавление вмешательства иммунной и эндокринной системой матери, во избежание возможных последствий конфликта, в отношении Rh-антигена. При этом, приспособительные перестройки включают в себя множество факторов, что

исключает агрессивное «поведение» материнского иммунитета в отношении плода, вызывая его отторжение на всех этапах развития: от зиготы до зрелого плода.

Прежде чем резюмировать данные, полученные в ходе проведенного исследования, следует затронуть вопросы эволюционной значимости полового диморфизма вообще и применительно к гестационному процессу, а также учения о гетерохронии (разновременности). Согласно теоретическим положениям учения П.К. Анохина (1975) [30] и В.А. Геодакяна (2009) [130], окружающая среда представляется в виде макросистемы, в то время как плод и структуры его организма являются подсистемами. Отношения между ними неизбежно приводят к возникновению, эволюционно обусловленного, «конфликта», в процессе которого среда обитания навязывает биологическим объектам эволюционное направление, в рамках которого биологическая подсистема обязательно должна обладать свойствами устойчивости и консервативности, чтобы сохранять жизнеспособность. Одновременно подсистема сигнализирует макросистеме, закономерно вызывая изменения в ней. И как результат этого взаимодействия, подсистема приспосабливается к меняющимся условиям естественного сосуществования. Схожие принципы межсистемных влияний характерны и для ФСМПП, где, на этом уровне, материнский организм - макросистема, а плод - соподчиненная система.

Гипотеза Геодакяна В.А. (2009) [130] базируется на как минимум двух вариантах разрешения этого «конфликта»: первый состоит в поддержании свойств системы к изменчивости в некотором промежуточном диапазоне; в нашем случае – на всем протяжении в гестации. Необходимо пояснить, что при таком развитии событий сама система имеет довольно узкие рамки существования. Второй – это двойственность системы: одна составляющая консервативная и, в информационном смысле, маскируется от макросреды обитания для защиты накопленной полезной информации; другая характеризуется изменчивостью или оперативностью, и направлена на обработку полученных новых сведений. Такое разделение единой системы на две сопряженные (консервативную и

оперативную), с эволюционных позиций, способствует большей стабильности макросистемы.

В данном контексте, с системных позиций, фактор пола является рациональным «решением разногласия» между плодом и матерью, а мать для плода - это его среда обитания. И в случае женского пола плод отвечает за «консервирование» «эволюционного опыта», а в случае мужского пола-за многообразие вариантов «эволюционной разведки» [128-138, 81].

Нельзя не затронуть еще один важный факт обсуждаемой проблематики. Организм матери в естественной среде тоже испытывает постоянное влияние сложных, динамически меняющихся, различных факторов, создающих ритмические процессы в нем. При этом действие одних изменяет действие других, вызывая, так называемые, десинхронозы (нарушение согласованности биоритмов). Между тем, десинхронозы являются предтечей многих патологических процессов, особенно, в такой нестабильный период как беременность [3]. В последние годы бытует мнение, что их возникновение, результат общего адаптационного синдрома. В представлении С.И. Степановой (2012) [354], адаптация является непрерывно текущим процессом, который не прекращается ни на минуту от момента зачатия вплоть до гибели организма, сопровождающийся множеством внешних и внутренних противоречий. Внешняя разрозненность адаптационного процесса состоит в двояких отношениях со средой: с одной стороны, он стремится достичь баланса с ней, а с другой – сохраняет некую разбалансированность, никогда не достигая абсолютной синхронности с окружающей его средой. Это свойство, и помогает организму приспособливаться, так как наличие биоритмической рассогласованности со средой тренирует механизмы адаптации, удерживая их в активном состоянии, тем самым обеспечивая эффективную мобилизацию в случае резкого изменения внешних воздействий. А искажение (непериодические колебания) биологического ритма указывает на резкий диссонанс адаптационного процесса. Поэтому при выполнении этого исследования именно хронофизиологическая составляющая

биологических процессов в функциональной системе «мать-плацента-плод» привлекла внимание и вызвала особый интерес.

Плод по отношению к матери, своего рода,- «чужеродное тело», содержащее отцовский биологический материал, посылающий генетические, биохимические и физиологические сигналы. В противовес этому в материнской «среде» формируется ритмическое «возмущение» как ответная реакция ее функциональных систем. Отследить влияние пола плода на управляющие механизмы в подсистемах ФСМП и изменения их с хронофизиологических позиций, а также установить степень участия пола в формировании акушерской патологии и стало основной для определения цели и задач диссертационной работы, предполагающих многоуровневые исследования, базирующиеся на системном подходе. Также требовался и был проведен клинический анализ данных анамнеза - течения беременности, структуры акушерских осложнений, исходов родов и состояния новорожденных, заболеваемости женщин в репродуктивном и перименопаузальном периодах с учетом гендерной принадлежности плода/детей и паритета.

Поскольку большинство циклических процессов у человека протекают в условиях внешних гелио-геофизических воздействий, которые нельзя было проигнорировать, поэтому определенный интерес представляли результаты исследования, касавшиеся влияния характера солнечной активности на частоту зачатий в случае мужского и женского пола плода. Этот фрагмент исследования установил определенный гендерный антагонизм. Так, при неосложненной беременности периодам увеличения зачатий плодами мужского пола соответствовали периоды спада зачатий плодами женского пола. Сопоставление периодограмм одиннадцатилетнего цикла солнечной активности с периодограммами частоты зачатий детьми противоположного пола показало, что на пике солнечной активности преобладает зачатие плодами женского пола, тогда как мальчики – на ее спаде. Одним из объяснений в защиту этого факта может выступать утверждение, что изменяющиеся на фоне солнечной активности параметры солнечного ветра и, как следствие, пульсационный спектр

геомагнитного поля Земли, способны изменять характеристики хромосомного аппарата клеток, в том числе и половых [416, 311, 183, 226].

Опираясь на имеющиеся сведения об асимметрично-доминантном принципе организации женской репродуктивной системы наиболее интересными, с позиции гестационной представленности, в рамках настоящего исследования заслуживают морфофункциональные асимметрии, которые носят системный и эволюционно детерминированный характер. В связи с чем, интересен характер плацентарной латерализации, являющейся моделью, демонстрирующей биолого-физиологические процессы в фето-плацентарной системе и материнском организме, и его релиз по отношению к полу вынашиваемого плода. Что и было изучено у 10101 беременной в обследуемой выборке. Анализ полученных данных выявил преимущественно праволатерализованную плаценту у матерей девочек (40,98%) и амбипрофиль плацентации у беременных с плодами мужского пола (54,06%). Эти результаты доказывают преимущественное участие вектора «левых сил» при ранжировании функциональных процессов у беременных в случае мужского пола плода. Исходя из принципов центрo-периферической асимметрии, такое распределение плацентарной латерализации, в зависимости от фактора половой принадлежности плодов, предполагало парциальное доминирование и активацию правополушарных обмен-ассоциированных структур головного мозга, что и было подтверждено в ходе ЭЭГ-исследований. Оценка результатов межполушарного распределения электрической активности головного мозга выявила присутствие всех основных биоритмов (тета-, дельта-, альфа- и бета - волн), но имелись различия в их преимущественном распределении с учетом задач работы. При неосложненной беременности с праволатерализованной плацентой фокус электрической активности (увеличение СпМ бета-частот) определялся в корковых структурах передних областей левого полушария, преимущественно у матерей девочек. В случае амбилатерального расположения плаценты при физиологическом течении беременности имелись другие характеристики электрической активности мозговых структур: у матерей

мальчиков наблюдался рост мощности тета- и альфа-волн в коре лобных областей правого полушария.

Преимущественная парциальная активация правого обмен-ассоциированного полушария у матерей мальчиков коррелирует с превалированием эпизодов гестационного сахарного диабета относительно беременностей с плодами женского пола, и частота его встречаемости прогрессивно нарастала кратности числа беременностей, о чем более подробно будет сказано при обсуждении клинического раздела работы.

Резюмируя данные вышеизложенного фрагмента диссертационного исследования можно утверждать, что в ситуации беременности плодами-мальчиками с амби – и леволатерализованной плацентой в материнском организме в течение 9 месяцев, за счет гестационной активации правополушарных структур, формируется структурно-функциональный «след» влияющий на адаптивный ресурс и заболеваемость матери во время беременности (ГСД - у матерей мальчиков в 1,5 раза чаще регистрировался во время 1 беременности и в 3 раза чаще при каждой последующей беременности) и в период перименопаузы (сахарный диабет 2 типа – в 2 раза чаще) по сравнению с плодами девочками в гестационном анамнезе.

На следующем этапе работы регистрировались и анализировались биоритмы в суточном цикле «сон-бодрствование» у респонденток обследуемой выборки. В основном во всех группах преобладал хронотип «аритмики», что характерно для современной популяции в целом, в силу социально-экономического прогресса (появление искусственных источников освещения, работа в вечернее и ночное время, специфика жизни в городской среде и т.д.) происходит постепенное стирание естественного биоритма - суточной периодичности освещенности.

В процессе обсуждения мезоритмов кровотока в сосудах маточно-плацентарно-фетального русла при НБ была установлена определенная закономерность между ангиоритмами матери и плода, что свидетельствовало в пользу их хронофизиологической подстройки. В случае вынашивания девочек

хроноструктура околочасовых вазоритмов за весь период гестации отличалась следующей последовательностью акрофаз: в 14 недель – синхронизация акрофаз материнской и плодовой гемодинамики; в 19 недель – акрофаза ЛМА; в 22 недели – акрофаза ПМА; в 23,5 недели - вновь доминировала акрофаза ЛМА; в 26 недель – акрофаза умбиликальной артерии; на 36 неделе акрофазе ЛМА предшествовала акрофаза в средней мозговой артерии плода; затем отмечалось повторение цикла и к 38 неделе вновь регистрировалась синхронизация акрофаз материнской и плодовой гемодинамики. Вынашивание плода мужского пола характеризовалось временной флуктуацией кровотока в правой и левой маточных артериях, и акрофаза вазоритма справа на 5,3 дня опережала пик активности слева. Но все же, вазоритмы в АП и СМА плода диссонировали с таковыми в правой и левой маточных артериях, и определялась более выраженная хронофизиологическая их «автономия» в материнском и плодовом организмах, вплоть до III триместра беременности. В последствии их ритмы синхронизировались.

Между тем, в динамике 18-24 недели неосложненной беременности выявлялись, так называемые, временные зоны «бифуркации», отражающие периоды наибольшей изменчивости параметров гемодинамических показателей маточно-плацентарно-фетальной сосудистой сети, независимо от пола плода. Воздействие неблагоприятных факторов в эти периоды времени потенцировали формирование плацентарной дисфункции.

Осложненное течение беременности (ПН) протекает в условиях более выраженной рассогласованности материнских и плодовых ангиоритмов, но уже независимо от половой принадлежности плодов.

По хронограммам сократительной маточной активности было установлено, что в динамике II– III триместров физиологической беременности суммарное ее присутствие в правых отделах матки составило 8,1 недели, а в левых – 5,2 недели. В ситуации плодами-мальчиками регистрировалось фазовое смещение на две недели биоритмов маточной активности за счет увеличения их частоты и уменьшения их длительности.

Поскольку роды являются «кульминацией» гестации и длительность их значительно меньше, чем сама беременность, но важность неоспорима, был проведен анализ их циркадианной периодичности, иначе говоря, времени начала и окончания родового акта с последующим рождением ребенка. Результаты исследований убедительно продемонстрировали, что начало родовой деятельности и ее характер на протяжении циркануального цикла не имели статистически значимой зависимости от пола плода ($p=0,0693$).

Затем была проанализирована суточная периодика времени наступления родов в зависимости от пола плода у первобеременных первородящих женщин с неосложненным течением беременности. Сутки были разбиты на четыре 6-часовых периода: 00.00 ч. - 06.00 ч., 06.00 ч. – 12.00 ч, 12.00 ч. – 18.00 ч. и 18.00 ч. – 24.00 ч. Во временной промежуток с 00.00 ч. до 06.00 ч. статистически значимо ($p=0,0487$) больше (на 19,4%) рождалось мальчиков. Обращало на себя внимание наличие четкого суточного биоритма с периодом 12 часов в группах женщин с детьми обоих полов с акрофазой и батифазой в 12 часов. Зеркальная ситуация отмечена и при оценке времени завершения родов при повторной беременности и родах. Регистрировался суточный биоритм окончания родов с периодом 12 часов, однако акрофазы биоритмов в случае обоих вариантов половой принадлежности плода были смещены на 15 часов и находились в противофазе с биоритмами первородящих женщин. С 00.00 ч. до 06.00 ч. родилось больше (на 15,6%) девочек ($p=0,0395$) (Рисунок 2), а в период с 06.00 ч. до 12.00 ч. и с 12.00 ч. до 18.00 ч. статистически значимых различий в числе родов между мальчиками и девочками получено не было ($p_1=0,0729$ и $p_2=0,0659$ соответственно). При этом с 18.00 ч. до 24.00 ч. наблюдалось статистически значимое ($p=0,0318$) преобладание (на 13,2%) родов девочками.

Интересные результаты были получены при анализе суточной периодичности времени окончания 3 родов у повторнобеременных женщин. Отмечалось увеличение частоты суточного биоритма в 2 раза, период биоритма составил 6 часов. Соответственно, распределение акрофаз было следующим: в 03.00, 09.00, 15.00 и 21.00 чч. (Рисунок 3). Зависимость времени окончания родов

от времени суток свидетельствовала о статистически значимом ($p=0,0496$) увеличении числа родов мальчиками (на 33,4%) во временной период с 18.00 до 24.00 ч.

Таким образом, из приведенного фрагмента работы видно, что в период с 18.00 ч. до 24.00 ч. на фоне снижения суточной освещенности преобладали роды мальчиками (68,7%), тогда как девочки рождались преимущественно с 24.00 ч. до 06.00 ч. (72,3%) на фоне нарастания освещенности. Для дневных родов значимых различий, с учетом критерия половой принадлежности плода, во времени родоразрешения не установлено. Возможно, это связано с «наведенной» ситуацией, обусловленной медико-социальной спецификой работы родильных стационаров. Повторные беременности сопровождалась инверсией суточного биоритма родов, характерного для первородящих женщин, особенно выраженной в период времени с 00.00 ч. до 06.00 ч. и 18.00 ч. до 24.00 ч. Число стремительных родов, как и родов, осложненных слабостью родовой деятельности, имело прямую корреляцию с удлинением светлого промежутка суток и не зависело от пола плода ($p=0,0212$).

Полученные результаты, по сути, доказывают существование связи между механизмами, обеспечивающими инициацию и определяющими продолжительность родов и полом ребенка, что также указывает на регуляторное участие эпифиза и мелатонинового обмена.

Правомочность этого вывода подтверждена результатами исследования содержания 6-сульфатоксимелатонина в утренней порции мочи беременных женщин накануне родов. Согласно литературным данным, в конце беременности уровень мелатонина в крови матери имеет три исходных источника: материнский, плацентарный и плодовый [76, 216, 400]. В связи с чем, для адекватной оценки уровня только материнского мелатонина изучались концентрации его метаболита 6-сульфатоксимелатонина. Анализ его содержания установил, что у матерей мальчиков определялись более низкие его уровни (на 24,2%), относительно значений матерей девочек. Это может свидетельствовать как о большей его продукции в случае женского пола плода, поскольку у матерей мальчиков

регистрируется более высокий уровень тестостерона, подавляющий продукцию мелатонина. Биологический смысл этого явления заключается в том, что при повышении уровня мелатонина у плодов мужского пола развивается недоразвитие яичек. Более низкий уровень мелатонина в случае ПМП определяет и больший гестационный срок при данной формой полового диморфизма.

Изучение периодичности темпов роста плода показало, что на фоне неблагоприятных воздействий замедление его роста чаще регистрировалось у матерей плодов-мальчиков с амби- и леволатерализованной плацентой, наиболее часто встречаясь в зимний период года в условиях преобладания темного времени суток, но в условиях нарастания продолжительности светового дня. Эти данные совпадают с данными М.В. Медведева (2005) [260], свидетельствующими о большей зависимости темпов роста костей нижних конечностей плода от неблагоприятных воздействий эндо- и экзогенных факторов.

В общем адаптационном процессе системы «мать-плацента-плод» одно из ключевых мест отведено гормональному статусу. Немаловажное значение при изучении адаптационного статуса организма матери имеет группа «стресс-гормонов», таких как АКТГ и кортизол. При неосложненной гестации сравнительный анализ содержания АКТГ в сыворотке крови установил динамический рост уровня этого гормона к времени наступления родов, независимо от характера течения беременности и пола плода, однако его абсолютный уровень был выше в случае МПП.

В качестве источников продукции кортизола в ФСМПП выступают пучковая зона коры надпочечников материнского и плодового организмов, печень плода и плацента. И активация процессов биосинтеза этого гормона необходимое условие для нормальной реализации гестационного процесса. Кортизол является важным регулятором углеводного обмена и участником стресс-реакций, то есть формирует устойчивость организма беременной [170, 372], что и было подтверждено в работе. В течение физиологической и осложненной беременности уровни кортизола увеличивались и в случае плодов-мальчиков и плодов-девочек,

но у матерей мальчиков его темпы прироста были более интенсивными (в 1,6 раза, $p=0,0423$ и в 1,2 раза, $p=0,0215$ соответственно).

Полученные отличия в изучаемых показателях гормонального статуса беременных с учетом пола вынашиваемых плодов обусловлены, прежде всего, становлением и развитием эндокринной системы самого плода и неразрывно связаны с эндокринной функцией плаценты и, непосредственно, материнского организма. Взаимодействуя друг с другом через трансплацентарные системы и обмениваясь в ходе этих влияний большим количеством биологически активных факторов, плод и мать, тем самым, включаются в экосистему партнера. Еще в 1962 году Disfalisy разработана концепция о единой фето-плацентарной единице как интегральной системе гормонального геноза, согласно которой одна система поддерживает другую, компенсируя недостаток ферментных и других биологически активных субстанций [415]. Если рассматривать с позиции полового диморфизма плода, то эти влияния неодинаковы, так как половая дифференцировка гонад требует разнонаправленности и различной интенсивности руководящих эндокринных принципов. И вновь образованные половые железы самостоятельно секретируют половые гормоны (в женском – преимущественно, эстрогены, а в мужском – андрогены), которые, являясь стероидами, свободно проникают в материнский организм. В случае мужской принадлежности плода влияния на метаболизм в материнском организме будут более выраженные, и это объяснимо физиологией становления мужской репродуктивной системы.

Так, из мужского органогенеза известно, что структурные элементы и гландулоциты яичка (клетки Лейдига), способные секретировать тестостерон, проявляют свою активность уже с 6-8 недели внутриутробного возраста, и максимальная его концентрация приходится на период 17-20-й недели. Позже на смену тестостерону приходят андрогены надпочечникового происхождения. Фетальная зона образует дегидроэпиандростерон и сульфат дегидроэпиандростерона, а дефинитивная зона образует и секретирует кортизол. ДЭА и ДЭАС, после плацентарной конверсии в эстриол, принимают

непосредственное участие в формировании фетальных яичек [415]. Следовательно, в организме плода-мальчика синтез кортизола, ДЭА и ДЭАС происходит более интенсивно, и более высокие уровни этих гормонов и их метаболитов, проникая к матери, более значительно влияют на ее метаболизм. Тем самым, усиливая анаболические процессы, липидогенез и усугубляя инсулинорезистентность, что позволяет объяснить преобладание частоты встречаемости гестационного сахарного диабета в этой группе [170, 561, 446]. А непосредственное влияние эстрогенов на активность липопротеинлипазы способствует накоплению триглицеридов в адипоцитах и отложению жировой ткани [230, 171, 601]. Между тем, немало сведений, указывающих, что андрогены плода усиливают аппетит матери, способствуя перееданию, в результате избыток энергии депонируется в виде жировых отложений, тем самым, еще более усугубляя нестабильную метаболическую ситуацию у беременной.

Помимо прочего, в сложившихся условиях, напряжение адаптационных реакций материнского организма в виде своеобразной защитной реакции сопровождается в ее организме выбросом стресс-реализующих биологических субстанций: кортикотропина, кортизола, катехоламинов, бета-эндорфина и других, которые, в свою очередь, активируют ренин-ангиотензиновую систему, причем, степень прироста их в крови коррелирует с длительностью стимула. Это, в свою очередь, еще больше способствует анаболической направленности обмена веществ в организме беременной.

Также имеются сведения о корреляции мужского пола плода с риском инициации преждевременной родовой деятельности. Поскольку одним из основных механизмов развертывания родовой деятельности является запуск двусторонней (изометрической) маточной активности, обеспечивающая динамику со стороны нижнего сегмента и шейки матки [87, 85, 288], были проанализированы различные формы маточной активности в зависимости от пола плода. Установлено, что двусторонний контрактильный паттерн чаще регистрировался в случае плодов-мальчиков (27,4%). А учитывая факт того, что именно при этом варианте полового диморфизма преобладающим было

амбилатеральное расположение плаценты и, следовательно, функциональная симметрия в маточно-плацентрном комплексе, существенно повышающая вероятность возникновения изометрической маточной активности, риск возникновения угрожающих преждевременных родов гораздо выше у матерей ПМП (Патент на изобретение 2021794).

Плацентарная сосудистая система, имеющая свои истоки с момента имплантации (желточного периода), является единственным ресурсом для питания плода. Поэтому благополучное течение и завершение беременности невозможно без четкого функционирования и иерархичности всех ее звеньев, которые подчинены, во многом, принципам сосудисто-эндотелиального регулирования, немалая роль в которых принадлежит ангиогенным факторам роста [303, 301].

Факторы роста многообразны и представляют собой «сигнальные молекулы» пептидной или стероидной природы, по своей функциональности объединенные в различные семейства и проявляющие свою активность через связывание с профильными рецепторами. В свою очередь, нарушение экспрессии сосудисто-эндотелиальных факторов может являться механизмом запуска каскада патологических реакций, приводящих к осложненному течению беременности и родов [300]. Для плацентогенеза, как, впрочем, и всего, что происходит в живом организме, а тем более в период беременности, очень важен высокий уровень клеточной пролиферации и дифференцировки, которые регулируются также ангиогенными ростовыми факторами. Среди последних, в этом процессе, существенная роль отводится ФРП.

В связи с чем, с целью комплексной оценки управляющих систем проведено изучение содержания ряда ростовых факторов, которое показало, что у женщин с неосложненным течением беременности уровень СЭФР-А статистически значимо выше (на 26,5%) у матерей девочек, а также у них имелось увеличение уровня ЭТ-1 ($p=0,0231$). В ситуации с ФРП определена та же зависимость, как во II, так и III триместрах его экспрессия была значимо выше у матерей девочек ($p_1=0,0294$ и $p_2=0,0176$). При плацентарной недостаточности уровень исследованных

полипептидов статистически значимо преобладал также у матерей с плодами женского пола.

В процессе анализа уровня цитокинов также было выявлено статистически значимое разделение показателей в зависимости от половой принадлежности плода. Определение содержания ИЛ-1 β у женщин с неосложненной беременностью свидетельствовало о его более интенсивной экспрессии у БПЖП. Установлено, что ФНО- α и интерлейкин-1 β являются непосредственными индукторами провоспалительного ИЛ-6. Возможно, в связи с этим уровень этого интерлейкина во II триместре также был значимо ($p=0,0339$) выше у матерей девочек. Также во II триместре у этой категории респонденток было выше содержание ИЛ-10. ИЛ-12, участвующие в клеточно-обусловленном иммунном ответе и противоинфекционной защите, отвечает за активацию дифференцировки Т-лимфоцитов и опосредует стимуляцию их цитотоксической активности. Его экспрессия у женщин с неосложненной беременностью в 3,8 раза была выше в случае БЖПП. А вот уровень ФНО- α , независимо от характера течения беременности, не имел значимых отличий с введением критерия дифференцировки «пол плода». В ситуации с плацентарной недостаточностью уровни интерлейкинов-1, -6 и -10 были статистически значимо выше у матерей девочек ($p_1=0,0465$, $p_2=0,0374$ и $p_3=0,0498$ соответственно), преимущественно во втором и третьем триместрах беременности.

Таким образом, изложенный анализ данных декларирует, что у БПЖП на протяжении физиологической и осложненной беременности регистрируется более выраженная продукция изучаемых сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинов, что определяется, зависящей от пола плода, спецификой функционального сигналинга с его стороны, и следующего за ним, характера иммунного ответа в женском организме, где наиболее важную роль, по-видимому, играют гуморальные особенности плодов мужского и женского пола, поскольку продукция этих факторов роста находится под гормональным «контролем» ФСМП. Можно предположить, что у плодов мужского пола позже возревают

как ТН1-, так и ТН2 типы Т-клеточных ответов как результат более высокого уровня в крови тестостерона относительно плодов женского пола.

