

Пелипенко Ирина Григорьевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СВЕТОВОЙ
ДЕПРИВАЦИИ В УЛУЧШЕНИИ ИСХОДОВ
УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕРЕОСПЕЦИФИКИ
СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД»**

14.01.01 - акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент

**Лебеденко
Елизавета Юрьевна**

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор

**Боташева
Татьяна Леонидовна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Фаткуллин
Ильдар Фаридович**

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России

**Башмакова
Надежда Васильевна**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «.....» 2021 года в «.....» часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

E-mail: post@volgmed.ru

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

Автореферат разослан «_____» _____ 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Изучение закономерностей формирования адаптационных реакций в функциональной системе «мать-плацента-плод», по-прежнему, представляет большой научный интерес, поскольку по целому ряду акушерских проблем, отсутствует тенденция к снижению заболеваемости (В.М. Сидельникова и др., 2011; Г.Т. Сухих и соавт., 2015; Г.М. Савельева и соавт., 2016; О.Р. Баев и соавт., 2017; А.Э. Самигулина и соавт., 2018; О.Н. Аржанова и соавт., 2019; Боташева 2019; С.Т. Нуржанова и соавт., 2019; А.А. Олина, 2019; S.M. Vanmathi et al., 2020). В особой мере, это касается угрожающих преждевременных родов (УПР) (15-20% в популяции), грозного акушерского осложнения, в результате которого дети чаще рождаются недоношенными и имеют высокие риски инвалидизации на последующих этапах внеутробной жизни (В.Н. Серов и соавт., 2015; В.Е. Радзинский 2015, 2017; Н.В. Андрущенко и соавт., 2019; В.С. Белоусова и соавт., 2019; А.А. Олина и соавт., 2019; О.А. Сенькевич и соавт., 2019; G.C. Di Renzo et al., 2017).

К основным функциональным плодоизгоняющим механизмам, опосредующих развитие как родов в срок, так и досрочной родовой деятельности, относится сократительная активность матки, регуляция которой окончательно не изучена (Г.М. Савельева и соавт., 2016). С позиции морфофункциональных асимметрий репродуктивной системы формирование УПР базируется на преобладании процессов функциональной симметрии в маточно-плацентарном комплексе в виде генерализованной маточной активности (МА) (Р.А. Гамаева, 2010; Т.Л. Боташева и соавт., 2018). С целью подавления МА при угрозе преждевременных родов традиционно используется токолитическая терапия (острый токолиз) (В.Е. Радзинский, 2012; Р.А. Гамаева и соавт., 2015). У доли беременных (32-35%) при проведении токолитической терапии отмечается ухудшение состояния плода, что связано с подавлением функции маточно-плацентарной помпы, обусловленным блокированием всех форм МА (В.Е. Радзинский, 2012, 2017; В.Н. Серов и соавт., 2015; И.Б. Манухин и соавт., 2017; З.С. Ходжаева и соавт., 2019; Marques J.A.L. et al., 2020; E. Ramanujam et al., 2020). Механизмы негативных последствий токолиза для плода окончательно не выяснены. Кроме того очевидна потребность в разработке немедикаментозных способов блокирования патологической МА, снижающих последствия акушерской агрессии в процессе медикаментозной терапии.

К числу эффективных немедикаментозных подходов к коррекции различных дисфункциональных состояний относится темновая терапия, в основе которой лежит полная или частичная световая депривация (СД) (О.П. Заводнов и соавт., 2012, 2013, 2019; Г.Г. Симуткин и соавт., 2015; П.И. Романчук и соавт., 2020; Y.Touitou et al., 2017). СД направлена на создание для пациента

психологически комфортных условий в рамках режима «темнота-покой». В последние годы появились данные о том, что в регуляции МА у беременных принимает участие мелатонин, экспрессия которого зависит от уровня освещённости в суточном цикле «сон-бодрствование», в связи с чем применение СД при лечении УПР представляет значительный интерес (Н.А. Агаджанян и соавт. 2012; Т.Л. Боташева и соавт., 2012, 2018; Н.В. Палиева, 2016; Э.К. Айламазян и соавт., 2018; А.В. Хлопонина, 2019; L.G.A. Chuffa, et al., 2020).

Степень научной разработанности темы. Изменение интенсивности суточной освещённости является важным фактором, обуславливающим трансформацию ряда физиологических и психологических реакций у беременных, а также формирование в их организме биоритмических процессов (Т.Л. Боташева, 2017, 2018, 2019; А.В. Хлопонина, 2019; Nehme P.A. et al., 2019; M.A. Miller et al., 2020; J.L. Obeysekare et al., 2020). К числу наиболее важных структур головного мозга, отвечающих за световосприятие и регуляцию суточных биоритмов, относятся супрахиазматическое ядро вентрального гипоталамуса и эпифиз, регуляторная функция которых тесно связана с гормональной и репродуктивной системами Э.Б. Арушанян, 1998; A. Borbely, 1984; S. Matsumoto et al., 1996). Известно, что мелатонин, выделяемый эпифизом, подавляет функцию гонад (В.Н. Анисимов, 2019; D.J. Kennaway et al., 1982), осуществляет регуляцию вегетативного отдела центральной нервной системы и психо-эмоционального статуса (В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова, 2008; В.Е. Радзинский, 2012; Д.В. Васендин и соавт., 2016; Н.П. Ромачук, 2017; Э.К. Айламазян и соавт., 2018; И. Янчогло, 2019; Y. Touitou et al., 2017).

Опубликованы данные, что видимый свет обладает не только полезными для человеческого организма свойствами, но и способностью к развитию функциональных отклонений, преждевременного старения и онкологических заболеваний (И.А. Виноградова, 2009; В.Н. Анисимов, 2019; И. Янчогло, 2019; V. Rafhsson et al., 2001; P. Reynolds et al., 2002; E.S. Schernhammer et al., 2003; A. Jenwitheesuk et al., 2014; D. Gnocchi, G. Bruscalupi, 2017). В литературе встречаются единичные сведения о положительном влиянии полной световой депривации у слепых женщин на функциональные процессы в их организме (В.Н. Анисимов и соавт., 2008; А.В. Панченко и соавт., 2016; M.E. Jones et al., 2019).

На сегодняшний день нет чёткого понимания, почему мелатонин на различных гестационных сроках может оказывать противоположные эффекты в отношении маточной активности: во II-III триместрах ему отводят роль сдерживающего фактора в маточных сокращениях и пролонгировании беременности, тогда как перед родами – в запуске родовой деятельности (Э.К. Айламазян, И.И. Евсюкова, М.И. Ярмолинская, 2018).

