

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

На правах рукописи

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

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д. м. н., доцент Е.Ю. Лебедеенко

Научный консультант:

д. м. н., профессор Т.Л. Боташева

Ростов –на-Дону – 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	17
1.1 Этиопатогенетические аспекты невынашивания беременности	17
1.2 Роль маточной активности в формировании родовой деятельности ..	19
1.3 Стереофункциональные механизмы функциональных процессов в матке в структуре системы «мать-плацента-плод»	21
1.4 Основные положения теории о функциональной системе «мать- плацента-плод». Стереофункциональные аспекты	30
1.5 Освещённость и мелатониновый обмен в регуляции репродуктивной системы.....	32
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП	36
2.1 Возрастные характеристики пациенток клинических групп.....	36
2.2 Менструальная функция пациенток исследуемых групп	37
2.4 Структура гинекологических заболеваний у пациенток исследуемых групп	39
2.5 Структура экстрагенитальных заболеваний пациенток исследуемых групп	40
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТЕРЕОИЗОМЕРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В МАТКЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ УГРОЗОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ.....	42
3.1 Морфофункциональные асимметрии в формировании сократительной активности матки при физиологической беременности и с угрозой преждевременных родов в условиях естественной освещённости.....	42

3.2 Функциональные особенности кардиореспираторной системы плода в зависимости от асимметрии маточно-плацентарного комплекса и характера маточной активности в условиях естественной освещённости у женщин I группы	44
ГЛАВА 4. СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАТОЧНЫХ КОНТРАКЦИЙ И БИОХИМИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ПРИ МЕДИКОМЕНТОЗНОЙ И СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ УПР.....	
4.1 Особенности асимметрии маточной активности при медикаментозной и сочетанной терапии дисфункциональных нарушений в маточно-плацентарном комплексе при УПР	48
4.2 Особенности кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса в зависимости от вида используемой терапии	52
4.3 Оценка состояния кардиореспираторной системы плода при различных видах терапии угрожающих преждевременных родов	56
4.4 Особенности мелатонинового обмена и гормонального статуса при медикаментозной и сочетанной терапии УПР	63
4.5 Особенности психоэмоционального, вегетативного и сомнологического статуса при медикаментозной и сочетанной терапии УПР..	67
4.6 Интегративные процессы в системе МППК в зависимости от вида проведенной терапии УПР	72
4.6.1 Результаты корреляционного анализа показателей гормонального статуса, мелатонинового обмена, кровотока в сосудах МППК в зависимости от стереоизомерии маточной активности и вида терапии УПР	72
4.6.2 Результаты многофакторного анализа «Деревья решений» показателей гормонального статуса, мелатонинового обмена, кровотока в сосудах МППК в зависимости от стереоизомерии маточной активности до и после коррекционного воздействия	75

ГЛАВА 5. ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ ЛЕЧЕНИЯ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ.....	82
5.1 Исходы беременности и родов у пациенток с различными методами лечения угрожающих преждевременных родов	82
5.2 Сравнительная оценка клинической и экономической эффективности медикаментозного и сочетанного видов терапии УПР	86
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	143

ВВЕДЕНИЕ

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 ([168, 184, 153, 37, 160, 46, 44, 120, 130, 304]. 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 [165, 184, 17, 41, 164, 233].

К основным функциональным плодизгоняющим механизмам, опосредующим развитие как досрочной родовой деятельности, так родов в срок, относится сократительная активность матки, регуляция которой окончательно не изучена [153]. С позиции морфофункциональных асимметрий репродуктивной системы формирование УПР базируется на преобладании процессов функциональной симметрии в маточно-плацентарном комплексе в виде генерализованной маточной активности (МА) [138, 45, 200, 47, 48, 44, 49, 53]. С целью подавления МА при УПР традиционно используется токолитическая терапия (острый токолиз) [143, 144]. У части беременных (32-35%) при проведении токолитической терапии отмечается ухудшение состояния плода, что связано с подавлением функции маточно-плацентарной помпы, обусловленным блокированием всех форм МА [144, 165, 143, 111, 110, 197, 277, 262]. Механизмы негативных последствий токолиза для плода окончательно не выяснены, в связи с чем разработка оптимизация методов блокирования МА, снижающих последствия акушерской агрессии при медикаментозной терапии УПР представляется актуальной.

К эффективным немедикаментозным подходам к коррекции различных дисфункциональных состояний относится темновая терапия в различных

модификациях, в основе которой лежит полная или частичная световая депривация (СД) [88, 86, 87, 170, 152, 299]. Темновая терапия направлена на создание для пациента психологически комфортных условий в рамках режима «темнота-покой». С учетом регуляторного влияния мелатонина на МА во время беременности, экспрессия которого зависит от уровня освещённости в суточном цикле «сон-бодрствование», применение СД при лечении УПР также представляется значимой [2, 48, 53, 124, 12, 195, 220], представляет.

Степень научной разработанности темы. Изменение интенсивности суточной освещённости важный фактор, обуславливающий трансформацию ряда физиологических и психологических реакций у беременных, а также формирование биоритмических процессов в их организме [28, 213, 263]. К числу наиболее важных структур головного мозга, отвечающих за световосприятие и регуляцию суточных биоритмов относятся супрахиазматическое ядро вентрального гипоталамуса и эпифиз [28, 213, 263], регуляторная функция которых тесно связана с репродуктивной системой. Известно, что мелатонин, выделяемый эпифизом, подавляет функцию гонад [61, 252], осуществляет регуляцию вегетативного отдела центральной нервной системы, а также психо-эмоционального статуса [21, 56, 143, 12, 149, 207, 299].

Имеются данные, что видимый свет обладает не только полезными для человеческого организма свойствами, но и может способствовать развитию функциональных отклонений, преждевременного старения и онкологических процессов [61, 18, 19, 207, 276, 290, 247, 238]. В литературе встречаются единичные свидетельства о положительном влиянии полной световой депривации у слепых женщин на функциональные процессы в их организме [21, 18, 127, 128, 248].

На сегодняшний день нет чёткого понимания факта, почему мелатонин в организме беременных на различных гестационных этапах может оказывать противоположные эффекты: так в отношении маточной активности во II-III триместрах ему отводят роль в сдерживании маточных сокращений и пролонгировании беременности, тогда как перед родами - в запуске родовой деятельности [67, 45, 124, 195]. Такие модулирующие эффекты влияния

мелатонина, по-видимому, возникают вследствие перестройки гормонального фона и усиления взаимодействия с регуляторными пептидами [192, 195, 196, 224, 235, 234, 222, 236, 272].

В литературе освещена различная эффективность СД при использовании в лечебных целях, что очень часто определяется конституциональными особенностями женщин. К их числу, в полной мере, можно отнести латеральную конституцию и гестационные асимметрии [138, 45, 200, 47, 48, 44, 49, 53], которые оказывают модулирующее влияние на регуляторные механизмы в репродуктивном и перименопаузальном периодах [86, 89, 87]. Известно также, что снижение уровня естественной освещённости способствует увеличению степени выраженности межполушарной асимметрии, тогда как в дневное время преобладает центральная и периферическая симметрия [191, 190, 46, 49, 53, 58]. 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 МА, являющаяся важным компонентом маточно-плацентарной «помпы» [57, 188, 189, 195, 84, 185, 44, 49].

Вместе с тем, механизмы реагирования на фотовоздействие и СД в условиях патологической МА окончательно не изучены. Работ, освещающих влияние различных световых режимов на функциональные процессы в организме беременных крайне мало. В связи с этим, представляет значительный интерес изучение стереофункциональных механизмов регуляции маточной активности в зависимости от характера освещенности 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, психо-эмоционального 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 работы. 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 МА, 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 СД 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, биохимические, 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) и отделения патологии беременных НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Из выборки 1518 беременных женщин в сроках 31-35 недель сформированы две группы: I группа – «физиологическое течение беременности» (ФБ) (контроль) – 153 пациентки; II группа – 395 женщин с угрожающими преждевременными родами (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: первобеременные, одноплодная спонтанная беременность с физиологическим течением; правый поведенческий профиль асимметрий.

Критерии включения в группы II.a и II.б группы: первобеременные, одноплодная 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 aberrации 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 наблюдения 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); прогестерон - «СтероидИФА-прогестерон» (Россия); эстриол - флюоресцентный иммунный анализ с использованием тест систем DELFIA Unconjugated Estriol (uE3), Финляндия; плацентарный лактоген - реагенты «uE3 kit», (DELFLIA, 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 обследуемых 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 оценивали при помощи ортоклиностатической пробы. Измерение АД осуществляли по методу Короткова.

Психоэмоциональный статус оценивали при 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.

Структура и количество выполненных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Виды, количество обследованных и исследований

Вид исследования	До лечения	После лечения	Общее количество
Сбор анамнестических данных	548	-	548
УЗИ	548	395	943
ДПМ	548	395	943
Наружная КТГ	548	395	943
МГГ	548	395	943
Исследование вегетативного статуса	548	395	943
Исследование психологического статуса	548	395	943
Исследование сомнологического статуса	548	395	943
Определение уровня 6-сульфатоксимелатонина	548	395	943
Определение уровня адренокортикотропного гормона	548	395	943
Определение уровня кортизола	548	395	943
Определение уровня прогестерона	548	395	943
Определение уровня эстриола	548	395	943
Определение уровня плацентарного лактогена	548	395	943
Итого	7672	5135	12807

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 освещенности 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 работы. 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 «Дерева 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 24.02.2021г.)

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 объём работы. 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).

ГЛАВА 1. НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Этиопатогенетические аспекты невынашивания беременности

В реестре наиболее актуальных акушерских проблем невынашивание беременности остаётся одной из наиболее значимых. Эта патология сохраняет стабильно высокую частоту (15-20 % от исходов всех беременностей по данным ВОЗ) [74, 168, 94, 153, 143, 155, 83].

В России этот показатель составляет 6-15 % от всех родов [165, 184, 144, 143, 153, 161, 41, 164]. С учётом срока беременности этот показатель варьируется: 22÷28 недель – 5-7 %; 29÷34 недели – 33-42 %; 34÷37 недель – 50-60 %. К глубокому сожалению, данные показатели, по-прежнему, не снижаются.

ВОЗ классифицирует невынашивание как две группы: утрата беременности на сроках до 22 недель формирует группу самопроизвольные выкидыши, а вторая группа – преждевременные роды, формируется в случаях от 22 до 36 недель и 6 дней беременности, когда масса плода достигает 500 г и выше. Преждевременные роды на сроке 22-27 недель и 6 дней называют очень ранними, 28-30 недель и 6 дней – ранние, 31-36 недель и 6 дней – преждевременные роды, 34-36 недель и 6 дней поздние преждевременные роды [11, 12, 144, 143].

В России, на основании клинических рекомендаций «Преждевременные роды №15-4/10/2-9480 от 12 декабря 2013 года» роды, которые проходят на сроке 28÷37 недель беременности определяются, как преждевременные. Отдельной категорией являются случаи самопроизвольного прерывания беременности на сроке 22÷27 недель. Сидельникова В.М. (2004) [167] рекомендует также разделять преждевременные роды на три отличающиеся друг от друга категории на разных сроках беременности: 22-27 недель, 28-33 недели и 34-37 недель.

По механизмам формирования преждевременные роды делятся на самопроизвольные и индуцированные (связанные с медицинскими показаниями, а также социальными причинами).

На любых этапах беременности могут развиваться УПР, начинающиеся ПР, начавшиеся ПР [168, 165, 143, 233, 304].

К этиологическим факторам невынашивания относятся генетические изменения, доля которых невелика и составляет всего лишь 3-6 % у женщин, имеющих три и более выкидышей в анамнезе. В случае с привычным выкидышем структурные изменения внутри- и межхромосомные достигают такого же объёма [132, 194].

Современная наука объясняет закладку аномального эмбриона генетическими нарушениями, а также причинами невынашивания инфекционной природы. Наряду с этим, негативные условия развития генетически полноценного плодного яйца создаются посредством повреждающего действия анатомических, эндокринных и иммунологических патологий, ведущих к ослаблению резервного потенциала хориона и остановке эмбриогенеза, что в свою очередь приводит к гибели эмбриона и изгнанию плодного яйца (экспульсии). Литературные источники определяют это явление, как «missedabortion» - неразвивающаяся беременность [184, 143].

Сроками риска в I триместре принято считать: 6-8 недель – когда эмбрион гибнет, 10-12 недель – когда происходит экспульсия. Причинами привычного невынашивания всё чаще становятся эндокринные нарушения, достигающие 8-20 % от общего числа. К ним относят сахарный диабет, дефект лютеиновой фазы, дисфункцию щитовидной железы, гиперандрогению.

Гиперандрогения порождается избыточной продукцией андрогенов, вырабатываемых яичниками и надпочечниками, и является патологией, приводящей к адреногенитальному синдрому, гиперандрогении смешанного генеза, поликистозу яичников. Менее выраженной причиной прерывания беременности признаны стертые неклассические формы гиперандрогении, которые

выявляются нагрузочными пробами, а также могут проявиться во время беременности [168, 165, 163].

Аномалии со стороны матки (седловидная, двойная, двурогая, однорогая матка, внутриматочная перегородка (полная или частичная), а также приобретённые патологии: внутриматочные синехии (синдром Ашермана), субмукозная миома матки – признаны анатомическими причинами привычного выкидыша. Исследования показывают, что число пациенток с привычным выкидышем по анатомическим причинам составляют 3-16 %. Такой разброс обусловлен, скорее всего, разноуровневой диагностической оснащённостью научно-исследовательских центров [165, 153, 155].

Аномальная имплантация плодного яйца (вблизи субмукозного узла миомы; на внутренней перегородке), плохо развитая васкуляризация и рецепция эндометрия, гормональные нарушения (гипоэстрогения, дефект лютеиновой фазы), чрезвычайно насыщенные пространственные связи, сопровождающиеся истмиоцервикальной недостаточностью (ИЦН) также могут спровоцировать прерывание беременности при наличии анатомических патологий матки [165, 166, 155, 83, 304].

Таким образом, невынашивание беременности является полиэтиологическим акушерским осложнением, к числу наиболее распространенных из которых относятся гормональная дисфункция вследствие патологии плаценты и инфекционный фактор.

1.2 Роль маточной активности в формировании родовой деятельности

В настоящее время главными признаками начала родовой деятельности считаются значительный рост уровня контрактильной активности, сопровождающийся созреванием шейки матки [285]. Впрочем, данное

утверждение относится к прогнозированию с определённой степенью вероятности, а не к диагностике [26].

Однако, N.H. Daikoku, M. Burnhill (1980) [227], утверждают, что превышение порога частоты маточных сокращений (свыше 11 в час), наряду с ростом (до 24 мм.рт.ст.) уровня интраамниального давления, приводит к укорочению и сглаживанию шейки матки, дилатации цервикального канала и, следующей за этими процессами, трансформации родовых путей. N.H. Daikoku, M. Burnhill (1980) [227] приходят к выводу, что диагностическая эффективность шкалы Bishop не достаточна.

Другие специалисты, в частности J.A. Creighton (1988) [225], рекомендуют для беременных с проблемой невынашивания снижать риск угрозы преждевременных родов назначением лёгких седативных препаратов (типа, тербуталайн), чтобы избежать многочасовой мониторинговой нагрузки контроля маточной активности. Таким образом, в основе выбора тех или иных профилактических приёмов, по-прежнему, остаётся акушерский анамнез, а также интуиция и опыт наблюдающего врача.

Подобная практика оправдывается результатами исследований S. Yamaoka (1982) [309], который показывает, что при наличии в анамнезе трёх преждевременных родов, даже при отсутствии какого-либо лечения, последующая беременность в 70 % случаев благополучно родоразрешается в положенный срок.

До настоящего времени, отсутствие чёткого представления о патогенезе преждевременных родов, а также процессах инициирующих спонтанную родовую деятельность снижает эффективность большей части лечебных мероприятий, предназначенных тормозить начавшуюся незапланированную родовую деятельность.

Впрочем, даже при положительных результатах посиндромного «пожарного» терапевтического вмешательства (например: устранение внезапно возникшей высокоамплитудной сократительной активности), специалисты продолжают оставаться с грузом сомнений, так как и в настоящее время

отсутствуют чёткие параметры, позволяющие отличить «ложную» родовую деятельность от «истинной».

Высказывание Ch. Hendrix (в работе «Аргументы в пользу невмешательства при преждевременных родах» «... применение бета-миметиков прекратится прежде, чем будут полностью изучены их действие, степень безопасности для плода, влияние на перинатальный исход» (цит. по: В.И. Орлов, 1988) [121], которое опирается на анализ четвертьвековых терапевтических воздействий до сих пор актуально.

Мы также согласны с мнением клиницистов утверждающих, что в группу риска по угрожающим преждевременным родам должны входить все беременные с выявленной спонтанной сократительной активностью матки. Подтверждением этому является тот факт, что без контрактильной активности родовой акт не мыслим [167, 105, 119, 41, 227, 269, 304, 262].

Таким образом, на сегодняшний день можно признать окончательно не решенным вопрос о патогенезе преждевременной родовой деятельности. Остается дискуссионным также вопрос о роли маточной активности в разворачивании механизмов невынашивания.

1.3 Стереофункциональные механизмы функциональных процессов в матке в структуре системы «мать-плацента-плод»

На основании последних исследований принято считать, что изучая особенности контрактильной активности миометрия необходимо принимать во внимание отдельный органогенез в норме однополостного плодовместилища человека, как один из эволюционных результатов филогенеза.

Уже вначале внутриутробного развития из пары парамезонефротических (мюллеровых) протоков начинается формирование матки и придатков у плодов женского пола. После семи недель эмбрионального онтогенеза практически

завершается образование шейки и перешейка матки, на 26-28 неделе окончательно формируется дно и тело фетальной матки, а симметричные края миометрия взаимно прорастают.

Мышечный слой матки – миометрий, анатомически состоит из гладкомышечных клеток веретенообразной формы с размерами от 5 до 20 мкм. в диаметре и длиной от 20 до 50 мкм., которые при наступлении беременности в диаметре увеличиваются втрое, а в длину в десять раз, оставляя постоянным абсолютное количество гладкомышечных клеток [310]. Однако, чаще встречается мнение, что в начале беременности запускается процесс обратимой метаплазии мышечных клеток из гистиоцитов и макрофагов [303]. Исследованиями Н.С. Бакшеева и Р.С. Орлова (1976) [39] показано, что уже в I триместре объём мышечной ткани истмического отдела матки увеличивается до 42 % по сравнению с небеременной женщиной (28 %). Посредством ультразвукового сканирования было выявлено, что процесс утолщения стенки матки (как правило, в 2 раза) отчетливо наблюдается, всегда асимметричен и поглощает зону миометрия в направлении плаценты [136]. Таким образом, исследования показывают, что структурная асимметрия матки формируется уже в самом начале беременности.

В течение длительного периода считали, что тонус миометрия, его сокращение и расслабление возможны тогда, когда все слои гладких миоцитов действуют согласовано. Основной анатомической единицей матки считается группа гладкомышечных клеток, передача возбуждения в которых осуществляется через нексусы [122].

Мышечные слои миометрия формируются различными группами гладкомышечных клеток. Л.С. Персианинов (1975) [135] описывает три слоя: подслизистый, сосудистый и субсерозный. Направление хода мышечных пучков наружного и сосудистого слоёв отличаются: наружный слой имеет продольный ход, а сосудистый – поперечный [158]. Впрочем, результаты исследований показывают, что по мере развития беременности и роста размеров матки эти направления меняются. Так, в зависимости от приближения срока родов и увеличения размеров матки, косопоперечный ход мышечных пучков преобразуется

в косопродолный. Поскольку пучки волокон сзади соединены более плотно, формирование плодместилища на передней стенке более вероятно [135].