Большую значимость (в связи с более выраженной активностью иммунного ответа на гестационную перестройку) имеют данные о том, что в пуэрперальный период у матерей девочек наблюдается более сильный иммунный ответ при реализации инфекционных процессов, в ответ на вакцинацию более выраженная продукция антител и большее число аутоиммунных заболеваний. У мужчин же наблюдается, напротив, более низкая онкозащита. Среди мужской популяции наблюдается более высокий уровень онкологических заболеваний, от которых в два раза чаще смертность и отмечен низкий ответ на противоопухолевую терапию. Однако смертность среди женщин от болезней сердечно-сосудистой системы и обмен-ассоциированных заболеваний гораздо выше, нежели у мужчин. Очевидна биологическая целесообразность этой закономерности - на женщине лежит большая биологическая ответственность за вынашивание, вскармливание и выращивание потомства. К тому же, в репродуктивном периоде онтогенеза женщин смена гестационных, лактационных и овуляторных процессов существенно повышают стресс-устойчивость и резистентность их организма [263, 5, 6, 411, 77-87]. Результаты настоящего исследования доказательно подтверждают, что необходимым условием гестационных событий, с одной стороны, являются ангио-и васкулогенез, модулируемый полем плода, с другой, адекватная потребностям плода, интенсивность кровотока, которая, зависит от характера вегетативной регуляции и системной гемодинамики матери. В условиях стойких нарушений маточно-плацентарной гемодинамики происходит снижение кровоснабжения плаценты и создаются условия для формирования патологии плаценты.

Согласно концепции П.К. Анохина (1975) [30], направленная деятельность функциональных систем как динамических взаиморегулирующихся объединений морфологических структур и физиологических процессов, нацеленна на получение оптимально полезного для организма результата. Требуемый результат адаптации на уровне системы крови достигается за счет интеграции деятельности

ее ростков - красного и белого вместе с факторами, отвечающими за регуляцию гемостаза. Благополучие в системе гемостаза во многом связано с динамическим балансом трех ее звеньев: про-, антикоагуляционное и плазминозное, и сбой в работе любого из них грозит серьезными последствиями для здоровья матери, особенно в такие критические периоды как дородовой, послеродовой и непосредственно роды. Памятуя о чем, в главе собственных исследований проанализированы все звенья системы гемостаза, а конкретно, количественные значения тромбоцитов, Д-димера, протромбинового времени, ПТИ, МНО, фибриногена, АЧТВ, РФМК, времени свертывания.

Тромбоциты занимают одну из ведущих позиций в первичном звене гемостаза [495]. При функциональной целостности эндотелия и мембран клеток большая часть тромбоцитов находится в неактивной форме, что поддерживается антикоагулянтным сегментом этих структур. В процессе повреждения эндотелиальных клеток и «оголения» субэндотелиальных структур отмечается «заякоривание» и адгезия отдельных тромбоцитов к месту «катастрофы» с их последующей агрегацией и активацией. Тромбовозбуждение способствует высвобождению из их цитоплазмы большого количества прокоагулянтов. Существенна роль тромбоцитов и на ранних этапах беременности, так как они ускоряют и оптимизируют процесс формирования плаценты, за счет выделяемых ими хемоаттрактантов в просвет спиральных артерий [342, 343]. Значит, тромбоцитопения в период дебюта беременности будет приводить к трофическим нарушениям в ФСМП.

Результаты работы свидетельствуют о статистически значимых отличиях уровня тромбоцитов в крови беременных в зависимости от пола плода только в III триместре беременности, когда ФСМП испытывает максимальные нагрузки и повышенные запросы со стороны материнского и плодового организма, а также в связи с предстоящей кровопотерей в родах. И интересно то, что абсолютное число тромбоцитов больше у БМП. В обследуемой выборке зарегистрировано снижение уровня тромбоцитов, по мере приближения родов, как у матерей мальчиков, так и девочек (235,2109/л и 220,5 × 109/л соответственно). Но в случае

плода женского пола количество тромбоцитов колебалось в пределах $248 \times 10^9/\text{л}$ - $220,5 \times 10^9/\text{л}$. Наряду со снижением продолжительности жизни тромбоцитов, эти особенности можно расценивать как необходимый адаптационный компонент гестационного процесса.

Анализ других факторов гемостаза, например протромбинового времени в I триместре беременности свидетельствовал о преобладании его абсолютных значений в случае МПП. Удлинение протромбинового времени, возможно, объяснимо инерционностью сложных механизмов коагуляции при вынашивании плода-мальчика.

Динамика содержания еще одного важного участника гемостаза - Д-димера (маркера тромбообразования) показала, что в I триместре беременности половой диморфизм не влиял на его уровни. А во II и в III триместрах у женщин с плодами мужского пола абсолютные значения Д-димера были значимо выше. Полученные данные о содержании Д-димера, субстанции распада фибрина при тромборазрушении [269], указывают, что в крови у матерей плодов-мальчиков преобладают процессы фибринолиза, в отличие от матерей плодов-девочек.

Другая картина определена при оценке количества растворимого фибрин-мономерного комплекса. Только во II триместре получены статистически значимые различия, и примечательно то, что его концентрация в крови при вынашивании плодов-мальчиков была выше.

С целью изучения взаимосвязи описанных показателей свертывающей системы крови проведен корреляционный анализ и сформированы корреляционные матрицы, позволяющие установить наличие разницы и зависимости от критерия «пол плода». Данные сортировались с учетом характера (положительная или отрицательная) корреляций и их силы (использовались только средние ($r > 0,6$) и сильные ($r > 0,8$)). Для I триместра характерно преобладание значимых корреляционных связей у матерей-девочек, а во II триместре их стало больше у матерей-мальчиков, что указывало на усиление взаимовлияния отдельных звеньев системы гемостаза.

По мере увеличения срока беременности с плодом-девочка выявлены средней силы отрицательные связи между ПВ и ПТИ ($r = -0,78$, $p < 0,05$), а также между ПВ и уровнем фибриногена ($r = -0,62$, $p < 0,05$). В III триместре беременности у матерей с плодами-мальчиками формировалась средняя положительная зависимость между фибриногеном и ТВ ($r = 0,63$, $p < 0,05$) и средняя отрицательная - между ПВ и ТВ ($r = -0,64$, $p < 0,05$), сильная отрицательная связь зафиксирована между фибриногеном и ПВ ($r = -0,71$, $p < 0,05$). В случае БПЖП на финальных этапах беременности интеграционные процессы в системе гемостаза сохранялись на прежнем уровне. Проведенный фрагмент исследования позволил обнаружить более

выраженную интеграцию некоторых звеньев гемостаза у БПЖП в первом триместре, а у БПМП - в третьем триместре неосложненной гестации.

Доказанная в работе разница в показателях свертывающей системы крови у беременных с введением фактора полового диморфизма свидетельствует о существовании его влияний на реактивность крови матери. Возможно, это указывает на различие в функциональном «запросе» со стороны плода-мальчика и – девочки, который, между тем, находится под постоянным гормональным и иммунологическим контролем матери.

«Плод» как субъективная ФСМП регулирует и влияет на формирование функциональных связей в ней. Поэтому половая дифференцировка плода и стала оценочным тестом при проведении исследования морфофункциональных и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы плода.

Закон гетерохронии, открытый И.А. Аршавским (1957) [38] является одним из уникальных проявлений внутриутробного этапа онтогенеза. Исходя из основных его положений, приобретение финишной морфологической формы и функции различными системами и органами плода происходит неодинаково, в наиболее целесообразные (с позиции жизнедеятельности всей макросистемы) для них моменты внутриутробного развития. В свою очередь, внутриутробное/антенатальное формирование организма человека управляется условиями и раздражителями окружающей его микро- и макро-среды, с которыми

он непрерывно контактирует. Исходя из полученных результатов исследования напрашивается предположение, что половой диморфизм является модулятором, определяющим сроки «созревания» различных элементов сердечно-сосудистой системы плода, придавая этому процессу адаптивную окраску. Очевидно, что атавистичная или футуристичная направленность различных функциональных процессов во внутриутробном периоде развития позволяет объяснить разную «цену адаптации» у плодов-мальчиков и плодов-девочек, а также их различную резистентность в ходе онтогенеза.

Морфогенез сердца эмбриона, начиная с 3-4 недели, характеризуется образованием сердечной трубки, с частотой сокращений 150-180 уд/мин. Частота сердечных сокращений при переходе на плацентарное кровообращение зависит от величины поглощения кислорода на 1 кг веса плода, которая, по мнению И.А. Аршавского (1957) [38], в 3-4 раза ниже, чем у новорожденных детей.

Удовлетворение всевозрастающих требований плода в питание и кислороде возможно, только лишь, с увеличением объемов притекающей через капилляры плаценты крови за единицу времени. По мере увеличения гестационного срока происходит постепенное «вовлечение» в плацентарное кровообращение вновь образованных капилляров материнской и плодовой частей плаценты [282]. Именно эти факторы влияют на снижение события периферического сопротивления капиллярной сети плаценты и одновременное усиление кровотока в матке, что подтверждено данными доплерометрических исследований в этой работе.

Увеличение количества крови, протекающей через плаценту, обеспечивается увеличением объемной и линейной скоростей кровотока, которое достигается приростом МОК плода [396] (Хананашвили Я.А., 2001). На этом этапе развития сердце обладает автоматией, так как еще отсутствуют нервно-проводниковые влияния. В частности, результаты ретроспективной оценки в I триместре беременности ЧСС эмбрионов в обследуемой выборке свидетельствовали о тенденции к увеличению базального ритма у эмбрионов-мальчиков на 14,8%.

Из литературных источников следует, что в сроки беременности 16-21 недели регистрируются наиболее выраженные темпы морфогенеза вагусных влияний на сердечную мышцу плода [37] (Аршавский И.А., 1967). Поэтому понятна регистрация в этот период глубокого урежения ЧСС (до 90 уд/мин.), вплоть до «синкопе» (кратковременное прекращение сердцебиений), в процессе ультразвукового исследования.

Анализ сердечной деятельности плода в диссертационном исследовании установил глубокие децелерации и эпизоды «синкопэ» на 18-21 неделях беременности в 26,8% у плодов-мальчиков и 21,4% - девочек, что свидетельствовало в пользу преобладания парасимпатических влияний у плодов-мальчиков. Несмотря на то, что плод растет вплоть до родов и синхронно повышаются его запросы к источникам питания и оксигенации, в начале II триместра беременности окончательно завершается морфогенез сердечной мышцы и магистральных сосудов, поэтому нагрузка на кардио-васкулярную систему существенно увеличивается. Согласно полученным результатам расширенной эхокардиографии у плодов регистрировалось постепенное увеличение значений систоло-диастолического индекса миокарда правого и левого желудочков, но значимых отличий с учетом критерия «пол плода» в величине основных эхокардиографических характеристик во II триместре беременности получено не было.

Изучая гуморальную передачу нервных импульсов от матери к плоду было определено тормозящее действие ацетилхолина на сердечную деятельность плода, но в их эксперименте было отмечено урежение сердечного ритма плода и при раздражении блуждающего нерва у матери. В работах Hensen и Rech (1932) было отмечено четко выраженное замедление сердечных сокращений плода морской свинки при раздражении блуждающего нерва материнского организма.

В диссертационной работе руководящие принципы материнского организма на функциональные процессы в кардио-респираторной системе плода были уточнены на модели «сердечный ритм - системное артериальное давление» у женщин в динамике беременности с учетом половой дифференцировки плода.

Обнаружено, что у матерей плодов-мальчиков имелась тенденция к более низким значениям ЧСС (62 уд/мин и 74 уд/мин соответственно) и более низким показателям артериального давления. Именно у плодов-мальчиков этой категории беременных, регистрировалось наиболее раннее обнаружение децелерации.

Интерпретация механизмов приводящих к урежению сердечного ритма во внутриутробном периоде неоднозначна. Большинство авторов придерживается традиционной концепции [142, 37], что суть длительных и кратковременных урежений в усилении тонуса парасимпатической нервной системы, вследствие функциональной зрелости концевых волокон блуждающего нерва. Контрверсионными были более ранние эксперименты на животных, которые отвергали вагусные влияния плода на сердечную деятельность [142]. Другие же ученые такие эффекты со стороны сердечного ритма в III триместре и родах ассоциировали с повышением внутричерепного давления у плода, появляющееся вследствие сдавления его головки на фоне маточных сокращений и при продвижении по родовым путям [521]. Однако, несмотря на отсутствие четко доказанного тонического возбуждения в центрах вагусной иннервации сердца во внутриутробном периоде, не исключена возможность их эпизодического возбуждения накануне и во время родов.

Анализ антенатальных и интранатальных КГГрамм свидетельствовал о преобладании ваготонических влияний накануне и во время родов у плодов мужского пола. Аналогичные изменения на более ранних сроках беременности, в силу недостаточной зрелости нервно-проводниковых влияний на сердце плода, по-видимому, связаны с гуморальными воздействиями материнского и, собственно, плодового организмов. По мнению основоположника перинатальной физиологии И.А. Аршавского (1967) [37], повышенная лабильность сердца плода после перехода на плацентарное кровообращение определяется инициацией функциональной активности мозгового вещества надпочечников периодическим повышением концентраций адреналина в крови плода.

Результаты научных исследований последних лет свидетельствуют, что существует определенная специфика в механизмах управления сердечной

деятельностью и газообменом в плодовом организме, а также общей плодово-материнской гемодинамикой. Поддержание оптимального уровня трансплацентарного обмена у плода требует от маточно-плацентарно-плодового контура быть «пластичным» за счет постоянного колебания давления в его артериальных и венозных сосудах. При нормальных значениях артериального давления сердцу плода присуща функция «силового переключателя». И управляющими элементами в этой ситуации являются вагус и симпатические нервы. Кроме того, для сердца характерна возможность автономного возбуждения и миогенного управления возбуждением. Исследования, проведенные у плодов с анэнцефалией показали, что центральная регуляция функциональными процессами в сердце плода определяются непрерывным и осциллирующим характером его тонуса через вегетативные нервные стимуляции [263].

Очевидно, что именно в сроки наибольших темпов роста и прибавки в массе возрастает нагрузка на сердечно-сосудистую систему плода и запускается внешний (по отношению к плоду) гемодинамический контур регуляции в маточно-плацентарно комплексе, который совместно с локальными маточными сокращениями выступает в роли «маточно-плацентарной помпы» [178]. При неосложненном ходе гестационных событий эти сокращения имеют локализованный (асимметричный) характер, зависят от стороны расположения плаценты и, в основном, присутствуют на субплацентарном участке миометрия [72, 85, 157]. Такое полезное функционирование маточно-плацентарного «насоса», во многом, обеспечивается анатомическими гравидарными перестройками стенки матки, наличием спиралевидных артерий и структурой кателедона. В качестве «поршневой системы» этого биологического «насоса» выступают маточные сокращения, которые обеспечивают впрыскивание требуемых объемом крови в котиледоне и поддержание оптимального уровня трансплацентарного обмена [391].

В процессе проведенных исследований определена тесная связь активности сердечно-сосудистой системы плодов с правыми и левыми отделами матки обоих полов зависимость от латерализации плаценты. При левостороннем и

амбилатеральном расположении плаценты чаще возникали ранние и поздние децелерации, что было обусловлено анатомо-функциональным «дефицитом» в левых отделах матки из-за разницы диаметра приносящих и отводящих сосудов в правых и левых отделах матки, что способствует гемодинамическим предпосылкам в формировании парасимпатического типа регуляции кардиоритма плода – брадикардии (децелерации), который преимущественно встречался у плодов-мальчиков.

Многообразие картины частоты сердечных сокращений плода (с обширными равномерными паттернами децелерации, пролонгированными децелерациями или же транзиторными фазами брадикардии, наслаивающимися децелерациями (overlap ping-dips) или типичным варибельным частотным паттерном), их базальный тонус и амплитуда определяются длительностью ограничения перфузии на материнской или плодовой стороне плацентарной площадки. Группой von Berg (1973) в экспериментах на животных моделях были получены доказательства ступенеобразных проявлений акцелерации и децелерации, зависящих от падения парциального давления кислорода [257]. В результате стали понятны причины возникновения типичных частотных образов инициальной или компенсаторной акцелерации перед или после децелерации. При гемодинамических нарушениях в маточно-плацентарном круге гипоперфузия первично возникает на стороне матери, а уже у плода - как следствие. И спровоцировать эти дисциркуляторные кризы могут такие привычные вещи как двигательная активность плода и матери.

Заключительным этапом исследований, проведенных в диссертационной работе, стал фрагмент посвященный оценке клинической ситуации, то есть анализу частоты и структуры акушерских осложнений, в зависимости от пола вынашиваемого плода и особенностей течения беременности. Оценка проводилась ретроспективно на основании карт историй болезни.

В структуре акушерской патологии статистически значимо чаще (98,4%) у матерей девочек и в случае многоплодной беременности (тройня) с плодами женского пола встречался антифосфолипидный синдром. Обращал на себя

внимание больший удельный вес БПМП среди юных первородящих (на 60,2%), тогда как среди возрастных первородящих БПМП и БПЖП распределялись практически поровну (51,4% и 48,6% соответственно). Также по мере увеличения паритета родов БПЖП преобладали среди пациенток с ИЦН: если при 1-х родах соотношение ПМП и ПЖП у женщин с этой патологией было в среднем 1:1, то уже при 2-х родах ПЖП составляли 54,5%, а к 3-м родам этот процент увеличивался до 71,4% ($p=0,0219$), что позволяет отнести беременных с предстоящими 3-ми родами и ЖПП в группу риска по ИЦН с соответствующими рекомендациями по ведению беременности и динамическому контролю состояния шейки матки.

Касаемо эндокринной патологии нужно отметить, что у беременных, вынашивающих мальчиков, значительно чаще выявлялся гестационный сахарный диабет, независимо от паритета родов (71,3% среди всех обследуемых, $p=0,0476$), с максимальной его представленностью у первородящих (82,8%, $p=0,0375$). Аналогичные, более выраженные в процентном соотношении, тенденции были обнаружены и при анализе заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа: среди беременных, вынашивающих мальчиков, доля пациенток с этой патологией составляла в общей выборке 83,5% ($p=0,0216$); у первобеременных первородящих - 71,3% ($p=0,0415$); у повторнородящих женщин с предстоящими вторыми родами – 85,7% ($p=0,0382$).

Роды через естественные родовые пути и оперативное родоразрешение у первобеременных первородящих женщин с физиологическим течением гестации в различных по полу подгруппах статистически значимо не отличались. Статистически значимое преобладание Кесарева сечения у матерей мальчиков было выявлено в случае третьих родов, что подтверждало мнение ряда авторов о мужском поле плода как о независимом факторе риска для неблагоприятного исхода беременности и родов. Подтверждением этому было и то, что отслойка плаценты чаще (в 75,4%, $p=0,0789$) регистрировалась у рожениц с мальчиками также при третьих родах.

При заднем виде затылочного предлежания и преждевременном разрыве плодных оболочек было зафиксировано абсолютное доминирование БПМП (98,2% и 83,5% соответственно). Незрелая шейка матки и ее дистоция имели место у первобеременных и первородящих с ПЖП в 66,7% и 60,1% соответственно. У БПЖП чаще выявлялся общеравномерносуженный таз у перво- и повторнородящих (в 65,3% и 63,8% соответственно). Вакуум-экстракция плода чаще (66,7%, $p=0,0496$) применялась у первородящих мальчиками.

Для последового и раннего послеродового периодов было характерно следующее: гипотоническое кровотечение, интимное прикрепление и дефект плаценты, которые в подавляющем проценте случаев имели место у родильниц с новорожденными мальчиками, что, в свою очередь, являлось причиной большего количества случаев экстирпации матки и применения ручного контроля полости матки у них.

Изучение структуры родового травматизма показало, что у родильниц с новорожденными девочками чаще выявлялся разрыв шейки матки (75,2%, $p=0,0125$), что, по-видимому, было обусловлено более частой встречаемостью незрелой шейки матки и ее дистоции в родах. Разрыв задней спайки чаще встречался у матерей мальчиков (73,7%, $p=0,0315$), что связано с большими фетометрическими параметрами (в частности, БПД и ОЖ) у плодов мужского пола и тенденцией к перенашиванию в этой группе. Так, диагноз «крупный плод» звучал чаще (64,9% среди всех обследуемых и 72,2% у первородящих). Среди плодов с диабетической фетопатией мальчики также встречались в большем проценте случаев (63,6%, $p=0,0492$), в то время как ЗРП в 61,7% наблюдений выявлялась у БПЖП ($p=0,0234$).

Статус новорожденных по шкале Апгар был определен как более низкий (6 и менее баллов) на 1-й минуте после рождения у 64,7% новорожденных мальчиков ($p=0,0233$). К 5-й минуте после рождения показатели по шкале Апгар в различных по полу группах значимо не отличались.

Полученные результаты свидетельствуют о существовании значимых отличий плодo-материнских взаимодействий, определяемых полом

вынашиваемого плода и свидетельствующих о меньшей устойчивости подсистемы «плод мужского пола».

На основе полученных результатов была разработана и предложена концепция о двух системах «мать-плацента-плод женского пола» и «мать-плацента-плод мужского пола», имеющих хронофизиологически обусловленные функциональные отличия, которые опосредуют характер течения гестационных процессов и определяют новые алгоритмы ведения беременности и родов с учетом половой дифференцировки плода. По-видимому, эти функциональные изменения у беременных, связанные с полом вынашиваемого плода, определяют разную устойчивость ее организма к гестационному стрессу, что имеет последствия для последующих периодов онтогенеза женщины, вплоть до перипостменопаузального [83]. Полученные результаты указывают также на целесообразность продолжения исследований по изучению управляющих механизмов между двумя физиологическими константами – стереоизомерия функциональной системы «мать-плацента-плод» и половой диморфизм плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований способствуют расширению научных представлений о механизмах регуляции и закономерностях формирования биоритмических процессов в системе «мать-плацента-плод» в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от половой принадлежности плода, которые определяются спецификой биохимического и гормонального сигналинга со стороны материнского и плодового организмов (Рисунок 20).

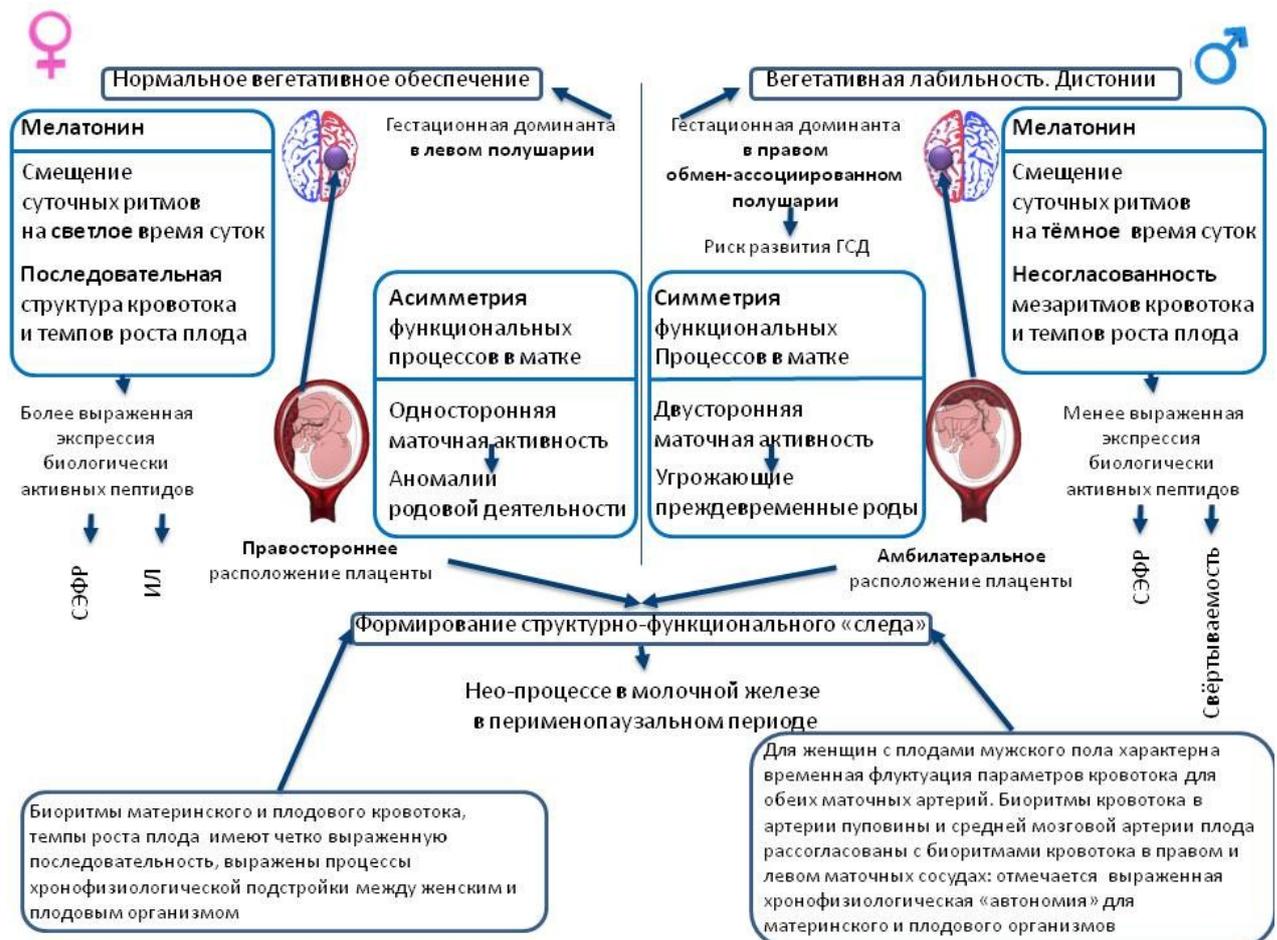


Рисунок 20 – Пространственно-временные аспекты плодо-материнского взаимодействия в зависимости от половой принадлежности плода

Единство закономерностей, установленных при нормальной и осложненной беременностях (уплощение амплитуды мезоритмов при каждой последующей беременности, более частое формирование механизмов центральной и периферической симметрии у матерей мальчиков в динамике неосложненной беременности и при плацентарной дисфункции) подтверждает ведущий системный пространственно-временной принцип организации живых систем, а также принципиальную общность сано- и патогенеза. Дополнительно проиллюстрирована правота классического утверждения Рудольфа Вирхова о том, что любая патологическая форма имеет физиологический образец.