В литературе описана различная терапевтическая эффективность СД, определяющаяся конституциональными особенностями женского организма, к числу которых можно отнести латеральную конституцию и гестационные асимметрии (Т.Л. Боташева и соавт., 2013, 2019). Соотношение исходных и гестационных асимметрий влияет на характер функционального отклика при использовании световой депривации (О.П. Заводнов и соавт., 2013, 2015, 2019). Известно также, что снижение уровня естественной освещённости способствует увеличению выраженности межполушарной асимметрии, тогда как в дневное время преобладает центральная и периферическая симметрия (Т.Л. Боташева и соавт., 2017, 2019; В.Ф. Фокин и соавт., 2019; В.В. Васильева и соавт., 2019). Такой же латеральной «флуктуации» подвержены функциональные процессы в правом и левом полушариях головного мозга и на периферии – в маточно-плацентарном комплексе: для физиологической беременности характерна асимметрия маточной активности (МА), являющаяся важным компонентом маточно-плацентарной «помпы» (В.Г. Филимонов, 1969, 1972; Т.Л. Боташева и соавт., 2017; В.В. Васильева и соавт., 2018; А.В. Хлопонина, 2019).

Вместе с тем, работ, освещающих влияние различных световых режимов на функциональные процессы организма беременных крайне мало. В связи с этим, представляет значительный интерес изучение стереофункциональных механизмов регуляции маточной активности в зависимости от характера освещённости с последующей разработкой новых подходов к лечению УПР с учётом интересов плода.

Цель исследования: разработка сочетанного метода лечения угрозы преждевременных родов на основе световой депривации с учетом стереоспецифики функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод».

Задачи исследования:

1. Изучить характер сократительной активности правых и левых отделов матки и гемодинамических процессов в них у женщин с физиологической и осложненной беременностью при естественной освещённости, медикаментозной и сочетанной со световой депривацией коррекции патологических форм маточной активности.
2. Установить особенности кардио-респираторной системы плода у беременных с угрозой преждевременных родов при стандартной медикаментозной и сочетанной со световой депривацией терапии.
3. Выявить особенности вегетативной регуляции, психоэмоционального и сомнологического статуса у беременных с угрозой преждевременных родов с учётом характера плацентарной латерализации при стандартной медикаментозной и сочетанной со световой депривацией терапии.

4. Исследовать особенности гормонального профиля и мелатонинового обмена у женщин с физиологической беременностью и угрожающими преждевременными родами в зависимости от плацентарной латерализации при стандартной медикаментозной и сочетанной со световой депривацией терапии.

5. Определить структуру акушерских осложнений и особенности исходов родов у пациенток со стандартным токолизом и сочетанной терапией угрозы преждевременных родов.

6. Разработать сочетанный метод подавления патологических форм маточной активности при угрозе преждевременных родов на основе стандартного токолиза и световой депривации и обосновать его эффективность.

Научная новизна исследования. В результате проведённых исследований в работе впервые:

- проведено комплексное исследование характера маточной активности, гемодинамических процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, гормонального статуса и мелатонинового обмена материнского организма, а также состояния кардиореспираторной системы плода в зависимости от стереоизомерии плацентарного комплекса при физиологическом течение беременности и при угрозе преждевременных родов на фоне стандартного токолиза и сочетанной терапии, предусматривающей использование световой депривации.

- показано, что при физиологической беременности в условиях обычного светового режима в миометрии правых и левых отделов матки преобладают процессы функциональной асимметрии, тогда как при угрозе преждевременных родов – функциональной симметрии;

- обнаружено, что у женщин с угрозой преждевременных родов при использовании стандартной медикаментозной терапии отмечается подавление маточной активности, как правых, так и левых отделов матки, тогда как на фоне сочетанной терапии, предусматривающей использование световой депривации, отмечается восстановление, физиологически целесообразной, функциональной асимметрии маточной активности, с преобладанием маточных сокращений справа;

- установлено, что асимметрия маточной активности, проявляющаяся в односторонних маточных сокращениях, сопровождается более благоприятными функциональными показателями кардио-респираторной системы плода, тогда как при двухсторонних маточных сокращениях или их отсутствии повышается вероятность возникновения патологических паттернов кардиотахограммы и развития дистресса плода, преимущественно в случае правостороннего расположения плаценты;

- выявлено, что асимметрия маточной активности, возникающая при сочетанной терапии в условиях световой депривации, сопровождается более высокими показателями мелатонина и стероидных гормонов;

- обнаружено, что у женщин с угрозой преждевременных родов при проведении стандартной медикаментозной терапии отмечается подавление всех форм маточной активности, повышение уровня гормонов стресса, свидетельствующее о более выраженной (в 2,3 раза) активации стресс-ассоциированных подсистем материнского организма, по сравнению с результатами сочетанной терапии;

- доказано, что использование сочетанной терапии позволяет сократить продолжительность введения токолитических препаратов, предотвратить развитие рецидивов угрозы преждевременных родов, снизить частоту недонашивания беременности и профилактировать развитие дистресса плода;

- впервые предложен, апробирован и внедрен в клиническую практику способ коррекции угрожающих преждевременных родов Пат. 2647227; опубл. 14.03.2018. Бюл. №8. – 8с. Заявка № 2017117210 от 17.05.2017.

Теоретическая и практическая значимость. Многоуровневый подход к изучению характера маточной активности, кардиореспираторной системы плода, мелатонинового обмена, особенностей гормонального, сомнологического и психологического статуса женского организма во время физиологической беременности и при угрозе её прерывания позволил обосновать эффективность световой депривации в подавлении патологических форм маточной активности, восстановлении функциональной асимметрии в правых и левых отделах матки, а также в предотвращении развития дистресса плода при использовании медикаментозного токолиза.

Полученные результаты расширяют представления о механизмах реализации маточной активности в зависимости от морфо-функциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса и регуляции кардиоритма плода при использовании стандартного фармакологического токолиза и сочетанной терапии, предусматривающей световую депривацию, а так же дают научные основы для разработки дополнительных немедикаментозных методов подавления патологических форм маточной активности у беременных, направленных на профилактику акушерских осложнений и дистресса плода.

Разработан безопасный способ лечения УПР, включающий световую депривацию - ограничение естественной освещённости в процессе острого токолиза.

Методология и методы исследования. В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов, комплексного подхода, включающего клинико-лабораторные, инструментальные, биохими-

ческие, статистические методы. Исследование одобрено на заседании Локального Независимого Этического Комитета ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол заседания ЛНЭК № 19/16 от 04.10.2016 г).

Работа выполнена в период с 2017 по 2019 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (зав. кафедрой - д.м.н., профессор А.Ф. Михельсон), акушерско-гинекологического отдела (рук. отдела - д.м.н. Н.В. Ермолова) и отделения патологии беременных НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Из выборки 1518 беременных в сроках 31-35 недель методом случайной выборки «Монета» были отобраны 548 женщин и сформированы две группы: I группа – «физиологическое течение беременности» (ФБ) (контроль) – 153 пациентки; II группа – 395 женщин с УПР.