Сократительная активность беременной матки до настоящего времени является предметом дискуссий. В литературе чаще описаны особенности маточной активности накануне родов и вовремя их. Прогрессирующая дилатация шейки матки в родах, по общему мнению клиницистов, вызывается «тройным нисходящим градиентом», возникшим в результате преобладающей активности (изометрические сокращения матки) верхних отделов матки над нижними [135]. Вопрос о том, что является «водителем ритма» маточных сокращений применительно к родам до сих пор дискутируется. Концепция о существовании «водителя ритма» настаивает на возникновении возбуждения в группе клеток, которое затем передаётся на остальные мышечные группы и синхронизирует их. На сегодняшний день существует два мнения о локализации «водителя ритма» при физиологически неосложненных родах: первая – правый трубный угол, вторая – отсутствие центра с определенной локализацией [122, 250].

Также отсутствует единая точка зрения на особенности маточной активности на различных фазах беременности. Невозможность прямого доступа к объекту исследования и нетождественность величины маточных сокращений и параметров внутриамниального давления не позволяют сделать однозначное заключение [202, 197, 277, 262].

Два источника кровоснабжения матки (маточная и яичниковая артерии) сопровождаются одноимёнными венами. Между сосудистыми подсистемами справа и слева имеются множественные анастомозы. I. Itskovitz в 1980 г. [246] в процессе контрастирования правой и левой маточных артерий наблюдал окрашивание правой и левой половин матки в разные цвета. В свою очередь, граница между правыми и левыми отделами матки находилась посередине (по средней линии). Этим же автором была высказана версия о том, что питание плаценты осуществляется из системы одной маточной артерии.

Свободный отток из плацентарного и миометриального контуров кровотока осуществляется венозной системой, которая, по сути, является пассивной

гидродинамической системой, поскольку вены матки (и это их особенность) не имеют клапанов, отсекающих обратный ток крови. Сокращение стенок артериальных сосудов происходит аналогично сокращениям мышц матки. Сосуды субплацентарной зоны проявляют это наиболее ярко [84].

Между глубоким и средним слоями миометрия в большом числе образуются венозные полости – коллекторы, где накапливается венозная кровь, и стенки которых взаимосвязаны с мышечными пучками. Сосудистая сеть образуется спиральными артериями. За счет специфических сокращений, которые направлены к центру межворсинчатого пространства, осуществляется вытеснение крови, находящейся в них в III триместре беременности, формируя маточно-плацентарную «помпу», как механизм компенсации маточно-плацентарного кровотока [84].

Наряду с этим фактом, данные литературы свидетельствуют об усилении сократительной активности матки в III триместре беременности, как контрактильной составляющей компенсации [135, 158, 72, 70, 121, 110, 52, 44, 53]. Это способствует движению крови по гиперемированным сосудам матки и межворсинчатому пространству, поддерживая, таким образом, газообмен в плаценте на достаточном уровне в качестве «периферического сердца» [189].

Миометральный и маточно-плацентарный контуры формируют сосудистую сеть беременной матки. Объёмы крови, протекающей через эти контуры перед родами различны: 15-25 % через миометральный и 75-85 % через плацентарный контуры. 100 спиральных артерий плацентарного контура общей емкостью до 200 мм³ впадают в интервиллезное пространство, которое через короткие венозные стволы, впадающие в венозное депо матки, дренируются. Система дренажа миометрального и плацентарного контуров (миометральные синусы) формирует единую гидродинамическую систему [84]. При приближении срока родоразрешения функциональная нагрузка на сосудистую систему матки возрастает, используя имеющиеся и сформировавшиеся резервные возможности.

Наступившая беременность и её развитие приводят к основательной морфо-функциональной реконструкции микроваскулярного русла [121]: включаются в

работу резервные и образуются свежие капилляры. Если в самые ранние сроки беременности для сосудов МППК наиболее характерна стратегия спазмирования, то ближе к родам преобладает дилатация. Примечательно, что с приближением срока родов происходит быстрое уменьшение количества резервных капилляров.

В.И. Орлов также приводит данные о том, что улучшения капиллярного кровотока можно достичь посредством стимуляции биологически активной точки ВМ-147, снижая тем самым контрактильную активность матки. Таким образом, согласно мнению автора, срочные и преждевременные роды однозначно провоцируются растущей гипоксией миометрия при органном перераспределении кровотока с его направленным движением к участку плацентации. Объяснением такому выбору является латеральное расположение и работа (относительно сагиттальной оси) фето-плацентарного комплекса [138, 121].

Чтобы поддерживать кровоснабжение фето-плацентарного комплекса на должном уровне необходима редукция кровотока в миометрии (наиболее проявляющаяся на субплацентарном участке миометрия), при которой растут возбудимость миометрия и сократительная активность [189, 121]. Насыщенность контактильной составляющей компенсации гемодинамических процессов в МППК определяется, во-первых, интенсивностью гемодинамических процессов у плода, во-вторых, растяжением миометрия, наличием в миометрии гормонов и медиаторов, степенью выраженности эфферентной импульсации из МППК [122].

В качестве примера, рассмотрим повышение мембранного потенциала миоцитов интактного миометрия с помощью эстрогенов и прогестерона, что увеличивает концентрацию ионов кальция в мембране и премембранных клеточных депо посредством расширения сорбционной ёмкости мембраны. Оба этих компонента (высокий мембранный потенциал и абсорбция ионов кальция) действуют на неспецифическую и специфическую (по отношению к окситоцину) возбудимость мембраны, возбуждая её. В ходе развития беременности такие изменения, как растяжение растущим плодом миометрия, гуморальные влияния, накопления серотонина, ацетилхолина и некоторые другие, воздействуют на сорбционную способность клеточных мембран соединять ионы кальция, уменьшая

её. Также эти изменения могут влиять на связи ионов кальция с хеморецепторами мембраны гладкомышечных клеток матки, делая их более подвижными [122]. Окончание беременности характеризуется понижением мембранного потенциала из-за растяжения клеток матки и ростом числа простагландинов [249].

Простагландины были открыты в 30-х годах прошлого века Курцроком и Либом, которые получили их из семенной жидкости человека; в дальнейшем Бергстром и Эйлер в 1947 году выделили их из предстательной железы барана, что предвосхитило большой спектр работ по исследованию эндоперекисей. В настоящий момент, в связи с тем, что именно простагландинами определяется «созревание» шейки матки, эндоперекисные процессы вызывают огромный научный интерес и тщательно исследуются [26].

Простагландины групп E и F₂-альфа воздействуют на гладкомышечные клетки миометрия и, обладая утеротонической активностью, влияют на синтез актина, усиливая его, и повышают проницаемость клеточных мембран к ионам кальция. Также простагландины улучшают интеграцию рецепторов с гормонами (например, окситоцином), усиливают их действие и имеют возможность самостоятельно усиливать маточную активность [186].

Частота сокращений очень высока в I триместре беременности, так как имеется влияние жёлтого тела. Между тем, способность реагировать на воздействия окситоцина минимальна. В эти же сроки на фоне активного образования прогестерона плацентой через неё же начинает осуществляться регуляция давления в полости матки. По мере снижения гормонального влияния жёлтого тела постепенно усиливается гормональное влияние плаценты.

Миоциты матки способны к самостоятельному возбуждению и местной его регуляции, независимо от наличия нервных импульсов. Стимулом может явиться растяжение миоцитов, шунтирование кровотока в участке миометрия и гипоксия в нём. Нервный контроль матки происходит при помощи нервов тазового сплетения. Тело органа иннервируется симпатическими нервами, а перешеек и шейка — парасимпатическими. Далее сенсорные маточные пути вливаются в спинной мозг на уровне крестцового, поясничного и нижнегрудного отделов. Некоторые нервные

стволы от матки проходят по брюшно-аортальному и солнечному сплетениям. Большинство афферентных нервов от матки заканчивают свой путь в дорсальной части продолговатого мозга, порциально в коре мозжечка.

Нервное влияние на матку и яичники, в том числе, регуляцию синтеза периферических гормонов, осуществляется из лимбико-диэнцефальной системы и ретикуляционной формации головного мозга. Таким образом, в матке имеется адренэргическая, холинэргическая, пуринаэргическая и автономная регуляции возбуждения.

Согласно данным литературы по физиологии мышечного сокращения различают два типа контракций: изометрические и изотонические. Изометрические сокращения приводят к повышению внутриамниального давления и являются одной из ведущих плодоизгоняющих сил. В начале процесса изометрических сокращений не происходит изменение длины мышцы. Затем на фоне уменьшения длины мышечных волокон начинается изотоническая фаза [206, 202, 198].

Весь детородный возраст сопровождается сократительной активностью миометрия, как беременной матки, так и не беременной. Изменения сократительной активности зависят от этапа беременности или фазы менструального цикла. Так, 1-й фазе соответствует 3 контракции за 1 минуту, 2-й фазе присуща большая амплитуда при меньшей частоте и перед менструацией около 5 сокращений за 10 минут [158, 157, 156, 288, 308].

На протяжении всей беременности сократительная активность матки меняется очень существенно. Если для I триместра характерны сокращения с высокой частотой и низкой амплитудой (по типу фибриляций), то II триместру присущи маточные контракции средней амплитуды с частотой 1 контракция в минуту и длительностью до 40 секунд. В III триместре формируются низкочастотные сокращения высокой амплитуды и их частота колеблется от 2-5 за 10 минут до 1 контракции за несколько часов. Рост амплитуды и понижение частоты маточных контракций происходит постепенно, как и вне беременности [40, 156, 105].

Аналогичным образом меняется в ходе беременности внутриамниальное давление от низкого (2-3 мм.рт.ст.) в I триместре до максимума в 34 недели беременности способного спровоцировать угрозу преждевременных родов [41].

Основной зоной функциональной активности миометрия в I триместре чаще является перешеек матки, с большим количеством сосудов и нервов, регулирующий приток крови к миометрию (3-5 сокращений в 1 минуту). Маточные сокращения в дистальной части матки не наблюдаются.

Для II триместра беременности, при значительном увеличении размеров матки и росте плода и плаценты, характерны локальные несвязанные между собой сокращения в миометрии, каждому из которых присущ собственный ритм. Г.А. Савицкий, М.Г. Моряк (1983) [158] утверждают, что данные локальные сокращения способствуют функциональной подвижности перфузионного давления в миометрии.

Примерно в 37-38 недель (в подготовительном периоде родов) отмечается синхронизация маточных сокращений, которые начинают носить изометрический характер. Такой механизм обуславливает подготовку шейки матки к родам. Маточная активность инициируется рядом маркёров: нервно-проводниковые влияния на всех уровнях (центральном и периферическом); гуморальные изменения, ярко проявляющиеся на субплацентарном участке миометрия; рост гипоксии миометрия по причине эффекта «обкрадывания», как результата редукции кровотока в маточно-плацентарном бассейне, увеличивающиеся растяжения миометрия.

Рассмотрев маточную активность, как один из признаков родовой деятельности, следует вернуться к описанию основных теоретических моделей инициации родовой деятельности.

Отечественная физиология, традиционно опирающаяся на системный подход, более всего склоняется к модели, которую предложил И.А. Аршавский: для запуска родовой деятельности необходимо совместное участие, как центра, так и периферии. Согласно его учению о гестационной доминанте, сохранение беременности, есть гестационное поведение продолжается до сохранения

активности гестационной доминанты [34, 33]. Однако, кортизоловая модель Лиггинса [257], а также паракринная активация не принимают во внимание участие гемодинамической дисфункции. Впрочем, рост выброса плодового кортизола можно объяснить проявлением нарушений маточно-плацентарной гемодинамики, которое возникло в результате эффекта «обкрадывания», а также старения плаценты.

Необходимо признать тот факт, что латеральная стимуляция, воздействующая на маточно-плацентарную гемодинамику, весьма эффективно пролонгирует беременность в группе пациенток с привычным невынашиванием беременности.

Анализ выше представленных моделей позволяет выявить их общую тенденцию: парная анатомическая организация внутренних половых органов женщины и их морфо-функциональные асимметрии: преимущественное кровоснабжение и иннервация правых отделов матки и правого яичника; наличие водителя ритма маточных сокращений в области правого трубного угла; преобладание правосторонней латерализации фето-плацентарного комплекса, и наряду с этим, формирование однополушарной гестационной доминанты.

Именно поэтому необходимо отметить, что немаловажное значение придаётся проблеме парности, находящей подтверждение в общей теории функциональных систем [23]. Такое свойство взаимодействия, частей целого, как полярность не учитывалось при анализе спонтанной сократительной активности матки, хотя данное свойство подразумевает наличие реципрокности.

Системой принято считать центрально-периферическое объединение элементов, которое предусматривает наличие внешних контролеров, занимающихся обеспечением и поддержкой полярности [23]. Таким образом, сдерживание гестационной доминанты является основным процессом, который на всех уровнях (и центра, и периферии) становится спусковым крючком инициации родовой деятельности, формирующей новую доминанту – родовую [34, 33].

Идея гестационной доминанты И.А. Аршавского получила свое продолжение последующих в работах по изучению значения морфо-

функциональных асимметрий аппарата репродукции в процессах межсистемного взаимодействия в ФСМПП. Результаты этих исследований подтвердили, что формирование однополушарной гестационной доминанты определяется латеральным расположением и функционированием плаценты.

Согласно данным А.Б. Порошенко (1985-1992 гг.) [138, 136, 137], активация гестационной доминанты сопряжена с активацией функциональных процессов в плацентарной половине матки. Базируясь на этой модели, можно предполагать, что афферентные механизмы, которые проецируются на противоположную половину матки, будут иметь тормозное воздействие. При этом, очевидна реализация доминантного принципа в функциональной системе «мать-плацента-плод».

Поскольку системной целью ФСМПП является развитие плода, обеспечение которой осуществляется гемодинамическими подсистемами маточно-плацентарного плодового комплекса, эта система в полной мере может считаться гемодинамической ФСМПП [68]. Исходя из вышеприведенной модели, в МППК будет реализовываться перераспределение гемодинамических процессов в пользу плацентарной (доминантной) половины матки.

Правомерность подобного рассуждения впервые была подтверждена в 1980 году: доказано, что маточно-плацентарный комплекс находит свое гемодинамическое «подкрепление» из бассейна лишь одной (правой или левой) маточной артерий [246].

В связи с вышесказанным, становится очевидным то, что в матке предусмотрено не только асимметрия гемодинамических морфофункциональных процессов, но и, соответствующая ей, асимметрия сократительных процессов. Об этом свидетельствуют результаты целого ряда работ Ростовского НИИАП [138, 137, 121, 200, 47, 46, 48, 49, 44, 53].

1.4 Основные положения теории о функциональной системе «мать-плацента-плод». Стереофункциональные аспекты

В 1978 году на пике расцвета общей теории систем Н.Л. Гармашевой и Н.Н. Константиновой была создана теория о ФСМПП. Основные её постулаты гласят,

что при наступлении беременности в условиях взаимодействия двух самостоятельных организмов – матери и плода, происходит формирование новой функциональной системы «мать-плацента-плод», в которой имеется три самостоятельных подсистемы: «мать», «плод» и «канал связи – маточно-плацентарный комплекс». Окончательное формирование ФСМПП возможно только лишь при наличии плаценты. К основным информационным каналам между подсистемами ФСМПП относят:

гуморальный (экстраплацентарный) канал, для диффузии веществ через амниотическую жидкость и плодные оболочки;

собственноплацентарный канал (нервный) функционирующий за счёт нервных импульсов, идущих от хемо- и барорецепторов, находящихся в сосудах плаценты;

экстраплацентарный (нервный) канал, осуществляющий передачу сигналов от рецепторов матки о параметрах внутриамниального давления и движениях плода, а также от рецепторов брюшной полости и мышц материнского организма.

Работами Н.А. Агаджаняна, В.И. Орлова, Т.Л. Боташевой (1999-2007) данная концепция была дополнена сведениями о том, что функциональные процессы в ФСМПП имеют пространственно-временной характер, в результате чего родилась концепция о трёх пространственно-временных типах ФСМПП (право-, лево- и комбинированном вариантах системы) с присущими каждой из форм ФСМПП морфофункциональными особенностями.

И.А. Аршавским (1957, 1967) [34, 33] впервые было высказано предположение о том, что механизм гестационной устойчивости связан с гестационной доминантой, асимметричное положение которой в полушариях головного мозга было доказано А.Б. Порошенко в 1985 году [138], сообщившим, что сохранность гестационных процессов определяется совпадением исходной и формирующейся гестационной центр-периферической оси. Их разнонаправленность формирует конкуренцию по центру и знаменует развитие акушерских осложнений.

1.5 Освещённость и мелатониновый обмен в регуляции репродуктивной системы

Современной науке известно о биологических ритмах различной периодичности, причем, в последнее время наиболее значимыми становятся суточные ритмы или суточный цикл «сон-бодрствование» [27, 91, 92, 193, 223, 286, 238, 291, 251]. Результаты исследований определяют расположение осцилляторов, которые отвечают за циркадные колебания в человеческом организме в ЦНС [7, 4-6]. В настоящий момент принято считать, что основные местоположения ритмозадатчиков — это эпифиз и супрахиазматическое ядро (СХЯ) вентрального гипоталамуса [28-31, 213, 263].

К особым свойствам эпифиза относят его влияние на эндокринную систему человека, а именно, функцию, подавляющую активность гонад [252]. Доказательством этой роли эпифиза были, описанные в 1898 году германским врачом М. Ашкинази, случаи преждевременного полового созревания двух мальчиков с опухолью эпифиза. В дальнейшем, функция эпифиза, контролирующая уровень полового развития, получила подтверждение в экспериментах на животных [244]. Высокую активность эпифиза, подавляющую функцию гонад, наблюдали и у людей, и у животных в детском возрасте [186, 255]. При переходе к пубертатному периоду ослабевает вышеописанный контроль и в случае с животными он становится периодическим, сезонозависимым [252, 278].

Инициация и контроль латерализации функции гонад возникают в пубертатный период. В тоже время на уровне центра возникает её представительство [138, 159].

Внешним задавателем биоритма является солнечный свет. Механизмы эндогенного суточного ритма управляются светочувствительными пигментами, которые обуславливают чувствительность человека к свету [229, 228, 279, 280]. Информация от светопринимающего аппарата сетчатки глаз, через СХЯ гипоталамуса передаётся непосредственно в эпифиз, регулируя выработку

мелатонина. Примечательно, что исследования последних лет показали зависимость динамики мелатонина, у женщин при климактерии, от режима естественной освещённости места, где они проживают.

Многочисленными литературными данными доказано, что обменом мелатонина и серотонина регулируются не только биоритмы [186, 31, 32, 239, 305, 235, 236], но и репродуктивная функция [73, 100, 99, 77, 238, 272]. Ядра гипоталамуса имеют самую большую концентрацию мелатониновых рецепторов. Движение мелатонина до головного мозга отследили в опытах с мелатонином, меченным по углероду: было показано, что значительный объём мелатонина проходит через сосуды, а, затем, транспортируется в головной мозг, модулирует деятельность гипоталамуса и эндокринной системы, опосредуя формирование биологических ритмов [193, 207, 293, 238]. Часть авторов полагает, что эпифиз, используя синтез мелатонина, осуществляет корректировку околосуточных и сезонных ритмов напрямую через СХЯ [302]. Другие считают, что у эпифиза существуют собственные биологические часы, которые согласуются с внешними факторами и корректируются суточной фотодинамикой [79, 93, 149, 152, 281, 280, 236].