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

Полученные результаты доказывают существование особенностей стереоспецифики женской репродуктивной системы и межполушарных асимметрий у беременных плодами различного пола, заключающихся в преобладании левоориентированных программ функционального «поведения» в женском организме в случае мужского пола плода, инициирующих в нем правополушарную активность головного мозга и требующих более выраженных энергозатрат. Поставщиком повышено востребованной энергии выступает общий белковый пул, изначально находящийся в состоянии неизбежного дефицита в организме беременной и плода. Первыми расходуются (метаболизируются) аминокислоты недавно образовавшихся белково-пептидных структур (новых

эмбриональных закладок; развивающихся органов, систем, микроструктур плода, маточно-плацентарных компонентов [332]. Высвободившаяся энергия обеспечивает фазу подъема биоритмов, величину амплитуды флуктуаций [102-105]. Большая энергозатратность и, как следствие, энергодефицит беременности плодом мужского пола выражается в компенсаторно большей частоте и меньшей амплитуде ритмики организма матери. На этом фоне начинают преобладать процессы центральной и периферической симметрии, обуславливающие предрасположенность к формированию угрожающих преждевременных родов и разнообразных обменных нарушений, одним из которых является ГСД, с ключевым вектором к преодолению белкового дефицита.

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

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

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. В результате комплексного исследования хронофизиологических закономерностей формирования гемодинамических подсистем окружения в маточно-плацентарно-плодовом комплексе и механизмов, обеспечивающих темпы роста плода, модулируемых его половой принадлежностью, выявлены отличия в характере мезоритмов материнского и плодового организмов: при неосложненной беременности в случае мужского пола плода биоритмы характеризуются большей частотой и меньшей амплитудой. При осложненном

течение гестационного периода увеличение частоты биоритмов характерно для обоих вариантов пола плода.

2. Анализ результатов исследования адаптационно-приспособительных реакций гемодинамических подсистем маточно-плацентарно-плодового комплекса при неосложненной беременности позволил выявить временные зоны «бифуркации» в 18 – 21 недели, в течение которых отмечается наибольшая параметрическая изменчивость показателей кровотока и темпов роста плода (у 92,3% беременных - при вынашивании девочек и у 95,1% беременных - при вынашивании мальчиков). В эти периоды имеется высокий риск формирования различных дисфункциональных отклонений, потенцируется развитие плацентарной дисфункции и ЗРП (у 87,4% беременных с плодами женского пола и у 91,7% беременных – с плодами мужского пола).

3. Пол плода оказывает модулирующее влияние на механизмы регуляции суточных биоритмов, ответственные за суточную периодику родов: время завершения родов в случае женского пола плода приходится на промежуток от 24 часов до 6 часов утра при нарастании естественной освещенности, а в случае мужского пола плода – с 18 до 24 часов на фоне снижения естественной освещенности. При этом у матерей мальчиков уровень мелатонина в крови на 38,6% ниже по сравнению с таковым в крови матерей девочек.

4. В зависимости от паритета родов у первобеременных первородящих женщин с доминирующим хронотипом «аритмики» регистрируется суточный биоритм времени завершения родов с периодом 12 часов с акрофазой (в случае женского пола плода) и батифазой (в случае мужского пола плода) в 12 часов дня. При повторных беременностях и родах выявлен суточный биоритм окончания родов с периодом 12 часов, однако акрофазы биоритмов в случае обоих вариантов пола плода смещены на 15 часов и находятся в противофазе с биоритмами, характерными для первородящих женщин. В случае третьих родов отмечается увеличение частоты суточного биоритма в 2 раза и укорочение его периода до 6 часов с акрофазами в 3.00, 9.00, в 15.00 и 21.00 час.

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

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

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

8. Выявленные отличия в мезоритмах темпов прироста фетометрических показателей, интенсивности кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса, особенностей кардио-респираторной системы плода, сократительной активности матки, некоторых сосудисто-эндотелиальных факторов, интерлейкинов, свертывающей системы крови, гормонального, вегетативного и психо-эмоционального статуса, обусловленные отличиями в характере плодо-

материнских взаимоотношений в зависимости от пола вынашиваемого плода, свидетельствуют о формировании в процессе беременности двух различных функциональных систем «мать-плацента-плод мужского пола» и «мать-плацента-плод женского пола», с присущими для каждого типа системы особенностями функционирования и закономерностями развития.

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

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

11. Перестройка функциональных процессов в материнском организме, возникающая на фоне беременности и модулируемая половой принадлежностью плода, обуславливает формирование адаптационно-приспособительного «следа», который влияет на характер заболеваемости репродуктивных органов в перименопаузальном периоде: у женщин с одними родами в анамнезе и женским полом ребенка статистически значимо чаще (в 1,6 раза) встречается мастопатия; в случае мужского пола ребенка чаще (в 1,9 раза) регистрируется миома матки и (в 2,1 раза) - патология яичников. Сахарный диабет 2 типа во время перименопаузы

также чаще развивается у матерей мальчиков (у 71,3% женщин в случае одного ребенка и у 85,7% пациенток с двумя детьми, первый из которых мальчик).

12. Риск развития рака молочной железы в перименопаузальном периоде статистически значимо повышается в случае, если возраст женщины на момент обследования находится в диапазоне от 44 до 57 лет, в анамнезе имеется не более одного аборта и двух родов, первые из которых наступили в возрасте не старше 23 лет и завершились рождением мальчика, а вторые роды – рождением девочки (чувствительность 81% и специфичность 83%). В случае трех родов в анамнезе и рождения третьего ребенка женского пола имеется высокая вероятность развития рака молочной железы (чувствительность 85% и специфичность 90%).

Практические рекомендации.

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

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

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

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

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

6. С целью прогнозирования рака молочной железы у женщин в перименопаузальном периоде необходимо установить возраст обследуемой, паритеты и пол плода первого и второго ребенка. Если возраст женщины на момент обследования находится в диапазоне от 44,5 до 57,5 лет, в анамнезе имеется не более одного аборта и двух родов, первые из которых наступили в возрасте не старше 23 лет и завершились рождением мальчика, а вторые роды – рождением девочки, то имеется высокая вероятность возникновения рака молочной железы с чувствительностью 81% и специфичностью 83%. В случае трех родов в анамнезе и рождения третьего ребенка женского пола имеется высокая вероятность развития рака молочной железы (чувствительность 85% и специфичность 90%).

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

Перспективы дальнейшей разработки темы.

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

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- КСК – кривые скоростей кровотока
- АД – артериальное давление
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЧДД – частота дыхательных движений
- ПД – плацентарная дисфункция
- ПМП – плоды мужского пола
- ПЖП – плоды женского пола
- МПМП – матери плодов мужского пола
- МПЖП – матери плодов женского пола
- БМПП – беременные плодами мужского пола
- БПЖП – беременные плодами женского пола
- МППК – маточно-плацентарно-плодовый комплекс
- МВП – межворсинчатое пространство
- ФПК – фето-плацентарный комплекс
- ФПС – фето-плацентарная система
- МПК – маточно-плацентарный кровоток
- ССК – свертывающая система крови
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- РКФМ - растворимые комплексы фибрин-мономеров
- Ф – фибриноген
- ПДФ – продукты деградации фибрина
- ПТВ – протромбиновое время
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ЗРП – задержка роста плода
- АФР – ангиогенные факторы роста
- ЦНС – центральная нервная система
- «МПП» - «мать-плацента-плод»

ИФИ – индекс функциональных изменений

ВО – вегетативное обеспечение

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ГСД – гестационный сахарный диабет

ЖПП – женский пол плода

МПП – мужской пол плода

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, О. И. Современные аспекты эндокринологии и иммунологии. Монография / О. И. Абдуллаева, Ш. Р. Абзалова, Ш. У. Ахмедова, М. Н. Даминова, С. В. Капранов, Т. С. Капранова и соавт. / Под редакцией В.П. Волкова. – Новосибирск, 2015. – 136 с.
2. Абубакиров, А. Н. Гинекология. Национальное руководство (2-е издание, переработанное и дополненное) / А. Н. Абубакиров, Л. В. Адамян, О. В. Азиев, Э. К. Айламазян, И. М. Акулин, В. О. Андреева и соавт. – Москва, 2017. – 1008 с.
3. Агаджанян, Н. А. Нормальная физиология / Н. А. Агаджанян, В. М. Смирнов / Учебник. Изд.: МИА. – 2009. – 520 с.
4. Агаджанян, Н. А. О физиологических механизмах биологических ритмов / Н. А. Агаджанян, А. А. Башкиров, И. Х. Власова // Успехи физиол. наук. – 1987. – № 4. – С. 80–104.
5. Агаджанян, Н. А. Основы физиологии человека. Том 1. Нормальная физиология человека / Н. А. Агаджанян. – М.: РУДН, 2012. – 443 с.
6. Агаджанян, Н. А. Основы физиологии человека. Том 2 Нормальная физиология человека / Н. А. Агаджанян. – М.: РУДН, 2014. – 368 с.
7. Агаджанян, Н. А. Ритмы жизни и проблема адаптации / Н. А. Агаджанян // Симп. «Циркадные ритмы человека и животных». – Фрунзе: Илим, 1975. – С. 11-14.
8. Агаджанян, Н. А. Хроноструктура репродуктивной функции / Н. А. Агаджанян, И. В. Радыш, С. И. Краюшкин. – М.: «КРУК», 1998. – 244 с.
9. Агаджанян, Н. А. Хронофизиологический и доминантно-асимметричный принципы организации женской репродуктивной системы и их клиническое значение / 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.

10. Агаджанян, Н. А. Хронофизиология хронофармакология и хронотерапия / Н. А. Агаджанян, В. И. Петров, И. В. Радыш. – М.; Волгоград, 2005. – 335 с.

11. Айламазян, Э. К. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 432 с.

12. Айламазян, Э. К. Акушерство. Национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева. – М. – 2009. – 1218 с.

13. Айламазян, Э. К. Микробиота женщины и исходы беременности / Э. К. Айламазян, Е. В. Шипицына, А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 4. – С. 6-14.

14. Айламазян, Э. К. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета / Э. К. Айламазян, И. И. Евсюкова, М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 1. – С. 85-91.

15. Александров, Ю. И. Психофизиология: Учебник для вузов. 2-е изд., доп. и перераб. / Под. ред. Ю. И. Александрова. – СПб.: Питер, 2003. – 496 с.

16. Аллахвердов, Ю. А. Ультразвуковая диагностика. Атлас: учебно-практическое пособие / Ю. А. Аллахвердов. – Ростов-на-Дону. – 2013. – 324 с.

17. Алпатов, А. М. Программа «ТИТАН» / А. М. Алпатов / В кн.: В. П. Карп, Г. С. Катинас. Вычислительные методы анализа в хронобиологии и хрономедицине. – СПб.: Восточная корона, 1997. – С. 92-94.

18. Алякринский, Б. С. Адаптация в аспекте биоритмологии. Проблемы временной организации животных систем / Под ред. А. М. Генина. – М., 1979. – С. 8-36.

19. Алякринский, Б. С. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе / Б. С. Алякринский // Проблемы космической биологии. – Т. 46. – М.:Наука, 1983. – 248 с.

20. Алякринский, Б. С. По закону ритма / Б. С. Алякринский, С. И. Степанова. – М.: Наука, 1985. – 175 с.
21. Аметов, А. С. Особенности метаболизма и гемостаза на этапах развития сахарного диабета 2 типа / А. С. Аметов, Г. Г. Петрик, Е. Д. Космачева, С. А. Картавенков, А. В. Братчик / В книге: Сахарный диабет - пандемия XXI сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диabetологического конгресса с международным участием. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». – 2018. – С. 56-57.
22. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения (3-е издание дополненное и переработанное) / А. С. Аметов под ред. Сучковой О. В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 240 с.
23. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А. С. Аметов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 430-435.
24. Аметов, А. С. Эндокринология. Учебник для студентов медицинских вузов / А. С. Аметов, С. Б. Шустов, Ю. Ш. Халимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 352 с.
25. Амосов, Н. М. Раздумья о здоровье. -3-е изд., доп., перераб. / Н. М. Амосов. – М.: Физкультура и спорт, 1987. – 64 с.
26. Андрианов, В. В. Курс нормальной физиологии на основе теории функциональных систем / В. В. Андрианов, Н. А. Василюк, К. В. Судаков // Сеченовский вестник. – 2013. – № 3 (13). – С. 80-84.
27. Андрианова, О. Л. Роль многофакторного подхода в лечении ожирения у женщин / О. Л. Андрианова, Г. Х. Мирсаева, Р. М. Фазлыева, Л. А. Ибрагимова // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 1. – С. 8-12.
28. Анисимов, В. Н. Свет, старение и рак / В. Н. Анисимов // Природа. – 2018. – № 6 (1234). – С. 19-22.
29. Анисимов, В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В. Н. Анисимов // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39. – № 4. – С. 40-65.
30. Анохин, П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.

31. Анохин, П. К. Узловые вопросы теории функциональных систем / П. К. Анохин. – М.: Наука, 1980. – 197 с.
32. Апанасенко, Г. Л. Физическое развитие детей и подростков / Г. Л. Апанасенко. – Киев: Здоровье, 1985. – 80 с.
33. Арабова, С. У. Роль апоптоза и иммуноэндокринные взаимоотношения при физиологической беременности / С. У. Арабова, Л. Н. Мулкамонова, Ф. Р. Ишан-Ходжаева // Вестник Авиценны. – 2016. – № 4 (69). – С. 88-93.
34. Арутюнян, Ж. С. Циркадианная организация электролитвыделительной функции женского организма при различных физиологических состояниях: дис. канд. мед. наук: 03.00.13 / Арутюнян Жасмина Суреновна. – Ереван, 1982. – 130 с.
35. Арушанян, Э. Б. Основы хрономедицины и хронофармакологии / Э. Б. Арушанян, В. А. Батурин, К. Б. Ованесов. – Ставрополь: СтГМУ, 2016. – 148 с.
36. Арушанян, Э. Б. Хвостатое ядро: очерки по морфологии, физиологии и фармакологии / Э. Б. Арушанян. – Л.: Наука, 1976. – 222 с.
37. Аршавский, И. А. Очерки по возрастной физиологии / И. А. Аршавский. – М.: Медицина, 1967. – 476 с.
38. Аршавский, И. А. Роль гестационной доминанты в качестве фактора, определяющего нормальное или уклоняющееся от нормы развитие зародыша / И. А. Аршавский // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – М.: Медицина, 1957. – С. 320-333.
39. Афифи, А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен / Пер: с англ. – М.: Мир, 1982. – 486 с.
40. Ахмеджанов, Э. Р. Психологические тесты / Э. Р. Ахмеджанов. – М.: Лист, 1997. – 320 с.
41. Ахмедова, Е. М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом: дисс... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ахмедова Елена Магомедсаидовна. – Москва, 2003. – 127 с.

42. Ачкасов, Е. Е. Ожирение: современный взгляд на проблему / Е. Е. Ачкасов, С. И. Рапопорт, С. Д. Руненко, А. О. Разина // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 333-338.
43. Ашофф, Ю. Годовые ритмы у человека / Ю. Ашофф // Кн.: Биологические ритмы. В 2-х т. – Пер. с англ. – М.: Мир, 1984. – 262 с. – 2 т.
44. Баев, О. Р. Акушерство и гинекология / О. Р. Баев, Г. Б. Дикке, Д. В. Дмитриев, Э. Р. Долетханова, Е. В. Енькова, Е. И. Ермакова и соавт. – М: Группа Ремедиум, 2017. – 352 с.
45. Баевский, Р. М. Оценка адаптивных возможностей и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 235 с.
46. Баринова, В. В. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы плодов у мужского и женского пола в динамике физиологической беременности в зависимости от стереофункциональных особенностей системы "мать-плацента-плод" / В. В. Баринова // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва. – 2011.– С. 18.
47. Баринова, В. В. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности гемодинамических подсистем плода при физиологической беременности в зависимости от полового диморфизма / В. В. Баринова, Е. Б. Гудзь, Т. Л. Боташева, А. В. Черноситов, В. В. Авруцкая, Ж. А. Эльжорукаева, В. С. Гимбут // Валеология. – № 4. – 2011. – С. 96-102.
48. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М.: Медицина, 2001. – 48 с.
49. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. Изд. "Ньюдиамед"., 2008. – 292 с.
50. Батуев, А. С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем: учебник / А. С. Батуев. – Издание 3-е, исправленное и дополненное. – Санкт-Петербург: Питер, 2008. – 317 с.
51. Башмакова, Н. В. Роль дисфункции эндотелия в возникновении синдрома задержки роста плода / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян, Г. Н. Чистякова,

И. В. Данькова, Ю. М. Трапезникова, А. Н. Чуканова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 21-26.

52. Башмакова, Н. В. Роль ожирения матери в формировании внутриутробно программированных заболеваний / Н. В. Башмакова, Л. В. Макаренко, П. Б. Цывьян // Эфферент. терапия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 7-9.

53. Башмакова, Н. В. Связь исходов беременности с метаболизмом аминокислот у плода и ожирением у матери / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян, Л. А. Пестряева // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 46-51.

54. Белишева, Н. К. Значение вариаций геомагнитного поля для функционального состояния организма человека в высоких широтах / Н. К. Белишева, С. А. Конрадов // Геофизические процессы и биосфера. – 2005. – № 4, 1/2. – С. 44-52.

55. Белишева, Н. К. Модуляция функционального состояния крови вариациями интенсивности нейтронов у поверхности Земли / Н. К. Белишева, Б. М. Кужевский, Е. А. Сигаева и соавт. // ДАН. – 2006. – № 407, 5. – С. 687-691.

56. Белозерова, Л. М. Работоспособность и возраст / Л. М. Белозерова. – Пермь, 2001. – 328 с.

57. Белоцерковцева, Л. Д. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Е. В. Корнеева и соавт. – М.: Академия естествознания, 2010. – 73 с.

58. Белоцерковцева, Л. Д. Плацентарная и кардиоплацентарная недостаточность: современные методы функциональной диагностики патологии плода / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, А. Э. Каспарова, Л. А. Сус // Вестник СурГУ. Медицина. – 2016. – № 2 (28). – С. 17-23.

59. Беляева, Е. Д. Клинико-метаболический синдром плацентарной недостаточности у беременных септальными пороками сердца: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.01 / Беляева Евгения Дмитриевна. – Пермь, 2008. – 19 с.

60. Беляков, Н. А. Ожирение. Руководство для врачей / Под ред. Н. А. Белякова, В. И. Мазурова. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 520 с.

61. Бердичевская, Е. М. Особенности проявлений симметрии - асимметрии в ситуационных видах спорта / Е. М. Бердичевская, М. С. Кошелева, Е. Н. Шевцова, А. А. Баранчук, А. М. Пантелеева // Материалы научной и научно-методической конференции профессорско-преподавательского состава Кубанского государственного университета физической культуры, спорта и туризма. – 2017. – Т. 1, № 1-1. – С. 167.

62. Бердичевская, Е. М. Профиль межполушарной асимметрии и двигательные качества / Е. М. Бердичевская // Теория и практика физической культуры. – 2014. – № 9. – С. 43.

63. Бердичевская, Е. М. Функциональная межполушарная асимметрия и спорт / Е. М. Бердичевская. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. – М.: Научный мир, – 2004. – С. 636–671.

64. Бериханова, Р. Р. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с метаболическим синдромом: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.01 / Бериханова Румиса Рамзановна. – СПб., 2009. – 22 с.

65. Бианки, В. Л. Асимметрия мозга животных / В. Л. Бианки. – Л.: Наука, 1985. – 295 с.

66. Бокерия, Л. А. Заболеваемость и врожденные пороки системы кровообращения у детей (распространенность и коррекция) / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступа-ков, Р. Г. Гудкова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 1. – С. 3-10.

67. Бокерия, Л. А. Результаты коррекции врожденных пороков сердца с помощью биопротезов из глассоновой капсулы / Л.А. Бокерия, В. П. Подзолков, Т. О. Астраханцева, И. В. Кокшенев, Д. В. Бритиков, А. А. Фадеев, В. Б. Самсонов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 60, № 1. – С. 44-54.

68. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия-2016. болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова, Е. Б. Милюевская, З. Ф. Кудзоева, В. В. Прянишников – Москва, 2017. – 228с.

69. Боровкова, Е. И. Ведение беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением / Е. И. Боровкова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 21-25.

70. Боташева, Т. Л. Анатомо-функциональные особенности системы «мать-плацента-плод» в предродовом периоде в различные сезоны года в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса / Т. Л. Боташева, Н. А. Рогова, В. В. Авруцкая, Л. В. Каушанская, Е. М. Александрова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 157. Режим доступа: www.science-education.ru/110-9959.

71. Боташева, Т. Л. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Н. В. Ермолова, А. В. Хлопонина, О. Д. Саргсян, В. В. Баринаова // Таврический медико-биологический вестник. – Судак. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 22-27.

72. Боташева, Т. Л. Асимметрия контрактильной активности матки: автореф. дис... кан. мед. наук: 14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна. – Ростов н/Д, 1992. – 20 с.

73. Боташева, Т. Л. Влияние метаболического гомеостаза на вегетативный статус женщин в зависимости от стереоизомерии функциональной системы «мать-плацента-плод» / Т. Л. Боташева, Н. В. Палиева, В. Е. Радзинский, Е. Б. Гудзь, О. П. Заводнов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25143>

74. Боташева, Т. Л. Влияние пола плода на систему ангиогенных факторов и цитокинов у женщин во II-III триместрах физиологической и осложненной беременности / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Т. Н. Погорелова, Н. В. Ермолова, В. В. Гунько, О. Д. Саргсян, В. В. Баринаова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 40-46.

75. Боташева, Т. Л. Немедикаментозные методы коррекции сократительной активности матки при угрозе преждевременных родов во II - III триместрах беременности в зависимости от стереофункциональной организации

системы «мать-плацента-плод» / Т. Л. Боташева // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – № 1. – С. 98-101.

76. Боташева, Т. Л. Особенности системы гемостаза беременных женщин в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.А. Линде, Е.А. Капустин, Л. В. Каушанская, В. С. Гимбут // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 34-40.

77. Боташева, Т. Л. Особенности системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста при физиологической беременности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Н. В. Ермолова, О. Д. Саргсян, Н. А. Рогова // Медицинский вестник юга России. – Ростов-на-Дону. – 2013. – № 4. – С. 38-42.

78. Боташева, Т. Л. Особенности цитокинного статуса и антиогенных факторов в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Н. В. Ермолова, О. Д. Саргсян, А. А. Фролов, Н. В. Палиева, В. С. Гимбут // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18), № 1-1. – С. 30-32.

79. Боташева, Т. Л. Показатели свертывающей системы крови женщин при физиологической беременности в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, Е. А. Капустин В. В. Барина, Л. В. Каушанская // Медицинский вестник Юга России. – Ростов-на-Дону. – 2013. – № 4. – С. 42-45.

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

81. Боташева, Т. Л. Половой диморфизм плода и его влияние на функциональные особенности системы крови женщин при физиологической беременности / Т. Л. Боташева, Н. П. Ерофеев, В. А. Линде, Е. А. Капустин, Н. В. Палиева, Л. В. Каушанская // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. Режим доступа: www.science-education.ru/120-15820.

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

83. Боташева, Т. Л. Сезонная периодичность мелатонинового обмена и гормонального статуса беременных в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, В. В. Васильева, А. В. Хлопонина, О. П. Заводнов, Л. В. Каушанская, Е. В. Железнякова // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Том 9, № 3. – С. 70-76.

84. Боташева, Т. Л. Сезонные биоритмы функциональной системы "мать-плацента-плод" в зависимости от её стереофункциональной организации при физиологической и осложнённой беременности / Т. Л. Боташева, Н. А. Рогова, А. В. Черноситов, Л. В. Каушанская, М. Г. Шубитидзе // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16 (62), № 2-1. – С. 32-35.

85. Боташева, Т. Л. Симметрия – асимметрия маточной активности и маточно-плацентарной гемодинамики при использовании нормобарической оксигенотерапии у беременных с угрожающими преждевременными родами / Т. Л. Боташева, Р. А. Гамаева, С. П. Крюков и соавт. // XXI съезд физиологического общества имени И. П. Павлова. – Москва; Калуга. – 2010. – С. 81.