В зависимости от вида терапии УПР из II группы пациенток были сформированы II.a и II.б группы. Группа II.a – 198 женщин с медикаментозной терапией (МТ) - острым токолизом гексопреналином (Гинипрал®) в/в капельно 100 мкг на 400,0 мл 0,9% раствора или 5% глюкозы со скоростью 0,3 мкг/мин (20-25 капель) с последующим поддерживающим токолизом: 0,075 мкг/мин (10-15капель) в течение 4-12 часов. Группа II.б - 197 беременных с сочетанной терапией (СТ) УПР - проведение МТ в специальном помещении с ограничением светового режима: пребывание в затемнённой палате (шторы рулонные Эскар «Ролло Blackout», светонепроницаемые) в течение первых суток, с 18:00 до 8:00 часов в течение двух последующих суток. В качестве дополнительного освещения при необходимости выполнения манипуляций использовали лампу искусственного освещения (ночник мощностью не более 2-3 Вт).

С учетом латерализации плаценты группы II.a и II.б были сопоставимы. В группе II.a - 69 женщин с правоориентированной плацентой (Ппл), 62 с левоориентированной (Лпл) и 67 с амбилатерально расположенной плацентой (Апл). В группе II.б – 67 женщин с Ппл, 60 - с Лпл и 70 - с Апл.

Профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода в обеих группах осуществляли бетаметазоном (2 дозы по 12 мг через 24 часа).

Критерии включения в I группу: первая одноплодная спонтанная беременность с физиологическим течением; правый поведенческий профиль асимметрий.

Критерии включения в группы II.a и II.б: первая одноплодная спонтанная беременность; жалобы на нерегулярные схваткообразные боли внизу живота; укорочение шейки матки по УЗИ до 2,0 - 2,5 см; отсутствие динамики со стороны наружного и внутреннего зева; целостность плодного пузыря; при ультразвуковом и доплерометрическом исследованиях признаки плацентарной недостаточности (нарушения кровотока в сосудах маточно-

плацентарного комплекса по данным доплерометрического исследования; наличие двусторонней МА по данным механогистерографии; правый поведенческий профиль асимметрий.

Критерии исключения: угроза преждевременных родов инфекционной этиологии; привычное невынашивание беременности; хромосомные аберрации и врождённые аномалии развития плода; индуцированная беременность; врожденные пороки развития у женщин; декомпенсация экстрагенитальных заболеваний; нежелание женщин участвовать в исследовании; левый поведенческий профиль асимметрий.

У пациенток исследуемых групп (с ФБ и УПР) в динамике лечения определяли характер контрактильной активности правых и левых отделов матки и характер кардиоритма плода при помощи наружной кардиотокографии (кардиотокограф «Сономед-200», Россия, ТУ №9442-042-31322051-2006). Процесс регистрации МА осуществляли в течение 40 минут с симметричных участков левых и правых отделов передней брюшной стенки. Результат распечатывали в виде отчёта с учетом «Критериев Доуса-Редмана». Кодифицировали 4 градации маточной активности: «правосторонняя МА», «левосторонняя МА», «двусторонняя МА» и «отсутствие МА».

Ультразвуковое и доплерометрическое исследования проводили на аппарате «VOLUSON E8 EXPERT» (Австрия) с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) (удостоверение о прохождении процедуры регистрации ФС № 2008/02741). Допплерометрическое исследование включало изучение гемодинамических процессов в МППК до и после коррекции МА (пульсационный индекс – PI; дуплексное и триплексное ультразвуковое сканирование) (регистрационное удостоверение ФС №2008/02741) в левой и правой артериях матки (ЛМА, ПМА), а также пуповинной (АП) и средней мозговой артериях плода (СМА). Нарушение кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе оценивали по классификации М.В. Медведева (2005).

Гормональное исследование проводили с использованием твердофазного иммуноферментного анализа сыворотки крови, взятой натощак с 6.00 до 8.00 из локтевой вены. Исследование включало определение уровня адренокортикотропного гормона и кортизола (анализатор «Пикон»), реагенты «ACTH ELISA» (Biomerica, США) и «Кортизол-ИФА-БЕСТ (X-3964)», (Россия); прогестерона - «СтероидИФА-прогестерон» (Россия); эстриола - флюоресцентный иммунный анализ с использованием тест систем DELFIA Unconjugated Estriol (uE3), Финляндия; плацентарного лактогена - реагенты «uE3 kit», (DELFLA, Финляндия). Продукция мелатонина - по экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина (6-SMT) в утренней моче женщин (ИФА набора ELISA, фирмы BUHLMANN 6-Sulfatoxymelatonin ELISA, Германия).

Сомнологический статус пациенток оценивали на основании сомнологического протокола, «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна» (модификация анкеты Шпигеля), анкеты для скрининга синдрома «апноэ во сне», субъективной оценки ночного сна и цикла сон – бодрствование (Epworth). Вегетативный статус анализировали при помощи ортоклиностатической пробы. Измерение АД осуществляли по методу Короткова.

Психоэмоциональный статус оценивали помощи методики определения уровня реактивной и личностной тревожности (опросник Спилбергера Ч.Д., адаптированный Ханиным Ю.Л., 1976). Интерпретировали результаты следующим образом: до 30 баллов - низкая тревожность; 31-45 баллов – умеренная тревожность; 46 баллов и более – высокая тревожность.

Положения, выносимые на защиту:

1. В условиях естественной освещённости при физиологической беременности преобладают локализованные асимметричные формы маточной активности, обеспечивающие необходимый уровень кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, тогда как для угрозы преждевременных родов более характерна симметричная двусторонняя маточная активность, обуславливающая динамику со стороны шейки матки и способствующая недонашиванию беременности.

2. В процессе медикаментозной терапии угрожающих преждевременных родов в зависимости от уровня освещённости имеются отличия стереоспецифики функциональных процессов в матке: при естественной освещённости токолитическая терапия сопровождается блокированием любых форм маточной активности на фоне преимущественной активации стресс-либерирующих подсистем женского организма, тогда как в условиях световой депривации отмечается усиление процессов функциональной асимметрии в правых и левых отделах матки с преобладанием асимметричных односторонних контракций на фоне более выраженной активации мелатонинового обмена.

3. При проведении сочетанной терапии в условиях световой депривации инициация односторонних асимметричных форм маточных сокращений поддерживает оптимальный уровень кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе и обеспечивает благоприятное состояние плода, в отличие от острого токолиза, сопровождающегося подавлением любых форм маточной активности и потенцирующего развитие дистресса плода.

4. Дополнительное использование световой депривации в процессе проведения острого токолиза способствует существенному повышению клинической эффективности стандартной медикаментозной терапии угрожающих преждевременных родов за счет восстановления процессов

функциональной асимметрии в матке, обеспечивающей нормализацию состояния кардио-респираторной системы плода.

Степень достоверности и апробация результатов. Объем выборки определяли исходя из формулы S.B. Green (1998) ($50+8n$, где n – количество исследуемых градаций), который соответствовал диапазону с доверительным интервалом вероятности 0,95 и точностью расчета данных 0,05.