Большой набор жизненно важных качеств, которыми обладает мелатонин, отводит ему особое место среди гормонов, являющимися продукцией синтеза клеток диффузной эндокринной системы. Уникальные адаптационные способности мелатонина делают его стартапером сдвига биологических ритмов организма (десинхроноза) провоцирующим органическую патологию. Супрахиазмальные ядра гипоталамуса – основного генератора тактовых импульсов в организме млекопитающих полностью контролируют выработку эпифизарного мелатонина. Стимуляция нейронов СХЯ ярким светом замедляет выброс мелатонина непосредственно в эпифизе. Между тем, большое количество рецепторов в СХЯ и в прилежащих участках преоптической области дает возможность мелатонину оказывать нейтрализующее действие на СХЯ совместно с глутаматом, серотонином, нейропептидтирозином и веществом Р [192, 100, 93, 149, 258, 224, 299].

Воздействие мелатонина в мозге распространяется и на срединное возвышение гипоталамуса с накапливающимися либеридами и статинами, регулирующими деятельность передней доли гипофиза. Снижение влияния мелатонина на функциональную активность гипофиза приводит к увеличению уровня гормонов роста, половых гормонов и стресс-гормонов [192, 100, 93, 31, 149, 258, 224, 299, 236].

В отличие от детёнышей животных у человека во внутриутробном периоде развития отмечается синтез мелатонина самим плодом, плацентой и материнским организмом, тогда как у млекопитающих синтезируется только материнский мелатонин. Выработка мелатонина у человека начинается с третьего месяца внутриутробного развития и достигает верхнего порога в первые годы жизни. К периоду наступления половой зрелости человек подходит с постоянно высоким уровнем мелатонина. Затем синтез мелатонина снижается на протяжении 5 лет. Дальнейших изменений уровня образования мелатонина не возникает вплоть до 40-45 лет. Наступление менопаузы приводит к снижению его синтеза и до конца жизни человека.

Некоторые авторы отмечают совпадение изменений в уровне выработки мелатонина и этапов эволюции организма человека [102, 21, 22, 87, 149, 300, 314, 299, 248]. Сохранение секреции мелатонина в зрелом возрасте позволяет проявлять более высокие функциональные возможности организма и демонстрирует более низкие показатели биологического возраста [101, 18, 19].

Феномен широкого спектра действий мелатонина до конца не изучен и представляет огромный научный интерес. Существует версия, что его эффекты это результат изменений гормонального баланса, и в свою очередь являются отражением взаимодействия с группой важнейших пептидов (соматостатином, соматолиберином, кортикотропиноподобным и вазоинтестинальным пептидами, секретируемыми промежуточными отделами гипофиза), осуществляющих регуляцию [192, 196, 224].

Секреция мелатонина эпифизом имеет суточную цикличность с особенностью достигать максимума в ночное время суток [30, 18, 230, 299, 248].

Возрастные изменения организма приводят к снижению уровня выработки мелатонина, что способствует изменениям в нейроэндокринной системе. В результате начинается ослабление репродуктивной функции и иммунной системы, снижается онкоустойчивость, формируются нарушения в адаптивных процессах и регуляции циркадных ритмов [18, 19, 251]. В связи с тем, что пинеалоциты не накапливают мелатонин, его концентрация в моче и крови напрямую соотносится с уровнем его выработки эпифизом [117, 248].

В последние годы проведено большое количество исследований доказывающих участие мелатонина в регуляции репродуктивных процессов. Отмечено его влияние на половое созревание в пубертате и, как уже упоминалось выше, на гестационные процессы [98, 207, 272, 291].

Подтверждением этому являются данные о существовании специальных мелатониновых рецепторов в матке и яичниках. Очевидна важная роль мелатонина, однако, недостаточно научных данных о его непосредственной причастности к маточной активности, хотя имеются сведения о его роли в развёртывании родовой деятельности [98, 149].

В современной терапии невынашивания беременности принято использовать целый ряд препаратов к числу которых относят спазмолитики (дротаверин, но-шпа), гормональные препараты (дюфастон) и другие, в зависимости от этиологии угрожающего прерывания беременности, в связи с чем представляет особый интерес поиск и разработка немедикаментозных методик, поскольку многие препараты обладают побочными действиями. Особенно актуальным является усовершенствование методики срочного токолиза, вызывающего у значительной части беременных ухудшение состояния плода.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

2.1 Возрастные характеристики пациенток клинических групп

Пациентки исследуемых групп были сопоставимы по возрасту: в I группе - $30,6 \pm 2,2$ лет, во II.a группе - $29,5 \pm 3,7$ и во II.б - $31,7 \pm 3,1$ лет (Таблица 2).

Таблица 2 – Средний возраст у беременных сравниваемых групп

Группы	Средний возраст (годы), $m \pm M$	p
I	$30,6 \pm 2,2$	0,124
II.a	$29,5 \pm 3,7$	0,221
II.б	$31,7 \pm 3,1$	0,547

Преобладающим для пациенток всех исследуемых групп был возрастной диапазон 28-32 года (40% от всей генеральной выборки): в I группе у 39,9% беременных, во II.a группе – у 41,2% и в II.б группе – у 38,5% (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение по возрастам беременных сравниваемых групп

Группы		Возраст (годы)				
		18-22	23-27	28-32	33-37	38-42
I	абс., n	12	31	61	33	16
	%	7,8	20,3	39,9	21,6	10,4
II.a	абс., n	16	38	82	38	24
	%	8,1	19,0	41,2	19,3	12,4
II.б	абс., n	14	42	76	43	22
	%	7,3	21,1	38,5	22,1	11,0

Примечание - абс., n – абсолютное число обследованных.

2.2 Менструальная функция пациенток исследуемых групп

Преимущественный диапазон возраста менархе для всей когорты исследуемых пациенток приходится на 11-14 лет (51,5%) (Таблица 4). 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.

Таблица 4 – Менархе у беременных обследуемых групп

Группы		Возраст менархе (годы)		
		до 11	11-14	15 и старше
I (153)	абс., n	9*	106	38
	%	5,9	69,3	24,8
II.a (198)	абс., n	14★	130	54
	%	7,2	65,4	27,4
II.б (197)	абс., n	15●	136	46
	%	7,4	69,2	23,4

Примечания

1 *- статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в I группе между возрастом менархе до 11 и 15 и старше; ★ - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) во II.a группе между возрастом менархе до 11 и 15 и старше; ● - статистическая значимость различий ($p < 0,05$) во II.б группе между возрастом менархе до 11 и 15 и старше;

2 абс., n – абсолютное число обследованных

У пациенток исследуемых групп значимо чаще ($p < 0,05$) отмечали позднее менархе (15 лет и старше): I группа - в 4,3 раза; II.a группа - в 3,8 раза, II.б группа - в 3,2 раза.

Изучение интервала между менструальными кровотечениями у женщин клинических групп показало отсутствие значимых отличий. В общей выборке женщин таковой находился в диапазоне 24-38 дней: в I группе – $28,4 \pm 3,2$ дней; II.a – $29,7 \pm 3,4$ дней; II.б – $29,3 \pm 4,1$ дней (Таблица 5).

Частые менструальные кровотечения (интервал менее 24-х дней) отмечали 14,4% женщин. Принципиальных отличий между группами не выявлено (Таблица

5). Пролонгированный интервал между менструальными кровотечениями цикл (>38 дней) встречался в группе с УПР в 1,2 раза чаще относительно I группы.

Таблица 5 – Длительность менструального цикла у беременных обследуемых групп

Группы		Длительность менструального цикла (дни)			
		<24	24-38	38-42	> 42
I (153)	абс., n	24	89	31	9
	%	15,6	58,2	20,3	5,9
II.a (198)	абс., n	27	112	49	10
	%	13,4	56,7	24,9	5,0
II.б (197)	абс., n	28	113	46	10
	%	14,1	57,2	23,6	5,1

Примечание - абс., n – абсолютное число обследованных

В целом для всех групп меноррагия длилась 3-7 дней (74,8%): в I группе – $4,4 \pm 2,6$ дней; II.a – $5,0 \pm 1,9$ дней; II.б – $4,6 \pm 2,1$ дней (Таблица 6).

Таблица 6 – Продолжительность менструального кровотечения у беременных обследуемых групп

Группы		Продолжительность менструального кровотечения (дни)		
		менее 4,5	4,5-8	более 8
I (153)	абс., n	11	123	19
	%	7,2	80,4	12,4
II.a (198)	абс., n	21	145	32
	%	10,6	73,2	16,2
II.б (197)	абс., n	22	142	33
	%	11,2	72,1	16,7

Примечание - абс., n – абсолютное число обследованных

При этом, для группы женщин с УПР короткая продолжительность менструального кровотечения встречалась в 1,5 раза чаще во II.a подгруппе и в 1,6

раза во II.б - по сравнению с I группой. Длительную продолжительностью также чаще отмечали обследуемые с УПР (в 1,3 раза).

Таким образом, параметры менструальной функции беременных исследуемых групп были сопоставимы и статистически значимо не отличались ($p>0,05$). Анализ анамнестических данных свидетельствует, что во всех группах сравнения с одинаковой частотой встречались единичные эпизоды НМЦ, в основном цикл был стабильным.

2.4 Структура гинекологических заболеваний у пациенток исследуемых групп

В ходе оценки анамнестических данных о гинекологической заболеваемости обследуемых пациенток всех групп установлено, что наиболее частой нозологией были воспалительные заболевания органов малого таза и наружных половых органов (65,1%). Доброкачественные опухоли матки и придатков (кисты) составляли 13,1% и 15,1% соответственно. Наиболее редко встречаемой патологией был наружный и внутренний генитальный эндометриоз - 5,5% (Таблица 7).

Если в целом структура гинекологической заболеваемости в группах имеет сопоставимое распределение, то межгрупповое сравнение выявило значимо большую частоту заболеваний органов малого таза и наружных половых органов воспалительного генеза (в 1,5 раза) и доброкачественных опухолей яичников (в 2,5 раза) во «II.а» группе в сравнении с I группой. Статистическая значимость различий по наличию наружного и внутреннего генитального эндометриоза обнаружена между пациентками «II.б» группы и женщинами с физиологическим течением беременности (I группа). Данная нозология встречалась чаще во «II.б» группе в 3,1 раза.

Таблица 7 – Структура гинекологических заболеваний у пациенток обследуемых групп

Группы		Гинекологические заболевания			
		ВЗОМТ/НПО	КЯ/ДОЯ	ДОМ	НГЭ/АМ
I (153)	абс., n	76	12	23	4
	%	49,7	7,8	15,0	2,6
II.a (198)	абс., n	143	39	26	10
	%	72,2*	19,7*	13,1	5,1
II.б (197)	абс., n	138	32	23	16
	%	69,7	16,2	11,7	8,1★

Примечания

1 ВЗОМТ и НПО – воспалительные заболевания органов малого таза и наружных половых органов; КЯ - кисты яичников; ДОЯ - доброкачественные опухоли яичников; ДОМ - доброкачественные опухоли матки; НГЭ - наружный генитальный эндометриоз; АМ – аденомиоз;

2 абс., n – абсолютное число обследованных;

3 * - статистическая значимость ($p > 0,05$) отличий между I и II.a группами; ★ - статистическая значимость ($p > 0,05$) отличий между I и II.б группами.

Таким образом, структурированный анализ гинекологической патологии обнаружил значимое преобладание в анамнезе воспалительных состояний, различных форм генитального эндометриоза и доброкачественных опухолей яичников во II группе пациенток.

2.5 Структура экстрагенитальных заболеваний пациенток исследуемых групп

Инфекционные заболевания детского возраста (корь, ветряная оспа, коклюш, эпидемический паротит, краснуха и другие) встречались с сопоставимой частотой в сравниваемых группах (Таблица 8).

Таблица 8 – Экстрагенитальные заболевания у беременных обследованных групп

Группы		Экстрагенитальные заболевания				
		ССС	ЖКТ	Орган зрения	ДС	МВС
I (153)	абс., n	18	45	51	12	26
	%	11,8	29,4	33,3	7,8	17,0
II.a (198)	абс., n	24	62	59	16	30
	%	12,1	31,3	29,8	8,0	15,2
II.б (197)	абс., n	22	57	65	14	32
	%	11,2	28,9	32,9	7,1	16,2

Примечания

1 СССР - сердечно-сосудистая система; ЖКТ - желудочно-кишечный тракт; ДП – дыхательная система; МВП – мочевыделительная система;

2 абс., n – абсолютное число обследованных

Согласно данным анамнеза в общей выборке преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (гастриты, гастродуодениты, язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка) (29,9%) и органа зрения 32,0% (миопия, гиперметропия). Заболевания сердечно-сосудистой системы (венозная недостаточность, варикозная болезнь вен нижних конечностей, аритмии, пролапс митрального клапана) составляли 11,7%, болезни мочевой системы (цистит и пиелонефрит) - 16,1%, дыхательных путей (ларингиты, бронхиты, пневмония)-7,7%.

Таким образом, анализ возрастного состава пациенток исследуемых групп, особенностей менструальной функции, гинекологических и экстрагенитальных заболеваний не выявил принципиальных отличий, которые могли бы значимо влиять на результаты статистической репрезентативности групп.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТЕРЕОИЗОМЕРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В МАТКЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ УГРОЗОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

3.1 Морфофункциональные асимметрии в формировании сократительной активности матки при физиологической беременности и с угрозой преждевременных родов в условиях естественной освещённости

Формы МА, которые были выявлены в I группе, позволили составить представления о физиологии МА. Для неосложненной гестации было характерно неравенство правых и левых отделов матки по интенсивности маточных сокращений. Правые отделы матки оказались более функционально активными в условиях естественной освещённости у 86,4% женщин, что соответствует данным литературы о преобладании функциональной активности миометрия справа [45, 67, 124, 195].

Во II группе беременных (с УПР) доминировали процессы функциональной симметрии: МА регистрировалась как справа, так и слева (72,5% женщин), независимо от расположения плаценты.

Согласно данным литературы именно двусторонний паттерн МА является по своему механизму изометрическим и способствует динамике со стороны шейки матки. Другими словами, двусторонняя МА лежит в основе родовой деятельности во время срочных родов, а также способствует формированию УПР на более ранних этапах гестации. Динамика со стороны шейки матки обусловлена повышением интраамниального давления в условиях двусторонних контракций справа и слева.

В зависимости от градации «плацентарная латерализация» было выявлено, что правосторонняя МА преобладала при всех вариантах плацентарной латерализации, однако наибольшая их доля выявлена у женщин с Ппл (Рисунок 1).



Примечание – К0 – отсутствие контракций; КП – правосторонние контракции; КЛ – левосторонние контракции; К2 – двусторонние контракции.

Рисунок 1 Особенности различных форм маточной активности при правостороннем расположении плаценты у женщин I группы.

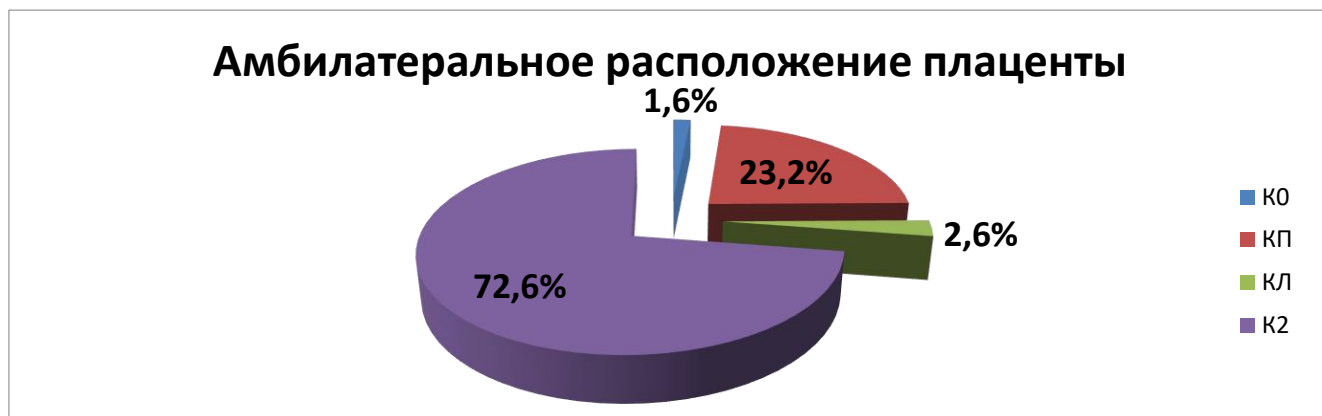
Левостороннее расположение плаценты увеличивало число случаев МА в 2,3 раза (Рисунок 2).



Примечание – К0 – отсутствие контракций; КП – правосторонние контракции; КЛ – левосторонние контракции; К2 – двусторонние контракции.

Рисунок 2 – Особенности различных форм маточной активности при левоориентированной плацентации у пациенток группы.

При Апл, по сравнению с другими вариантами плацентарной латерализации, также преобладала правосторонняя МА, однако доля односторонних маточных контракций при Апл была ниже (Рисунок 3).



Примечание – К0 – отсутствие контракций; КП – правосторонние контракции; КЛ – левосторонние контракции; К2 – двусторонние контракции.

Рисунок 3 – Особенности различных форм маточной активности при амбилатеральном расположении плаценты у пациенток группы.

Вероятно амбилатеральная плацентация опосредует процессы функциональной симметрии в матке за счёт анатомического «охвата» как правых, так и левых отделов матки, поэтому инициация симметричных сокращений в таких условиях максимально «облегчена».

3.2 Функциональные особенности кардиореспираторной системы плода в зависимости от асимметрии маточно-плацентарного комплекса и характера маточной активности в условиях естественной освещённости у женщин I группы

Проанализированные выше данные о наличии неоднородности миометрия правых и левых отделов матки по интенсивности МА позволяют предположить функциональную целесообразность данного феномена и требуют дальнейшей

расшифровки. Очевидно, что любая из форм МА как механизм МП помпы, является неотъемлемым элементом по поддержанию необходимого уровня кровотока в МППК.

Наиболее валидным в отношении диагностики дистресса плода признан метод кардиотокографии, включающий в себя два элемента: механогистерографию и кардиоинтервалографию в случае наружной модификации метода и сопоставлении параметров кардиотахограммы с параметрами внутриамниального давления при прямой регистрации. Согласно данным литературы, наибольшая прогностическая и диагностическая эффективность данного метода обнаруживается именно в третьем триместре беременности [63, 202, 277, 262].

Согласно результатам наших исследований только повышение внутриамниального давления, которая возникает в условиях двусторонней МА, способно радикально влиять на функциональное состояние плода и вызывать ответные изменения его кардиоритма.