86. Боташева, Т. Л. Течение беременности и исходы родов в зависимости от особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода / Т. Л. Боташева, В. А. Линде, О. Д. Саргсян, Н. В. Ермолова, В. С. Гимбут, Е. В. Железнякова, А. А. Михельсон // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1057. Режим доступа: www.science-education.ru/120-15830

87. Боташева, Т. Л. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности функциональной системы «мать-плацента-плод» при нормальном и осложнённом течении беременности: автореф. дис... докт. мед. наук: 03.00.13,14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна. – Москва, 1999. – 38 с.

88. Боярский, А. Я. Общая теория статистики / А. Я. Боярский, Л. Г. Громько. – М.: Московский университет, 1985. – 376 с.
89. Брагина, И. И. / Функциональные асимметрии человека / И. И. Брагина, Т. А. Доброхотова. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
90. Браун, Ф. Геофизические факторы и проблема биологических часов / Ф. Браун. – М.: Мир, 1964. – С. 103-125.
91. Бреус, Т. К. Влияние возмущений геомагнитного поля на реакцию адаптивного стресса у космонавтов / Т. К. Бреус, Р. М. Баевский, И. И. Фунтова и др. // Космические исследования. – 2008. – № 46, 4. – С. 378-383.
92. Бреус, Т. К. Космическая погода / Т. К. Бреус // Экология и жизнь. – 2012. – № 1. – С. 89-92.
93. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 202-207.
94. Бюннинг, Э. Ритмы физиологических процессов (Физиологические часы) / Э. Бюннинг. – Перевод с нем. – М.: ИЛ, 1961. – 184 с.
95. Ванько, Л. В. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений / Л. В. Ванько, В. Г. Сафронова, Н. К. Матвеева, Г. Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
96. Варварина, Г. Н. Метаболический синдром у женщин после родов: его клинические и патогенетические особенности / Г. Н. Варварина, Л. В. Тюрикова, Н. А. Любавина, А. А. Малышева // Эндокринология. – 2014. – Т. 5, №35. – С. 123-127.
97. Васильева, В. В. Особенности биоэлектрической активности мозга при физиологической и осложненной беременности в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса и пола плода / В. В. Васильева, Т. Л. Боташева, А. В. Шаханова, А. В. Хлопонина, О. П. Заводнов, Е. В. Железнякова // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических наук. – Майкоп. – 2018. – Вып. 3 (226). – С. 46-55.

98. Васильева, В. В. Особенности спектральных электроэнцефалографических характеристик у беременных женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса / В. В. Васильева, Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева и соавт. // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических наук. – Майкоп. – 2016. – Вып. 2. (181). – С. 83-91
99. Вейн, А. М. Классификация вегетативных нарушений / А. М. Вейн // Неврология и психиатрия. – 1988. – Т. 88, Вып. 10. – С. 9-12.
100. Виру, А. А. Гормоны и спортивная работоспособность / А. А. Виру, П. К. Кырге. – М.: Физкультура и спорт, 1983. – 159с.
101. Владимиров, Ю. А. Физико-химические основы фотобиологических процессов / Ю. А. Владимиров, А. Я. Потапенко. – М.: Высш. шк., 1989. – 199 с.
102. Водолажская, М. Г. Биометеорологические механизмы мозга и поведения / М. Г. Водолажская, Г. И. Водолажский // Вестник ветеринарии. – 2011. – № 2 (57). – С. 37-44.
103. Водолажская, М. Г. Влияние геофизических факторов на параметры электроэнцефалограммы человека / М. Г. Водолажская, Г. И. Водолажский, М. Д. Найманова, И. М. Рослый // Биофизика. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 544-551.
104. Водолажская, М. Г. Подробное исследование онтогенетических изменений параметров ЭЭГ мужчин и женщин в течение репродуктивного периода / М. Г. Водолажская, Г. И. Водолажский, Н. Н. Чадова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 5. – С. 614- 626.
105. Водолажская, М. Г. Половые различия метеочувствительности здоровых взрослых людей, регистрируемые на реоэнцефалограмме и электроэнцефалограмме / М. Г. Водолажская, Г. И. Водолажский // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2014. – Т. 48, № 5. – С. 27-32.
106. Войтенко, В. П. Системные механизмы развития и старения / В. П. Войтенко, А. М. Полюхов; АН СССР, АМН СССР, Науч. совет по физиологии человека, Ин-т физиологии им. И. П. Павлова. – Л. : Наука : Ленингр. отд-ние, 1986. – 182,[2] с.

107. Волобуев, А. Н. Циркадианная биофизика и хрономедицина / А. Н. Волобуев, В. Ф. Пятин, Н. П. Романчук // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 97-100.

108. Володин, Н. Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н. Н. Володин // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 56–60.

109. Воскресенский, С. Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль плода / С. Л. Воскресенский. – Минск. – 2004. – 304с.

110. Воскресенский, С. Л. Содержание прогестерона в крови беременных в I и во II триместрах гестации при неблагоприятном завершении беременности / С. Л. Воскресенский, В. Л. Тришина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 32-39.

111. Воскресенский, С. Л. Суточная цикличность метаболической активности соединительной ткани у небеременных и беременных женщин / С. Л. Воскресенский, А. Ч. Федорков, Т. М. Юрага // Здоровоохранение (Минск). –2011. – № 9. – С. 47-51.

112. Габаин, Л. И. Морфологические особенности кровеносного русла в сосочко-вых мышцах сердца человека / Л. И. Габаин, А. М. Фомин // Системная гемодинамика и микроциркуляции. – Куй-бышев, 1983. – С. 23-28.

113. Газазян, М. Г. Патогенетические этапы функционирования гемодинамической системы мать-плацента-плод при перинатальных гипоксически-ишемических повреждениях плода / М. Г. Газазян, Н. А. Пономарева, О. Ю. Иванова, О. А. Великорецкая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 13-17.

114. Галина, Т. В. Преэклампсия: новые аспекты патогенеза, концепции скрининга и профилактики / Т. В. Галина, Е. А. Девятова, Ч. Г. Гагаев // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3(17). – С. 66-77.

115. Ганчар, Е. П. Метаболический синдром в гинекологической практике / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина, И. Н. Яговдик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 2 (38). – С. 89-92.
116. Ганчар, Е. П. Метаболический синдром и беременность / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 1 (21). – С. 68-72.
117. Ганчар, Е. П. Метабономика в предикции эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 40-49.
118. Ганчар, Е. П. Планирование беременности при метаболическом синдроме / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина. – Гродно, 2017. – 144с.
119. Гаркави, Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. – М.: Имедис, 1998. <http://textarchive.ru/c-2871241-pall.html>
120. Гармашева, Н. Л. Введение в перинатальную медицину / Н. Л. Гармашева, Н. И. Константинова. – М.: Медицина, 1978. – 294 с.
121. Гармашева, Н. Л. К механизму наступления родов и возникновения физиологической асимметрии миометрия / Н. Л. Гармашева // В сб.: Труды 7-го Всесоюзного съезда акушеров и гинекологов. – М. – 1971. – С. 114-117.
122. Гармашева, Н. Л. Некоторые гемодинамические процессы в функциональной системе мать-плацента-плод, их регуляция в интересах плода / Н. Л. Гармашева // Акушерство и гинекология. – 1972. – № 12. – С. 33-38.
123. Гармашева, Н. Л. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека / Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинова. – Л.: Медицина, 1985. – 159 с.
124. Гармашева, Н. Л. Плацентарное кровообращение / Н. Л. Гармашева. – Л.: Медицина, 1967. – С. 243.
125. Геворкян, М. А. Метаболический синдром с позиций гинеколога / М. А. Геворкян // Лечащий врач. – 2007. – № 10. – С. 47-51.
126. Геворкян, М. А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины / М. А. Геворкян // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 3. – С. 12-14.

127. Геннаденик, А. Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения / А. Г. Геннаденик, А. А. Нелаева // *Ожирение и Метаболизм*. – 2010. – № 2. – С. 10-15.

128. Геодакян, В. А. Эволюционная роль асимметризации организмов, мозга и тела (Модель и правило правой руки) / В. А. Геодакян // XX съезд физиологического общества им. И. П. Павлова. Симпозиум: "Функциональная межполушарная асимметрия". Тезисы докладов. 4-8 июня 2007 г. – Москва. – С. 28.

129. Геодакян, В. А. Врожденные пороки сердца и пол / В. А. Геодакян, А. Л. Шерман // *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. – 1970. – № 2. – С. 18-23.

130. Геодакян, В. А. Дихронная эволюция живых систем / В. А. Геодакян // *Асимметрия*. – 2009. – Том 3, № 2. – С. 3-31.

131. Геодакян, В. А. Доминантность, пол и возраст гена в свете теории дихронизма / В. А. Геодакян // Съезд ВОГИС 20-27 июня 2009.

132. Геодакян, В. А. О дифференциации систем на две сопряженные подсистемы / В. А. Геодакян / В кн.: Проблемы биокibernетики. Управление и информационные процессы в живой природе. – М.: Наука, 1971. – С. 26.

133. Геодакян, В. А. Регуляция соотношения полов отрицательной обратной связью / В. А. Геодакян, В. И. Кособутский, Д. С. Билева // *Генетика*. – 1967. – № 9. – С. 153-163.

134. Геодакян, В. А. Роль полов в передаче и преобразовании генетической информации. Пробл. передачи информ / В. А. Геодакян. – 1965а. – Т. 1, № 1. – С. 105-112.

135. Геодакян, В. А. Связь врожденных аномалий развития с полом / В. А. Геодакян, А. Л. Шерман // *Журн. общ. Биологии*. – 1971. – Т. 32. – № 4 – С. 417-424.

136. Геодакян, В. А. Системные корни эволюции человека и общества: роль половых гормонов / В. А. Геодакян // *Межд. Научная Конф.*

«Информационная культура общества и личности в XXI веке», Краснодар-20-23 сентября, 2006. – С. 75-80.

137. Геодакян, В. А. Теория систем и специальные науки / В. А. Геодакян / В кн.: Материалы по истории и перспективам развития системного подхода и общей теории систем. – М.: Наука, 1971. – С. 17.

138. Геодакян, В. А. Эволюционная логика дифференциации полов / В. А. Геодакян // Природа. – 1983. – № 1. – С. 70-80.

139. Геодакян, С. В. Два пола. Зачем и почему? Эволюционная теория пола / С. В. Геодакян. – М., 2011. – 240 с.

140. Герке, П. Я. Общая эмбриология человека / П. Я. Герке. – Рига: Изд-во «АН Латвийской ССР», 1955. – 104 с.

141. Гилязутдинова, Г. Ш. Невынашивание беременности при анатомических и функциональных нарушениях репродуктивной системы / Г. Ш. Гилязутдинова, Л. М. Тухватуллина. – Практическое руководство для врачей. – Казань. – 2008. – 240 с.

142. Гинецкий, А. Г. Курс нормальной физиологии / А. Г. Гинецкий, А. В. Лебединский. – М.: Медгиз, 1956. – 535 с.

143. Гинзбург, Е. Г. Перекисное окисление липидов и развитие метаболического синдрома / Е. Б. Гинзбург, Е. А. Соснова // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 36-37.

144. Гиршева, Е. М. Особенности циркадианной динамики регуляторных влияний вегетативной нервной системы на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы беременных и родильниц в перинатальном периоде: дисс. ... канд. мед. наук: 03.03.01 / Гиршева Елена Михайловна. – Казань, 2015. – 108 с.

145. Глебов, Р. Н. Биохимия мембран: Эндоцитоз и экзоцитоз / Р. Н. Глебов. – М.: Высшая школа, 1987. – 95 с.

146. Глуткин, С. В. Физиологическая характеристика лиц с различными хронотипами / С. В. Глуткин, Ю. Н. Чернышева, В. В. Зинчук, О. А. Балбатун, С. Д. Орехов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 48-58.

147. Голиков, А. П. Сезонные биоритмы в физиологии и патологии / А. П. Голиков, П. П. Голиков. – М.: Медицина, 1973. – 166 с.

148. Гомазков, О. А. Эндотелии превращающий фермент: функциональный план / О. А. Гомазков // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 2. – С. 156-164.

149. Гордиенко, А. В. Влияние особенностей углеводного и липидного обмена рожениц с избыточной массой тела на антропометрические параметры новорожденного / А. В. Гордиенко, Н. А. Негруша, Д. Ю. Зенин, А. А. Шмидт, Н. С. Куралех, И. А. Верич // Высотехнологичная медицинская помощь в многопрофильном лечебно-профилактическом учреждении: сб. науч. тр. – М. – 2010. – С. 97-98.

150. Гордюнина, С. В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма / С. В. Гордюнина // Пробл. эндокринол. – 2012. – №3. – С. 31-34.

151. Григорьев, А. И. Космическая физиология / А. И. Григорьев, А. Н. Потапов // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. Спец. Выпуск. – 2017. – № 1. – С. 21-38.

152. Григорьев, А. И. Экология человека. Учебник (2-е издание, исправленное) / А. И. Григорьев, В. А. Черешнев, Н. А. Агаджанян, П. И. Сидоров, С. Л. Совершаева, Л. Е. Дерягина, Т. В. Гаврилова. – Москва, 2016. – 240 с.

153. Григорьев, К. И. Перинатальная медицина и проблемы неонатального скрининга / К. И. Григорьев, Л. А. Харитоновна, В. Е. Радзинский, О. В. Папышева, Г. А. Котайш // Медицинская сестра. – 2017. – № 4. – С. 3-9.

154. Григорьев, К. И. Профилактика метаболического синдрома у детей / К. И. Григорьев, Л. А. Харитоновна, Т. М. Юдина, Е. А. Потапова // Медицинская сестра. – 2017. – № 3. – С. 39-44.

155. Грищенко, В. И. Методы функциональной диагностики в оценке эффективности немедикаментозного лечения угрозы прерывания беременности / В. И. Грищенко, Г. А. Липко, П. Г. Шайпура // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 9. – С. 20.

156. Губин, Д. Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза / Д. Г. Губин // Успехи физиологических наук. – 2013. – Т. 44, № 4. – С. 65-87.

157. Гудзь, Е. Б. Особенности сомнологического статуса беременных женщин в зависимости от стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод»: автореф. дис... кан. мед. наук: 03.03.01 / Гудзь Екатерина Борисовна. – Волгоград, 2012. – 23 с.

158. Гурфинкель, Ю. И. Влияние космической и земной погоды на показатели жесткости артерий и функцию эндотелия человека / Ю. И. Гурфинкель, В. А. Ожередов, Т. К. Бреус, М. Л. Сасонко // Биофизика. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 402-411.

159. Даминова, В. Ф. К вопросу о развитии сердца, аорты, легочной артерии, боталлова протока и овального отверстия в связи с учением о врожденных пороках сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / В. Ф. Даминова – Самарканд, 1958. – 16 с.

160. Двойрин, В. В. Методика контролируемых клинических испытаний / В. В. Двойрин, А. А. Клименков. – М. – 2004. – 143 с.

161. Дворянский, С. А. Течение беременности и родов у юных женщин в зависимости от сезона года / С. А. Дворянский, С. В. Хлыбова, Н. С. Печенкина // Проблемы ритмов в естествознании: материалы II Международного симпозиума. – Москва. – 2004. – С. 120-123.

162. Дедов, И. И. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова, Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина, Е. А. Шестакова, и соавт. // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 53-70.

163. Дедов, И. И. Ожирение / И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 456 с.

164. Демидова, Е. М. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности / Е. М. Демидова // *Акушерство и гинекология*. – 2005. – № 6. – С. 11-13.
165. Деряпа, Н. Р. Проблемы медицинской биоритмологии / Н. Р. Деряпа, М. П. Мошкин, В. С. Постный. – М.: Медицина, 1985. – 208 с.
166. Детари, Л. Биоритмы. Современные представления о периодических изменениях биологических процессов / Л. Детари, В. Карцаги. – М.: «Мир», 1984. – 160 с.
167. Дзидзария, М. И. Роль инсулинорезистентности в формировании метаболического синдрома и пути ее коррекции / М. И. Дзидзария // *Русский медицинский журнал*. – 2007. – № 11. – С. 948-951.
168. Дильман, В. М. Большие биологические часы / В. М. Дильман. – М.: Знание, 1986. – 256 с.
169. Добронравов, А. В. Инфаркты миокарда у новорожденных и детей грудного возраста (обзор литературы) / А. В. Добронравов, В. А. Добронравов // *Вопросы охраны материнства и детей*. – 1986. – № 11. – С. 24-27.
170. Довжикова И.В. Ферменты стероидогенеза (обзор литературы) // *Бюллетень*. – 2010. – Вып. 37. – С. 60-64;
171. Довжикова, И. В. Синтез половых стероидных гормонов в плаценте (обзор литературы) / И. В. Довжикова // *Бюллетень*. – 2011. – Вып. 41. – С. 85-88
172. Дониная, Ж. А. Межсистемные взаимоотношения дыхания и кровообращения / Ж. А. Дониная // *Физиология человека*. – 2011. – Т. 37, № 2. – С. 117–128.
173. Дрейпер, Н. Прикладной регрессионный анализ. В 2 кн. Кн. 2 / Н. Дрейпер, Г. Смит. – М.: Финансы и статистика, 1987. – 351с.
174. Дубоссарская З. М. Роль эндотелина-1 и полиморфизма гена эндотелина-1 в структуре невынашивания беременности и возникновения перинатальных потерь / З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука // *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. – 2014. – № 4 (34). – С. 8-13.

175. Дубоссарская, З. М. Роль своевременной профилактики гестационных осложнений у женщин с избыточной массой тела и маркерами метаболического синдрома / З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука // Здоровье женщины. – 2014. – № 7 (93). – С. 95.

176. Дубоссарская, З. М. Теория и практика эндокринной гинекологии / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская, – Днепропетровск: Лира, 2010. – 460 с.

177. Дубоссарская, З. М. Характеристика гормонального гомеостаза у беременных женщин с угрозой невынашивания беременности / З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2014. – № 6 (36). – С. 29-35.

178. Думитру, И. Физиология и патофизиология воспроизводства человека / И. Думитру, М. Ротару, И. Теодореск-Эксарку и соавт. – Бухарест. – 1981. – 845 с.

179. Емельяненко, Е.С. Влияние гелиогеофизических факторов на особенности течения беременности при различных формах стереофункциональной организации системы "мать-плацента-плод": автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.01. / Елена Сергеевна Емельяненко. – Ростов-на-Дону, 2002. – 24 с.

180. Есипова, И. К. Постнатальная перестройка малого круга кровообращения и ателектаз новорожденных / И. К. Есипова, О. Я. Кауфман. – Ленинград: Медицина, 1968. – 223 с.

181. Жук, Т. В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс / Т. В. Жук, С. Д. Яворская, В. В. Востриков // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 16-22.

182. Жуковец, И. В. Роль nf-kв и цитокинов в формировании плацентарной недостаточности у женщин с ожирением на фоне дисфункции гипоталамуса / И. В. Жуковец, С. С. Целуйко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 56. – С. 83-87.

183. Загускин, С. Л. Персонализированная профилактическая хрономедицина: интеграция подходов западной и восточной медицины / С. Л. Загускин, С. В. Веригин // Пространство и Время. – 2017. – № 1 (27). – С. 234-246.

184. Загускин, С. Л. Ритмы клетки и здоровье человека / С. Л. Загускин. – Ростов н/Д: ЮФУ, 2010. – 292 с.

185. Загускин, С. Л. Стабилизирующая роль биорезонанса космофизических и биологических ритмов / С. Л. Загускин / В книге: Космос и биосфера Тезисы докладов XII Международной крымской конференции, посвященной 100-летию Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, 120-летию А. Л. Чижевского, 100-летию В. А. Троицкой и 130-летию П. М. Нагорского. – 2017. – С. 75-77.

186. Зайналова, С. А. Плацентарная недостаточность - вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии / С. А. Зайналова, С. П. Синчихин, Л. В. Степанян // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 15-23.

187. Заславская, Р. М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы / Р. М. Заславская. – М.: Медицина. – 1991. – 320 с.

188. Заславская, Р. М. Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации лечения / Р. М. Заславская, Л. Б. Васькова, Ю. Р. Болсуновская // Пространство и Время. – 2012. – № 1 (7). – С. 195-198.

189. Затибян, Е. П. Гемодинамические закономерности изменений эхокардиограммы при врожденных пороках сердца / Е. П. Затибян // Кардиология. – 1990. – № 8. – С. 47.

190. Затибян, Е. П. Кардиология плода / Е. П. Затибян. – М.: ТриадаХ, 2009. – 216 с.

191. Затибян, Е. П. Современный взгляд на проблему диагностики врожденных пороков сердца у плода / Е. П. Затибян // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 88-94.

192. Зенин, Д. Ю. Изучение отдельных показателей липидного, углеводного и белкового обменов у женщин-военнослужащих в период беременности / Д. Ю. Зенин, Н. А. Негруша, А. В. Гордиенко // Материалы всерос. науч. конгр. терапевтов к 180-летию С.П. Боткина. – СПб. – 2012. – С. 48.

193. Зенин, Д. Ю. Особенности влияния колебаний уровня гликемии на состояние вегетативной нервной системы у женщин-военнослужащих с различной массой тела в период беременности / 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.

194. Зинчук, В. В. Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние при реперфузии печени / В. В. Зинчук, М. Н. Ходосовский, И. К. Дремза // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2002. – № 4. – С. 8-11.

195. Зинчук, В. В. Коррекция кислородтранспортной функции крови при патологии сердечно-сосудистой системы / В. В. Зинчук, С. В. Гацура, Н. В. Глуткина. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – 312 с.

196. Иваницкая, О. Н. Привычное невынашивание беременности с позиций общебиологических принципов формирования болезни / О. Н. Иваницкая, Е. М. Демидова, М. Б. Демидов, Л. А. Никитина, Л. М. Самоходская // Технологии живых систем. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 13-20.

197. Иванов, Д. О. Руководство по перинатологии / Д. О. Иванов, В. О. Атласов, С. А. Бобров, Н. Э. Бондарев, И. О. Буштырева и соавт. – Санкт-Петербург, 2016. – 1216 с.

198. Йен, С. С. К. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Том 2: Пер.с англ. / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. – М.: Медицина. – 1998. – 432 с.

199. Иутинский, Э. М. Течение беременности и родов у женщин с фетоплацентарной недостаточностью / Э. М. Иутинский, С. А. Дворянский, М. Б. Дрождина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 27, № 18 (189). – С. 54-57.

200. Ичмелян, А. М. Зависимость развития аномалий родовой деятельности от уровня секреции мелатонина и эстрадиола: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ичмелян Альберт Мисакович. – Ростов-на-Дону, 2009. – 77с.

201. Кабанова, М. А. Адаптационные возможности системы "мать-плацента-плод" в зависимости от пола плода / М. А. Кабанова, С. В. Калентьева // В сборнике: Многопрофильная больница: интеграция специальностей XVIII Всероссийская научно-практическая конференция: материалы. – 2014. – С. 218-219.

202. Кабанова, М. А. Показатели здоровья детей 1-го года жизни в зависимости от их половой принадлежности / М. А. Кабанова, Н. М. Толкач, С. В. Калентьева // В сборнике: Многопрофильная больница: проблемы и решения. Материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции. – 2012. – С. 279-280.

203. Кабанова, М. А. Течение и исходы беременности в зависимости от пола плода / М. А. Кабанова, Н. М. Толкач, Н. Б. Колесникова, С. В. Калентьева // Академический журнал Западной Сибири. – 2011. – № 2. – С. 21-23.

204. Кадагидзе, З. Г. Цитокины / З. Г. Кадагидзе // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. – № 3. – С. 131-139.

205. Казначеев, В. П. Биосистема и адаптация / В. П. Казначеев. – Новосибирск: Сиб. фил. АМН СССР, 1973. – 74 с.

206. Казначеев, В. П. О биосферной, ноосферной эволюции на планете земля (проблемы космогонии) / В. П. Казначеев // Физика сознания и жизни, космология и астрофизика. – 2015. – Т. 15, № 4 (60). – С. 9-13.

207. Казначеев, В. П. О возможных свойствах (механизмах) в эволюции живого вещества и человека XXI века / В. П. Казначеев // Физика сознания и жизни, космология и астрофизика. – 2015. – Т. 15, № 4 (60). – С. 5-8.

208. Казначеев, В. П. Особенности космического климата на поверхности планеты земля / В. П. Казначеев // Физика сознания и жизни, космология и астрофизика. – 2015. – Т. 15, № 1 (57). – С. 16-25.