Статистические методы обработки предусматривали проверку данных на нормальность (критерий Шапиро-Уилка). В случае отсутствия нормального распределения данных использовали медиану и межквартильный размах (25 % и 75 % процентилей 1-3 квартиль), а также коэффициент корреляции Спирмена. Применены также непараметрические методы обработки для проверки значимости различий. Межгрупповые различия оценивали при помощи U- критерия Манна-Уитни и H-критерия Краскала-Уоллиса. Исследование интегративных связей осуществляли при помощи корреляционного анализа, а также многофакторного анализа «Деревья решений» (Quinlan, J. R., 1986). Обработку исходных признаков осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Statistica 12.5, Microsoft Excel 2010, IBM SPSS 26.0.0.1.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: 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); VI Межрегиональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (19-20 апреля 2018г., Ростов-на-Дону); Международной конференции «Психофизиология и психонейроэндокринология» (23-26 мая 2018г., Ставрополь); 6-й итоговой научной сессии РостГМУ (30 мая 2019г., Ростов-на-Дону); VII Межрегиональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (18-19 апреля 2019г., Ростов-на-Дону); Международной научной конференции «Биосфера и человек» (24-25 октября 2019г., Майкоп).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании координационного совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол №3 от 26.02.2021г.).

Автором лично проведено обследование пациенток по установленному плану исследования, а также анализ медицинской документации. Самостоятельно выполнен сбор, обработка и анализ полученного материала, формулировка основных положений диссертационной работы.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность акушерских подразделений ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (НИИАП);

родильного дома МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону»; в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Основные результаты диссертации изложены в 18 научных работах, из них 4 – в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК РФ, получен патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 28 таблицами. Список литературы включает 314 источников (207 отечественных и 107 - иностранных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный анализ не выявил межгрупповых отличий по возрасту (I группа - $30,6 \pm 2,2$, II.a группа $29,5 \pm 3,7$ и II.б - $31,7 \pm 3,1$, ($p_{I-II.a} = 0,80$; $p_{I-II.б} = 0,77$), возрасту наступления менархе (I группа – $12,8 \pm 3,5$ лет; II.a группа - $13,1 \pm 2,3$ лет, II.б группа - $12,9 \pm 3,1$ лет), ($p_{I-II.a} = 0,942$; $p_{I-II.б} = 0,983$) и параметрам менструальной функции.

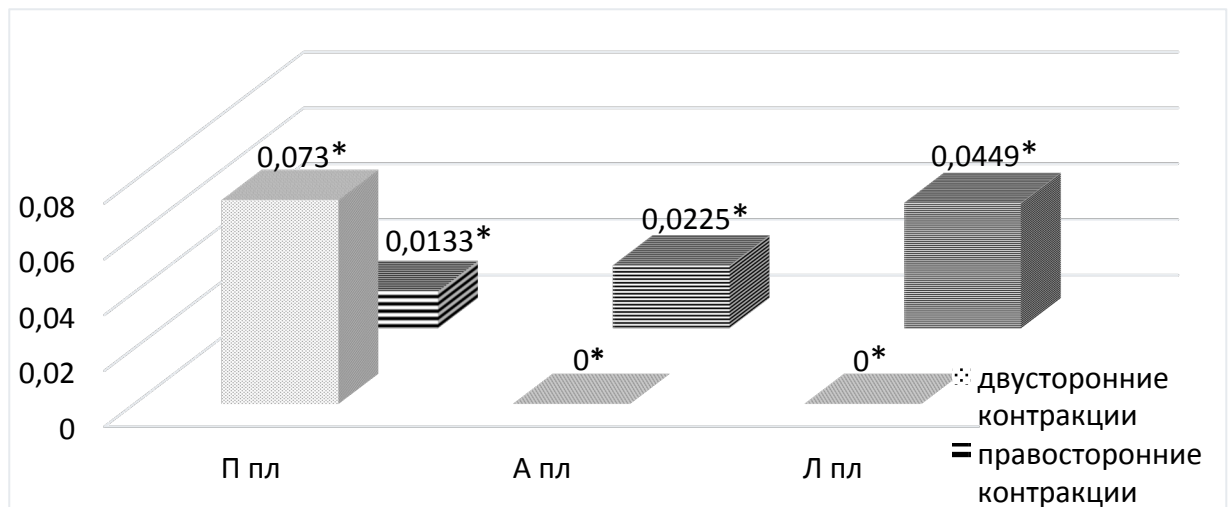
В структуре гинекологических заболеваний во II.a группе в сравнении с I группой заболевания органов малого таза и наружных половых органов воспалительного генеза и доброкачественные опухоли яичников встречались чаще (в 1,5 раза и в 2,5 раза соответственно; $p = 0,031$). Во II.б группе частота наружного и внутреннего генитального эндометриоза была выше по сравнению с I группой в 3,1 раза ($p = 0,023$).

Соматический анамнез пациенток I и II групп был сопоставимо отягощен заболеваниями органа зрения (33,3% и 30,1%, $p = 0,714$) желудочно-кишечного тракта (29,4% и 30,2%, $p = 0,476$), болезнями сердечно-сосудистой (11,8% и 11,2%, $p = 0,218$) и мочевой системы (17,0% и 15,5%, ($p = 0,822$), органов дыхания (7,8% и 7,7%, $p = 0,338$).

В процессе анализа особенностей МА при естественной освещенности было установлено, что, независимо от плацентарной латерализации, для пациенток I группы характерно функциональное неравенство правых и левых отделов матки: преобладает МА правых отделов матки у 86,4% женщин. При беременности, осложненной УПР (II группа) преобладают процессы функциональной симметрии: МА регистрируется как справа, так и слева у 72,5% женщин.

При анализе интенсивности кровотока в правых и левых отделах матки гемодинамические показатели в I группе в условиях естественной освещенности асимметричны и зависят от плацентарной латерализации: на стороне расположения плаценты показатели кривых скоростей кровотока (КСК) ниже, чем в контрлатеральной маточной артерии ($p=0,0328$) за счет более высоких показателей диастолической скорости кровотока, обусловленной низким периферическим сопротивлением микроциркуляторного русла со стороны материнской части плаценты.

У беременных с Ппл выявлены наиболее низкие показатели базального ритма в пределах нормокардии (Рисунок 1).