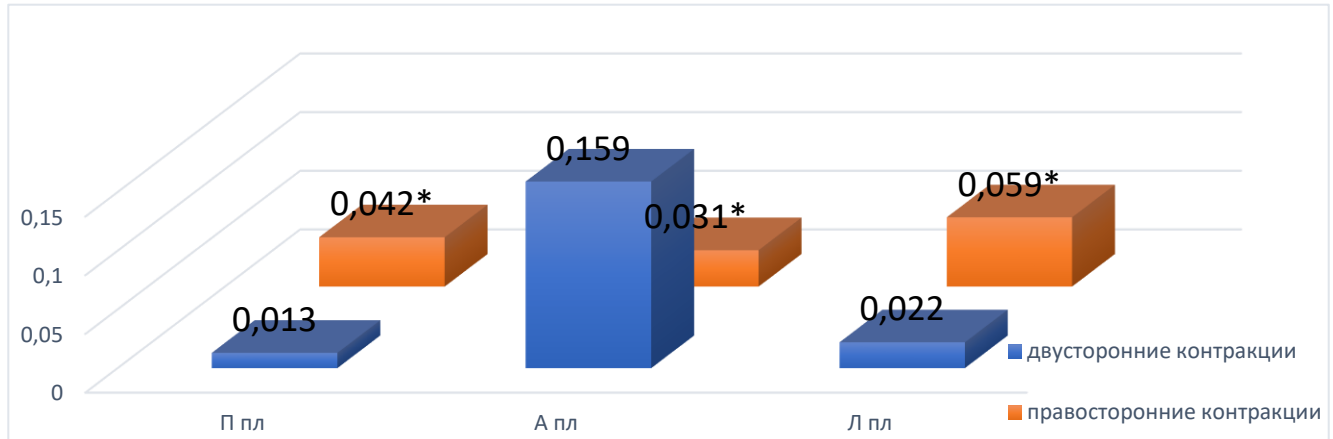
С целью изучения взаимосвязи изменений характера вариабельности кардиоритма плода, стереоизомерии МА и плацентарной латерализации проведен анализ КТГ - кривых, зарегистрированных у женщин I группы (с ФБ).

В зависимости от латерализации плаценты выявлены значимо более низкие показатели (на 18,3%) базального ритма в пределах нормокардий беременных с правосторонним расположением плаценты. К показателям благополучного состояния плода принято относить его шевеления [63]. Среднее число шевелений плода (ЧШ) у женщин I группы составило $31,4 \pm 1,3$ (за период 90 минут записи). При Ппл и Апл ЧШ статистически значимо не отличались от средних значений ($33,5 \pm 1,4$ и $32,8 \pm 1,6$ шевеления). При Лпл регистрировался наименьший показатель ЧШ – $23,7 \pm 1,2$ шевеления. Полученные данные свидетельствовали о нормальном состоянии плода и указывали на тенденцию к менее выраженной двигательной активности при левоориентированной плаценте.

При анализе показателей кратковременной вариабельности (акцелерации – правильные, неправильные, комбинированные; децелерации – ранние, поздние,

вариабельные, пикообразные; монотонность кривой) учитывали число эпизодов каждого признака за период 60 минут регистрации.

Обнаруживаемые паттерны сопоставляли с односторонней и двусторонней формами МА в I группе (Рисунок 4).



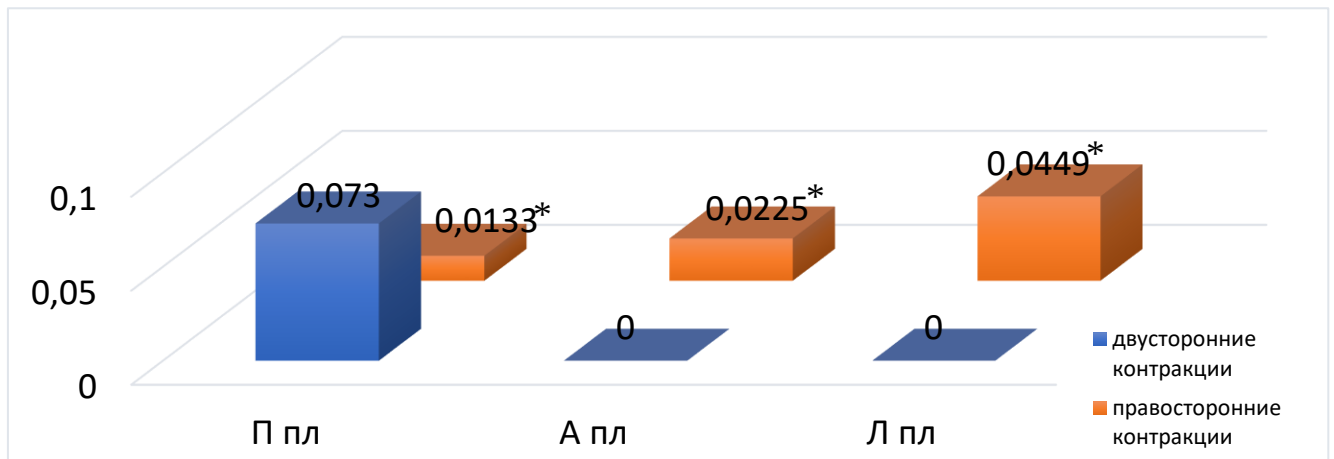
Примечание – П пл – правостороннее расположение плаценты; А пл. –амбилатеральное расположение плаценты; Л пл – левостороннее расположение плаценты; * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между двусторонними и правосторонними сокращениями при различной плацентарной латерализации

Рисунок 4 – Обнаружение комбинированных децелераций при различных формах контрактальной активности и плацентарной латерализации у пациенток I группы.

Согласно результатам многофакторного анализа установлено, что при ФБ комбинированные акцелерации чаще обнаруживались при правосторонней МА. Аналогичная закономерность касалась и поздних децелераций.

Таким образом, вероятность обнаружения признаков кратковременной вариабельности (комбинированных акцелераций и поздних децелераций) интегрировала с односторонней МА. При анализе вариабельных децелераций также отмечалась связь с односторонней МА, однако сила влияния факторов была наибольшей только для Лпл (Рисунок 5).

По-видимому, в случае Лпл на фоне увеличения параметров внутриамниального давления повышается порог, после которого у плода развивается кратковременная брадикардия. При Ппл частота появления патологических форм децелераций была наименьшей.



Примечание – П пл – правостороннее расположение плаценты; А пл. – амбилатеральное расположение плаценты; Л пл – левостороннее расположение плаценты; * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между двусторонними и правосторонними сокращениями при различной плацентарной латерализации

Рисунок 5 – Зависимость обнаружения поздних децелераций от формы сократительной активности и плацентарной латерализации .

Статистически значимых отличий во взаимосвязи паттернов кратковременной вариабельности с различными формами МА у пациенток II группы по сравнению с ФБ обнаружено не было ($p > 0,05$), что, по-видимому, связано с существованием единых закономерностей регуляции центральных и периферических асимметрий, не зависимо от характера течения беременности.

Таким образом, вариабельность сердечного ритма плода в процессе пребывания матери в условиях естественной освещённости, как при физиологической беременности, так и при угрозе её прерывания, в наибольшей степени, взаимодействует с сократительной активностью правых отделов матки. Именно правые отделы матки, на наш взгляд, играют роль обучающего фактора в выработке и закреплении кардиореспираторных рефлекторных реакций у плода. Обнаруженные в процессе исследования свойства правых отделов матки, позволяют предположить, что именно правоориентированным асимметриям функциональных процессов в матке принадлежит ведущая роль в поддержании оптимального уровня трансплацентарного обмена и состояния плода. Наибольшая степень проявления плодо-материнской интеграции предполагается в случае совпадения стороны наибольшей маточной активности и плацентарной латерализации (например: при правостороннем расположении плаценты и правосторонней МА).

ГЛАВА 4. СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАТОЧНЫХ КОНТРАКЦИЙ И БИОХИМИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ПРИ МЕДИКОМЕНТОЗНОЙ И СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ УПР

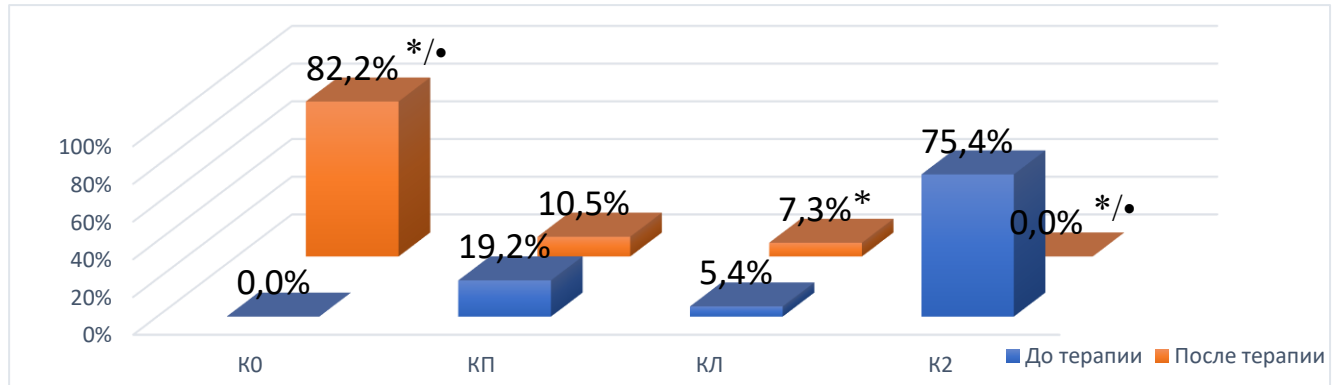
4.1 Особенности асимметрии маточной активности при медикаментозной и сочетанной терапии дисфункциональных нарушений в маточно- плацентарном комплексе при УПР

В современных условиях медикаментозная терапия (терапия) УПР в III триместре беременности базируется на использовании токолитических препаратов, направленных на купирование МА. К их числу относятся: селективные β_2 -адреномиметики (гексопрелина сульфат, инфузоматы), блокаторы рецепторов окситоцина (атосибан) и блокаторы кальциевых каналов (нифедипин). Данный вид воздействия принято называть острым токолизом, который заключается во внутривенном капельном введении указанных препаратов в течение 1-3 суток до полного купирования МА (Клинические рекомендации. Преждевременные роды, 2013) [139].

При данном виде лечения в процессе купирования МА в 32,4% случаев развивается постмедикаментозный дистресс плода [110, 202, 197]. В связи с этим, значительный интерес представляло изучение характера МА и функциональных процессов в организме матери и плода в зависимости от вида терапии.

Прежде чем приступить к рассмотрению реактивности миометрия на медикаментозное воздействие ещё раз необходимо подчеркнуть, что при ФБ (в I группе) выявлена неоднородность МА в правых и левых отделах матки. Для УПР характерны процессы функциональной симметрии в миометрии: регистрируется МА как в правых, так и левых отделах матки.

В зависимости от характера проводимой терапии (МТ и СТТ) были выявлены определенные отличия в реакциях миометрия на коррекцию МА. В случае использования МТ отмечалось подавление всех видов маточной активности у 82,2% женщин ($p=0,0224$) (Рисунок 6).



Примечания

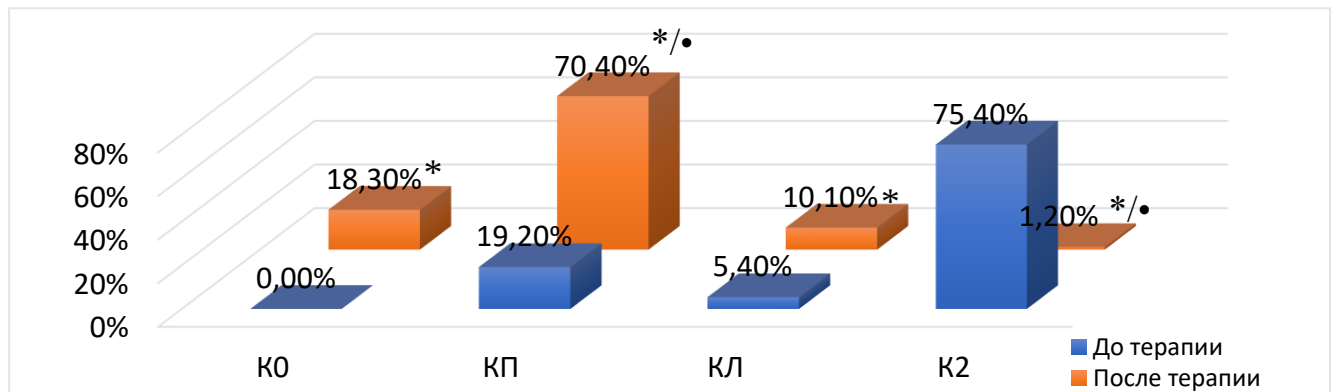
1 * – статистически значимые отличия ($p<0,05$) между различными формами маточной активности до или после терапии; • – статистически значимые отличия ($p<0,05$) между одноименными формами маточной активности до или после терапии;
 2 – K0 – отсутствие контракций; KП – правосторонние контракции; KL – левосторонние контракции; K2 – двусторонние контракции.

Рисунок 6 – Особенности различных форм маточной активности до и после медикаментозной терапии

Напротив, при СТ отмечался значимый прирост односторонней (правосторонней) МА у 70,4% женщин ($p=0,0114$) (Рисунок 7).

В зависимости от плацентарной латерализации данные распределились следующим образом: статистического влияния плацентарного фактора на распределение характера МА обнаружено не было: после проведения МТ у подавляющего числа женщин регистрировалось отсутствие МА.

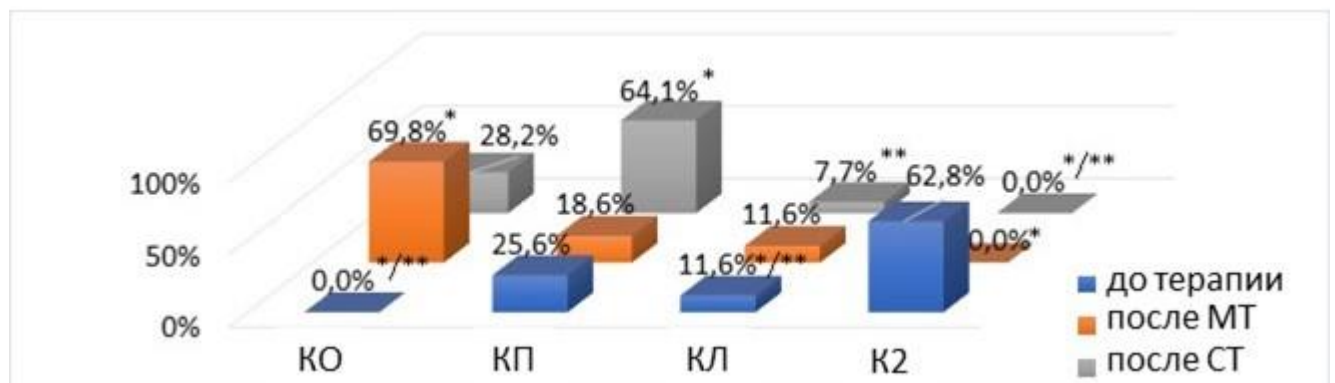
После СТ у пациенток с различной плацентарной латерализацией отмечалось увеличение числа женщин с активацией правосторонней МА (Рисунки 8-10).



Примечания

1 * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между различными формами маточной активности до или после терапии; • – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между одноименными формами маточной активности до или после терапии;
 2 – K0 – отсутствие контракций; КП – правосторонние контракции; КЛ – левосторонние контракции; К2 – двусторонние контракции.

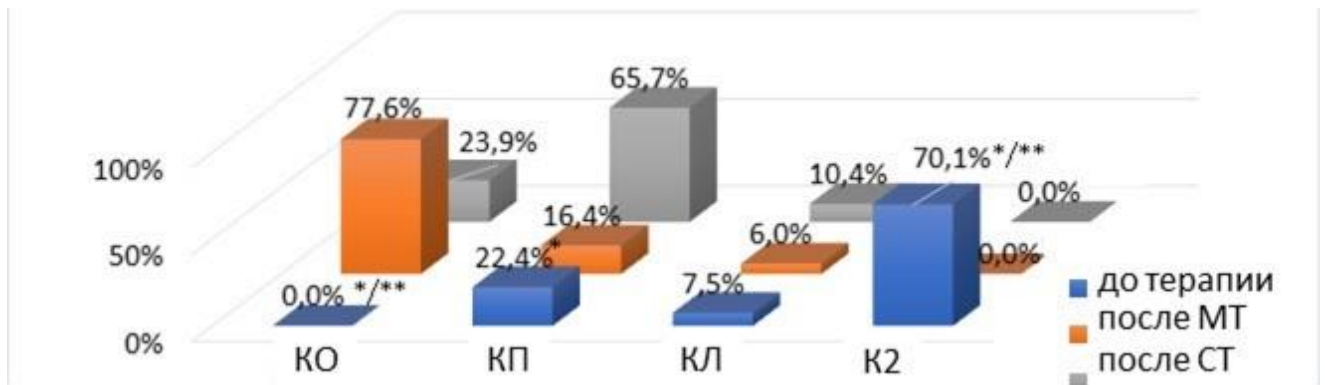
Рисунок 7 – Особенности различных форм маточной активности до и после сочетанной терапии



Примечания

1 * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между различными формами маточной активности до или после медикаментозной терапии; ** – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между различными формами маточной активности до или после сочетанной терапии;
 2 K0 – отсутствие контракций; КП – правосторонние контракции; КЛ – левосторонние контракции; К2 – двусторонние контракции.
 3 МТ – медикаментозная терапия, СТ – сочетанная терапия

Рисунок 8 – Особенности различных форм маточной активности до и после различных видов терапии при правостороннем расположении плаценты



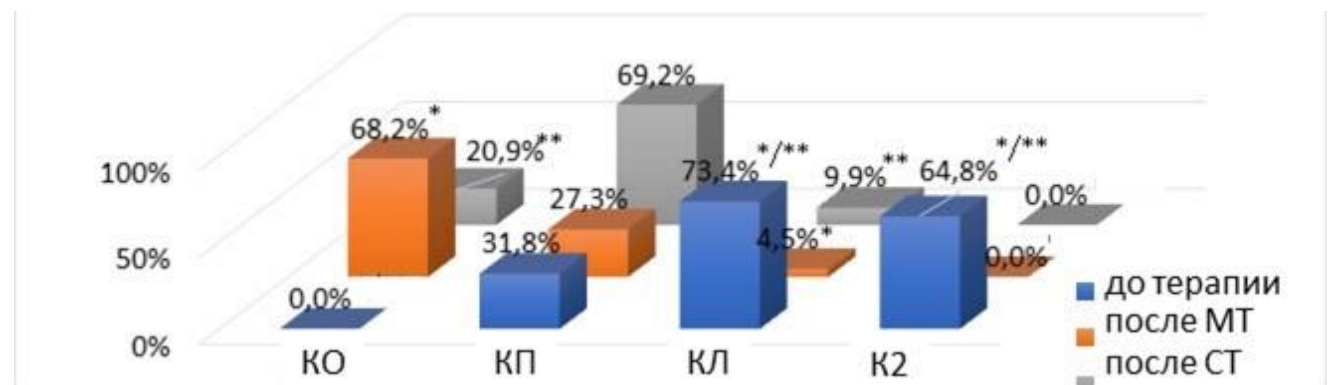
Примечания

1 * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между различными формами маточной активности до или после медикаментозной терапии; ** – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между различными формами маточной активности до или после сочетанной терапии;

2 К0 – отсутствие контракций; КП – правосторонние контракции; КЛ – левосторонние контракции; К2 – двусторонние контракции.

3 МТ – медикаментозная терапия, СТ – сочетанная терапия

Рисунок 9 – Особенности различных форм маточной активности до и после различных видов терапии при левостороннем расположении плаценты



Примечания

1 * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между различными формами маточной активности до или после медикаментозной терапии; ** – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между различными формами маточной активности до или после сочетанной терапии;

2 К0 – отсутствие контракций; КП – правосторонние контракции; КЛ – левосторонние контракции; К2 – двусторонние контракции.