209. Казначеев, В. П. Проблема человека / В. П. Казначеев // Физика сознания и жизни, космология и астрофизика. – 2015. – Т. 15. – № 2 (58). – С. 5-18.
210. Казначеев, В. П. Современные аспекты адаптации / В. П. Казначеев. – М.: Наука, 1980. – 192 с.
211. Кайдашев, И. П. Активация ядерного фактора $\text{NF-}\kappa\text{B}$ как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / И. П. Кайдашев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. – С. 65-72.
212. Калентьева, С. В. Хронобиологические аспекты течения и исходов родов первой беременности: дисс. ... докт. мед. наук: 03.00.13; 14.00.01 / Светлана Викторовна Калентьева. – Кемерово, – 2007. – 257 с.
213. Калинкина, О. Б. Влияние ожирения на репродуктивное здоровье женщины / О. Б. Калинкина, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, О. Р. Аравина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5-6. – С. 55-61.
214. Калинкина, О. Б. Влияние снижения массы тела на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и репродуктивную функцию у пациенток с метаболическим синдромом / О. Б. Калинкина // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 14-18.
215. Калинкина, О. Б. Ожирение как независимый фактор риска развития акушерских осложнений / О. Б. Калинкина, Н. В. Спиридонова, Ю. Р. Юнусова, О. Р. Аравина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5-6. – С. 14-20.
216. Капустин, Е. А. Влияние пола плода на функциональное состояние крови женщин при физиологической беременности / Е. А. Капустин, Т. Л. Боташева, В. А. Линде, В. В. Авруцкая, Л. В. Каушанская // Современные проблемы науки и образования – 2014. – № 2. Режим доступа: www.science-education.ru/116-12398.
217. Карлсон, Б. Основы эмбриологии по Пэттену: Пер. с англ / Б. Карлсон. – М.: Мир, 1983. – Т. 2. – 390с.
218. Карп, В. П. Опыт и перспективы использования математических методов в хронобиологических исследованиях / В. П. Карп, Г. С. Катинас // В кн.:

Хронобиология и хрономедицина; ред. Ф. И. Комаров и С. М. Рапопорт. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 168-194 с.

219. Катинас, Г. С. Методы анализа рядов наблюдений. В кн.: Хронобиология и хрономедицина: Руководство. Ред. С. И. Рапопорт, В. А. Фролов, Л. Г. Хетагурова. – М.: МедИнформ Агентство, 2012. – С. 206-251.

220. Кесслер, Ю. В. Гематологические показатели при физиологической беременности / Ю. В. Кесслер, В. Г. Колодько, Т. Ю. Иванец // Справочник заведующего КДЛ. – 2016. – № 9. – С. 37-43.

221. Кнорре, А. Г. Краткий очерк эмбриологии человека / А. Кнорре. – Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы, 1959. – 222 с.

222. Ковальзон, В. М. Цикл бодрствование – сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток / В. М. Ковальзон, В. Б. Дорохов // Здоровье и образование в XXI в. – 2013. – Т. 15. – № 1-4. – С. 151-162.

223. Колесников, А. А. Синергетическая теория управления / А. А. Колесников. – Таганрог: ТРТУ, М.: Энергоатомиздат, 1994. – 344 с.

224. Колесникова, Н. Б. Особенности течения и исходов беременности в зависимости от пола плода / Н. Б. Колесникова, М. А. Кабанова, С. В. Калентьева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 52-55.

225. Колопкова, Т. А. Метаболический синдром X- пандемия XXI века / Т. А. Колопкова, В. В. Блинова, Ю. И. Скворцов, В. Г. Субботина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 3, № 21. – С. 130-134.

226. Комаров, Ф. И. Десинхронизация биологических ритмов как ответ на воздействие факторов внешней среды / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, Т. К. Бреус, С. М. Чибисов // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 502-512.

227. Комаров, Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. – М.: Триада-Х; 2000. – 488 с.

228. Комаров, Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров. – М.: Медицина, 1989. – 399 с.

229. Комилова, М. С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода / М. С. Комилова, Ж. Е. Пахомова // Российский вестник акушера-гинеколога. – № 1. – 2015. – С. 18-23.

230. Комшилова, К. А. Беременность и ожирение / К. А. Комшилова, Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2009. - №4. – С. 9-13

231. Кононова, О. Н. Выявление и оценка компонентов метаболического синдрома у беременных с абдоминальным ожирением / О. Н. Кононова // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 4 (42). – С. 54-58.

232. Кононова, О. Н. Показатели инсулинорезистентности и другие компоненты метаболического синдрома у беременных женщин с ожирением / О. Н. Кононова, А. М. Пристром, И. А. Чешик // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 1. – С. 33-39.

233. Коркушко, О. В. Клиническая кардиология в гериатрии / О. В. Коркушко. – Л.: Медицина, 2015. – 288 с.

234. Коркушко, О. В. Преждевременное старение человека / О. В. Коркушко, Е. Г. Калиновская, В. И. Молотков. – Киев.: Здоровье, 1979. – 192 с.

235. Коротеева, Т. В. Качество жизни у женщин в разные сезоны года / Т. В. Коротеева, И. В. Радыш, Р. А. Юсупов, В. В. Скальный, Ю. П. Старшинов, А. М. Ходорович и соавт. // В сборнике: Агаджаньяновские чтения материалы Всероссийской научно-практической конференции. – 2016. – С. 65-67.

236. Косицкий, Г. И. (ред.). Физиология человека / Е. Б. Бабский, Г. И. Косицкий, Б. И. Ходоров и соавт. / Под ред. Косицкого Г. И. Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – 544 с.

237. Краснопольский, В. И. Современные проблемы нарушений гемокоагуляции в акушерстве / В. И. Краснопольский, А. П. Мельников, И. Н. Бокарев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т.10, №2. – С. 20-26.

238. Криворучко, А. Ю. Продукция цитокинов культурой ворсин хориона больных поздним гестозом в условиях гипоксии / А. Ю. Криворучко, Аксененко

В. А., Квочко А. Н. и соавт. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – № 4. – С. 36-38.

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

240. Кузьмина, О. А. Коррекция маточно-плацентарного кровообращения у беременных с артериальной гипертензией / О. А. Кузьмина, Л. П. Пешев // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2011. – № 4. – С. 94-97.

241. Кулаков, В. И. Беременность и роды при пороках развития плода / В. И. Кулаков, И. А. Ушакова, Л. Е. Мурашко и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 21-25.

242. Кулаков, В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция. Руководство для врачей / В. И. Кулаков, Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюнник. – М. – 2004. – 494с.

243. Кураев, Г. А. Клинико-нейрофизиологические аспекты межполушарной асимметрии мозга / Г. А. Кураев, В. И. Орлов. – Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1989. – 55 с.

244. Лагоша, Р. Ю. Социально-бытовые и экологические факторы риска: течение беременности и исходы родов (обзор литературы) / Р. Ю. Лагоша, С. А. Дворянский, Н. В. Яговкина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41, № 1. – С. 56-63.

245. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

246. Леммер, Б. Хронофармакология – влияние циркадианных ритмов на лекарственную терапию сердечно-сосудистых заболеваний / Б. Леммер; ред. С. И.

Рапопорт, В. А. Фролов и Л. Г. Хетагурова // В кн.: Хронобиология и хрономедицина. – М.: Мед. Информ. агентство, 2012. – С. 462-480.

247. Линде, В. А. Роль про- и контринсулярных факторов в формировании акушерской патологии / В. А. Линде, Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, В. В. Авруцкая, М. В. Дударева // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 2. – С. 32-38.

248. Линде, В. А. Эпидемиологические аспекты невынашивания беременности / В. А. Линде, Н. А. Татарова // Проблемы репродукции, 2006. – № 6. – С. 89-93.

249. Линник, Ю. В. Метод наименьших квадратов и основы математико-статистической обработки наблюдений / Ю. В. Линник. – М.: Физматгиз, 1962. – 417 с.

250. Лойко, В. И. Современные подходы в наукометрии: монография / Под науч. ред. проф. С. Г. Фалько. / В. И. Лойко, Е. В. Луценко, А. И. Орлов. – Краснодар: КубГАУ, 2017. – 532 с.

251. Лурия, А. Р. Высшие корковые функции человека: [монография] / А. Р. Лурия. - Санкт-Петербург: Питер, 2008. – 621 с.

252. Макаров, И. О. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением / И. О. Макаров, Е. И. Боровкова, М. Ю. Байрамова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 1. – С. 22-28.

253. Макаров, И. О. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом / 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.

254. Макаров, О. В. Гинекология. Клинические лекции. / Учебное пособие под ред. О. В. Макарова. – М. – 2010. – 352 с.

255. Маколкин, В. И. Внутренние болезни. Учебник для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальности 060101.65 "Лечебное дело", по дисциплине "Факультетская терапия, профессиональные болезни" и дисциплине "Госпитальная терапия. Эндокринология" / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко, В. А. Сулимов. В. М. Махов,

А. В. Недоступ, О. В. Благова. – Москва, 2012. (6-е издание, переработанное и дополненное) – 764с.

256. Малевич, Ю. К. Фетоплацентарная недостаточность / Ю. К. Малевич, В. А. Шостак. – Минск: Беларусь, 2007. – 158 с.

257. Манухин, И. Б. Методы прогнозирования дистресса плода в родах / И. Б. Манухин, Я. В. Антимонова, М. И. Кузнецов // Пренатальная диагностика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 10-14.

258. Манухин, И. Б. Прогнозирование и профилактика преждевременных родов - современное состояние проблемы / И. Б. Манухин, С. В. Фириченко, Л. У. Микаилова, Р. Б. Телекаева, О. А. Мынбаев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 9-15.

259. Медведев, Б. И. Возможности профилактики преэклампсии / Б. И. Медведев, Е. Г. Сюдюкова, С. Л. Сашенков // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 83.

260. Медведев, М. В. Допплеровское исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока // Пренатальная эхография под ред. М. В. Медведева. – М.: Реальное Время, 2005. – С. 109-124.

261. Медведев, М. В. Основы доплерографии в акушерстве / Практическое пособие для врачей. – М. – 2007. – 72с.

262. Медведев, М. В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз / М. В. Медведев. – М.: Реал Тайм, 2009. – 368 с.

263. Меерсон, Ф. З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность / Ф. З. Меерсон. – М.: Наука, 1975. – 263 с.

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

265. Михайленко, Е. Г. Взаимосвязь между функцией щитовидной железы и фетоплацентарной системой у беременных: учеб. Пособие / Е. Г. Михайленко, Г. Ф. Мацидонская – М.: Медицина, 1989. – 234 с.

266. Михалевич, С. И. Акушерские проблемы у пациенток с метаболическим синдромом / С. И. Михалевич, А. В. Ещенко // Медицинские новости. 2011. – №6. – С. 19-22.

267. Моисеева, Н. И. Воздействие гелиографических факторов на организм человека / Н. И. Моисеева, Р. Е. Любицкий. – Л.: Наука, 1986. – 136с.

268. Моисеева, Н. И. Временная среда и биологические ритмы / Н. И. Моисеева, В. М. Сысуев. – Л.: Наука, 1981. – 126 с.

269. Момот, А. П. Патология гемостаза, принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики // А. П. Момот. – С-Пб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.

270. Николаева-Балл, Д. Р. Состояние адаптационных механизмов у женщин с метаболическим синдромом и гестозом в III триместре беременности / Д. Р. Николаева-Балл, Н. И. Кан // Биомедицинский журнал. – 2012. – Т. 13. – С. 803-818.

271. Николис, Г. Познание сложного / Г. Николис, И. Пригожин. – М.: Мир, 1990. – 344 с.

272. Новиков, В. С. Биоритмы, космос, труд / В. С. Новиков, Н. Р. Деряпа. – СПб.: Наука, 1992. – 256 с.

273. Новиков, В. С. Современные проблемы экологии / В. С. Новиков, С. И. Сороко // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2017. – № 2. – С. 15-23.

274. Новиков, В. С. Физиологические основы жизнедеятельности человека в экстремальных условиях / В. С. Новиков, С. И. Сороко. – Санкт-Петербург, 2017. – 477 с.

275. Овсянникова, Т. В. Гинекологическая эндокринология / Т. В. Овсянникова, В. Н. Прилепская. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 2-е изд. – С. 477-478.

276. Оганов, Р. Г. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома / пособие под редакцией Р. Г. Оганова, М. Н. Мамедова. – М.: Медицинская книга. – 2007. – 64 с.

277. Ожередов, В. А. Модель и структура локально-линейно-аппроксимируемого сигнала в применении к гелиобиологическим исследованиям / В. А. Ожередов, Т. К. Бреус // Технологии живых систем. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 21-30.

278. Ожередов, В. А. Применение нового метода спектрального анализа для установления синхронности процессов в гелиобиологии / В. А. Ожередов, Т. К. Бреус // Геофизические процессы и биосфера. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 37-55.

279. Оловников, А. М. Заметки о “принтомерном” механизме клеточной памяти и ионной регуляции конфигураций хроматина / А. М. Оловников // Биохимия. – 1999. – Т. 64, № 12. – С. 1689-1698.

280. Оловников, А. М. Редумера как недостающее звено в понимании старения человека / А. М. оловников // Клин. геронтология. – 2005. – № 11. – С. 50-69.

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

282. Орлов, В. И. Природа полярности функциональной системы “мать-плод” и ее значение в патогенезе угрожающих состояний беременности / В. И. Орлов, А. Б. Порошенко // Акушерство и гинекология. – 1988. – № 7. – С. 13-17.

283. Орлов, В. И. Репродуктивная система у женщин в аспекте учения о доминанте, морфофункциональных асимметриях и теории П. К. Анохина / В. И. Орлов, А. В. Черноситов, А. В. Кузьмин // Вестник Росс, ассоц. акуш.-гин. – 1998. – № 3. – С. 65-68.

284. Орлов, В. И. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности почечного кровотока плода с позиции полового деморфизма и их клиническое значение / В. И. Орлов, Т. Л. Боташева, Т. А. Заманская, К. А.

Быстрая, В. С. Гимбут // В сборнике: Эколого-физиологические проблемы адаптации. Материалы XII Международного симпозиума. – 2007. – С. 322-324.

285. Островская, Е. В. Динамика основных показателей качества жизни у пациентов с метаболически здоровым ожирением на фоне снижения массы тела / Е. В. Островская, Т. И. Романцова, А. Н. Герасимов, Т. Е. Новоселова, О. В. Новикова, Д. С. Валиулина // В книге: Сахарный диабет - пандемия XXI сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диabetологический конгресс с международным участием. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». – 2018. – С. 359-360.

286. Островская, Е. В. Метаболически здоровое ожирение: фенотипические различия с метаболическим синдромом и эффективность снижения массы тела / Е. В. Островская, Т. И. Романцова, А. Н. Герасимов, Т. Е. Новоселова, О. В. Новикова, Д. С. Валиулина // В книге: Инновационные технологии в эндокринологии сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». – 2017. – С. 240-241.

287. Островская, Е. В. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным выборки московского региона / Е. В. Островская, Т. И. Романцова, А. Н. Герасимов, Т. Е. Новоселова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 51-56.

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

289. Палиева, Н. В. Зависимость факторов гемостаза от стереоизомерии функциональной системы «мать-плацента-плод» у беременных с нарушенным метаболизмом / Н. В. Палиева, В. Е. Радзинский, Т. Л. Боташева, О. П. Заводнов,

М. В. Дударева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С.35.

290. Палиева, Н. В. Особенности некоторых вазоактивных гормонов и сосудистых факторов у женщин с метаболическим синдромом и их влиянии на формирование акушерских осложнений / Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, В. А. Линде, В. В. Авруцкая, Е. В. Железнякова // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 48-54.

291. Палиева, Н. В. Особенности про- и контринсулярных факторов у беременных с метаболическим синдромом в зависимости от морфо-функциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса / Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, В. А. Линде, В. В. Авруцкая, О. П. Заводнов, Е. В. Железнякова // Таврический медико-биологический вестник. – Судак. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 113-118.

292. Палиева, Н. В. Особенности сомнологического статуса женщин с метаболическим синдромом и их влияние на течение беременности / Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, Е. Б. Гудзь, В. А. Линде, В. В. Баринаова, Е. М. Александрова // Таврический медико-биологический вестник. – Судак. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 107-112.

293. Парин, В. В. Избранные труды: В 2 т. / Ред. коллегия: акад. В. Н. Черниговский (отв. ред.) [и др.]; АН СССР. Отд-ние физиологии. – Москва: Наука, 1974. – 22 см. Т. 2: Космическая биология и медицина. Биокбернетика и медицинская электроника. Теоретические и методологические работы. – 1974. – 378 с.

294. Пересада, О. А. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей / О. А. Пересада. – М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2009. – 680 с.

295. Персианинов, Л. С. Особенности функции системы кровообращения у беременных, рожениц и родильниц / Л. С. Персианинов, В. Н. Демидов. – М.: Медицина, 1977. – 285 с.

296. Персианов, Л. С. Ультразвуковая диагностика в акушерстве: атлас / Л. С. Персианов, В. Н. Демидов ; АМН СССР. - Москва : Медицина, 1982. - 336 с.

297. Петерсон, В. Н. Взаимосвязь патологии антенатального периода с состоянием здоровья детей и подростков: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.16 / Петерсон Валентина Дмитриевна. – Новосибирск, 2004. – 43 с.

298. Писаренко, Е. А. Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса при ожирении матери / Е. А. Писаренко, О. А. Пересада // Медицинские новости. – 2015. – № 12 (255). – С. 46-50.

299. Питтендрих, К. Биологические ритмы. Под ред. Ашоффа Ю. / К. Питтендрих. – М.: Мир, 1984, Т. 1. – С. 22-50.

300. Погорелова, Т. Н. Влияние модификации первичной структуры цитоплазматических и мембранных белков плаценты на развитие ее недостаточности / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, А. А. Никашина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т.17, №1. – С. 4-8. DOI: 10.17116/rosakush20171714-8.

301. Погорелова, Т. Н. Информативность содержания и свойств белков-маркеров молекулярно-клеточных процессов в околоплодных водах для оценки состояния фетоплацентарного комплекса / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, А. А. Никашина, В. В. Авруцкая, А. В. Ларичкин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 10-14.

302. Погорелова, Т. Н. Особенности окислительно-восстановительных процессов в околоплодных водах при плацентарной недостаточности / Т. Н. Погорелова, А. А. Никашина, В. О. Гунько, А. В. Ларичкин, Д. А. Чеботарев // Биомедицинская химия. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 290-297.

303. Погорелова, Т. Н. Посттрансляционные модификации и дифференциальная экспрессия белков при плацентарной недостаточности / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, А. А. Никашина, И. А. Аллилуев, Т. Л. Боташева // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, №6. – С. 115-119.

304. Погорелова, Т. Н. Роль нарушения белково-липидного состава плазматических мембран плаценты и модификации мембранотранспортных

процессов в развитии осложненной беременности / Т. Н. Погорелова, И. И. Крукиер, В. О. Гунько, А. А. Никашина, Н. В. Палиева // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 42-47.

305. Порошенко, А. Б. Взаимоотношения латеральных признаков человека в онтогенезе. Леворукость у детей и подростков / А. Б. Порошенко, А. В. Баранова, А. И. Пономарев. – М. – 1987. – С. 33-36.

306. Порошенко, А. Б. Значение гестационной межполушарной асимметрии для диагностики состояния функциональной системы «мать-плод» / А. Б. Порошенко, В. И. Орлов, Г. А. Кураев // Научно-технический прогресс и здоровье человека. – Полтава, 1987. – С. 230-231.

307. Порошенко, А. Б. Значение моторной асимметрии нижних конечностей в интеграции женской репродуктивной системы. Механизмы интеграции биологических систем / А. Б. Порошенко // Проблемы адаптации. – Ростов-на-Дону. – 1987. – С. 135-137.

308. Порошенко, А. Б. Нейрофизиологический анализ природы и свойств асимметрии женской репродукции: дисс. канд. биол. наук: 03.00.13 / Порошенко Анатолий Борисович. – Ростов-на-Дону, 1985. – 285 с.

309. Прахов, А. В. Неонатальная кардиология. Руководство для врачей (2-е издание, дополненное и переработанное) / А. В. Прахов. – Нижний Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия, 2017. – 464 с.

310. Прахов, А. В. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. Н. Новгород, 2001. – С. 126-127.

311. Рагульская, М. В. Особенности влияния космической погоды на биомедицинские показатели в течение 23-24-го цикла солнечной активности / М. В. Рагульская, Е. А. Руденчик, С. М. Чибисов, Е. Н. Громозова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 2. – С. 233-237.

312. Радзинский, В. Е. Адаптационные особенности кардиореспираторной системы плода во внутриутробном периоде онтогенеза в зависимости от полового диморфизма и их клиническое значение / В. Е. Радзинский, В. А. Линде, В. В.

Баринова, Т. Л. Боташева, В. В. Авруцкая, Е. Б. Гудзь, А. В. Хлопонина // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2011. – № 6. – С. 90-101.

313. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М., 2012. – 670 с.

314. Радзинский, В. Е. Влияние эндотелий-опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях / В. Е. Радзинский, Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, Е. В. Железнякова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 30.

315. Радзинский, В. Е. Преждевременные роды: есть ли перспективы? / В. Е. Радзинский, Т. В. Галина, Н. П. Кирбасова, А. С. Гондаренко // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 99-103.

316. Радыш, И. В. Циркадианная ритмичность у женщин / И. В. Радыш // Здоровье населения и физическое воспитание. – Чебоксары, 1994. – С. 66-69.

317. Радыш, И. В. Биоритмы и качество жизни. Учебное пособие / И. В. Радыш, Т. В. Коротева. – М. – 2011. – 85 с.

318. Радыш, И. В. Динамика показателей кардиореспираторной системы у женщин в разные сезоны года / И. В. Радыш, Т. В. Коротева // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – № 12. – С. 102.

319. Радыш, И. В. Сезонные изменения гормонального обмена и гликированного гемоглобина у здоровых женщин / И. В. Радыш, В. В. Скальный, Т. В. Коротева, В. И. Торшин, Т. Н. Умнова, А. М. Ходорович, Ю. П. Старшинов // Технологии живых систем. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 35-40.

320. Рапопорт, С. И. Роль полиморфизма генов цитокинов в формировании артериальной гипертензии при метаболическом синдроме / С. И. Рапопорт, И. В. Кривошей, С. Н. Миланова, П. К. Алферов, Н. И. Жернакова, К. И. Прощаев, М. И. Чурносков // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 7. – С. 527-532.

321. Рапопорт, С. И. Хронобиология и хрономедицина: руководство / Под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Фролова и Л. Г. Хетагуровой. – М.: ООО «Мед. инф. агентство», 2012. – 480 с.

322. Рапопорт, С. И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? / С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 8. – С. 73-75.

323. Резников, А. Г. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / В. П. Пищак, Н. Д. Носенко, С. С. Ткачук, В. Ф. Мыслицкий. – Черновцы: Медакадемія, 2004. – 351 с.

324. Рогова, Н. А. Адаптационный статус беременных в предродовом периоде в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса и суточного фотопериодизма в различные сезоны года / Н. А. Рогова, Т. Л. Боташева, А. А. Фролов, Е. А. Капустин, А. В. Черноситов, Н. В. Палиева // Современные проблемы науки и образования – 2013. – № 5. Режим доступа: www.science-education.ru/111-10090.

325. Рогова, Н. А. Особенности мелатонинового обмена и гормонального статуса женщин в зависимости от латерализации плаценты в предродовом периоде в различные сезоны года / Н. А. Рогова, Т. Л. Боташева, В. В. Авруцкая, Л. В. Каушанская, А. А. Фролов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. Режим доступа: www.science-education.ru/110-9946.

326. Рогова, Н. А. Особенности сезонных биоритмов различных звеньев системы «мать-плацента-плод» в зависимости от ее стереофункциональной организации при физиологической и осложненной беременности / Н. А. Рогова, Т. Л. Боташева, А. В. Черноситов, Л. В. Каушанская, Е. М. Александрова // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 138-141.

327. Рогозин, О. Н. Клинические аспекты хрономедицины / О. Н. Рогозин, М. В. Бочкарев // Ханты-Мансийск: «Полиграфист», 2011. – 170 с.

328. Ройтберг, Г. Е. Метаболический синдром / ред. Г. Е. Ройтберг. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 223 с.

329. Ройтберг, Г. Е. Метаболический синдром и распределение жировой ткани: точки соприкосновения и противоречивость взаимоотношений / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. В. Курушкина // Профилактическая медицина. – 2010. – № 1. – С. 22-25.

330. Романцова, Т. И. Динамика состояния жировой ткани по данным ЕЕ МР-томографии у больных ожирением на фоне лечения Редуксином / Т. И. Романцова, И. В. Полубояринова, О. В. Роик // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 9, № 4 – С. 39-43.

331. Романцова, Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8, № 1 – С. 5-19.

332. Рослый, И. М. Биохимические показатели в медицине и биологии / И. М. Рослый – М.: "Медицинское информационное агентство (МИА)". – 2015. – 612 с.

333. Савельева, Г. М. Акушерство и гинекология / Г. М. Савельева, В. Н. Серов, Г. Т. Сухих. – Клинические рекомендации. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1024с.

334. Савельева, Г. М. Акушерство: учеб. для мед. вузов / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, Л. Г. Сичинава и соавт. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. – 651 с.

335. Савицкий, Г. А. Биомеханизм родовой схватки / Г. А. Савицкий, М. Г. Моряк. – Кишинев. – 1983. – С. 119.