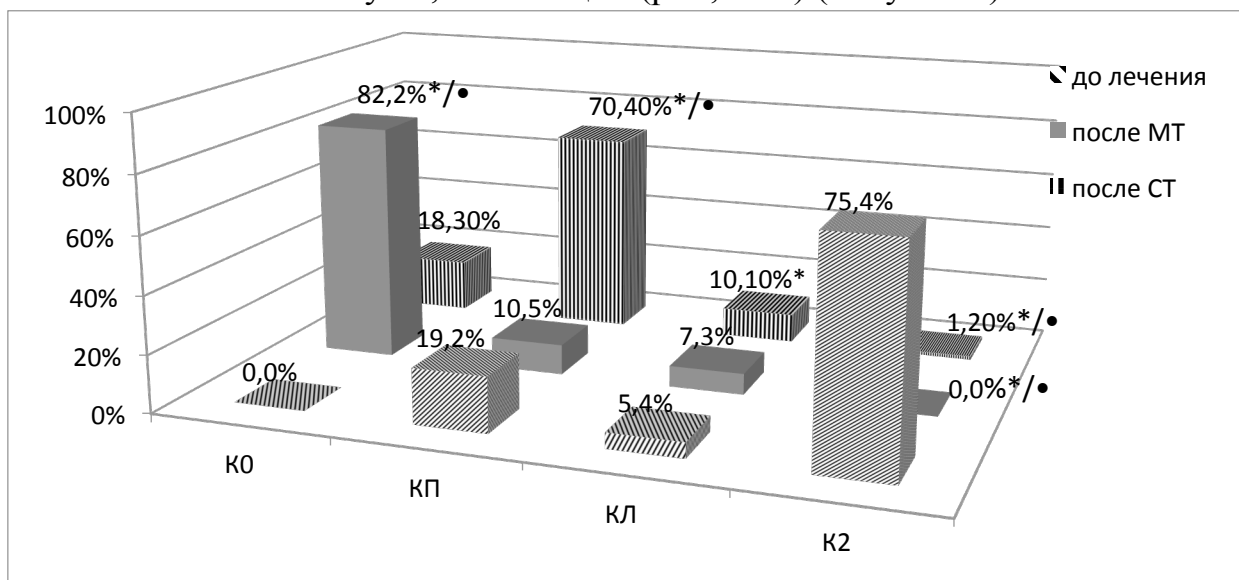
Примечание – Ппл – правостороннее расположение плаценты; Апл – амбилатеральное расположение плаценты; Лпл – левостороннее расположение плаценты; * – статистически значимые отличия ($p<0,05$) между двусторонними и правосторонними контракциями при различной плацентарной латерализации

Рисунок 1 – Частота обнаружения поздних децелераций при различных формах контрактильной активности и плацентарной латерализации

По результатам анализа КТГ-паттернов установлено, что комбинированные акцелерации чаще обнаруживаются при правосторонней МА ($p=0,0186$). Поздние децелерации чаще регистрируются при Апл и Лпл.

В зависимости от латерализации плаценты наибольшее число патологических КТГ-паттернов было выявлено при Лпл ($p=0,0415$), что, вероятно, объясняется повышением порога внутриамниального давления, после которого у плода развивается кратковременная брадикардия. При Ппл частота появления патологических форм децелераций была наименьшей ($p=0,0384$). Во II группе пациенток (при двусторонней МА) с Ппл значительно выше доля «немых» кардиотахографических кривых с преобладанием монотонности сердечного ритма, свидетельствующих о развитии дистресса плода ($p=0,0233$).

Результаты корреляционного и многофакторного видов анализа показали, что вариабельность сердечного ритма плода в наибольшей степени зависит от сократительной активности правых отделов матки, которым принадлежит роль фактора, «обучающего» кардио-респираторную систему плода, обеспечивая выработку и закрепление кардиореспираторных рефлексорных реакций. В группе II.a после проведения МТ отмечали подавление всех видов маточной активности у 82,2% женщин ($p=0,0224$) (Рисунок 2).



Примечания:

* – статистически значимые отличия ($p<0,05$) между различными формами маточной активности до и после лечения; • – статистически значимые отличия ($p<0,05$) между одноименными формами маточной активности до и после лечения;

K0 – отсутствие контракций; КП – правосторонние контракции; КЛ – левосторонние контракции; K2 – двусторонние контракции.

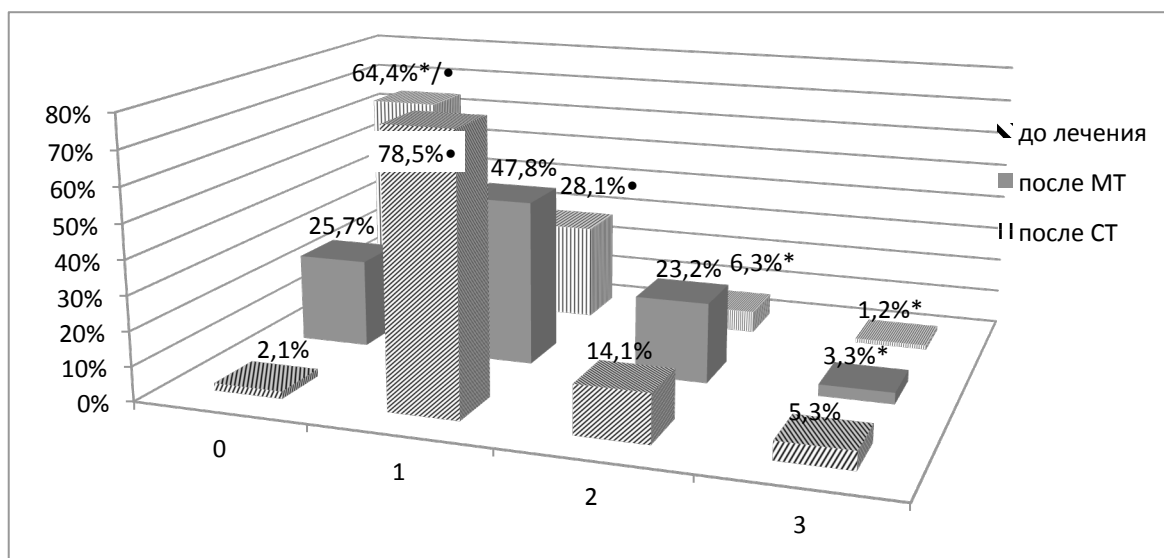
Рисунок 2 – Особенности различных форм маточной активности до и после терапии угрожающих преждевременных родов

В группе II.б - при СТ значимо возрастал удельный вес односторонней (правосторонней) МА у 70,4% женщин ($p=0,0114$).

При анализе показателей кровотока в материнских и плодовых сосудах пациенток II.a группы после МТ, независимо от латерализации плаценты отмечалось снижение показателей P_i в обеих маточных артериях, тогда как во II.б группе (при СТ) усиливалась асимметрия гемодинамических процессов с более выраженным снижением показателей P_i на стороне расположения плаценты. Нарушения кровотока чаще регистрировали во II.a группе - при МТ (Рисунок 3).

Анализ КТГ- кривых, зарегистрированных после лечения позволил установить, что во II.a группе после МТ доля патологических паттернов вариабельности различной периодичности возрастала в 1,8 раза у 32,4% женщин

($p=0,0186$), тогда как во II.б – группе частота их обнаружения сократилась в 2,5 раза у 48,2% пациенток ($p=0,0394$).