3 МТ – медикаментозная терапия, СТ – сочетанная терапия

Рисунок 10 – Особенности различных форм маточной активности до и после различных видов терапии при амбилатеральном расположении плаценты

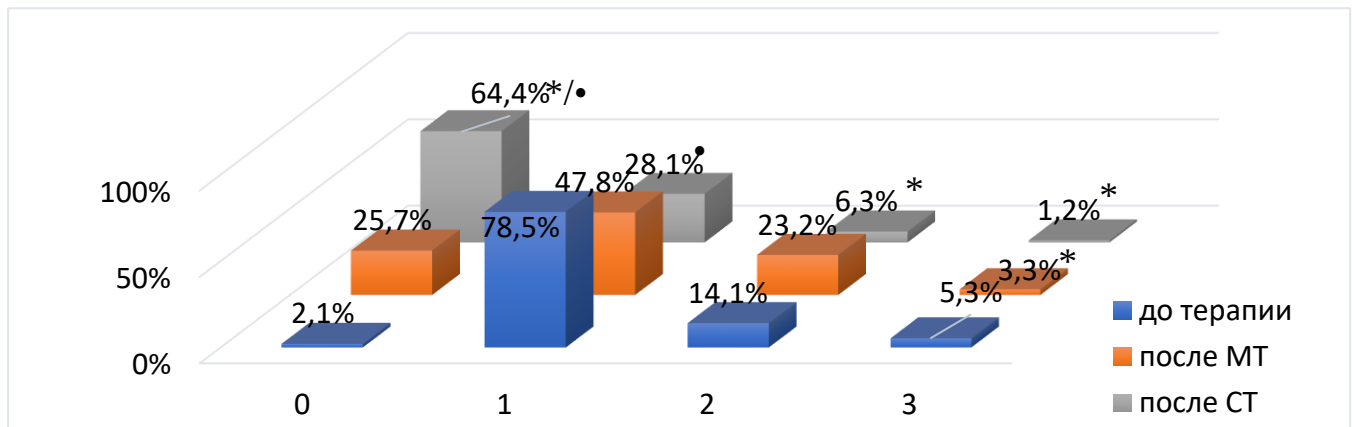
Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что сочетанное медикаментозное воздействие токолитиком на рецепторы гладкомышечных клеток

миометрия в условиях СД сопровождается сменой процессов функциональной симметрии в миометрии на функциональную правоориентированную асимметрию, тогда как в случае МТ отмечается подавление всех форм МА, приводящее к блокированию маточно-плацентарной помпы с последующими негативными последствиями для плода.

4.2 Особенности кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса в зависимости от вида используемой терапии

Гемодинамическим процессам в МППК принадлежит одна из ведущих ролей в поддержании оптимального уровня трансплацентарного обмена. На характер кровотока в правых и левых отделах матки влияет МА. Её асимметрия при ФБ обуславливает формирование функциональной асимметрии гемодинамических процессов в правых и левых отделах матки в норме. Значительное модулирующее влияние принадлежит латерализации плаценты: на стороне расположения плаценты показатели V_s/V_d , P_i , R_i были ниже, чем в контрлатеральной маточной артерии за счёт более высоких показателей диастолической скорости кровотока, обусловленной низким периферическим сопротивлением микроциркуляторного русла со стороны материнской части плаценты, что подтверждает данные литературы [44, 49, 53, 124, 195].

После проведения МТ у женщин с УПР (II.a группа), независимо от латерализации плаценты, отмечалось снижение показателей P_i в обеих маточных артериях (Рисунок 11, Таблица 9 и Таблица 10).



Примечания

1 0 – нет нарушений гемодинамики; 1 – нарушение маточно-плацентарной гемодинамики; 2 – нарушение фетоплацентарной гемодинамики; 3 – нарушение маточно- и фетоплацентарной гемодинамики;

2 МТ – медикаментозная терапия, СТ – сочетанная терапия;

3 * – статистически значимые отличия между степенью выраженности нарушений кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в пределах одной группы до или после терапии; • – статистически значимые отличия между одноименными нарушениями кровотока в различных группах.

Рисунок 11 – Характеристики нарушений кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в зависимости от вида проводимой терапии

Тогда как при СТ (во II.б группе) усиливалась асимметрия гемодинамических процессов в правых и левых отделах матки, проявляющаяся в более выраженном снижении показателей P_i на стороне расположения плаценты: при Ппл в 86,2% случаев показатель P_i был ниже в ПМА; при Лпл – в ЛИА (Рисунок 11, Таблица 9, 11). У 68,3% женщин с Апл регистрировались элементы правоориентированного и левоориентированного функционального «поведения»: у 52,4% женщин P_i было ниже в правой маточной артерии, у 43,7% данная особенность наблюдалась слева.

Показатели КСТ в пуповинной и средней мозговой артериях у женщин с УПР были выше, чем у женщин с ФБ, что свидетельствовало о вазоспазме сосудов плодовой части плаценты как в группе II.а, так и II.б.

При МТ (во II.а группе) отмечалось повышение показателей пульсационного индекса в пуповинной и средней мозговой артериях плода в 62,35% случаев. Напротив, во II.б группе у подавляющего большинства плодов (87,4%) регистрировалось снижение показателей P_i в плодовых сосудах, что свидетельствовало об улучшении фетальной гемодинамики. Наибольший

функциональный отклик при СТ отмечен при правоориентированной плаценте (Таблица 10-11).

Таблица 9 – Показатели кровотока в материнских и плодовых артериях при физиологической и осложнённой беременности до терапии.

Группы	Плацентация	Правая маточная артерия (Pi)	Левая маточная артерия (Pi)	Артерия пуповины (Pi)	Среднемозговая артерия (Pi)
I группа (n=153)	Ппл	0,52 [0,46-0,65]	0,74 [0,62-0,84]	1,06 [0,94-1,16]	1,66 [1,40-1,88]
	Лпл	0,95 [0,67-1,09]	0,65 [0,49-0,94]	1,00 [0,89-1,18]	1,74 [1,56-1,96]
	Апл	0,99 [0,85-1,17]	0,64 [0,54-0,83]	1,08 [0,93-1,22]	1,65 [1,41-1,88]
II группа (n=395)	Ппл	0,97 [0,61-1,10]	0,74 [0,62-0,84]	0,97 [0,89-1,10]	1,74 [1,49-1,97]
	Лпл	0,91 [0,62-1,00]	0,60 [0,47-0,96]	1,02 [0,89-1,18]	1,71 [1,54-1,96]
	Апл	0,96 [0,75-1,11]	0,67 [0,50-0,80]	1,01 [0,87-1,28]	1,78 [1,59-1,96]
Р знач.	Рп	0,001	0,877	0,525	0,116
	Рл	0,001	0,099	0,571	0,25
	Ра	0,001	0,017	0,99	0,016

Примечание – статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Таблица 10 – Показатели кровотока в материнских и плодовых артериях при медикаментозной терапии

Группы	Плацентация	Правая маточная артерия (Pi)	Левая маточная артерия (Pi)	Артерия пуповины (Pi)	Среднемозговая артерия (Pi)
До МТ (n=198)	Ппл	0,97 [0,61-1,10]	0,74 [0,62-0,84]	0,97 [0,89-1,10]	1,74 [1,49-1,97]
	Лпл	0,91 [0,62-1,00]	0,60 [0,47-0,96]	1,02 [0,89-1,18]	1,71 [1,54-1,96]
	Апл	0,96 [0,75-1,11]	0,67 [0,50-0,80]	1,01 [0,87-1,28]	1,78 [1,59-1,96]
После МТ (n=198)	Ппл	0,87 [0,54-1,00]	0,62 [0,52-0,87]	1,12 [0,98-1,24]	1,78 [1,58-2,01]
	Лпл	0,74 [0,52-0,98]	0,62 [0,53-0,84]	1,11 [0,98-1,20]	1,75 [1,48-2,00]
	Апл	0,90 [0,65-1,01]	0,58 [0,50-0,73]	1,12 [0,96-1,24]	1,72 [1,52-2,01]
Р знач.	Рп	0,001	0,099	0,001	0,522
	Рл	0,001	0,23	0,228	0,159
	Ра	0,001	0,033	0,055	0,001

Примечание – статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Таблица 11 – Показатели кровотока в материнских и плодовых артериях при сочетанной терапии

Группы	Плаци- тация	Правая маточная артерия (Pi)	Левая маточная артерия (Pi)	Артерия пуповины (Pi)	Среднемозговая артерия (Pi)
До СТ (n=197)	Ппл	0,97 [0,61-1,10]	0,74 [0,62-0,84]	0,97 [0,89-1,10]	1,74 [1,49-1,97]
	Лпл	0,91 [0,62-1,00]	0,60 [0,47-0,96]	1,02 [0,89-1,18]	1,71 [1,54-1,96]
	Апл	0,96 [0,75-1,11]	0,67 [0,50-0,80]	1,01 [0,87-1,28]	1,78 [1,59-1,96]
После СТ (n=197)	Ппл	0,83 [0,69-0,96]	0,54 [0,47-0,65]	1,03 [0,92-1,15]	1,65 [1,43-1,94]
	Лпл	0,82 [0,56-0,95]	0,54 [0,48-0,67]	1,04 [0,95-1,15]	1,62 [1,36-1,97]
	Апл	0,91 [0,66-0,99]	0,59 [0,53-0,75]	1,06 [0,95-1,14]	1,58 [1,37-1,94]
Р знач.	Рп	0,001	0,001	0,033	0,286
	Рл	0,001	0,001	0,006	0,24
	Ра	0,001	0,001	0,002	0,056

Примечание – статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

С целью выяснения характера межсистемной интеграции между контрактильными и гемодинамическими подсистемами матки был проведён корреляционный анализ между различными формами сократительной активности матки и ДПМ показателей кровотока в ПМА и ЛМА. После МТ выявлена сильная положительная корреляция ($r = -0,82$) между показателями P_i в правой и левой маточных артериях. После проведения СТ выявлена сильная отрицательная корреляция ($r = -0,87$) между правосторонней маточной активностью и показателями КСТ в ПМА.

Проведенный фрагмент исследования по изучению взаимосвязи МА и кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса свидетельствует о том, что у женщин с УПР в правой и левой маточных артериях до проведения коррекционных мероприятий преобладают процессы функциональной симметрии по сравнению с группой ФБ, для которой более характерна асимметрия кровотока в правой и левой маточных артериях. После МТ в маточных артериях сохраняется симметрия, выражающаяся в отсутствии статистически значимых отличий показателя P_i в правой и левой маточных артериях, с незначительным их снижением по сравнению с группой ФБ. При СТ функциональная симметрия

кровотока в правых и левых отделах матки сменялась на функциональную (преимущественно правостороннюю) асимметрию, проявляющуюся в снижении показателей КСТ в правой маточной артерии, что свидетельствовало об улучшении гемодинамических процессов у плода на фоне сочетанной коррекционной стратегии. Доминирование правосторонней асимметрии функциональных процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе подтверждается данными корреляционного анализа.

4.3 Оценка состояния кардиореспираторной системы плода при различных видах терапии угрожающих преждевременных родов

В процессе проведения данного фрагмента исследования осуществлялось сопоставление результатов кардиотокографии у плодов группы контроля и групп с осложнённой беременностью до и после МТ и СТ в зависимости от расположения плаценты.

Были обнаружены статистически значимые отличия ($p=0,0268$) показателей базального ритма у плодов II.а и II.б групп. В зависимости от плацентарной латерализации у женщин с левоориентированной плацентой показатели базального ритма плода были выше во всех клинических группах (Таблица 12-14) по сравнению с женщинами, имевшими правоориентированную плаценту ($p=0,0412$).

После проведения применяемой в ходе исследования показатели базального ритма снизились преимущественно у женщин с правоориентированным расположением плаценты в группе II.б по сравнению с ФБ (Таблицы 12-14).

В группе II.а на фоне проводимой МТ у 36,2% женщин отмечались проявления умеренной тахикардии (160-180 уд/мин) и брадикардии (120-100 уд/мин).

Таблица 12 – Основные кардиотокографические показатели при физиологической беременности в зависимости от латерализации плаценты

КТГ показатели	Физиологическая беременность (n=153)		
	Латерализация плаценты		
	Ппл	Лпл	Апл
БР	135,44±2,852*	144,26±2,308*°	140,97±3,611*#
ТХ,(%)	25,5	40,3	41,3
БК,(%)	0	5,8	0
АВР, уд/мин	12,27±2,211*	20,43±1,198°*	20,48±1,013#*
АО, уд/мин	10,12±3,409	11,29±0,983°	10,98±1,823
ЧО, мин ⁻¹	9,149±1,258	9,026±3,075	9,141±2,095
СА,%	88,1	100	100
РА,%	12,7	22,6	34,4
АС			
Ч, мин. ⁻¹	10,04±1,273*	13,45±1,121°*	13,15±2,087#
А, уд/мин	23,44±2,128	25,57±2,013°	26,98±1,996#
Д, с	20,63±1,211°*	25,86±1,351°*	26,22±2,195*
СД, %	6,26	11,9	11,9
РегД,%	0	5,8	5,8
РанД%	0	5,8	5,8
ДС			
Ч, мин ⁻¹	1,03±0,215	1,12±0,353°	1,97±0,366#
А, уд/мин	8,06±1,343	10,03±1,8°	9,91±1,792#
Д, с	10,23±0,341°*	13,23±1,846°*	15,33±1,022*
ДР			
Ч, мин ⁻¹	0,86±0,022*	1,22±0,211*°	1,63±0,266*#
А, уд/мин	11,18±0,654°	12,34±0,933°	12,03±1,647
Д, с	12,25±0,981*	14,01±0,611*°	14,53±1,072*
Актограмма	10,43±1,892*	13,03±2,218*°	16,43±1,713*

Примечания:

1 * - различия одноименных показателей в пределах одной группы относительно подгруппы «правостороннего расположения плаценты»; ° - 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 Ппл-правостороннее расположение плаценты, Лпл-левостороннее расположение плаценты, Апл-амбилатеральное расположение плаценты. БР – базальный ритм; ТХ – тахикардия; БК – брадикардия; АВР – амплитуда variability ритма; АО – амплитуда осцилляций; ЧА – частота осцилляций; СА – спорадические акцелерации; РА – регулярные акцелерации; АС – акцелерации спорадические; Ч – частота; А – амплитуда; Д – длительность; СД – спорадические децелерации; РегД – регулярные децелерации; РанД – ранние децелерации; ДС – децелерации спорадические; ДР – децелерации ранние

Таблица 13 – Основные показатели при осложненной беременности до и после медикаментозной терапии в зависимости от латерализации плаценты

Кардиотокогра- фические показатели	МТ (до терапии) (n=198)			МТ (после терапии) (n=198)		
	Латерализация плаценты					
	Ппл	Лпл	Апл	Ппл	Лпл	Апл
БР	141,28 ±3,508*	153,13 ±2,721*°	151,83 ±3,748*#	135,44 ±2,852*	143,25 ±2,408*°	140,89 ±3,811*#
ТХ,(%)	34,4%	55,27%	51,3%	23%	40,3%	42,3%
БК,(%)	12,2%	24%	21,3%	1,9%	5,9%	3,9%
АВР, уд/мин	11,21 ±1,261*	20,47 ±2,003°*	20,08 ±1,004#*	15,28 ±2,210*	24,41 ±1,197°*	23,49 ±1,012#*
АО, уд/мин	10,45 ±1,623*	11,79 ±1,608*°	10,47 ±3,805	12,14 ±3,409	16,28 ±0,982°	15,98 ±1,821
ЧО, мин ⁻¹	9,16 ±3,072	10,79 ±1,903	9,05 ±1,083	9,547 ±1,257	13,025 ±3,074	12,142 ±2,095
СА	86,8%	91,3%	93,2%	89,9%	93,3%	94,5%
РА	12,3%	26,23%	31,8%	22,3%	28,6%	33,5%
АС						
Ч, мин ⁻¹	11,03 ±1,373*	14,55 ±1,123°*	13,23 ±2,108#	12,09 ±1,553*	18,93 ±1,107°*	18,36 ±1,358#*
А, уд/мин	23,43 ±2,228	25,57 ±2,113°	26,98 ±1,896#	26,25 ±2,122*	31,63 ±2,816°*	31,13 ±0,823#*
Д, сек	21,63 ±1,311°*	24,88 ±1,251°*	25,22 ±2,207*	23,98 ±1,101°*	28,88 ±1,344°*	27,97 ±0,886*
СД	10,1%	18,8%	21,8%	6,24%	12,73%	16,2%
РегД	5,79%	12,5%	10,9%	2,9%	5,89%	5,55%
РанД	4,5%	15,9%	11,9%	2,5%	5,9%	4,1%
ДС						
Ч, мин ⁻¹	1,2 ±0,215	2,13 ±0,355°	2,98 ±0,368#	1,02 ±0,117*	1,98 ±0,323*°	1,89 ±0,421#
А, уд/мин	18,06 ±1,344	22,02 ±1,348°	21,93 ±1,792#	15,24 ±2,612*	19,22 ±2,672°	18,52 ±0,213#*
Д, сек	17,24 ±0,341°*	19,22 ±1,848°*	18,34 ±1,024*	16,67 ±1,189°*	18,92 ±1,249°*	17,56 ±3,024
ДР						
Ч, мин ⁻¹	1,07 ±0,025*	1,91 ±0,210*°	1,62 ±0,268*#	0,92 ±0,351*	1,29 ±0,103*°	1,07 ±0,212*#
А, уд/мин	16,19 ±0,654°	19,33 ±0,935°	18,02 ±1,647	15,82 ±0,187*°	17,85 ±0,298*°	16,99 ±3,121
Д, сек	17,26 ±0,982*	19,02 ±0,613*°	18,52 ±1,072*	16,33±1,241*	18,12 ±0,248*°	17,01 ±0,873*
Актограмма	10,43 ±1,892*	13,03 ±2,218*°	16,43 ±1,713*	11,03±2,097*	18,24 ±1,093*°	17,98 ±1,983*

Примечания

1 * - различия одноименных показателей в пределах одной клинической группы относительно подгруппы «правостороннего расположения плаценты»; ° - 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 Ппл-правостороннее расположение плаценты, Лпл-левостороннее расположение плаценты, Апл-амбилатеральное расположение плаценты; МТ – медикаментозная терапия; БР – базальный ритм; ТХ – тахикардия; БК – брадикардия; АВР – амплитуда вариабельности ритма; АО – амплитуда осцилляций; ЧА – частота осцилляций; СА – спорадические акцелерации; РА – регулярные акцелерации; АС – акцелерации спорадические; Ч – частота; А – амплитуда; Д – длительность; СД – спорадические децелерации; РегД – регулярные децелерации; РанД – ранние децелерации; ДС – децелерации спорадические; ДР – децелерации ранние

Таблица 14 – Основные кардиотокографические показатели при осложненной беременности до и после сочетанной терапии в зависимости от латерализации плаценты