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

337. Селье, Г. На уровне целого организма / Г. Селье. – М. – 1972. – 258 с.

338. Семейкин, А. В. Прогестины: молекулярные механизмы контроля пролиферации и апоптоза клеток чувствительных тканей / А. В. Семейкин, А. В. Федосов // Вопросы онкологии. – 2003. – № 1. – С. 9-20.

339. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология. Руководство / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 512 с.

340. Серов, В. Н. Неотложные состояния в акушерстве / В. Н. Серов, Г.Т. Сухих и соавт. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
341. Серов, В. Н. Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога (Клиническое значение, диагностика, тактика, методы терапии) Методические рекомендации / В. Н. Серов, П. Н. Масман, В. Г. Стуров, А. Н. Дробинская Новосибирск.: ИД Сова, 2007. – 88 с.
342. Сидельникова, В. М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В. М. Сидельникова, Р. Г. Шмаков.– М.: Трида–Х, 2004. – 355 с.
343. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М.: – 2010. – 534 с.
344. Сидорова, И. С. Физиология и патология родовой деятельности: учеб. пособие / И. С. Сидорова. – М.: МИА, 2006. – 240 с.
345. Симбирцев, А. С. Цитокины в лабораторной диагностике / А. С. Симбирцев, А. А. Тотолян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2 (11). – С. 82-98.
346. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-23.
347. Скосырева, Г. А. Репродуктивная функция женщин в условиях Сибири и Севера / Г. А. Скосырева, В. В. Гаузер, Л. С. Замогильная, И. В. Иванова // Острый и хронический стресс. – Коми филиал АН СССР, Сыктывкар. – 1986. – С.48–52.
348. Скулачев, В. П. Энергетика биологических мембран / В. П. Скулачев. – М.: Наука, 1989. – 564 с.
349. Сметник, В.П., Медицина климактерия / под ред. В.П.Сметник.- Ярославль: «Издательство Литера», 2006. – 848 с.
350. Соколов, Д. И. Влияние цитокинов на формирование трубок сосудов эндотелиальными клетками в присутствии клеток трофобласта / Д. И. Соколов, Т. Ю. Львова, Л. С. Окорокова, К. Л. Белякова, А. Р. Шевелева, О. И. Степанова и соавт. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2017. – № 1. – С. 39-50.

351. Солодков, А. С. Физиологические основы адаптации к физическим нагрузкам / А. С. Солодков. – Л.: ГЦОЛИФК им. П. Ф. Лесгафта, 1988. – 260 с.
352. Соснова, Е. А. Метаболический синдром / Е. А. Соснова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 66-73.
353. Соснова, Е. А. Метаболический синдром / Соснова Е.А. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 172-180.
354. Степанова, О. И. Влияние секреторных факторов плаценты на продукцию цитокинов эндотелиальными клетками / О. И. Степанова, Н. Ю. Сафронова, К. Н. Фураева, Т. Ю. Львова, Д. И. Соколов, С. А. Сельков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 9. – С. 361-364.
355. Степанова, С. И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации / С. И. Степанова; Отв. ред. Б. С. Алякринский; АН СССР, Отд-ние физиологии, АМН СССР, Межвед. науч. совет АН СССР и АМН СССР по фундам. пробл. медицины. – М.: Наука, 1986. – 239,[2] с.
356. Стрижаков, А. Н. Антенатальная кардиология / А. Н. Стрижаков, А. Т. Бунин, М. В. Медведев. – М: Медицина, 1991. – 238 с.
357. Стрижаков, А. Н. Допплерометрическая оценка гемодинамики в сосудах вертебрально-базиллярной системы плода при физиологическом и отягощенном течении беременности / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Г. А. Гасангаджиева, М. С. Ефимов, К. В. Ватолин, Н. Кунешко, М. В. Рыбин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 5-13.
358. Стрижаков, А. Н. Критическое состояние плодовой гемодинамики, факторы риска, особенности течения беременности и перинатальные исходы / А. Н. Стрижаков и соавт.: тез. докл. и сообщ. III Международный конгресс по репродуктивной медицине. – Москва, 2009. – С. 117.
359. Стрижаков, А. Н. Перинатальная хрономедицина: особенности биоритмостаза плода и восстановления диады "мать-новорожденный" при физиологической и осложненной беременности / А. Н. Стрижаков, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, Н. В. Мартынова, Е. В. Жернакова, А. А. Букреева и соавт. //

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 25-32.

360. Стрижаков, А. Н. Плацентарная недостаточность: патогенез, прогнозирование, диагностика, профилактика, акушерская тактика. Монография / А. Н. Стрижаков, И. С. Липатов, Ю.В. Тезиков. – Самара: ООО «Офорт», 2014. – 239 с.

361. Стрижаков, А. Н. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина, Л. Д. Белоцерковцева. – М.: ГЭАОТАР-Медиа, 2012. – 115 с.

362. Стрижаков, А. Н. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности / А. Н. Стрижаков, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, М. А. Шарыпова, И. В. Анпилогова, К. У. Азизов, Е. В. Костянова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 5-12.

363. Судаков, К. В. Индивидуальность эмоционального стресса / К. В. Судаков. – Журнал невроп. и псих. – 2005. – Т. 105, № 2. – С. 4-12.

364. Судаков, К. В. Нормальная физиология. Практикум / К. В. Судаков. – / М.: МИА., 2008. – 232 с.

365. Судаков, К. В. Физиология. Основы и функциональные системы. — Курс лекций. Под ред. К. В. Судакова. – М.: Медицина. – 2000. – 784 с.

366. Судаков, К. В. Функциональные системы / К. В. Судаков. – М.: Изд. РАМН, 2011. – 320 с.

367. Сумеркина, В. А. Возрастные особенности липидного, углеводного обмена и показателей системы гемостаза у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома / В. А. Сумеркина, В. С. Чулков, Е. С. Головнева, В. С. Чулков // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 594-609.

368. Сухих, Г. Т. Кокрановское руководство. Беременность и роды / Г. Т. Сухих. – М. – 2010. – 412 с.

369. Сухих, Г. Т. Преждевременные роды / Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, Л. В. Адамян, О. С. Филиппов, О. Р. Баев, Н. И. Клименченко и соавт. // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № S6. – С. 55-78.

370. Сюндюкова, Е. Г. Особенности течения беременности и исходы родов у женщин с нарушением маточно-плацентарно-плодового кровотока / Е. Г. Сюндюкова, Т. В. Узлова, Б. И. Медведев, Ю. А. Яковлева, Л. Б. Тарасова, Н. А. Филиппова и соавт. // В сборнике: Материалы III южно-уральского форума перинатологов, акушеров-гинекологов, неонатологов. – 2016. – С. 26-29.

371. Татаринев, Ю. С. Специфический альфа 2- микроглобулин (гликоделин) репродуктивной системы человека: 20 лет от фундаментальных исследований до внедрения в клиническую практику / Ю. С. Татаринев, Л. В. Посисеева, Д. Д. Петрунин. – М.: Иваново, 1998. – 127 с.

372. Татарчук, Т. Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т. Ф. Татарчук, С. В. Гуньков, О. А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – № 1(3). – 2012. – С. 26-44.

373. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Под ред. Л. И. Ажицы / Теппермен, Дж., Теппермен, Х.- М.: Мир, 1989. – 637 с.

374. Тетруашвили, Н. К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше / Н. К. Тетруашвили // Иммунология. – 2008. – № 2. – С. 124-129.

375. Тетруашвили, Н. К. Роль цитокинов в невынашивании беременности / Н. К. Тетруашвили, Г. Т. Сухих // Мать и дитя: материалы V Рос.науч. форума. – М., 2003. – С. 231-232.

376. Тетруашвили, Н. К. Соотношение цитокинов на ранних этапах гестации у больных с привычным выкидышем в анамнезе / Н. К. Тетруашвили, В. М. Сидельникова, В. Н. Верясов, Г. Т. Сухих // Мать и дитя: материалы IV Рос.науч. форума. – М., 2002. – С. 102.

377. Тимошина, И. В. Клинические особенности течения и исходов беременности у женщин с ожирением и чрезмерным увеличением массы тела во время беременности / И. В. Тимошина, Л. М. Комиссарова, Л. А. Тимофеева, Н. А.

Ильясова, В. А. Бурлев, З. С. Ходжаева // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 12. – С. 57-63.

378. Тимошина, И. В. Ожирение - фактор риска акушерских и перинатальных осложнений / И. В. Тимошина // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2014. – № 4 (6). – С. 78-82.

379. Толкач, Н. М. Показатели здоровья новорожденных в зависимости от сезона рождения / Н. М. Толкач, С. В. Калентьева // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 42-45.

380. Толкач, Н. М. Показатели здоровья новорожденных в зависимости от индивидуального годовичного цикла матери / Н. М. Толкач, Н. Б. Колесникова, М. А. Кабанова, С. В. Калентьева // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2011. – № 2 (45). – С. 41-45.

381. Триша, Г. Основы доказательной медицины / Г. Триша. – М. – 2004. – 240 с.

382. Трубицын, А. Г. Объединенная теория старения / А. Г. Трубицын // *Успехи геронтологии*. – 2012. – Т. 25, №4. – С. 563-581.

383. Ухтомский, А. А. Собрание сочинений Учение о доминанте / А. А. Ухтомский. – Л.: Издательство Ленинградского государственного университета им. А. А. Жданова, 1950. – Т. 1. – 330 с.

384. Учакина, Р. В. Функциональная активность гипофиз-тиреоидной системы у беременных женщин в условиях г. Хабаровска / Р. В.Учакина, С. В. Кузнецова, Н. А. Беломыщина и соавт. // *Физиология человека*. – 1995. – Т. 21, №6. – С. 85-92.

385. Учамприна, В. А. Метаболический синдром: Аргументы «за» и «против» / В. А. Учамприна, Т. И. Романцова, М. Ф. Калашникова // *Ожирение и метаболизм*. – 2012. – № 2. – С. 17-27.

386. Ушаков, И. Б. Адаптационный потенциал человека / И. Б. Ушаков, О. Г. Сорокин // *Вестник Государственной Академии Медицинских Наук*. – М.: Медицина, 2004. – № 3. – С. 8–13.

387. Фатеева, Н. М. Динамика биоритмов физиологических систем при адаптации на севере / Н. М. Фатеева // В книге: Агаджаньяновские чтения Материалы II Всероссийской научно-практической конференции. Посвящается 90-летию со дня рождения академика Н. А. Агаджаняна. – 2018. – С. 268-269.

388. Фатеева, Н. М. Хронофизиологические аспекты здоровья человека при адаптации на крайнем севере / Н. М. Фатеева // В сборнике: Эколого-физиологические проблемы адаптации Материалы XVII Всероссийского симпозиума. – 2017. – С. 228-229.

389. Фатеева, Н. М. Хронофизиологические аспекты здоровья человека при адаптации на Крайнем Севере / Н. М. Фатеева // Материалы XV Всероссийского Симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации». – М.: РУДН, 2012. – С. 233-234.

390. Федосов, А. В. Прогестины: молекулярные механизмы контроля пролиферации и апоптоза клеток чувствительных тканей / А. В. Федосов, А. В. Семейкин // Вопросы онкологии . – 2003. – Т. 49, №1. – С. 9-18.

391. Филимонов, В. Г. Функция матки в системе защитных реакций во время беременности / В. Г. Филимонов // Сборник научных трудов ВНИИ акушерства и гинекологии. – М. – 1972. – С. 176-189.

392. Фокин, В. Ф. Энергетическая физиология мозга. Монография / В. Ф. Фокин, Н. В. Пономарев. – М.: Антидор. – 2003. – 288 с.

393. Фомичев, В. В. Исследования по физике солнца и солнечно-земным связям / В. В. Фомичев, В. Н. Обридко, Б. П. Филиппов // В сборнике: Электромагнитные и плазменные процессы от недр Солнца до недр Земли Юбилейный сборник ИЗМИРАН-75, Москва. – 2015. – С. 203-257.

394. Фролькис, В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни / В. В. Фролькис. – Л.: Наука, 1988. – 239 с.

395. Хакен Г. Синергетика. Иерархии неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах М.: Мир, 1985. — 424 с.

396. Хананашвили, Я. А. Основы организации кровоснабжения органов / Я. А. Хананашвили. – Ростов н/Д : Рост. гос. мед. ун-т, 2001. – 159 с.

397. Хетагурова, Л. Г. Этапы становления хронобиологии и хрономедицины в России (исторический очерк) / Л. Г. Хетагурова, С. И. Рапопорт, Н. К. Ботоева // Пространство и Время. – 2013. – № 2 (12). – С. 229-237.

398. Хильдебрандт, Г. Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрандт, М. Мозер, М. Лехофер. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.

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

400. Хлопонина, А. В. Суточная периодичность родов в зависимости от пола плода / А. В. Хлопонина, Т. Л. Боташева, В. Е. Радзинский, Е. В. Железнякова, О. П. Заводнов, К. Т. Бабаян // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия естественно-математических наук. – Майкоп. – 2018. – Вып. 3 (226). – С. 76-83.

401. Холодов, Ю. А. Мозг в электромагнитных полях / Ю. А. Холодов. – М.: Наука, 1982. – 123 с.

402. Хрипкова, А. Г. Возрастная физиология и школьная гигиена: учебное пособие / А. Г. Хрипкова, М. В. Антропова, Д. А. Фербер. – М. – 1990. – 319 с.

403. Хромылев, А. В. Метаболический синдром и беременность / А. В. Хромылев // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 3-7.

404. Цатурян, Л. Д. Корреляционные взаимосвязи психотипологических особенностей и показателей регуляции сердечного ритма у студентов медицинского университета / Л. Д. Цатурян, Д. А. Андросова // В книге: Агаджаньяновские чтения. Материалы II Всероссийской научно-практической конференции. Посвящается 90-летию со дня рождения академика Н. А. Агаджаняна. – 2018. – С. 277-278.

405. Цывьян, П. Б. Адаптация сердца плода к условиям хронической гипертензии / П. Б. Цывьян, Н. В. Башмакова, В. К. Орехова // Мать и Дитя: Мат. V Рос. Форума. – М., 2003. – С. 256-257.

406. Цывьян, П. Б. Диагностика сердечной деятельности плода / П. Б. Цывьян. – Екатеринбург, 2000. – 66 с.
407. Чеботарев, Д. Ф. Условия жизни и пожилой человек, под ред. Д. Ф. Чеботарева. – М.: Медицина, 1978. – 312 с.
408. Черниговский, В. Н. Прогнозы развития науки. Физиология висцеральных систем и механизмы регулирования их деятельности / В. Н. Черниговский. – М. – 1972. – 159 с.
409. Черноситов, А. В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская репродукция / А. В. Черноситов. – Р/Д.: Изд – во СКНЦ ВШ, 2000. – 193 с.
410. Черноситов, А. В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга. Ростов-на-Дону: Эверест. 2009. 184 с.
411. Черноситов, А. В. Функциональная асимметрия мозга: медико-биологические, психологические и социально-педагогические аспекты. Издание 2-е дополн. / А. В. Черноситов. – Р/Д.: Изд – во ИПО ПИ ЮФУ, 2011. – 188 с.
412. Черноситов, А. В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга (ФМА) в организации функциональных систем женской репродукции и механизмов резистентности / А. В. Черноситов, Т. Л. Боташева, В. В. Васильева // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 3. – С. 31-41.
413. Чернышев, В. Б. Точность хода биологических часов / В. Б. Чернышов // Природа. – 1974. – № 12. – С. 87-88.
414. Чернышов, В. А. Переменная полиритмичность процессов в природе и обществе / В. А. Черешнев, С. И. Степанова, А. Г. Гамбурцев Вестник Российской академии наук. – 2017. – Т. 87, № 3. – С. 221-230.
415. Чехонацкая М.Л. Влияние особенностей течения беременности на формирование яичек плода (обзор) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, No 2
416. Чибисов, С. М. Биоритмы и Космос: мониторинг космобиосферных связей / С. М. Чибисов, Г. С. Катинас, М. В. Рагульская. – М.: Монография, 2013. – 442 с.

417. Чуканова, А. Н. Электрокардиография плода как оптимальный способ оценки его состояния / А. Н. Чуканова, Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 77-81.

418. Чулков, В. С. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с избыточной массой тела и ожирением / В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Сеницын // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 29-32.

419. Шаповалов, П. Я. Коагуляционный и тромбоцитарный гемостаз, толерантность к тромбину при введении этинилэстрадиола и левоноргестрела, коррекция сдвигов антиоксидантами: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 03.00.04 / Шаповалов Петр Яковлевич. – Челябинск, 2001. – 44 с.

420. Шапошникова, В. И. временная генетическая программа, эндогенного годового цикла индивидуального развития человека и явление ее квантования в процессе онтогенеза / В. И. Шапошникова, В. А. Таймазов, Р. П. Нарциссов // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2014. – № 8 (114). – С. 189-201.

421. Шаханова А. В. Образование и здоровье: физиологические аспекты / А. В. Шаханова, Т. В. Глазун. - Майкоп: Адыгейский гос. ун-т, 2008. – 195 с.

422. Ширшев, С. В. / Роль хемокинов плаценты в биологии репродукции и формировании клеточных сообществ фетоплацентарного комплекса / С. В. Ширшев // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122, № 6. – С. 594-607.

423. Шиффман, Ф.Дж. Патофизиология крови: монография / Пер. с англ. Н.Б. Серебряная, В.И. Соловьев. – Москва: «Бином», 2017. – 448 с.

424. Шноль, С. Э. Биологические часы. – Перев. с англ. / Ред. и предисл. С. Э. Шноля. – М.: Мир, 1964. – 694 с.

425. Шноль, С. Э. Преобразование "случайных" временных рядов результатов измерений в ряды "несостоятельных" гистограмм как метод выявления космофизических закономерностей / С. Э. Шноль // В книге: Теоретическая и экспериментальная биофизика. Материалы конференции, посвященной 65-летию ИТЭБ РАН. – 2017. – С. 69.

426. Щедрина, А. Г. Онтогенез и теория здоровья: Метод, аспекты / А. Г. Щедрина. Новосибирск: Наука. Сиб. отд., 1989. – С.34-35.
427. Эзенкин, А. А. 2014. Среда обитания и старение живых организмов. / Доклады МОИП. Секция Геронтологии / А. А. Эзенкин. – М.: – 2014. – Том 57. – С. 62-83.
428. Aharon, A. Placental TFPI is decreased in gestational vascular complications and can be restored by maternal enoxaparin treatment / A. Aharon, N. Lanir, A. Drugan, B. Brenner // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – № 3. – P. 2355-2357.
429. Ahmed, A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PLGF) and soluble Flt-1 by oxygen—a review / A. Ahmed, C. Dunk, S. Ahmad, A. Khaliq // Placenta. – 2000. – Vol. 21, Suppl. A. – P. 16-24.
430. Akira, S. Toll-like receptor signaling / S. Akira, K. Takeda // Nature Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 4. – P. 499-511.
431. Alessi, P. Molecular targeting of angiogenesis / P. Alessi, C. Ebbinghaus, D. Neri // Biochim. Biophys. Acta. – 2004. – Vol. 1654, № 1. – P. 39-49.
432. Allan, L. D. Fetal Echocardiography. A practical guide / L. D. Allan, A. C. Cook, I. C. Huggon. – Cambridge University Press. – 2009. – P. 258.
433. Allan, L. D. Normal fetal cardiac anatomy – A basis for the echocardiographic detection of abnormalities / L. D. Allan, M. J. Tynan, S. Campbell // Brit.Heart J. – 1980. – Vol. 44. – P. 444-451.
434. Anversa, P. Myocardial aging / 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.
435. Arbeille, P. Fetal Doppler Hypoxic index for the prediction of abnormal fetal heart rate at delivery in chronic fetal distress / P. Arbeille, F. Perrotin, A. Salihagic et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 121, № 2. – P. 171–177.

436. Arendt, J. Melatonin and the Pineal Gland, Biological Rhythms in Clinical Practice / J. Arendt, D. S. Minors, J. M. Waterhouse. – London: Wright, 1989. – P. 184-206.

437. 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 / L. D. Arthur, F. W. Anthony, T. Chard, G. M. Masson // Hum Reprod. – 1995. – Vol. 10, № 3. – P. 664-666.

438. Aschoff J. Circadian systems. Pflugers Arch / J. Aschoff. – 1985. – Vol. 403, S. 1., R. 1. – P. 34-87.

439. Aschoff, J. Circadian rhythms in man / J. Aschoff // Science – 1965. – № 148 (3676). – P. 1427-1432.

440. Astrand, P., Rodahl K. Textbook of work physiology / P. Astrand, K. Rodahl. – New York, 1970. – 669 p.

441. Banoo, E. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus / E. Banoo, F. Sharifi, Z. Badamchizadeh et al. // J. Diabetes. Metab. Disord. – 2013. – Vol. 12. – P. 8.

442. Barreto, R. S. N. Reproductive system development in male and female horse embryos and fetuses: Gonadal hyperplasia revisited / R. S. N. Barreto, P. Romagnolli, A. M. Mess, N. N. Rigoglio, T. H. C. Sasahara, L. S. Simões, P. Fratini, G. S. S. Matias, J. C. F. Jacob, E. L. Gastal, M. A. Miglino // Theriogenology. – 2018. – Vol. 108. – P. 118-126.

443. Baumfeld, Y. Pre-Conception Dyslipidemia is Associated with Development of Preeclampsia and Gestational Diabetes Mellitus / Y. Baumfeld, L. Novack, Wiznitzer A. et al. // PLOS One. – 2015. – Vol. 10, № 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139164>

444. Bazzett, L. B. Fetal gender impact on multiple-marker screening results / L. B. Bazzett, Y. Yaron, J. E. O'Brien // J Med Genet. – 1998. – Vol. 76. – P. 369-371.

445. Bernardes, J. Sex differences in linear and complex fetal heart rate dynamics of normal and acidemic fetuses in the minutes preceding delivery / J.

Bernardes, H. Goncalves, D. Ayres-de-Campos, A. P. Rocha // *J Perinat Med.* – 2009. – Vol. 37, № 2. – P. 168-176.

446. Blanchard, P. G. Differential androgen and estrogen substrates specificity in the mouse and primates type 12 $17\{\beta\}$ -hydroxysteroid dehydrogenase / P.G. Blanchard, V. Luu-The // *J. Endocrinology.* – 2007. – Vol. 194, №2. – P. 449-455.

447. Blanco, P. Conservation of PCDHX in mammals; expression of human X/Y genes predominantly in brain / P. Blanco, C. A. Sargent, C. A. Boucher et al // *Mamm Genome.* – 2000. – Vol. 11, № 10. – P. 906-194.

448. Bobak, M. Socioeconomic factors, perceived control and self-reported health in Russia. A. Cross-sectional survey. / Bobak M. et al. // *Soc. Sci. Med.* – 1998. – Vol. 47, № 2. – P. 269-279.

449. Bolton, A. E. Identification of placental protein 14 as an immunosuppressive factor in human reproduction / A. E. Bolton, K. J. Clough, R. J. Stoker et al. // *Lancet.* – 1987. – Vol. 1, №8533. – P. 593-595.

450. Bowen, J. M. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women / J. M. Bowen, L. Chamley, M. D. Mitchell, J. A. Keelan // *Placenta.* – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 239-256.

451. 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.

452. Bracero, L. A. Prenatal diagnosis of spontaneous bladder rupture in a female fetus / L. A. Bracero, D. J. Seybold, J. Koike // *Urology.* – 2011. – Vol. 77, № 6. – P. 1474-1476.

453. Brenner, B. Hemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // *Thrombosis Research* – 2004. – Vol. 114. – P. 409-414.

454. Bronstein, J. L. Tansley Review: Evolution of insect/plant mutualisms / J. L. Bronstein, R. Alarcon, M. Geber // *New Phytologist.* – 2006. – Vol. 172, № 3. – P. 412-428.

455. Brown, F. A. Seasonal unimodal lunar-day oscillations / F. A. Brown // *J. Interdisc. Cycle Res.* – 1979. – Vol. 10, № 2. – P. 165-171.

456. Brown, F. A. Jr. Response to pervasive geophysical factors and the biological clock problem / F. A. Jr. Brown // *Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.* – 1960. – № 25. – P. 57-71.

457. Bunning, E. *The physiological clock* / E. Bunning . – Berlin: Springer-Verlag, 1964. by Medknow

458. Cambras, T. Social interaction and sex differences influence rat temperature circadian rhythm under LD cycles and constant light / T. Cambras, L. Castejn, A. A. Dez-Noguera // *Physiol. Behav.* – 2011. – Vol. 1. – № 103 (3-4). – P. 365-371.

459. Campbell, S. Doppler uteroplacental waveforms / S. Campbell, S. Vyas, S. Bewley // *Lancet.* – 1988. – Vol. 1, № 8597. – P. 1287–1288.

460. Caniggia, I. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGF β 3 / I. Caniggia, H. Mostachfi, J. Winter et al. // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105, № 5. – P. 577-587.

461. Ceriello, A. Hyperglycemia induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress / A. Ceriello, E. Falletti, E. Motz, C. Taboga, L. Tonutti, Z. Ezzol et al. // *Horm. Metab. Res.* – 1998. – Vol. 30, № 3. – P. 146-149.