Примечания: 0 – нет нарушений гемодинамики; 1 – нарушение маточно-плацентарной гемодинамики; 2 – нарушение фетоплацентарной гемодинамики; 3 – нарушение маточно- и фетоплацентарной гемодинамики; МТ – медикаментозная терапия, СТ – сочетанная терапия;

* – статистически значимые отличия между выраженностью нарушений кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в пределах одной группы до или после терапии ($p<0,05$);

• – статистически значимые отличия между одноименными нарушениями кровотока в группе сравнения ($p<0,05$).

Рисунок 3 – Выраженность нарушений кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в зависимости от вида терапии угрожающих преждевременных родов

Наибольшее число комбинированных децелераций ($p=0,0329$), относящихся к патологическим паттернам, регистрировали на фоне МТ именно при Лпл, что свидетельствует об увеличении доли пациенток во II.а группе с дистрессом плода. Отличия в выраженности частоты обнаружения децелераций в зависимости от вида используемого лечения УПР при различном расположении плаценты указывают на различную устойчивость кардиореспираторной системы плода к транзиторной гипоксии, формирующейся на фоне изменения интенсивности кровотока в МППК.

До лечения у пациенток II группы уровень кортизола был наибольшим у женщин с Ппл ($p=0,0314$), а наименьший – с Апл ($p=0,0386$). У беременных с Лпл значимо ниже был уровень эстриола ($p=0,0329$). Статистически значимых изменений в параметрах гормонального профиля после проведения МТ во II.а группе не обнаружено. После СТ во II.б группе выявлено значимое увеличение уровня мелатонина, преимущественно у пациенток с Ппл и Апл ($p=0,0419$ и $p=0,0271$). Уровни стресс-гормонов (кортизола и АКТГ) существенно снизились преимущественно у беременных с Ппл ($p=0,0326$ и $p=0,0214$).

Анализ корреляционных плеяд во II группе выявил статистически значимые связи средней силы между показателями кровотока в правой и левой маточных артериях и уровнем кортизола ($r = -0,4$), а также между показателями мелатонина и кортизола ($r = 0,1$).

После проведения МТ ранее выявленная связь между правой и левой МА не изменилась ($r = -0,4$). Несколько усилилась связь между мелатонином и кортизолом ($r = 0,2$). На фоне СТ связь между показателями кровотока в обеих маточных артериях стала слабее ($r = -0,1$), однако, уровень мелатонина значимо коррелировал с уровнем плацентарного лактогена ($r = 0,2$). Эти данные свидетельствуют о снижении уровня стрессированности организма беременных II.б группы, что согласовывалось с результатами оценки вегетативного, психоэмоционального и сомнологического статуса. Полученные в процессе корреляционного анализа результаты подтверждались данными многофакторного анализа «Деревья решений», который установил ведущую роль кортизола в иерархии признаков нормализованной важности (НВ-100%) после проведения МТ (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Иерархия наиболее значимых факторов гормонального профиля после медикаментозной терапии угрожающих преждевременных родов

При применении во II.б группе СТ ситуация была иной: первая позиция в иерархии значимых признаков гормонального профиля принадлежала мелатонину (НВ-100%) (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Иерархия наиболее значимых факторов гормонального профиля после сочетанной терапии угрозы преждевременных родов

В структуре большинства осложнений периода беременности в группах с различными вариантами лечения УПР значимых отличий не выявлено. Обнаружена лишь достоверно большая частота задержки роста плода (ЗРП) (О36.5) I степени во II.a группе (6,95%) по сравнению со II.б группой (3,89%, $p=0,0439$).

При анализе срока родов были выявлены значимые отличия: преждевременно роды наступили во II.a группе у 29,3% беременных, тогда как в группе II.б значительно реже – у 5,6% ($p=0,0413$). Средний срок преждевременных родов во II.a группе составил $33,6 \pm 0,6$ недель, а во II.б группе достоверно выше – $35,4 \pm 0,4$ ($p=0,0183$). В этой же группе своевременные роды наступили в значимо более позднем сроке ($38,6 \pm 0,4$ недель), по сравнению со II.a группой ($37,4 \pm 0,4$ недель, $p=0,0345$).

При оценке исходов родов и состояния новорожденных по шкале «Апгар» установлено, что наибольшей средняя доля доношенных детей с оценкой выше 7 баллов на 1-й (93,8%) и 5-й минутах (97,4%) после рождения была в I группе. Среди пациенток, чья беременность осложнялась угрозой недонашивания (II группа) наибольшая доля новорожденных с оценкой выше 7 баллов на 1-й и 5-й минутах после рождения зарегистрированы во II.б группе (92,2%). При этом во II.a группе их уровень был ниже – 85,2%. В целом во II группе, как при МТ, так и СТ, масса новорожденных была наименьшей, преимущественно при Лпл, а наибольшей – у рожениц с Апл.

Анализ течения послеродового послеоперационного периодов не выявил достоверных отличий в частоте осложнений: во II.a группе послеопера-

ционный период осложнялся субинволюцией матки в 1,36% случаев, во II.б группе – в 1,32% ($p=0,642$); лохио- и гематометра отмечены у 0,96% женщин II.а и у 0,92% – II.б групп ($p=0,371$).

Оценка клинической и экономической эффективности СТ лечения УПР продемонстрировала её преимущества в сравнении с МТ, которые выражались в достоверно более низкой частоте преждевременных родов (в 2,5 раза), более низкой частоте нарушений сократительной активности матки во время родов (в 1,8 раза), интранатального дистресса плода (в 2,3 раза). Экономическое превосходство метода медикаментозной терапии УПР в сочетании со световой депривацией выразилось в сокращении количества повторных курсов терапии УПР в 1,6 раза, а также в снижении фармакологической нагрузки на организм матери и плода, уменьшении показателей заболеваемости новорожденных на 34,2%.

Таким образом, значимо более низкая частота свершившихся преждевременных родов, большая доля родов через естественные родовые пути, более высокие показатели здоровья новорожденных, зарегистрированы у женщин с СТ, чем у беременных с МТ.

Заключение

Для физиологически протекающей беременности в условиях естественной освещённости характерна функциональная асимметрия маточной активности, реализующаяся в анатомо-функциональных особенностях сократительных подсистем матки, деятельность которых направлена на поддержание оптимального уровня кровотока и трансплацентарного обмена в МППК. Для УПР наиболее характерна функциональная симметрия сократительной активности правых и левых отделов матки, приводящая к повышению внутриамниального давления и динамике со стороны шейки матки. В процессе проведения токолиза отмечается подавление всех форм МА, в том числе сократительного компонента маточно-плацентарной «помпы», в результате чего может развиваться ухудшение функционального состояния кардиореспираторной системы плода с реализацией его дистресса.

Световая депривация, с одной стороны, через центральные механизмы регуляции способствует изменению порогов чувствительности рецепторов матки к токолитическим препаратам в процессе коррекции МА, с другой - способствует повышению синтеза мелатонина, который, являясь антагонистом гонадотропных гормонов и окситоцина, через усиление процессов центральных и периферических асимметрий, опосредует подавление двусторонних изометрических форм маточной активности и повышает активацию изотонических правосторонних контракций.