Кардиотокографические показатели	СТ (до терапии) (n=197)			СТ (после терапии) (n=197)		
	Латерализация плаценты					
	Ппл	Лпл	Апл	Ппл	Лпл	Апл
1	2	3	4	5	6	7
БР	141,28 ±3,508*	153,13 ±2,721*°	151,83 ±3,748*#	133,44 ±2,852*	142,25 ±2,408*°	141,89 ±3,811*#
ТХ,(%)	34,4%	55,27%	51,3%	19%	38,3%	39,3%
БК,(%)	12,2%	24%	21,3%	1,4%	4,1%	3,1%
АВР, уд/мин	11,21 ±1,261*	20,47 ±2,003°*	20,08 ±1,004#*	17,28 ±2,210*	25,41 ±1,197°*	26,49 ±1,012#*
АО, уд/мин	10,45 ±1,623*	11,79 ±1,608*°	10,47 ±3,805	15,14 ±3,408	19,28 ±0,983°	18,98 ±1,824
ЧО, мин ⁻¹	9,16 ±3,072	10,79 ±1,903	9,05 ±1,083	10,646 ±1,353	14,125 ±3,175	13,243 ±2,196
СА	86,8%	91,3%	93,2%	91,8%	95,4%	96,6%
РА	12,3%	26,23%	31,8%	24,3%	29,6%	34,5%
АС						
Ч, мин ⁻¹	11,03 ±1,373*	14,55 ±1,123°*	13,23 ±2,108#	13,08 ±1,654*	19,94 ±1,208°*	19,36 ±1,459#*
А, уд/мин	23,43±2,228	25,57±2,113°	26,98±1,896#	27,25±2,224*	32,63±2,817°*	33,13 ±0,824#*
Д, сек	21,63 ±1,311°*	24,88 ±1,251°*	25,22 ±2,207*	25,98 ±1,101°*	29,88 ±1,344°*	28,97 ±0,886*
СД	10,1%	18,8%	21,8%	5,26%	11,75%	15,%
РегД	5,79%	12,5%	10,9%	2,09%	5,09%	4,95%
РанД	4,5%	15,9%	11,9%	2,05%	4.9%	4,1%
ДС						

1	2	3	4	5	6	7
Ч, мин ⁻¹	1,2 ±0,215	2,13 ±0,355°	2,98 ±0,368#	0,98 ±0,118*	1,08 ±0,325*°	1,29 ±0,425#
А, уд/мин	18,06 ±1,344	22,02 ±1,348°	21,93 ±1,792#	14,24±1,613*	18,23±2,573°	17,53 ±0,114#*
Д, сек	17,24 ±0,341°*	19,22 ±1,848°*	18,34 ±1,024*	15,65 ±1,288°*	16,93 ±1,338°*	16,06 ±3,125
ДР						
Ч, мин ⁻¹	1,07 ±0,025*	1,91 ±0,210*°	1,62 ±0,268*#	0,82 ±0,353*	1,19 ±0,105*°	1,01 ±0,122*#
А, уд/мин	16,19 ±0,654°	19,33 ±0,935°	18,02 ±1,647	15,02 ±0,186*°	17,05±0,297* °	15,99 ±3,225
Д, сек	17,26 ±0,982*	19,02 ±0,613*°	18,52 ±1,072*	15,35 ±1,241*	17,72 ±0,346*°	16,03 ±0,674*
Актограмма	10,43 ±1,892*	13,03 ±2,218*°	16,43 ±1,713*	11,02 ±2,096*	18,04 ±1,092*°	17,08 ±1,982*

Примечания

1 * - различия одноименных показателей в пределах одной клинической группы относительно подгруппы «правостороннего расположения плаценты»; ° - 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 Ппл-правостороннее расположение плаценты, Лпл-левостороннее расположение плаценты, Апл-амбилатеральное расположение плаценты; СТ – сочетанная терапия; БР – базальный ритм; ТХ – тахикардия; БК – брадикардия; АВР – амплитуда вариабельности ритма; АО – амплитуда осцилляций; ЧА – частота осцилляций; СА – спорадические акцелерации; РА – регулярные акцелерации; АС – акцелерации спорадические; Ч – частота; А – амплитуда; Д – длительность; СД – спорадические децелерации; РегД – регулярные децелерации; РанД – ранние децелерации; ДС – децелерации спорадические; ДР – децелерации ранние

При анализе амплитуды вариабельности базального ритма выявлено, что максимальные её параметры регистрировались у женщин во II (причем преимущественно во II.а группе) при левоориентированной плацентации. В этой же латеральной группе обнаруживали наибольшие показатели амплитуды и частоты осцилляций. Анализ признаков средней периодичности позволил выявить, что у беременных с лево – и амбиориентированной плацентой спорадические акцелерации наиболее часто встречались во II группе (86,4%). Регулярные акцелерации так же преобладали во II группе у 2/3 плодов преимущественно при левостороннем расположении плаценты.

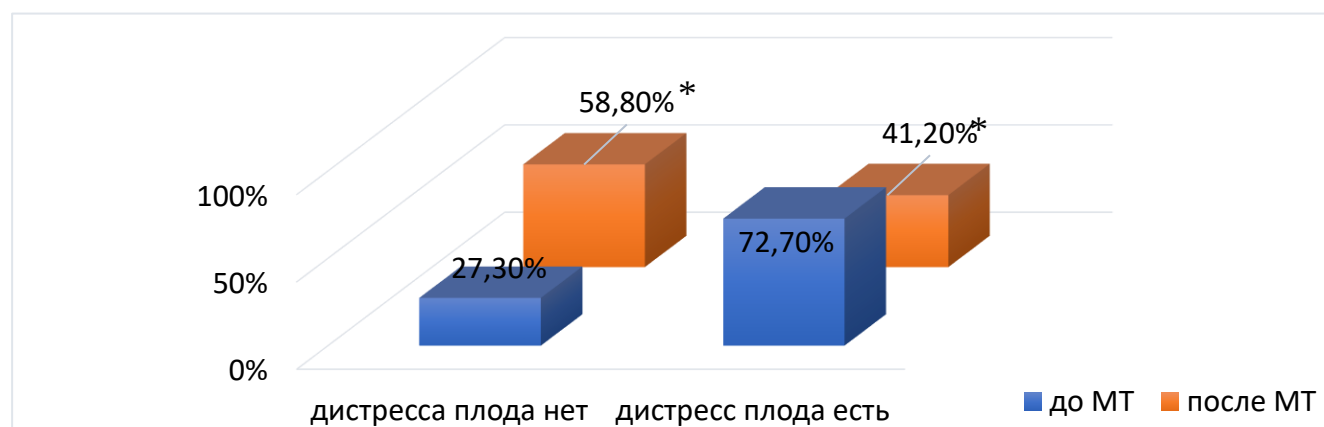
При анализе частоты обнаружения регулярных децелераций, являющихся маркером дистресса плода, было установлено их значительное (в 4,5 раза) преобладание во II группе. Характерно, что после проведения терапии во II.2

группе их число снизилось в 3,7 раза, тогда как во II.a группе увеличилось в 1,3 раза, что свидетельствует об ухудшении функционального состояния кардиореспираторной системы плода на фоне проводимой МТ.

В процессе межгруппового сравнения частоты обнаружения спорадических децелераций в зависимости от локализации плаценты частота появления этого признака была статистически значимо выше в случае левостороннего её расположения ($p=0,0451$). Анализ продолжительности децелераций подтверждал обозначенную ранее тенденцию: самые длительные децелерации выявлялись в случае левоориентированного расположения плаценты во II.a группе ($p=0,0215$).

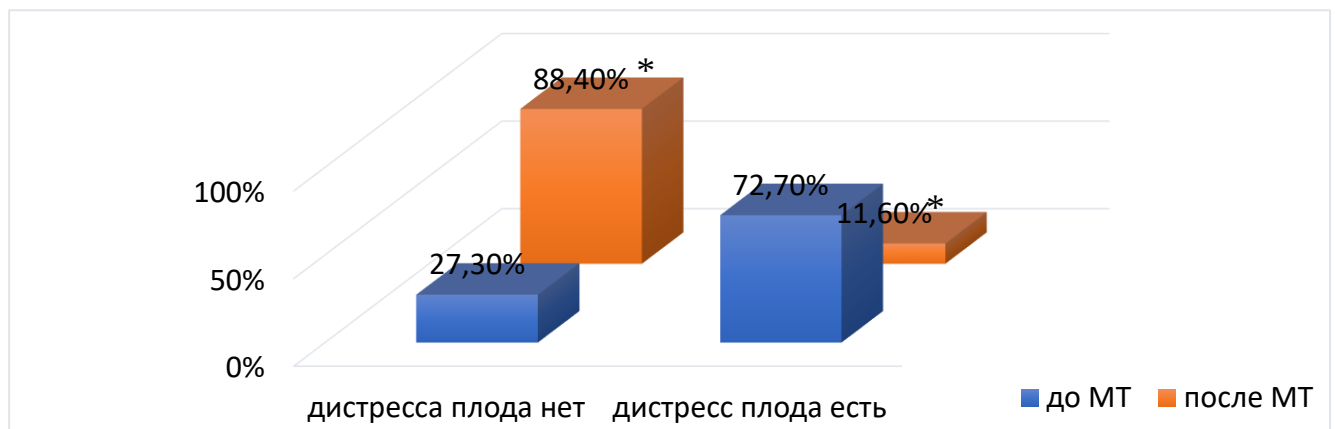
Обязательной частью КТГ исследования является актография (регистрация движений плода (ДП)). Наиболее выраженное ДП значимо чаще отмечалось в случае левостороннего и амбилатерального расположения плаценты, однако более выраженный данный признак регистрировался во II.a группе ($p=0,0232$).

Анализ частоты обнаружения дистресса плода позволил также выявить наибольшее число плодов во II группе по сравнению с группой контроля (дистресс 72,7% до терапии). После проведения медикаментозного воздействия частота обнаружения дистресса плода во II.a группе составляла 41,2 %, во II.б– 11,6% (Рисунок 12 и Рисунок 13).



Примечание – * – статистически значимые отличия ($p<0,05$) выраженности дистресса плода до или после МТ.

Рисунок 12– Наличие дистресса плода до и после медикаментозной терапии



Примечание – * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) выраженности дистресса плода до или после СТ.

Рисунок 13 – Наличие дистресса плода до и после сочетанной терапии

Таким образом, анализ КТГ- показателей кардиореспираторной системы плода позволил обнаружить, что наибольшее число патологических паттернов вариабельности различной периодичности выявлялось у плодов II клинической группы. После проведения терапии их число возросло во II.а группе (у 32,4% респондентов), тогда как во II.б – уменьшалось (у 48,2% респондентов).

Левостороннее расположение плаценты сопровождалось повышением вероятности обнаружения патологических паттернов и увеличением частоты развития дистресса плода. Отличия в частоте выявляемости децелераций в зависимости от расположения плаценты в зависимости от вида терапии МА указывает на различную устойчивость кардиореспираторной системы плода к транзиторной гипоксии, формирующейся на фоне изменения интенсивности кровотока в МППК.

4.4 Особенности мелатонинового обмена и гормонального статуса при медикаментозной и сочетанной терапии УПР

При рассмотрении вопросов адаптации женского организма к различным экзогенным воздействиям необходимо учитывать функциональную активность одной из ведущих систем адаптационного контура – гормональной.

В особой степени это касается гестационных процессов, когда происходит существенная перестройка практически всех звеньев гормональной системы и метаболизма в материнском организме, направленных на процессы вынашивания плода.

При исследовании гормонального статуса у беременных с УПР ведущие позиции принадлежат половым стероидам (эстроген, прогестерон, плацентарный лактоген) и гормонам стресса (кортизол, АКТГ). При использовании МТ статистически значимых отличий в уровнях гормонов до и после воздействия обнаружено не было. Градация «плацентарный фактор» позволила выявить статистически значимо более высокие показатели плацентарного лактогена.

При анализе гормонального статуса у беременных II группы в зависимости от плацентарной латерализации выявлено, что статически значимо отличался уровень кортизола в различных плацентарных подгруппах до проведения терапии. Наибольший его уровень был у женщин с Ппл ($p=0,0314$), тогда как наименьший – Апл. При Ппл регистрировался наименьший уровень прогестерона ($p=0,0184$). У беременных с Лпл значимо ниже оказался уровень эстриола (Таблица 15, 16).

Статистически значимых изменений ($p=0,0423$) в гормональном профиле после проведения МТ обнаружено не было.

В случае сочетанной терапии выявлено статистически значимое увеличение уровня мелатонина ($p=0,0112$), преимущественно у женщин с Ппл и Апл ($p=0,0419$). Также обнаружено значимое снижение уровня стресс-гормонов кортизола ($p=0,0326$) у беременных с Ппл и АКТГ ($p=0,0214$) в этой же плацентарной группе (Таблица 17).

Таким образом, при использовании МТ не выявлено статистически значимого «отклика» гормонального статуса на процедуру срочного токолиза, тогда как при СТ зарегистрировано увеличение уровня 6-оксисульфатмелатонина и снижение стресс-гормонов. Это свидетельствует о стабилизации мелатонинового обмена, способствующего улучшению эндокринной регуляции МА и объясняет причины улучшения сомнологического статуса, комментарии к которому будут рассмотрены ниже. Этому способствует также снижение уровня стрессированности материнского организма за счёт механизмов депривации.

Отсутствие более выраженного ответа со стороны гормонального статуса при обоих способах терапии, по-видимому, связано с кратковременностью воздействия терапии.

Таблица 15 – Параметры гормонального статуса и мелатонинового обмена у пациенток с физиологической беременностью (I группа) и с УПР (II группа) до лечения

Группы	Плацен- тация	АКТГ пг/мл	Кортизол нмоль/л	Прогестерон нмоль/л	Эстриол нмоль/л	Плацентарный лактоген МТг/л	6-COM нг/мл
I группа I (n=153)	Ппл	37,4 [26,0-47,7]	589,0 [480,0-671,0]	524,0 [329,0-691,0]	38,0 [28,0-48,0]	6,8 [4,9-8,3]	132,8 [118,3-147,9]
	Лпл	30,2 [23,2-38,3]	546,5 [446,0-635,0]	500,5 [343,0-617,0]	38,0 [26,0-49,0]	6,0 [4,4-7,9]	120,2 [108,9-147,9]
	Апл	26,6 [19,7-36,0]	510,0 [438,0-584,0]	481,0 [360,0-628,0]	35,0 [25,0-42,0]	5,7 [4,4-7,1]	118,5 [106,4-131,5]
II группа (n=395)	Ппл	39,8 [21,7-39,9]	570,0 [462,0-656,0]	484,0 [388,0-636,0]	33,0 [26,0-48,0]	5,8 [4,1-8,0]	120,8 [125,4-135,6]
	Лпл	30,6 [21,8-36,4]	551,0 [446,0-630,0]	514,0 [335,0-604,0]	37,5 [24,5-49,5]	5,7 [4,8-8,0]	119,5 [106,9-131,8]
	Апл	27,4 [23,4-39,3]	522,0 [435,0-631,0]	500,5 [337,0-632,5]	33,0 [26,0-48,0]	6,35 [4,4-7,9]	120,7 [110,7-130,5]
P	РП	0,035	0,034	0,239	0,205	0,101	0,001
	РЛ	0,048	0,340	0,524	0,343	0,312	0,001
	РА	0,001	0,043	0,884	0,56	0,404	0,001

Таблица 16 – Параметры гормонального статуса и мелатонинового обмена у пациенток II.a группы до и после медикаментозной терапии

Группы	Плацен- тация	АКТГ пг/мл	Кортизол нмоль/л	Прогестерон нмоль/л	Эстриол нмоль/л	Плацентарный лактоген МТг/л	6-COM нг/мл
До МТ (n=198)	Ппл	39,8 [21,7-39,9]	570,0 [462,0-656,0]	484,0 [388,0-636,0]	33,0 [26,0-48,0]	5,8 [4,1-8,0]	120,8 [125,4-135,6]
	Лпл	30,6 [21,8-36,4]	551,0 [446,0-630,0]	514,0 [335,0-604,0]	37,5 [24,5-49,5]	5,7 [4,8-8,0]	119,5 [106,9-131,8]
	Апл	27,4 [23,4-39,3]	522,0 [435,0-631,0]	500,5 [337,0-632,5]	33,0 [26,0-48,0]	6,35 [4,4-7,9]	120,7 [110,7-130,5]
После МТ(n=198)	Ппл	33,8 [21,7-39,9]	570,0 [462,0-656,0]	484,0 [388,0-636,0]	41,0 [30,0-48,0]	5,8 [4,1-8,0]	120,6 [125,4-135,6]
	Лпл	29,6 [21,8-36,4]	551,0 [446,0-630,0]	514,0 [335,0-604,0]	35,0 [26,0-48,0]	5,7 [4,8-8,0]	119,4 [106,9-131,8]
	Апл	30,9 [23,4-39,3]	522,0 [435,0-631,0]	500,5 [337,0-632,5]	37,5 [24,5-49,5]	6,35 [4,4-7,9]	119,2 [110,7-130,5]
P	РП	0,003	0,007	0,001	0,001	0,612	0,001
	РЛ	0,001	0,001	0,004	0,003	0,924	0,003
	РА	0,001	0,001	0,001	0,001	0,346	0,001

Таблица 17 – Особенности гормонального статуса и мелатонинового обмена до и после сочетанной терапии

Группы	Плацен- -тация	АКТГ пг/мл	Кортизол нмоль/л	Прогестерон нмоль/л	Эстриол нмоль/л	Плацентарный лактоген МТГ/л	6-COM нг/мл
До СТ (n=197)	Ппл	39,8 [21,7-39,9]	570,0 [462,0-656,0]	484,0 [388,0-636,0]	33,0 [26,0-48,0]	5,8 [4,1-8,0]	120,8 [125,4-135,6]
	Лпл	30,6 [21,8-36,4]	551,0 [446,0-630,0]	514,0 [335,0-604,0]	37,5 [24,5-49,5]	5,7 [4,8-8,0]	119,5 [106,9-131,8]
	Апл	27,4 [23,4-39,3]	522,0 [435,0-631,0]	500,5 [337,0-632,5]	33,0 [26,0-48,0]	6,35 [4,4-7,9]	120,7 [110,7-130,5]
После СТ (n=197)	Ппл	28,4 [21,5-39,4]	473,2 [460,0-651,0]	490,0 [394,0-635,0]	43,0 [34,0-51,0]	6,6 [4,3-8,2]	123,6 [110,7-130,4]
	Лпл	27,2 [22,3-37,1]	516 [448,0-629,0]	516,0 [336,0-601,0]	37,0 [27,0-49,0]	6,1 [4,4-8,2]	121,52[107,6-132,2]
	Апл	25,1 [23,3-39,6]	514,4 [437,5-635,0]	496,0 [325,0-619,0]	39,0 [25,0-52,0]	6,2 [5,2-7,9]	123,1 [111,9-133,7]
Р знач.	РП	0,532	0,009	0,001	0,001	0,759	0,001
	РЛ	0,003	0,001	0,001	0,047	0,624	0,001
	РА	0,006	0,001	0,001	0,001	0,175	0,001

4.5 Особенности психоэмоционального, вегетативного и сомнологического статуса при медикаментозной и сочетанной терапии УПР

Для оценки особенностей психо-эмоционального состояния женщин с УПР использовали шкалу самооценки по Ч.Д. Спилбергеру и Ю.Л. Ханину (1976) [36], в которой традиционно принято рассматривать уровень реактивной и личностной тревожности: тревожность, проявляемую субъектом в данный момент принято называть реактивной или ситуативной (РТ); личностная тревожность (ЛТ) - это устойчивая характеристика эмоциональной сферы, которая определяет Склонность воспринимать большую часть различных жизненных ситуаций как угрозу и реагировать на них повышенным уровнем тревоги.