462. Ceriello, A. New insights on non-enzymatic glycosylation may lead to therapeutic approaches for pre-vention of diabetic complications / A. Ceriello, A. Quatraro, D. Giugliano // *Diabetic Med.* – 1999. – P. 297-299.

463. Chaoui, R. New developments in fetal heart scanning; three and four dimensional fetal echocardiography / R. Chaoui, K. Heling // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2005. – Vol. 10. – P. 567-577.

464. Charnock-Jones D. S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation / D. S. Charnock-Jones, P. Kaufmann, T. M. Mayhew // *Placenta.* – 2004. – Vol. 25, №2/3. – P. 103–113.

465. Charnock-Jones, D. S. Placental vascular morphogenesis / D. S. Charnock-Jones, G. J. Burton // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 953-968.
466. Chen, S. J. Effects of birth order, gender, and intrauterine growth retardation on the outcome of very low birth weight in twins / S. J. Chen, B. R. Vohr, W. Oh // *J. Pediatr.* – 1993. – Vol. 123, № 1. – P. 132-136.
467. Chugh, P. K. Recent advances in the pathophysiology and pharmacological treatment of obesity / P. K. Chugh, S. Sharma // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2012. – Vol. 37, № 5. – P. 525-535.
468. Chung, L. B. Expression and regulation of vascular endothelial growth factor in a first trimester trophoblast all line / L. B. Chung, F. D. Yelian, F. M. Zaher et al. // *Placenta.* – 2000. – Vol. 21, № 4. – P. 320-324.
469. Clark, D. E. Placental angiogenesis: the role of the VEGH family of proteins / D. E. Clark, D. S. Charnock-Jones // *J. Angiogenesis.* – 1999. – Vol. 2, № 4. – P. 309-318.
470. Clauss, M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family / M. Clauss // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2000. – Vol. 26, № 5. – P. 561-569.
471. Claustrat, B. Melatonin secretion is supersensitive to light in migraine / B. Claustrat, J. Brun, C. Chiquet, G. Chazot, F. & Borson-Chazot // *Cephalalgia.* – 2004. – Vol. 24. – P. 128-133. London. ISSN 0333-1024
472. Clur, S. A. B. Is fetal cardiac function gender dependent? / S. A. B. Clur, K. Oude Rengerink, B. W. Mol, J. Ottenkamp, C. M. Bilardo // Department of Pediatric Cardiology, Emma Children's Hospital, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands. *Prenatal Diagnosis.* – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 536-542.
473. Cohn, H. E. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs / H. E. Cohn, E. J. Sacks, M. A. Heymann, A. M. Rudolph // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1974. – Vol. 120, № 6. – P. 817-824.
474. Cooperstock, M. S. Effects of fetal sex and race on risk of very preterm birth in twins / M. S. Cooperstock, J. Bakewell, A. Herman, W. F. Schramm // *Am J Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 179, № 3. – P. 762-5.

475. Cornlissen, G. Congruent biospheric and solar–terrestrial cycles / G. Cornlissen, P. Grambsch, R. B. Sothorn, G. S. Kati nas et al. // *J. Appl. Biomed.* – 2010. – № 8. – P. 1-40.

476. Cunz, M. Astrobiology in the environments of main–sequence stars: effects of photospheric radiation bioastronomy (2007): Molecules, Microbes and Extraterrestrial Life / M. Cunz, L. Gurdemir, E. F. Guinan et al. // *ASP Conference Series*, 420, San Juan, Puerto Rico. San Francisco, Astronomical Society of the Pacific, 2009. – 253 p.

477. 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 / K. Cusi, et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85, № 9. – P. 3077- 3084.

478. Davis, C. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer / C. Davis, D. K. Mirck, R. G. Stevens // *Natl. Cancer Inst.* 2001. – Vol. 93. – P. 1557-1562.

479. Davis, F. C. Melatonin: role in development / F. C. Davis // *J. Biol Rhythms.* – 1997. – № 6. – P. 498-508.

480. Dawes, N. W. Fetal heart rate patterns in term labor vary with sex, gestational age, epidural analgesia, and fetal weight / N. W. Dawes, G. S. Dawes, M. Moulden, C. W. Redman // *Am J Obstet Gynecol.* – 1999. –Vol. 180, № 1. – P. 181-187.

481. De Marco, C. S. Mechanisms of oxygen sensing in human trophoblast cells / C. S. De Marco et al. // *Placenta.* – 2002. – S. 1. – P. 58-68.

482. Del Mar Melero-Montes, M. Hyperemesis Gravidarum and the Sex of the Offspring / M. Del Mar Melero-Montes, H. Jick // *Epidemiology.* – 2000. – Vol. 12, №1. – P. 123-124.

483. Dell, A. Structural analysis of the oligosaccharides derived from glycodelin, a human glycoprotein with potent immunosuppressive and contraceptive activities / A. Dell, H. R. Morris, R. L. Easton, M. Panico et al. // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 24116-24126.

484. Demir, R. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta / R. Demir, Y. Seval, B. Huppertz // *Acta Histochem.* – 2007. – Vol. 109. – P. 257-265.

485. Demissie, K. Placenta previa: preponderance of male sex at birth / K. Demissie, M. B. Breckenridge, L. Joseph, G. G. Rhoads // *Am J Epidemiol.* – 1999. – Vol. 149, № 9. – P. 824-30.

486. Di Renzo, G. C. Does fetal sex affect pregnancy outcome? / G. C. Di Renzo, A. Rosati, R. D. Sarti, L. Cruciani, A. M. Cutuli // *Gend Med.* – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 19-30.

487. Di Renzo, G. C. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine / Di Renzo G. C., Roura L. C., Facchinetti F., Helmer H., Hubinont C., Jacobsson B. et al. // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2017. – Vol. 30(17). – P. 2011-2030.

488. Divon, M. Y. Male gender predisposes to prolongation of pregnancy / M. Y. Divon, A. Ferber, H. Nisell, M. Westgren // *Am J Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 187, № 4. – P. 1081-1083.

489. Dousa, T. P. Regulation of protein kinase by vasopressin in renal medulla in situ / T. P. Dousa, D. Barnes // *J. Physiol.* – 1977. – Vol. 232. – P. 50-57.

490. Drugan, A. Sonographic nuchal markers for Down syndrome are more common but less ominous in gestations with a male fetus / A. Drugan, A. Weissman, R. Avrahami, R. Zamir, M. I. Evans. – *Fetal Diagnosis and Therapy.* – 2002. – Vol. 17. – P. 295-297.

491. Du, C. Very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: a role for apoptosis? / C. Du, R. Hu, C. A. Csernansky et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1996. – Vol. 16. – P. 195-201.

492. Eckel, R. H. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / 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.

493. Ekholm, E. M. Autonomic Cardiovascular control in pregnancy / E. M. Ekholm, R. U. Erkkola // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1996. – Vol. 64. – № 1. – P. 29-36.
494. El-Khodori, B. F. Differential vulnerability of male versus female rats to long-term effects of birth insult on brain catecholamine levels / B. F. El-Khodori, P. Boksa // *Exp Neurol.* – 2003. – Vol. 182, № 1. – P. 208-219.
495. Elliott, M. A. Thrombocythaemia and pregnancy / M. A. Elliott, A. Tefferi // *Best Pract. & Res. Clin. Haematol.* – 2003. – Vol. 16, № 2. – P. 227-242.
496. Engel, P. J. Male sex and pre-existing diabetes are independent risk factors for stillbirth / P. J. Engel, R. Smith, M. W. Brinsmead, S. J. Bowe, V. L. Clifton // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2008. – Vol. 48, № 4. – 375-83.
497. Eskdale, J. IL-10 microsatellite polymorphisms and IL-10 locus alleles in RA susceptibility / J. Eskdale, J. McNicholl, P. Wordsworth, et al. // *The Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 12-82.
498. Fenton, P. M. Caesarean section in Malawi : prospective study of early maternal and perinatal mortality / P. M. Fenton, C. J. M. Whitty, F. Reynolds // *BMJ.* 2003. – Vol. 327. – P. 587-590
499. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis / N. Ferrara // *Recent Prog Horm Res.* – 2000. – Vol. 55. – P. 15-35.
500. Fisher, F. Associations of insulin-like growth factors-1, insulin-like growth factor-binding proteins and acid-labile subunit with coronary heart disease / F. Fisher, H. Schuler, S. Mohan et al. // *Clin Endocrinol.* – 2004. – Vol. 61, № 5. – P. 595-602.
501. Fletcher, K. L. Diurnal rhythms in cardiorespiratory function of the fetal baboon / K. L. Fletcher, K. Leung, M. M. Myers, R. I. Stark // *Early Hum Dev.* – 1996. – Sep. 20. – Vol. 46, № 1-2. – P. 27-42.
502. Franchini, M. Thrombotic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis / M. Franchini, G. Targher, M. Montagnana, G. Lippi // *Thrombosis Research.* – 2008. – Vol. 122. – P. 727-735.
503. Gerli, S. Early ultrasonographic diagnosis of placental mesenchymal dysplasia / S. Gerli, C. Giordano, R. Del Sordo, D. Fratini, G. C. Di Renzo // *European*

Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2014. – Vol. 18, № 17. – P. 2419-2423.

504. Ghosh, D. Does the effect of air pollution on pregnancy outcomes differ by gender? / R. Ghosh, J. Rankin, T. Pless-Mulloli, S. Glinianaia // A systematic review. Environ. Res. – 2007. – Vol. 105, № 3. – P. 400-408.

505. Gilpin, N. W. Corticotropin-releasing factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY): effects on inhibitory transmission in central amygdala, and anxiety- & alcohol-related behaviors / N. W. Gilpin // Alcohol. – 2012. – Vol. 46, № 4. – P. 329-337.

506. Gol, M. Does fetal gender affect cytotrophoblast cell activity in the human term placenta? Correlation with maternal hCG levels / M. Gol, B. Tuna, E. Doğan, B. Gulekli, M. Bagci, S. Altunyurt, U. Saygili // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2004. – Vol. 83, № 8. – P. 711-5.

507. Gonzalez, T. L. Sex differences in the late first trimester human placenta transcriptome / T. L. Gonzalez, T. Sun, A. F. Koepfel, B. Lee, E. T. Wang, C. R. Farber, S. S. Rich, L. W. Sundheimer, R. A. Buttle, Y.-D. I. Chen, J. I. Rotter, S. D. Turner, J. Williams III, M. O. Goodarzi, M. D. Pisarska // Biology of Sex Differences. – 2018. – Vol. 9, № 4.

508. Greenough, A. Plasma catecholamine levels in preterm infants. Effect of birth asphyxia and Apgar score / A. Greenough, H. Lagercrantz, J. Pool, I. Dahlin // Acta Paediatr Scand. – 1987. – Vol. 76, № 1. – P. 54-9.

509. Grissa, O. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia / O. Grissa, A. Yessoufou, I. Mrisak, A. Hichami et al. // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2010. – Vol. 10, №7.

510. Gunduz, B. Effects of photoperiod, pinealectomy, and melatonin implants on testicular development in juvenile Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*) / B. Gunduz, M. H. Stetson // Biol Reprod. – 1994. – Vol. 51. – P. 1181–1187.

511. Halberg, F. Chronoastrobiology: Vernadsky's future science / F. Halberg // Мат. III Международная конференция «Болезни цивилизации в аспекте учения В. И. Вернадского». – М.: Изд-во РУДН, 2005. – P. 4-23.

512. Halberg, F. The biological decade and double decade // F. Halberg, G. Cornlissen, R. Salti, F. Perfetto et al. / Chronoauxology. Chronomics: trends and cycles in growth and cosmos rather than secularity. – Milano: Edizioni Centro Studi Auxologici, 2010. – P. 64-67.

513. Hardeland, R. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling / R. Hardeland, J. A. Madrid, D. X. Tan, R. J. Reiter // J Pineal Res. – 2012. – Vol. 52, № 2. – P. 139-166.

514. Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry / D. Harman // J Gerontol. – 1956. – Vol. 11. – P. 298-300.

515. Hassold, T. Sex ratio in spontaneous abortions / T. Hassold, S. D. Quillen, J. A. Yamane // Ann Hum Genet. – 1983. – Vol. 47, № 1. – P. 39-47.

516. Hauser, R. Medications as a source of human exposure to phthalates / R. Hauser, S. Duty, L. Godfrey-Bailey, A. M. Calafat. – Environ. Health Perspect. – 2004. – Vol. 112. – P. 751-753.

517. Hecht, J. L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis / J. L. Hecht, G. L. Mutter // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24, № 29 – P. 4783-4791.

518. Hecht, J. L. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis / J. L. Hecht, T. Ince, J. P. A Baak // Mod. Pathol. – 2005. – Vol. 18. – P. 329-330.

519. Heerwagen, M. J. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil / 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.

520. Heffner, L. J. The reproductive system at a glance. 2nd edn / L. J. Heffner, D. J. Schust // Oxford: Blackwell Publishing. – 2006. – 112 p.

521. Heinrich, J. Praktische Kardiotokographie / J. Heinrich, G. Seidenschnur. – Johann Hubrosius Barth. – Leipzig. – 1985. – 176 p.

522. Hennessy, A. Transforming growth factor-beta1 does not relate to hypertension in pre-eclampsia / A. Hennessy et al. // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2002. – Vol. 29, № 11. – P. 968-971.

523. Higuchi, H. Molecular analysis of central feeding regulation by neuropeptide Y (NPY) neurons with NPY receptor small interfering RNAs (siRNAs) / H. Higuchi // *Neurochem. Int.* – 2012. – Vol. 61, № 6. – P. 936-941.
524. Hirsch, D. NPY and stress 30 years later: the peripheral view / D. Hirsch, Z. Zukowska // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 645-659.
525. Holcberg, G. Increased production of tumor necrosis factor-alpha TNF-alpha by IUGR human placentae / G. Holcberg, M. Huleihel, O. Sapir et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 94, № 1. – P. 69-72.
526. Hong, E. G. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle / E. G. Hong, H. J. Ko, Y. R. Cho // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, № 11. – P. 2525-2535.
527. Horvath, B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies / B. Horvath, T. Bodecs, I. Boncz, J. Bodis // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2013. – Vol. 11, № 3. – P. 185-188.
528. Huhtala, M. L. Amino acid sequence homology between human placental protein 14 and α -lactoglobulin from various species / M. L. Huhtala, M. Seppala, A. Narvanen, P. Palomaki // *Endocrinology.* – 1987. – Vol. 120. – P. 2620-2622.
529. Hui, C. Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases / C. Hui, M. Lili, C. Libin, Z. Rui, G. Fang, G. Ling, Z. Jianping // *Gynecol Obstet.* – 2012. – Vol. 285, № 5. – P. 1231– 1236.
530. Hutchison, S. K. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in polycystic ovary syndrome / S. K. Hutchison, C. Harrison, N. Stepto, C. Meyer, H. Teede // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1427-1432.
531. Ingemarsson, I. Long term outcome after umbilical artery acidemia at term birth: influence of gender and duration of fetal heart rate abnormalities / I. Ingemarsson, A. Herbst, K. B. Thorngren-Jerneck // *J Obstet Gynaecol.* – 1997. – Vol. 104, № 10. – P. 1123-1127.
532. Itskovitz, I. Arterial anastomosis in pregnant human uterus / I. Itskovitz, E. S. Lindenbaum, I. N. Wrandes // *Obstet. Gynec.* – 1980. – Vol. 55. – P. 1.

533. Itskovitz, J. Induction of preovulatory LH surge and prevention of OHSS by GnRH agonist / J. Itskovitz, R. Boldes, J. Levron et al. // *Fertil Steril.* – 1991. – Vol. 56. – P. 213-220.

534. Jahan, S. Gender differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood of newborn infants born to nondiabetic, gestational diabetic and type-2 diabetic mothers / S. Jahan, R. Zinnat, Z. Hassan, K. B. Biswas, S. H. Habib // *Int J Diabetes Dev Ctries.* – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 155-158.

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

536. Johnston, S. L. Takayasu Arteritis: A Review / S. L. Johnston, R. J. Lock, M. M. Gompels // *Journal of Clinical Pathology.* – 2002. – Vol. 55. – P. 481-486. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.55.7.481>

537. Jones, H. N. IL-6 stimulates system A amino acid transporter activity in trophoblast cells through STAT3 and increased expression of SNAT2 / H. N. Jones, T. Jansson, T. L. Powell // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2009. – Vol. 297, № 5. – P. 1228-1235.

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

539. Kankova, S. Women infected with parasite *Toxoplasma* have more sons / S. Kankova, J. Sulc, K. Nouzova, K. Fajfrlik, D. Frynta, J. Flegr // *Naturwissenschaften.* – 2007. – Vol. 94, № 2. – P. 122-127.

540. Kayemba-Kay's, S. Gender, smoking during pregnancy and gestational age influence cord leptin concentrations in newborn infants / S. Kayemba-Kay's, M. P. Geary, J. Pringle, C. H. Rodeck, J. C. Kingdom, P. C. Hindmarsh // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159, № 3. – P. 217-224.

541. Kidron, D. Placental findings contributing to fetal death, a study of 120 stillbirths between 23 and 40 weeks gestation / D. Kidron, J. Bernheim, R. Aviram // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, № 8. – P. 700-704.

542. 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.

543. Kiran, V. S. Lessons learned from a series of patients with missed aortopulmonary windows / V. S. Kiran, M. K. Singh, S. Shah, C. John, S. Maheshwari // *Cardiol. Young.* – 2008. – Vol. 18. – P. 480-484.

544. Knippel, A. J. Role of fetal sex in amniotic fluid alpha-fetoprotein screening / A. J. Knippel // *Prenatal Diagnosis.* – 2002. – Vol. 22, Iss.10. – P. 941-945.

545. Kolata, G. New rule proposed for protein degradation / G. Kolata. – *Science.* – 1986. – Vol. 234. – P. 151-153.

546. Kolata, G. Trying to track the second half of the genetic code / G. Kolata. – *Science.* – 1986. – Vol. 233. – P. 1037-1039.

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

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

549. Kristensen, J. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death / J. Kristensen, M. Vestergaard, K. Wisborg, U. Kesmodel, N. J. Secher // *BJOG.* – 2005. – Vol. 112, № 4. – P. 403-408.

550. Lakshmy, R. Metabolic syndrome: Role of maternal undernutrition and fetal programming / R. Lakshmy // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2013. – Sep. 14, № 3. – P. 229-240.

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

552. Larsen, S. O. Gender impact on first trimester markers in Down syndrome screening / S. O. Larsen, K. R. Wojdemann, A. C. Shalmi, et al. // *Prenat Diagn.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1207-1208.

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

554. Lee, Y. M. Patal Bisphenol-A exposure affects fetal length growth by maternal glutathione transferase polymorphisms, and neonatal exposure affects child volume growth by sex: From multiregional prospective birth cohort MOCEH study / Y. M. Lee, Y.-C. Hong, M. Ha, Y. Kim, H. Park, H.S. Kim, E.-H. Ha // *Science of the Total Environment.* – 2018. – Vol. 612. – P. 1433-1441.

555. Lin, E. J. Neuropeptides as therapeutic targets in anxiety disorders / E. J. Lin // *Current pharmaceutical design.* – 2012. – № 34. www.pubmed.com.

556. Lind, J. Cold Spring Harbor Symposium / J. Lind, C. Wegelius // *Quant. Biol.* – 1954. – № 19. – P. 109.

557. Lindinger, A. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007) / A. Lindinger, G. Schwedler, H. W. Hense // *Klin Padiatr.* – 2010. – Vol. 222, № 5. – P. 321-326.

558. Liu, B. Intrauterine insulin resistance in fetuses of overweight mothers / B. Liu et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 132-138.

559. Luke, B. Gender mix in twins and fetal growth, length of gestation and adult cancer risk / B. Luke, M. Hediger, S. J. Min, M. B. Brown, R. B. Misiunas, V. H. Gonzalez-Quintero, C. Nugent, F. R. Witter, R. B. Newman, G. D. Hankins, D. A. Grainger, G. A. Macones // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 41-47.

560. Lumeng, C. N. Inflammatory links between obesity and metabolic disease / C. N. Lumeng // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121, № 6. – P. 2111-2117.

561. Luu-The, V. Characterization of type 12 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, an isoform of type 3 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase

responsible for estradiol formation in women / V. Luu-The, P. Tremblay, F. Labrie // *Mol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 437-443.

562. Lygnos, M. Changes in maternal plasma levels of VEGF, bFGF, TGF-beta1, ET-1 and sKL during uncomplicated pregnancy, hypertensive pregnancy and gestational diabetes / M. Lygnos, K. Pappa, H. Papadaki, C. Relakis, E. Koumantakis, N. Anagnostou // *In Vivo.* – 2006. – Vol. 20. – P. 157-163.

563. Maconochie, N. Sex ratio of nuclear industry employees' children / N. Maconochie, E. Roman, P. Doyle, G. Davies, P. G. Smith, V. Beral // *Lancet.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1589-91.

564. Malik, M. Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure / M. Malik // *Am J Cardiol.* – 1993. – Vol. 72. – P. 821-822.

565. Malik, M. Influence of the recognition artefact in the automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability / Malik M, Xia R, Odemuyiwa O et al / M. Malik // *Med Biol Eng Comput.* – 1993. – Vol. 31. – P. 539-544.

566. Manning, F. A. Antepartum fetal evaluation development of a fetal biophysical profile score / F. A. Manning, L. D. Platt, L. Sipos // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 136. – P. 787-795.

567. 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 / P. J. Mark, C. Sisala, K. Connor et al. // *J Dev Origins Health Dis.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 63-70.

568. McKenna, D. S. Gender-related differences in fetal heart rate during first trimester / D. S. McKenna, G. Ventolini, R. Neiger, C. Downing // *Fetal. Diagn. Ther.* 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 144-147.

569. McMullan, C. J. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes / C. J. McMullan, E. S. Schernhammer, E. B. Rimm et al. // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, № 13. – P. 1388-1396.

570. Melamed, N. Effect of fetal sex on pregnancy outcome in twin pregnancies / N. Melamed, Y. Yogev, M. Glezerman // *Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 114, № 5. – P. 1085-1092.

571. Metsala, J. Risk of Pregnancy Complications in Relation to Maternal Prepregnancy Body Mass Index: Population-Based Study from Finland 2006-10 / J. Metsala, B. Stach-Lempinen, M. Gissler et al. // *Pediatr Perinat Epidemiol.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 28-37.

572. Montagnani, M. Insulin action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension / M. Montagnani et al. // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2000. – Vol. 2, № 5. – P. 285-292.

573. Moore, D. H. Exercise induced changes in uterine artery blood flow, as measured by Doppler ultrasound, in pregnant subjects / D. H. Moore, J. C. Jarrett, P. J. Bendick // *Am. J. Perinatol.* – 1988. – Vol. 5. – P. 94.

574. Murphy, F. A. Follow-up for improving psychological well being for women after a miscarriage / F. A. Murphy, A. Lipp, D. L. Powles // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Vol. 14, № 3.

575. Naeye, R. L. Differing effects of fetal sex on pregnancy and its outcome / R. L. Naeye, L. M. Demers // *Am J Med Genet Suppl.* – 1987. – № 3. – P. 67-74.

576. Nakatsuka, M. Impaired uterine arterial blood flow in pregnant women with recurrent pregnancy loss / M. Nakatsuka, T. Habara, S. Noguchi et al. // *J. Ultrasound. Med.* – 2003. – Vol. 22, № 1. – P. 27-31.

577. Nath, P. Awareness of infective endocarditis prophylaxis in parents of children with congenital heart disease: A prospective survey / P. Nath, V. Kiran, S. Maheshwari, P. Nath, V. Kiran // *Annals of Pediatric Cardiology.* – 2008. – Vol. 1; doi:10.4103/0974-2069.41057

578. Neerhof, M. G. The fetal response to chronic placental insufficiency / M. G. Neerhof, L. G. Thaete // *Semin Perinatol.* – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 201-205.

579. Neumann, H. J. Circadian rhythm studies on the prenatal toxic effect of cyclophosphamide and centrophenoxine in Wistar rats. / H. J. Neumann, W. Hollnack, B. Hollnack, H. Frommel // *Anat Anz.* – 1985. – Vol. 160, № 5. – P. 345-52.

580. Nicolaides, K. H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. / K. H. Nicolaides // *Prenat Diagn.* – 2011. – Vol. 31. – P. 7-15.

581. 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.

582. Nikolova, T. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor / T. Nikolova, O. Bayev, N. Nikolova, G. C. Di Renzo // *Journal of Perinatal Medicine.* – 2015. – Vol. 43, № 4. – P. 395-402.

583. Nilofer, A. R. Screening in high-risk group of gestational diabetes mellitus with its maternal and fetal outcomes / A. R. Nilofer et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 74-78.

584. Nomura, R. M. Gender-specific differences in fetal cardiac troponin T in pregnancies complicated by placental insufficiency / R. M. Nomura, C. Ortigosa, L. R. Fiorelli, A. W. Liao, M. Zugaib // *Gend Med.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 202-208.