В отличие от стандартного токолиза, при котором происходит подавление любых форм МА и возможно ухудшение состояния плода, правосторонние асимметричные контракции способствуют функционированию маточно-плацентарной «помпы», нагнетанию оксигенированной крови в кателидоны плаценты и поддержанию необходимого уровня кровотока в плаценте. Сочетанное со СД медикаментозное воздействие на рецепторы гладкомышечных клеток миометрия, а так же блокирование кальциевых каналов в миометрии приводит к изменению характера афферентации из матки. СД позволяет ограничить поступление световых импульсов через сетчатку глаза и уменьшает процессы возбуждения в затылочной коре и лимбико-диэнцефальной зоне, что сопровождается снижением активности стресс-либерирующих структур мозга, а, также, способствует усилению межполушарной асимметрии. В случае стандартной медикаментозной коррекции МА отсутствует возможность изоляции коры и подкорковых структуры головного мозга от внешнего стрессора (света), поэтому реализуется, в основном, периферический (медикаментозно обусловленный) механизм блокирования маточной активности и, вместе с ней, маточно-плацентарной «помпы», что сопровождается ухудшением состояния плода.

Мелатонин, по-видимому, выполняет функцию «триггера» в активации и блокировании центральных и периферических механизмов, опосредующих МА. Немаловажное значение имеет изменение характера суточного цикла «сон-бодрствование» в достижении лечебного эффекта при использовании СТ.

На основании полученных результатов были сделаны следующие **ВЫВОДЫ:**

1. В условиях естественной освещенности при физиологическом течение беременности для подавляющего большинства (86,2%) женщин в сроки 31-35 недель характерна преимущественно правосторонняя асимметрия маточной активности, а также асимметрия кровотока в правых и левых отделах матки, проявляющаяся снижением показателей кривых скоростей кровотока в маточной артерии на стороне расположения плаценты у 92,4% женщин. При угрозе преждевременных родов преобладают процессы функциональной симметрии сократительной активности матки и кровотока в правой и левой маточных артериях у 79,3% беременных.

2. В процессе проведения сочетанной терапии отмечается усиление процессов функциональной асимметрии в матке в виде активации преимущественно правосторонних контракций, что способствует улучшению состояния кардиореспираторной системы плода в 42,9% случаев. Стандартная медикаментозная коррекция, обуславливающая подавление всех форм маточных

контракций, способствует развитию дистресса плода (34,7%), который выражается в приросте числа переменных децелераций на кардиотохографических кривых на 31,4%.

3. Сочетанная терапия угрожающих преждевременных родов в условиях световой депривации обеспечивает уменьшение психоэмоционального напряжения, заключающееся в снижении уровня реактивной и личностной тревожности, способствует улучшению общей эффективности сна, уменьшению частоты проявления синдрома «апноэ-гипопноэ», а также стабилизации процессов вегетативной регуляции у 87,3% женщин.

4. У женщин с физиологической беременностью в условиях естественной освещённости отмечается статистически значимо более высокая (на 18,2%) продукция мелатонина, чем при угрозе преждевременных родов.

5. Световая депривация, как компонент сочетанной терапии угрозы преждевременных родов, способствует нормализации мелатонинового обмена и гормонального статуса преимущественно при правостороннем расположении плаценты: статистически значимому увеличению уровня 6-сульфатоксимелатонина на 26,3%, прогестерона – на 18,3%, снижению уровня кортизола на 27,9%, АКТГ – на 21,2%.

6. Использование световой депривации в терапии угрожающих преждевременных родов способствует снижению уровня стрессированности в 2,1 раза (увеличение числа корреляций средней силы ($r=0,65$) между мелатонином и стероидными гормонами), тогда как после проведения стандартного медикаментозного токолиза уровень стрессированности у беременных практически не меняется (сильные и средней силы корреляции маточной активности с уровнем АКТГ и кортизола). Выявленная закономерность подтверждается ведущими позициями гормонов стресса (100%) в иерархии значимых статистических признаков нормализованной важности многофакторного анализа «Деревья решений» при стандартном токолизе и мелатонина (100%) - при сочетанной терапии.

7. Сочетанная терапия угрозы преждевременных родов, предусматривающая световую депривацию, в среднем, на 6,4 часа сокращает суммарную продолжительность введения токолитиков и в 1,6 раза снижает частоту рецидивов невынашивания.

8. При сочетанной коррекции маточной активности частота недонашивания беременности в 2,5 раза меньше по сравнению со стандартной медикаментозной терапией угрозы преждевременных родов.

9. Разработанный метод сочетанной со световой депривацией терапии угрожающих преждевременных родов в 3,4 раза эффективнее и экономически целесообразнее, чем стандартный медикаментозный подход к коррекции ма-

точной активности, поскольку позволяет снизить риск развития дистресса плода в 2,3 раза.

На основе сделанных выводов можно сформулировать **практические рекомендации**:

С целью повышения эффективности терапии угрозы преждевременных родов, снижения медикаментозной нагрузки на организм матери и плода, профилактики дистресса плода рекомендуется научно обоснованный дополнительный безопасный метод подавления патологических форм маточной активности в условиях световой депривации.

Основой метода является проведение токолитической терапии гексопреналином (Гинипрал®) в/в капельно 100 мкг на 400,0 мл 0,9% раствора или 5% глюкозы со скоростью 0,3 мкг/мин (20-25 капель) с последующим поддерживающим токолизом: 0,075 мкг/мин (10-15капель) в течение 4-12 часов в специальном помещении с ограничением светового режима: пребывание в затемнённой палате (шторы рулонные Эскар "Ролло Blackout", светонепроницаемые) в течение первых суток, с 18.00 до 8.00 в течение двух последующих суток. Общее пребывание в условиях световой депривации – не менее трёх суток.

Профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода осуществлять бетаметазоном (2 дозы по 12 мг через 24 часа).

В качестве дополнительного освещения при необходимости выполнения манипуляций рекомендуется использование лампы искусственного освещения в виде «ночника» мощностью не более 2-3 Вт.