В процессе анализа полученных показателей установлено, что при УПР число беременных с умеренным и высоким уровнями тревожности в 2,4 раза выше, чем при ФБ (Таблица 18). После острого токолиза при УПР отмечалось незначительное (на 8,6%) снижение числа беременных с высоким уровнем реактивной тревожности. Наиболее показательным для СТ было существенное (на 73,2%) увеличение доли пациенток с низким уровнем реактивной тревожности, что свидетельствовало о наиболее выраженном улучшении психо-эмоционального состояния беременных при данном варианте терапии УПР (Таблица 18). Показатели личностной тревожности статистически значимо не изменялись ни при одном из применяемых методов лечения (Таблица 19).

Полученные данные свидетельствуют более высоких уровнях РТ и ЛТ при УПР по сравнению с неосложнённой беременностью. Выявлено более выраженное благоприятное влияние световой депривации на улучшение психо-эмоционального статуса при терапии угрожающего прерывания беременности.

Таблица 18 – Особенности реактивной тревожности до и после медикаментозной и сочетанной терапии

Группы	Уровень реактивной тревожности до медикаментозной и сочетанной терапии						Уровень реактивной тревожности после медикаментозной и сочетанной терапии					
	Низкий уровень тревожност и до 31 балла		Умеренный уровень тревожности 31-45 баллов		Высокий уровень тревожност и 46 баллов и более		Низкий уровень тревожности до 31 балла		Умеренный уровень тревожности 31-45 баллов		Высокий уровень тревожност и 46 баллов и более	
	баллы	%	баллы	%	баллы	%	баллы	%	баллы	%	баллы	%
I (n=153)	28,6 ±5,1	67,4	31,9 ±9,9	28,0	46,8 ±9,3	4,6	-	-	-	-	-	-
II.a (n=198)	30,5 ±7,9	30,8	38,2 ±10,5	61,6	48,5 ±12,6	7,6	29,6 ±10,2	40,6	36,4 ±7,5*	55,1	47,3± 8,6	4,3
II.б (n=197)	30,4 ±9,3	31,1	37,8 ±11,2	62,0	47,3 ±10,1	6,9	27,4 ±9,4 **	73,2	32,8 ±9,3 **	26,8	0**	0

Примечание – * – статистически значимые различия ($p<0,05$) уровня реактивной тревожности до и после медикаментозной терапии; ** – статистически значимые различия ($p<0,05$) уровня реактивной тревожности до и после сочетанной терапии

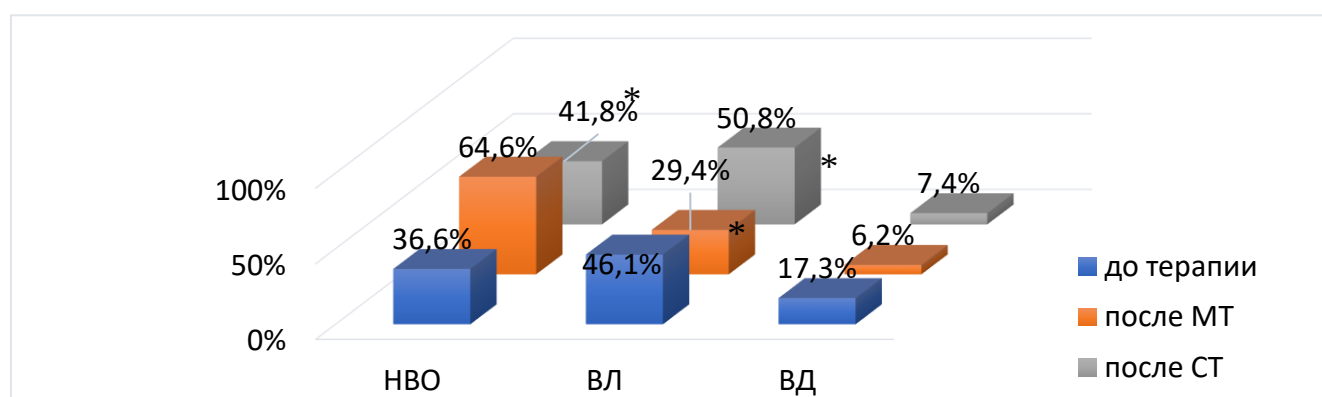
Таблица 19 – Особенности личностной тревожности до и после медикаментозной и сочетанной терапии

Группы	Уровень реактивной тревожности до медикаментозной и сочетанной терапии						Уровень реактивной тревожности после медикаментозной и сочетанной терапии					
	Низкий уровень тревожност и до 31 балла		Умеренный уровень тревожности 31-45 баллов		Высокий уровень тревожност и 46 баллов и более		Низкий уровень тревожности до 31 балла		Умеренный уровень тревожности 31-45 баллов		Высокий уровень тревожност и 46 баллов и более	
	баллы	%	баллы	%	баллы	%	баллы	%	баллы	%	баллы	%
I (n=153)	28,9 ±5,9	68,2	32,4 ±9,9	28,0	46,8 ±9,3	3,8	-	-	-	-	-	-
II.a (n=198)	29,5 ±6,9	39,4	36,4 ±9,5	48,9	48,2 ±11,3	11,7	29,3 ±9,2	40,8	36,2 ±8,5	52,4	47,9 ±7,4	6,8
II.б (n=197)	28,4 ±4,2	39,6	36,8 ±10,2	49,7	48,6 ±7,2	10,7	28,1 ±11,4	39,9	36,5 ±7,3	53,2	48,2 ±10,1	6,9

Примечание – * – статистически значимые различия ($p<0,05$) уровня реактивной тревожности до и после медикаментозной терапии; ** – статистически значимые различия ($p<0,05$) уровня реактивной тревожности до и после сочетанной терапии

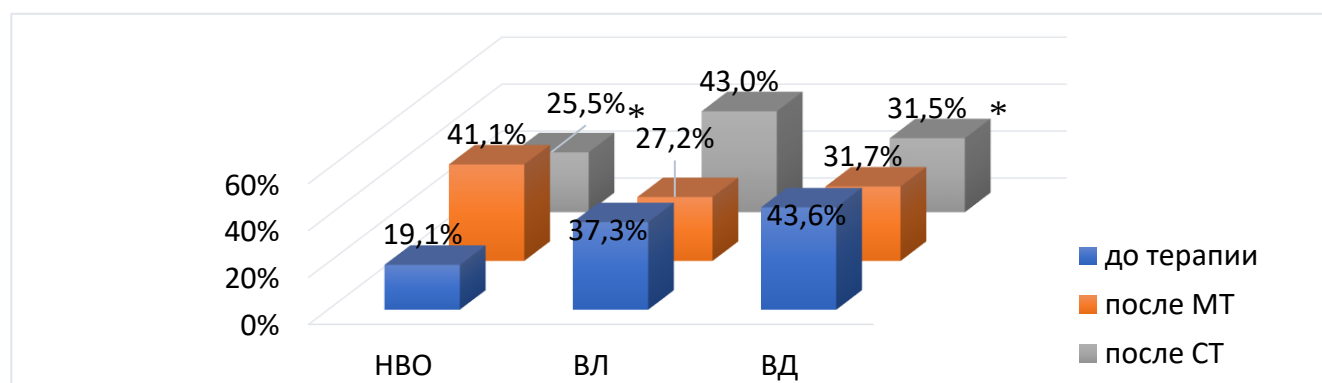
В процессе анализа показателей вегетативного статуса у женщин с УПР до лечения в зависимости от фактора «латерализация плаценты» было выявлено, что в случае Ппл и Апл регистрировалась наибольшая доля пациенток с вегетативной лабильностью (ВЛ) (46,1% и 55,3% соответственно) ($p=0,0382$, $p=0,0106$). В случае Лпл было выявлено наибольшее число женщин с вегетативной дистонией (ВД) (43,6%).

После проведения МТ статистически значимых изменений в показателях вегетативного статуса в зависимости от плацентарной латерализации выявлено не было ($p=0,0518$, $p=0,0624$, $p=0,0607$) (Рисунки 14–16).



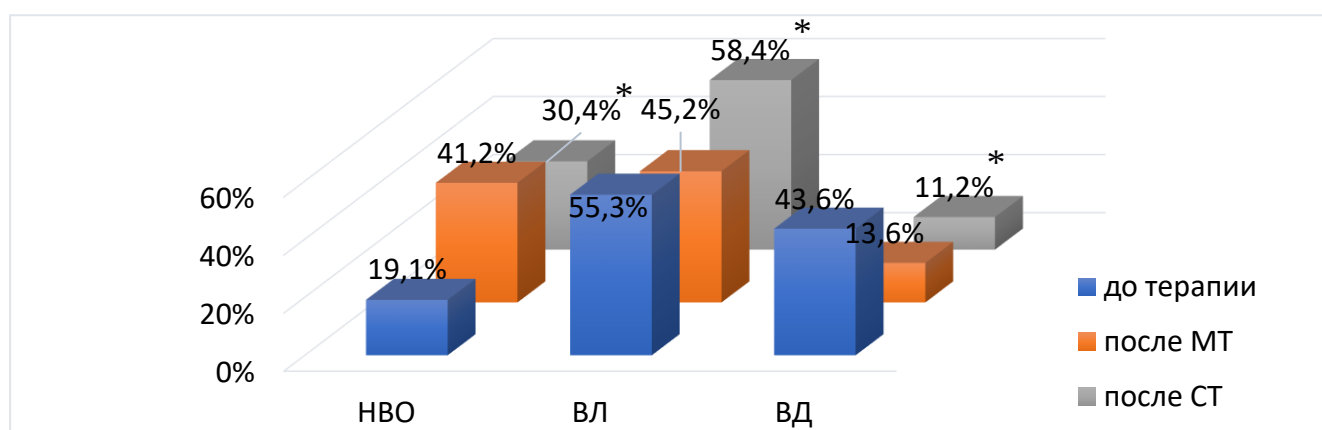
Примечание – * – статистически обоснованные различия ($p<0,05$) до и после терапии.

Рисунок 14 – Вегетативное обеспечение функций до и после различных видов терапии при правостороннем расположении плаценты



Примечание – * – статистически обоснованные различия ($p<0,05$) до и после терапии.

Рисунок 15 – Вегетативное обеспечение функций до и после различных видов терапии при левостороннем расположении плаценты



Примечание – * – статистически обоснованные различия ($p < 0,05$) до и после терапии.

Рисунок 16 – Вегетативное обеспечение функций до и после различных видов терапии при амбилатеральном расположении плаценты

Напротив, после использования СТ при всех вариантах плацентарной латерализации отмечено статистически значимое увеличение числа женщин с нормальным вегетативным обеспечением (НВО) ($p=0,0259$, $p=0,0431$, $p=0,0325$) (Рисунки 14 - 16).

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что процессы функциональной симметрии в МППК при Лпл и Апл, преобладающие у женщин II группы, очевидно сопровождаются процессами функциональной симметрии по мозгу. В результате этого формируется большая вероятность возникновения дисфункциональных отклонений в вегетативной нервной системе: ВЛ – при Апл, а ВД – при Лпл. Напротив, при Ппл, чаще выявлялось НВО.

Поскольку в процессе СД существенной перестройке подвергается мелатониновый обмен в суточном цикле «сон-бодрствование», определённый интерес представляло изучение характера сомнологического статуса у женщин в зависимости от вида применяемой терапии. Был проведён анализ особенностей сна на основании данных анкетного опроса.

При анализе продолжительности ночного сна, у всех беременных таковая в среднем составила $7,52 \pm 0,42$ часа. Пациентки II группы указывали на снижение эффективности и качества сна. Анкетирование по шкале сонливости Epworth

позволило выявить выраженную сонливость в бодрствовании и быструю утомляемость по мере увеличения гестационного срока (Таблица 20).

Таблица 20 – Особенности сна у женщин обследуемых групп

Группы	Качество сна (баллы)	Число эпизодов апноэ/гипопноэ, в течение ночи	Шкала сонливости (Epworth) (баллы)
I (n=153)	24,1±2,3	2,2±1,1	1,6±0,7
II.a (n=198)	18,2±2,1*	6,0±1,2*/**	6,1±2,1*
II.a (n=198)	24,7±2,3	2,1±1,0	1,6±0,4

Примечание $p < 0,05$ * – статистически обоснованные различия относительно I группы; ** – статистически обоснованные различия до и после МТ.

Наибольший риск возникновения ночных апноэ отмечался у пациенток с Лпл, причем при УПР они были в 3,6 раза выше, чем при ФБ.

В I группе суммарная оценка субъективных характеристик качества сна свидетельствовала преимущественно о преобладании здорового сна у 92,4% беременных (Таблица 20).

После проведения МТ статистически значимых изменений в качестве ночного сна у женщин с УПР выявлено не было ($p > 0,05$). При использовании СТ отмечалось улучшение качества сна, снижение числа эпизодов синдрома «апноэ/гипопноэ», уменьшение дневной сонливости у 84,8% женщин (Таблица 21).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при УПР имеются расстройства в организации ночного сна у 75,6% беременных, что выражается в снижении эффективности и качества сна, повышенной утомляемости, сонливости в бодрствовании, расстройстве дыхания во сне. В зависимости от фактора «латерализация плаценты» наибольший риск развития ночных апноэ был у женщин с Лпл. Улучшение качества ночного сна, снижение дневной сонливости и снижение риска развития синдрома «апноэ/гипопноэ» выявлено у беременных только после СТ.

Таблица 21 – Особенности сна у женщин обследуемых групп до и после сочетанной терапии

Группы	Качество сна (баллы)	Число эпизодов апноэ/гипопноэ, в течение ночи	Шкала сонливости (Epworth) (баллы)
I (n=153)	24,1±2,3	2,2±1,1	1,6±0,7
II.б (n=197)	17,4±2,3*/**	6,2±1,5*/**	5,6±1,1*/**
II.б (n=197)	25,7±2,3	1,1±1,0	2,6±0,4

Примечание $p < 0,05$ * – статистически обоснованные различия относительно I группы; ** – статистически обоснованные различия до и после СТ.

4.6 Интегративные процессы в системе МППК в зависимости от вида проведенной терапии УПР

4.6.1 Результаты корреляционного анализа показателей гормонального статуса, мелатонинового обмена, кровотока в сосудах МППК в зависимости от стереоизомерии маточной активности и вида терапии УПР

В процессе анализа корреляционных плеяд во II.а группе с УПР до МТ выявлены статистически значимые связи средней силы между показателями кровотока в правой и левой маточных артериях ($r = -0,4$), а также между показателями мелатонина и кортизола ($r = 0,1$). После проведения МТ ранее выявленная связь между правой и левой МА не изменилась ($r = -0,4$) (Приложение 6, Таблица 3,4), несколько усилилась связь между мелатонином и кортизолом ($r = 0,2$), тогда как во II.б группе - при СТ, связь между кровотоком в обеих маточных артериях стала слабее ($r = -0,1$), однако, уровень мелатонина значимо коррелировал с уровнем плацентарного лактогена ($r = 0,2$) (Приложение 6, Таблица 7,8).

Обнаружено, что у женщин I группы (с ФБ) регистрировалась статистически значимая связь средней силы ($r=0,6$) между уровнями 6-сульфатоксимелатонина и прогестерона. У беременных с УПР в случае двусторонней маточной активности выявлены статистически значимые отрицательные связи ($r= - 0,2$) между уровнем кортизола и прогестерона, ($r= -0,2$) между уровнем кортизола и плацентарного лактогена и положительная слабая связь ($r=0,2$) между уровнем мелатонина и эстриола.

У женщин с односторонними (правосторонними) контракциями получены статистически значимые слабые связи между уровнем мелатонина и АКТГ ($r=0,3$) и АКТГ и эстриолом ($r=0,3$). В случае левосторонней МА выявлена отрицательная связь средней силы между кортизолом и плацентарным лактогеном ($r= - 0,6$).

Во II.a группе после МТ отмечалось сохранение интеграции гормональных подсистем окружения со стресс-либерирующими подсистемами: при отсутствии МА – слабая положительная связь между уровнем мелатонина и кортизола ($r=0,2$); при односторонней (правосторонней) МА – слабая отрицательная связь между уровнем АКТГ и плацентарного лактогена ($r= -0,3$) и слабая положительная связь между АКТГ и эстриолом ($r=0,3$). При левосторонней МА выявлена отрицательная связь средней силы между уровнем АКТГ и эстриола ($r= - 0,6$) и положительная корреляция средней силы между уровнем мелатонина и плацентарного лактогена ($r=0,7$) (Приложение 6, Таблица 1,2).

Во II.б группе у беременных с отсутствием МА после СТ выявлена статистически значимая слабая положительная связь между уровнем мелатонина и эстриола ($r=0,3$). При односторонней (правосторонней) МА выявлена статистически значимая слабая отрицательная связь между уровнем кортизола и прогестерона ($r= -0,2$) и значимая слабая положительная связь между уровнем кортизола и эстриола ($r=0,2$). При левосторонней МА обнаружена значимая отрицательная связь средней силы между эстриолом и лактогеном ($r= -0,6$) (Приложение 6, Таблица 5,6).

При проведении МТ (II.a группа) корреляции между мелатонином, гормонами стресса и половыми гормонами сохранялись на прежнем уровне, тогда как при СТ (II.б группа) уровень стрессированности значительно снижался.

Полученные результаты и анализ корреляционных плеяд позволяют предположить следующую интерпретационную модель функциональных механизмов, реализующихся в процессе проводимого лечения УПР: медикаментозное воздействие на рецепторы гладкомышечных клеток миометрия, а так же блокирование кальциевых каналов в нем приводит к изменению характера афферентации из матки (ликвидации процессов периферической асимметрии), что сопровождается усилением симметрии по мозгу. Световая же депривация, в свою очередь, ограничивает поступление световых импульсов через зрительный анализатор и уменьшает процессы возбуждения в коре и лимбико-диэнцефальной зоне, что сопровождается снижением активности стресс-либерирующих структур мозга и так же способствует усилению межполушарной асимметрии и модулирует асимметрию эфферентных импульсов, направленных на матку и плацентарный комплекс.

В случае изолированного медикаментозного воздействия отсутствует возможность прекращения экзогенного светового воздействия на кору и подкорковые структуры, способствующие усилению симметрии по мозгу, с одной стороны, с другой - реализуется в основном периферический медикаментозно обусловленный механизм блокирования маточной активности, выключающий маточно-плацентарную помпу и способствующий ухудшению состояния плода.

4.6.2 Результаты многофакторного анализа «Деревья решений» показателей гормонального статуса, мелатонинового обмена, кровотока в сосудах МППК в зависимости от стереоизомерии маточной активности до и после коррекционного воздействия

Анализ результатов монофакторного метода «Деревья решений» позволил установить существенные отличия в распределении иерархии значимых признаков гормонального профиля в зависимости от латерализации плаценты и вида используемой терапии (Приложение 7).

При правостороннем расположении плаценты в случае МТ ведущие позиции в иерархии показателей гормонального профиля принадлежали мелатонину (нормализованная важность 100%) и кортизолу (НВ – 72%), тогда как при СТ присутствовал только мелатонин (НВ – 100%) (Рисунок 17).