585. Noonan, E. P. Suppression of contact hypersensitivity in mice by UV radiation and its relationship to UV-induced suppression of tumor immunity / E. P. Noonan, E. C. DeFabo, M. L. Kripke // *Photochem. Photobiol.* – 1981. – Vol. 34. – P. 683-689.

586. Nwosu, E. C. Is fetal gender significant in the perinatal outcome of pregnancies complicated by placental abruption? / E. C. Nwosu, B. Kumar, M. El-Sayed, S. Hollis // *J Obstet Gynaecol.* – 1999. – Vol. 19, № 6. – P. 612-614.

587. Okereke, N. C. Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance / 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.

588. Ong, S. Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies / S. Ong, G. Lash, P. N. Baker // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 969-980.

589. Paria, B. C. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors / B. C. Paria, Wen-ge Ma, J. Tan et al. // PNAS. – 2001. – Vol. 98, № 3. – P. 1047-1052.

590. Peschke, E. Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes / E. Peschke, I. Bahr, E. Muhlbauer // J Pineal Res. – 2015. – Vol. 59, № 1. – P. 1-23.

591. Picone, O. Is fetal gender a risk factor for severe congenital cytomegalovirus infection? / O. Picone, J. M. Costa, A. Dejean, Y. Ville // Prenat Diagn. – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 34-38.

592. Potenza, M. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production / M. Potenza, F. Marasciulo, D. Chieppa, G. Brigiani, G. Formoso et al. // Am. J. Physiol. – 2005. – Vol. 289. – P. 813-822.

593. Prefumo, F. Effect of fetal gender on firsttrimester ductus venosus blood flow / F. Prefumo, P. L. Venturini, P. De Biasio // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 22, № 3. – P. 268-270.

594. Pulvermüller, F. Thinking in circuits: toward neurobiological explanation in cognitive neuroscience / F. Pulvermüller, M. Garagnani, T. Wennekers // Biological cybernetics. – 2014. – Vol. 108, № 5. – P. 573-593.

595. Quinlan, J. R. Induction of Decision Trees / J. R. Quinlan // Machine Learning. – 1986. – Vol. 1, № 1. – P. 81-106.

596. Quinones, J. N. Thromboprophylaxis after cesarean delivery: a decision analysis / J. N. Quinones, D. N. James, D. M. Stamilio et al. // Obstet Gynec. – 2005. – Vol. 106. – P. 733-740.

597. Rabe, T. Sulfatase deficiency in the human placenta: clinical findings / T. Rabe, R. Hösch, B. Runnebaum // Biol Res Pregnancy Perinatol. – 1983. – Vol. 4, № 3. – P. 95-102.

598. Redman, C. W. G. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view / C. W. G. Redman, I. L. Sargent // Placenta. – 2009. – Vol. 30. – P. 38-42.

599. Reiter, R. J. Melatonin and human reproduction / R. J. Reiter // *Ann Med* 1998. – Vol. 30, № 1. – P. 103-108.
600. Reiter, R. J. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction / R. J. Reiter, H. Tamura, D. X. Tan, X. Y. Xu // *Fertil Steril*. – 2014. – 102, № 2. – P. 321-328.
601. Reves-Romero, M. A. The physiological role of estriol during human fetal development is to act as antioxidant at lipophilic milieus of the central nervous system / M. A. Reves-Romero // *Medical Hypotheses*. – 2001. – Vol. 56, № 1. – P. 107-109.
602. Reynolds, L. P. Animal models of placental angiogen-esis / L. P. Reynolds, P. P. Borowicz, K. A. Vonnahme // *Placenta*. – 2005. – Vol. 26, № 10. – P. 689-708.
603. Roberts, V. H. Effect of increasing maternal body mass index on oxidative and nitrative stress in the human placenta / V. H. Roberts, J. Smith, S. A. McLea, A. B. Heizer, J. L. Richardson, L. Myatt // *Placenta*. – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 169-175.
604. Rusak, B. Suprachiasmatic stimulation phase shifts rodent circadian rhythms / B. Rusak, G. Groos // *Science*. – 1982. – Vol. 215. – P. 1407-1409.
605. Sack, R. O. Olivine diogenites: The mantle of the eucrite parent body / R. O. Sack, W. J. Azaredo, M. E. Lipschutz // *Geochimica Cosmchimica*. – 1991. – Vol. 55. – P. 1111-1120.
606. Sainsbury, A. Role of the hypothalamus in the neuroendocrine regulation of body weight and composition during energy deficit / A. Sainsbury, L. Zhang // *Obes. Rev*. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 234-257.
607. Saji, F. Cytokine production in chorioamnionitis / F. Saji, Y. Samejima, S. Kamiura, K. Sawai, K. Shimoya, et al. // *J.Reprod. Immunol*. – 2000. – Vol. 47, № 2. – P. 185-196.
608. Salafia, C. M. Clinical correlations of placental pathology in preterm pre-eclampsia / C. M. Salafia, J. C. Pezzullo, A. Chidini // *Placenta*. – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 67-72.
609. Salihu, H. M. Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas / H. M. Salihu, A. Dunlop, M. Hedayatzadeh // *Obstet Gynecol*. – 2007. – Vol. 110. – P. 552-557.

610. Sami, S. Perinatal mortality rate in relation to gender / S. Sami, S.N. Baloch // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2004. – Vol. 14, № 9. – P. 545-548.
611. Saper, C. B. The central circadian timing system / C. B. Saper // *Curr Opin Neurobiol.* 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 747-751.
612. 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 / S. Sen et al. // *Physiol. Behav.* – 2012. – Vol. 23. – P. 735-742.
613. Senat, M. V. Gestational diabetes mellitus / M. V. Senat, P. Deruelle // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2016. – Vol. 44, № 4. – P. 244-247.
614. Seubert, D. E. A study of the relationship between placenta growth factor and gestational age, parturition, rupture of membranes, and intrauterine infection / D. E. Seubert, E. Maymon, P. Pacora, M. T. Gervasi, S. M. Berry, D. S. Torry, R. Romero // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2000. – Vol. 182, № 6. – P. 1633-1637.
615. Sheiner, E. Gender does matter in perinatal medicine / E. Sheiner, A. Levy, M. Katz, R. Hershkovitz, E. Leron, M. Mazor // *Fetal Diagn Ther.* – 2004. – Vol.19, №4. – P. 366-369.
616. Sherer, D. M. Abnormal nonstress test yet otherwise reassuring biophysical profile in a compromised fetus with severe antepartum intracranial hemorrhage / D. M. Sherer, M. G. Kogan // *Gynec Obstet Invest.* – 2001. – Vol. 52, №1. – P. 66-70.
617. Shi, Y. C. Central and peripheral mechanisms of the NPY system in the regulation of bone and adipose tissue / Y. C. Shi, P. A. Baldock // *Bone.* – 2012. – Vol. 50, № 2. – P. 430-436.
618. Shijubo, N. Vascular endothelial growth factor and osteopontin in tumor biology / N. Shijubo, T. Uede, S. Kon et al. // *Crit. Rev. Oncog.* – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 135-146.
619. Shore, V. H. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast / V. H. Shore, T. H. Wang, C. L. Wang et al. // *Placenta.* – 1997. – Vol. 18, № 8. – P. 657-665.

620. Singh, H. J. Endothelin-1 in fetoplacental? tissues from normotensive pregnant women and women with preeclampsia / H. J. Singh, A. Rahman, E. T. Larmie, A. Nila // *Acta Obstet. Gynecol: Scand.* – 2001. – Vol. 80, № 2. – P. 99-103.

621. Soderquist, F. Human gastroenteropancreatic expression of melatonin and its receptors MT1 and MT2 / F. Soderquist, P. M. Hellstrom, J. Cunningham // *PLOS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3:e0120195

622. Spence, G. M. Vascular endothelial growth factor levels in serum and plasma following esophageal cancer resection—relationship to platelet count / G. M. Spence, A N. Graham, K. Mulholland et al. // *Int. J. Biol: Markers.* – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 119-124.

623. Spinillo, A. Interaction between fetal gender and risk factors for fetal growth retardation / A. Spinillo, E. Capuzzo, S. Nicola, L. Colonna, A. Iasci, C. Zara // *Am J Obstet Gynecol.* – 1994. – Vol. 171, № 5. – P. 1273-1277.

624. Starkey, S. J. A rapid and transient synthesis of nitric oxide by a constitutively expressed type II NO synthase in the guinea-pig su-prachiasmatic nucleus / S. J. Starkey, A. L. Grant, R. M. Hagan // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 134. – P. 1084 - 1092.

625. Straszewski-Chavez, S. L. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy / S. L. Straszewski-Chavez, V. M. Abrahams, G. Mor // *Endocrine Rev.* – 2005. – Vol. 26. – P. 877-897.

626. Su, Y. N. Decreased maternal serum placenta growth factor in early second trimester and preeclampsia / Y. N. Su, C. N. Lee, W. F. Cheng et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97, № 6. – P. 898-904.

627. Susan, Y. Association between Obesity during Pregnancy and Increased Use of Health Care / Y. Susan, J. Donald // *The new England Journal of Medicine.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1444-1453.

628. Szymanski, W. Relationship between doppler velocimetry at middle cerebral artery and umbilical artery and status of newborn after delivery / W. Szymanski, M. 150 Semenczuk, S. Skublicki // *Ginek Pol.* – 2005. – Vol. 76. – № 9. – P. 713-719.

629. Taha, T. E. The effect of Human Immunodeficiency Virus and Breastfeeding on the Nutritional Status of African Children / T. E. Taha, S. Nour, Q. Li, N. Kumwenda, G. Kafulafula, C. Nkhoma, R. Broadhead // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2010. – Vol. 29, № 6. – P. 514-518.

630. Tan, D. X. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes / D. X. Tan, L. C. Manchester, X. Liu et al. // *J Pineal Res*. – 2013. – Vol. 54, № 2. – P. 127-138.

631. Thaete, L. G. Endotelin and the regulation of uterine and placental perfusion in hypoxia-induced fetal growth restriction / L. G. Thaete, E. R. Dewey, M. G. Neerhof // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 16-21.

632. Thongsong, B. Inhibition of amino acid transport system a by interleukin-1beta in trophoblasts / B. Thongsong, R. K. Subramanian, V. Ganapathy, P. D. Prasad // *J. Soc Gynecol Investig.* – 2005. – Vol. 12, № 7. – P. 495-503.

633. Tidwell, S. C. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia / S. C. Tidwell, H. N. Ho, W. H. Chiu et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184, № 6. – P. 1267-1272.

634. Timo, H. Fractal Analysis and Time- and Frequency-Domain Measures of Heart Rate Variability as Predictors of Mortality in Patients With Heart Failure / H. Timo // *Am J Cardiol*. – 2001. – Vol. 87. – P. 178-182.

635. Timo, H. Prediction of Sudden Cardiac Death by Fractal Analysis of Heart Rate Variability in Elderly Subjects / H. Timo // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol. 37, № 5. – P. 1395-1402.

636. Tjoa, M. L. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction / M. L. Tjoa, J. M. van Vugt, A. T. Go et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2003. – Vol. 59. – P. 29-37.

637. Torry, D. S. Expression and function of placenta growth factor: implications for abnormal placentation / D. S. Torry, D. Mukherjea, J. Arroyo, R. J. Torry // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. 178-188

638. Touitou, Y. Patterns of plasma melatonin with aging and mental condition: stability of nyctohemeral rhythms and differences in seasonal variation / Y. Touitou et al. // *Acta Endocrinol.* – 1984. – Vol. 106. – P. 145-151.

639. Tsang, A. H. Interactions between endocrine and circadian systems / A. H. Tsang, J. L. Barclay, H. Oster // *J. Mol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 52, № 1. – P. 1-16.

640. Turek, F. W. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice / F. W. Turek, C. Joshu, A. Kohsaka et al. // *Science.* – 2005. – Vol. 308. – P. 1043-1045.

641. Uchikova, E. H. Gestational vascular complications / E. H. Uchikova, I. I. Ledjev // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol. 119, № 2. – C. 185-188.

642. Van der Pal-de Bruin, K. M. Change in male-female ratio among newborn babies in Netherlands / K. M. Van der Pal-de Bruin, S. P. Verloove-Vanhorick, N. Roeleveld. – *Lancet.* – 1997. – P. 349-62.

643. Vatten, L. J. Is pre-eclampsia more than one disease? / L. J. Vatten, R. Skjaerven // *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* – 2004. – Vol. 111. – P. 298-302.

644. Vergani, P. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery / P. Vergani, N. Roncaglia, A. Locatelli // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 193, № 3. – P. 1213-1218.

645. Voll, R. Elektroakupunkturdiagnostik / R. Voll // *Medizin heute.* – 1960. – P. 3.

646. Volpe, G. The influence of fetal sex on the antenatal diagnosis of small for gestational age / G. Volpe, C. Ioannou, A. Cavallaro, S. Vannuccini, S. Ruiz-Martinez, L. Impey // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2018. – № 2. – P. 1-6.

647. Waites, G. T. Immunohistological localization of human pregnancy-associated endometrial alpha-2 globulin (alpha-2 PEG), a glycosylated *-lactoglobulin homologue, in the decidua and placenta during pregnancy / G. T. Waites, S. C. Bell // *J Reprod Fertil.* – 1989. – Vol. 87, № 1. – P. 291-300.

648. Wallace, J. M. Serial measurement of uterine blood flow from mid to late gestation in growth restricted pregnancies induced by overnourishing adolescent sheep

dams / J. M. Wallace, J. S. Milne, M. Matsuzaki, R. P. Aitken // *Placenta*. – 2008. – Vol. 9, № 8. – P. 718-724.

649. Walsh, J. M. The association between TNF- α and insulin resistance in euglycemic women / J. M. Walsh, C. A. McGowan, J. A. Byrne, A. Rath, F. M. McAuliffe // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 64, № 1. – P. 208-212.

650. Wax, J. R. Does the frequency of soft sonographic aneuploidy markers vary by fetal sex? / J. R. Wax, A. Cartin, M. G. Pinette, J. Blackstone // *J Ultrasound Med*. – 2005. – Vol. 24, № 8. – P. 1059-1063.

651. Widnes, C. Sexual Dimorphism in Umbilical Vein Blood Flow during the Second Half of Pregnancy: A Longitudinal Study / C. Widnes, K. Flo, T. Wilsgaard, A. O. Odibo, G. Acharya // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2017. – Vol. 36. – Is. 12. – P. 2447-2458.

652. Williams, R. G. *Fetal Cardiology* / R. G. Williams // *Current opinion in cardiology*. – 1989. – Vol. 4. – P. 60-63.

653. Wladimiroff, J. W. Fetal cardiac structure and function as studied by ultrasound / J. W. Wladimiroff, P. A. Stewart, P. R. Vosters // *Clin.Cardiol*. – 1984. – Vol. 7. – P. 239-253.

654. Wolfenstetter, A. Altered cardiovascular rhythmicity in children born small for gestational age / A. Wolfenstetter, G. D. Simonetti, J. Pschl et al. // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, № 3. – P. 865-870.

655. Yada, T. Neurohormones, rikkunshito and hypothalamic neurons interactively control appetite and anorexia / T. Yada, D. Kohno, Y. Maejima et al. // *Curr. Pharm. Des*. – 2012. – Vol. 18, № 31. – P. 4854-4864.

656. Yu, C. K. Obesity in pregnancy / C. K. Yu, T. G. Teoh, S. Robinson // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1117-1125.

657. Zaguskin, S. L. Biological rhythms in the living cell: tunes of the life / S. L. Zaguskin // *Cardiometry*. – 2018. – № 12. – P. 6-19.

658. Zaguskin, S. L. Hierarchy of biological rhythms, chronodiagnostics and bio-feedback / S. L. Zaguskin // *Cardiometry*. – 2018. – № 12. – P. 20-31.

659. Zarén, B. Maternal smoking affects fetal growth more in the male fetus / B. Zarén, G. Lindmark, L. Bakketeig // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 118-126.
660. Zavalza-Gomez, A. Adipokines and insulin resistance during pregnancy / A. Zavalza-Gomez, R. Anaya-Prado // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2008. – Vol. 80. – P. 8-15.
661. Zeitlin, J. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study / J. Zeitlin, P. Y. Ancel, B. Larroque, M. Kaminski // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 190, № 5. – P. 1322-1325.
662. Zhang, W. X. Regulation of reproduction by the circadian rhythms / W. X. Zhang, S. Y. Chen, C. Liu // *Acta Physiol Sinica.* – 2016. – Vol. 68, № 6. – P. 799-808.
663. Zhu, Y. Epigenetic impact of long-term shiftwork: pilot evidence from circadian genes and whole-genome methylation analysis / Y. Zhu, R. G. Stevens, A. E. Hoffman et al. // *Chronobiol Internat.* – 2011. – № 28, 10. – P. 852-861.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Гармонические спектры показателей кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса в зависимости от половой принадлежности плода

КА	Пол	Частота	Период	Периодограмма	Амплитуда	Акрофаза
4	Ж	0,15	6,50	0,17	0,115	-1,45
10	Ж	0,38	2,60	0,16	0,110	-0,06
12	Ж	0,46	2,17	0,10	0,088	0,29
6	Ж	0,23	4,33	0,09	0,085	0,51
3	Ж	0,12	8,67	0,08	0,079	0,27
12	М	0,46	2,17	0,43	0,182	-0,07
10	М	0,38	2,60	0,29	0,150	-0,04
7	М	0,27	3,71	0,29	0,148	0,86
8	М	0,31	3,25	0,26	0,143	-0,31
9	М	0,35	2,89	0,24	0,137	-0,39

СМА	Пол	Частота	Период	Периодограмма	Амплитуда	Акрофаза
1	Ж	0,04	26,00	0,04	0,059	-3,17
3	Ж	0,12	8,67	0,04	0,052	-1,09
2	Ж	0,08	13,00	0,02	0,039	-2,66
4	Ж	0,15	6,50	0,01	0,022	0,43
10	Ж	0,38	2,60	0,01	0,020	0,57
1	М	0,04	26,00	0,05	0,064	-1,87
2	М	0,08	13,00	0,03	0,045	-3,23
3	М	0,12	8,67	0,02	0,040	-2,11
5	М	0,19	5,20	0,01	0,024	0,44
4	М	0,15	6,50	0,01	0,023	0,36

АП	Пол	Частота	Период	Периодограмма	Амплитуда	Акрофаза
1	Ж	0,04	26,00	0,03	0,048	2,56
2	Ж	0,08	13,00	0,01	0,030	0,11
3	Ж	0,12	8,67	0,01	0,025	-1,76
7	Ж	0,27	3,71	0,01	0,021	-0,34
5	Ж	0,19	5,20	0,00	0,019	-1,03
1	М	0,04	26,00	0,02	0,040	3,09
2	М	0,08	13,00	0,02	0,037	0,53
5	М	0,19	5,20	0,01	0,027	-0,55
3	М	0,12	8,67	0,01	0,026	-0,84
4	М	0,15	6,50	0,01	0,021	-1,02

ПМА	Пол	Частота	Период	Периодограмма	Амплитуда	Акрофаза
1	Ж	0,04	26,00	0,01	0,030	1,94
3	Ж	0,12	8,67	0,01	0,021	-0,24
2	Ж	0,08	13,00	0,01	0,021	1,43
4	Ж	0,15	6,50	0,01	0,020	0,24
5	Ж	0,19	5,20	0,00	0,017	0,15
2	М	0,08	13,00	0,01	0,030	-0,20
7	М	0,27	3,71	0,00	0,017	0,04
12	М	0,46	2,17	0,00	0,016	-0,12
1	М	0,04	26,00	0,00	0,014	3,51
5	М	0,19	5,20	0,00	0,014	-1,13

ЛМА	Пол	Частота	Период	Периодограмма	Амплитуда	Акрофаза
1	Ж	0,04	26,00	0,01	0,023	-1,21
11	Ж	0,42	2,36	0,00	0,018	0,37
9	Ж	0,35	2,89	0,00	0,016	-0,14
5	Ж	0,19	5,20	0,00	0,016	1,02
3	Ж	0,12	8,67	0,00	0,014	1,30
12	М	0,46	2,17	0,01	0,025	-0,07
2	М	0,08	13,00	0,00	0,019	-0,20
7	М	0,27	3,71	0,00	0,017	0,58
8	М	0,31	3,25	0,00	0,017	0,38
4	М	0,15	6,50	0,00	0,014	-0,77

Примечание: КА – корреляционная адаптометрия, Ж – женский пол плода, М – мужской пол плода, СМА – средняя мозговая артерия, АП – артерия пуповины, ПМА – правая маточная артерия, ЛМА – левая маточная артерия.

Таблица 2. Гармонические спектры фетометрических показателей в зависимости от половой принадлежности плода

КА	Пол	Частота	Период	Периодограмма	Амплитуда	Акрофаза
1	Ж	0,04	26,00	12,24	0,971	-0,02
12	Ж	0,46	2,17	7,42	0,756	0,04
3	Ж	0,12	8,67	4,57	0,593	-0,16
13	Ж	0,50	2,00	2,72	0,458	0,00
7	Ж	0,27	3,71	2,63	0,450	0,80
1	М	0,04	26,00	4,23	0,571	0,80
7	М	0,27	3,71	1,40	0,328	-0,05
11	М	0,42	2,36	1,02	0,281	0,55
12	М	0,46	2,17	0,99	0,276	-0,40
9	М	0,35	2,89	0,74	0,239	-0,69

ДБ	Пол	Частота	Период	Периодограмма	Амплитуда	Акрофаза
1	ж	0,04	26,00	47,53	1,912	0,08
5	Ж	0,19	5,20	2,57	0,445	0,14
2	Ж	0,08	13,00	1,59	0,350	2,20
13	Ж	0,50	2,00	1,10	0,291	0,00
8	Ж	0,31	3,25	0,70	0,232	0,50
1	М	0,04	26,00	51,91	1,998	0,09
2	М	0,08	13,00	6,52	0,708	0,64
3	М	0,12	8,67	1,38	0,325	-0,21
8	М	0,31	3,25	1,11	0,292	-0,54
6	М	0,23	4,33	1,03	0,282	0,92

БПР	Пол	Частота	Период	Периодограмма	Амплитуда	Акрофаза
1	Ж	0,04	26,00	103,68	2,824	-0,18
2	Ж	0,08	13,00	13,92	1,035	2,21
3	Ж	0,12	8,67	6,23	0,692	0,51
4	Ж	0,15	6,50	4,13	0,563	-1,59
8	Ж	0,31	3,25	2,04	0,396	0,36
1	М	0,04	26,00	96,87	2,730	-0,18
2	М	0,08	13,00	8,49	0,808	2,41
13	М	0,50	2,00	3,19	0,496	0,00
3	М	0,12	8,67	1,42	0,331	-0,23
4	М	0,15	6,50	1,22	0,307	-1,55

ОГ	Пол	Частота	Период	Периодограмма	Амплитуда	Акрофаза
1	Ж	0,04	26,00	2135,68	12,817	0,05
2	Ж	0,08	13,00	148,21	3,376	1,71
3	Ж	0,12	8,67	48,70	1,935	0,67
8	Ж	0,31	3,25	7,57	0,763	0,57
6	Ж	0,23	4,33	5,81	0,669	-0,10
1	М	0,04	26,00	2169,98	12,920	0,10
2	М	0,08	13,00	109,93	2,908	1,62
3	М	0,12	8,67	44,57	1,852	0,54
8	М	0,31	3,25	9,07	0,835	0,37
4	М	0,15	6,50	7,25	0,747	1,31

ОЖ	Пол	Частота	Период	Периодограмма	Амплитуда	Акрофаза
1	Ж	0,04	26,00	127,00	3,126	-1,98
2	Ж	0,08	13,00	64,25	2,223	1,57
4	Ж	0,15	6,50	21,67	1,291	1,34
3	Ж	0,12	8,67	21,41	1,283	1,32
9	Ж	0,35	2,89	20,94	1,269	-0,45
1	М	0,04	26,00	319,63	4,959	-0,85
3	М	0,12	8,67	40,30	1,761	0,39
2	М	0,08	13,00	28,73	1,487	1,41
4	М	0,15	6,50	25,22	1,393	-1,53
6	М	0,23	4,33	21,67	1,291	1,07

ДП	Пол	Частота	Период	Периодограмма	Амплитуда	Акрофаза
1	Ж	0,04	26,00	60,15	2,151	0,76
3	Ж	0,12	8,67	2,85	0,468	0,05
2	Ж	0,08	13,00	2,67	0,453	0,70
8	Ж	0,31	3,25	1,01	0,279	0,31
7	Ж	0,27	3,71	0,99	0,276	-0,02
1	М	0,04	26,00	56,29	2,081	0,49
2	М	0,08	13,00	1,67	0,359	0,18
7	М	0,27	3,71	0,71	0,233	-0,89
5	М	0,19	5,20	0,58	0,212	0,71
12	М	0,46	2,17	0,43	0,183	0,38

Примечание: КА – корреляционная адаптометрия, Ж – женский пол плода, М – мужской пол плода, ДБ – длина бедра, БПР – бипариетальный размер, ОГ – окружность головы, ОЖ – окружность живота, ДП – длина плеча.