Для повышения качества диагностики функционального состояния системы «мать-плацента-плод» интерпретацию результатов кардиомониторного и механогистерографического исследования при проведении сочетанной терапии предлагается осуществлять с учётом данных латерализации маточной активности и стороны расположения плаценты.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Выявленные в настоящем исследовании особенности стереоизомерии функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод», в частности, функционального «поведения» подсистем, обеспечивающих развёртывание различных форм маточной активности, и участие в них мелатонинового обмена на фоне изменения световых режимов обозначают перспективы использования световой депривации в коррекции различных акушерских осложнений и профилактике дистресса плода.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пелипенко, И.Г. Исследование миграции плаценты в зависимости от центрo-периферических асимметрий функциональной системы «мать-плацента-плод» / В.В. Васильева, Т.Л. Боташева, А.В. Хлопонина, И.Г. Пелипенко, М.Г. Шубитидзе // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №1.; Режим доступа: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27399>
2. Пелипенко, И.Г. Влияние световой депривации на функциональные процессы в системе «мать-плацента-плод» при угрозе преждевременных родов и её клиническое значение / И.Г. Пелипенко, Т.Л. Боташева, Е.Ю. Лебеденко, А.Ф. Михельсон, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, №1. – С. 60-67. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-60-67
3. Пелипенко, И.Г. Световая депривация в коррекции функционального состояния системы «мать-плацента-плод» при угрозе преждевременных родов / Т.Л. Боташева, Е.Ю. Лебеденко, А.Ф. Михельсон, И.Г. Пелипенко, В.В. Васильева, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2020. – Т. 7, №.2 – С. 89-96.
4. Пелипенко, И.Г. Роль протеомного дисбаланса в патогенезе задержки роста плода / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, Н.В. Палиева, И.Г. Пелипенко, А.А. Никашина, И.А. Аллилуев, А.В. Ларичкин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19. –№3. – С. 52-58.
5. Пелипенко, И.Г. Личностные и эмоциональные особенности у женщин с физиологической и осложненной беременностью / В.В. Васильева, Т.Л. Боташева, И.Г. Пелипенко, Ж.А. Эльжорукаева, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Познание. – 2020. –№03. – С. 34-42.
6. Пелипенко, И.Г. Symmetry-asymmetry of uterine activity and uteroplacental hemodynamics using normobaric oxygenotherapy in pregnancy with threatening preterm birth / A.V. Khloponina, T.L. Botasheva, I.G. Pelipenko, V.V. Avrutskaya, E.V. Pligina // Journal of perinatal medicine. 13th World Congress of Perinatal Medicine, October 26-29, 2017, Sava Center, Belgrade, Serbia. – С. 77.
7. Пелипенко, И.Г. Partial light deprivation in prevention of threatening preterm labor and abortion / T.L. Botasheva, I.G. Pelipenko, E.Y. Lebedenko, O.P. Zavodnov, M.G. Shubitidze // Journal of perinatal medicine. 13th World Congress of Perinatal Medicine, October 26-29, 2017, Sava Center, Belgrade, Serbia. – С. 89.

8. Пелипенко, И.Г. Особенности гормонального, сомнологического и психоэмоционального статуса в условиях частичной световой депривации при физиологической беременности /Т.Л. Боташева, И.Г. Пелипенко, А.В. Черноситов, Е.Ю. Лебеденко, О.П. Заводнов, Е.Б. Гудзь // Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова 18-22 сентября 2017. – Воронеж. – С.1371-1372.

9. Пелипенко, И.Г. Использование частичной световой депривации в профилактике угрожающего прерывания беременности / И.Г. Пелипенко, Т.Л. Боташева, О.П. Заводнов, Е.Ю. Лебеденко, Е.В. Железнякова // Материалы V межрегиональной научно-практической конференции «приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» 20-21 апреля 2017г. – Ростов-на-Дону. – С. 67-68.

10. Пелипенко, И.Г. Темновая терапия в оптимизации медикаментозной коррекции угрозы преждевременных родов и психоэмоционального статуса беременных в зависимости от морфо-функциональных асимметрий системы «мать-плацента плод» / Т.Л. Боташева, И.Г. Пелипенко, Е.Ю. Лебеденко, А.В. Хлопонина, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – Вып.1. – С. 35.

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

12. Пелипенко, И.Г. Способ коррекции угрожающих преждевременных родов /Т.Л. Боташева, И.Г. Пелипенко, Е.Ю. Лебеденко, О.П. Заводнов, А.В. Хлопонина, Е.В. Плигина, О.И. Рудова //Патент на изобретение № 2647227 от 14.03.2018г. – Бюл. №8. – 8с.

13. Пелипенко, И.Г. Особенности контрактильной активности матки и мелатонинового обмена у беременных с угрозой преждевременных родов при использовании световой депривации /И.Г. Пелипенко // Материалы 6-й итоговой научной сессии. 30 мая 2019г.– Ростов-на-Дону. – С. 50-52.

14. Пелипенко, И.Г. Световая депривация в коррекции угрозы преждевременных родов в зависимости от морфо-функциональных асимметрий системы «мать-плацента плод» /Т.Л. Боташева, И.Г. Пелипенко, Е.Ю. Лебеденко, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова, А.А. Михельсон // VII Межрегиональная научно-практическая конференция «Приоритетные задачи охраны репро-

дуктивного здоровья и пути их решения», 18-19 апреля 2019г. – Ростов-на-Дону. – С. 27-28.

15. Пелипенко, И.Г. Сократительная активность матки и особенности мелатонинового обмена при использовании световой депривации у беременных с угрозой преждевременных родов / И.Г. Пелипенко // Материалы Международной научной конференции «Биосфера и человек», Майкоп, 24-25 октября 2019г. – С. 290-292.

16. Пелипенко, И.Г. Психологические особенности женщин при нормальном и осложненном течении беременности / В.В. Васильева, Т.Л. Боташева, И.Г. Пелипенко, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова, М.Г. Шубитидзе // Материалы Международной научной конференции «Биосфера и человек», Майкоп, 24-25 октября 2019г. – С. 248-250.

17. Пелипенко, И.Г. Изменения метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста в современных условиях. Проблема MetObesity / Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, И.Г. Пелипенко, В.В. Авруцкая, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов // Материалы Международной научной конференции «Биосфера и человек», Майкоп, 24-25 октября 2019г. – С. 285-286.

18. Пелипенко, И.Г. Особенности биоэнантиоморфизма женщин: усиление влияния правополушарных структур на функциональные процессы в женском организме / Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, И.Г. Пелипенко, А.В. Черноситов, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова // Материалы Международной научной конференции «Биосфера и человек», Майкоп, 24-25 октября 2019г. – С.287-289.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЦНС – Центральная нервная система

СХЯ – супрахиазматическое ядро

МА – маточная активность

ФБ – физиологическая беременность

УПР – угроза преждевременных родов

ПН – плацентарная недостаточность

МТ – медикаментозная терапия

СТ – сочетанная терапия

Ппл – правостороннее расположение плаценты

Лпл – левостороннее расположение плаценты

Апл – амбилатеральное расположение плаценты

СД – световая депривация

ФСМПП – функциональная система «мать-плацента-плод»

МППК – маточно-плодово-плацентарный кровоток

НВ – нормализованная важность

НБ – невынашивание беременности

Пелипенко Ирина Григорьевна

**Клиническая эффективность световой депривации в
улучшении исходов угрожающих преждевременных родов в за-
висимости от стереоспецифики системы «мать-плацента-плод»**

14.01.01- акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать xxxxxx г.

Печать цифровая. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».

Формат 60x84/16. Объем 1.0 уч.-изд.-л.

Заказ № xxxx. Тираж 100 экз.

Отпечатано в «xxxxxxx»
Адресxxxxxxxxx