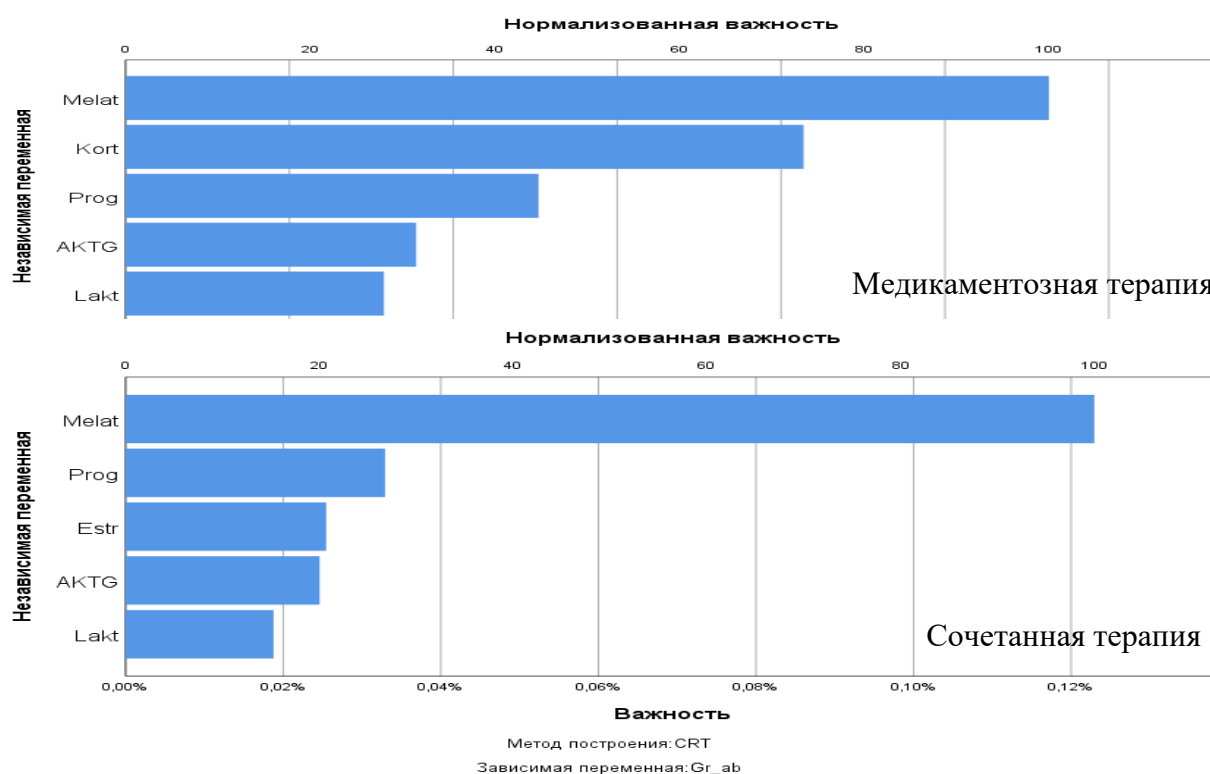


Рисунок 17 – Особенности гормонального статуса и мелатонинового обмена при различных видах терапии у беременных с правосторонним расположением плаценты

При СТ при Ппл и Лпл ведущие позиции занимает мелатонин (НВ – 100%) и гормон стресса АКТГ (НВ – 24%). При проведении МТ первые позиции при Лпл по шкале НВ принадлежали кортизолу (НВ – 100%) и плацентарному лактогену (НВ – 87%) (Рисунок 18).

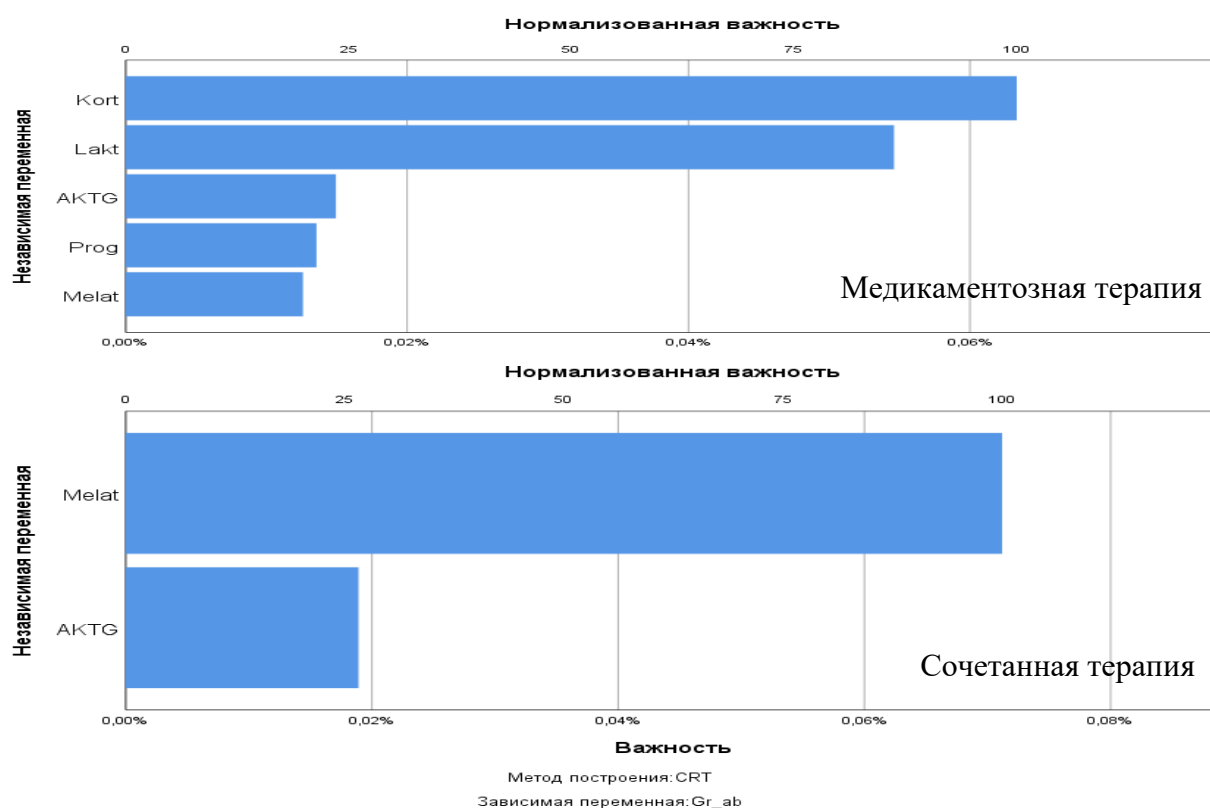


Рисунок 18 – Особенности гормонального статуса и мелатонинового обмена при различных видах терапии у беременных с левосторонним расположением плаценты

У пациенток с Апл ситуация существенно менялась. В случае МТ на первое место в шкале НВ выходил плацентарный лактоген (НВ – 100%), вторые позиции занимал мелатонин (НВ – 80%). При СТ регистрировалась ротация зависимости: на первом месте был мелатонин (НВ – 100%), вторые позиции занимал плацентарный лактоген (НВ – 87%) (Рисунок 19).

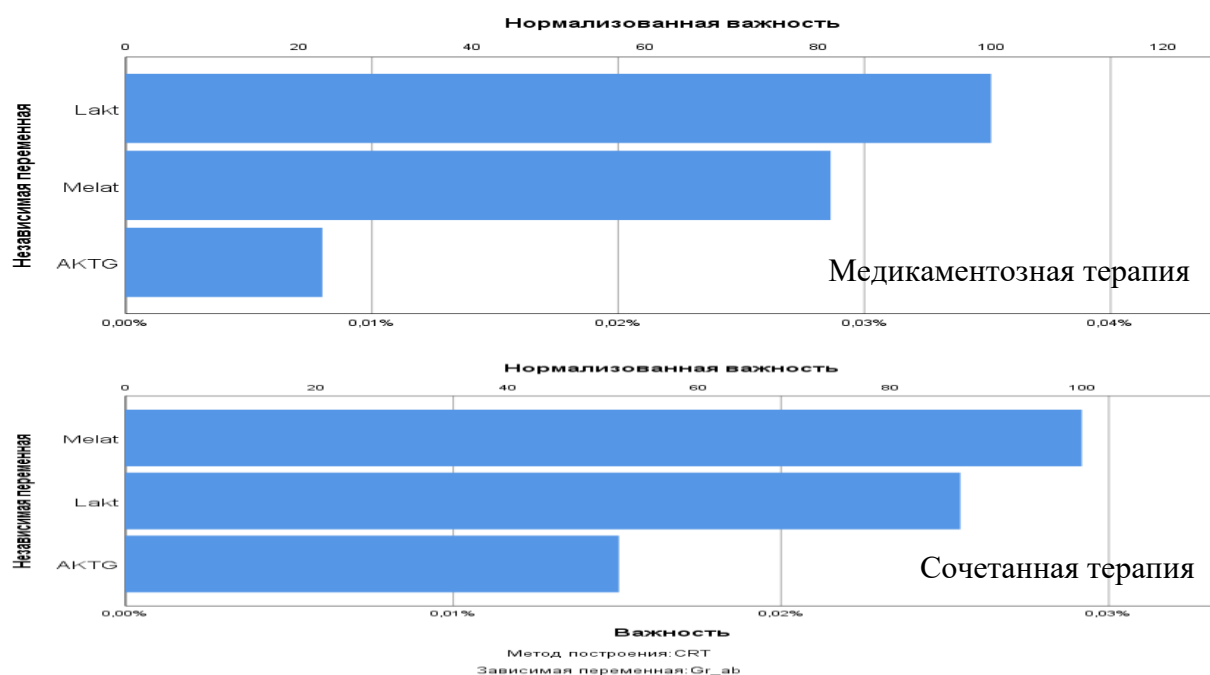


Рисунок 19 – Особенности гормонального статуса и мелатонинового обмена при различных видах терапии у беременных с амбилатеральным расположением плаценты

Таким образом, при проведении МТ для пациенток с любым вариантом плацентарной латерализации первая позиция принадлежит мелатонину. Это подтверждает участие световоспринимающих звеньев гормонального профиля в реализации функционального отклика материнского организма в ответ на СТ.

При МТ существенно усиливается влияние фактора «латерализация плаценты»: у пациенток с Ппл доминирует мелатонин и кортизол. При Лпл более выражена стрессированность материнского организма, так как первые позиции занимает кортизол. При Апл преобладает роль плацентарного лактогена.

Анализ шкал нормализованной важности в зависимости от плацентарной латерализации и вида используемой терапии позволили выявить ведущие позиции МА при всех вариантах латерализации плаценты (НВ – 100%), как при МТ, так и при СТ. Исключение составляют пациентки с Ппл и СТ, где первые позиции принадлежали дистрессу плода (НВ – 100%), что свидетельствовало о высокой значимости данного вида терапии для функционального состояния кардиореспираторной системы плода (Рисунки 20-22)

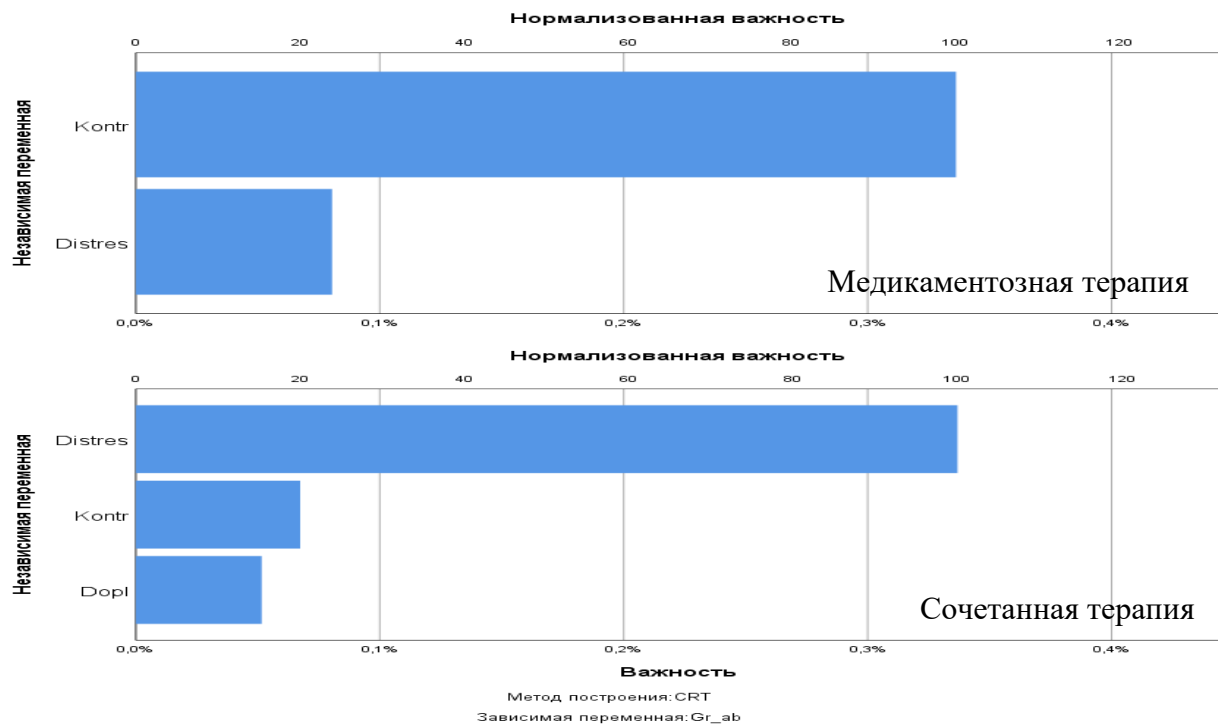


Рисунок 20 – Особенности маточной активности при различных видах терапии у беременных с правосторонним расположением плаценты

По аналогии с результатами монофакторного анализа «Деревья решений» по МА при Ппл были выявлены ведущие позиции дистресса плода при использовании СТ (Рисунок 21).

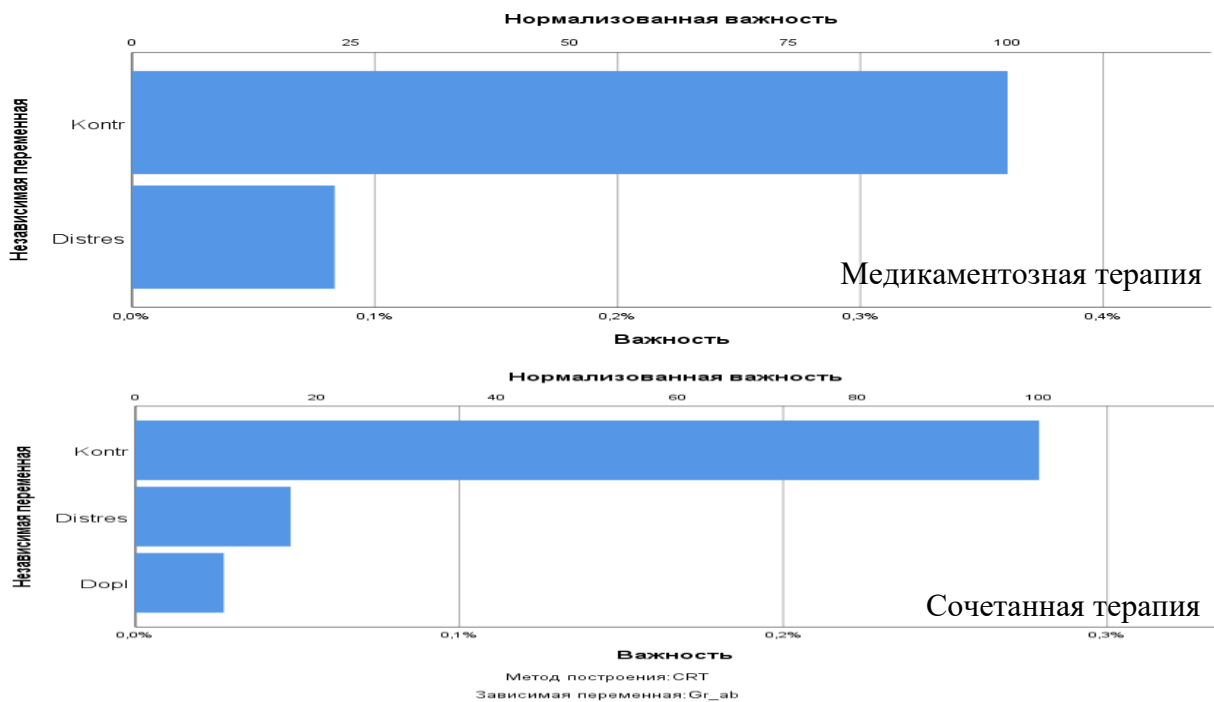


Рисунок 21 – Особенности маточной активности при различных видах терапии у беременных с левосторонним расположением плаценты

При Лпл ведущие позиции в иерархии признаков принадлежности правой и левой маточным артериям (НВ – 100% и НВ – 80%) соответственно) (Рисунок 22).

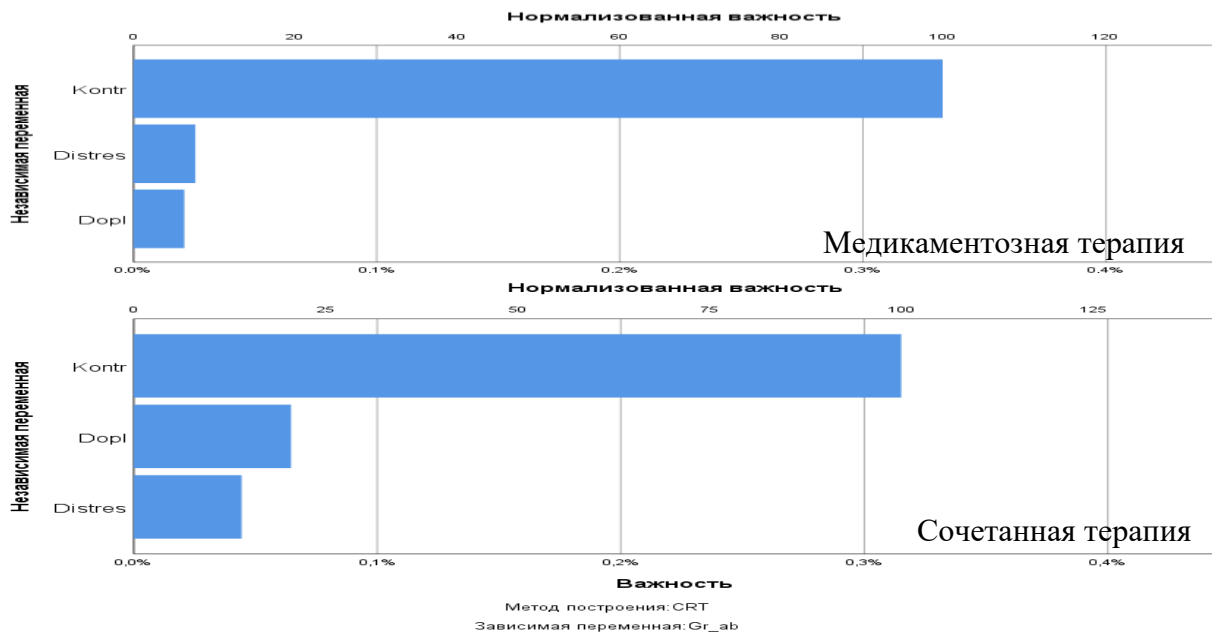


Рисунок 22 – Особенности маточной активности при различных видах терапии у беременных с амбилатеральным расположением плаценты

При Апл сохранялись первые позиции у правой маточной артерии (НВ – 100%) и артерии пуповины (НВ – 70%) (Рисунок 23).

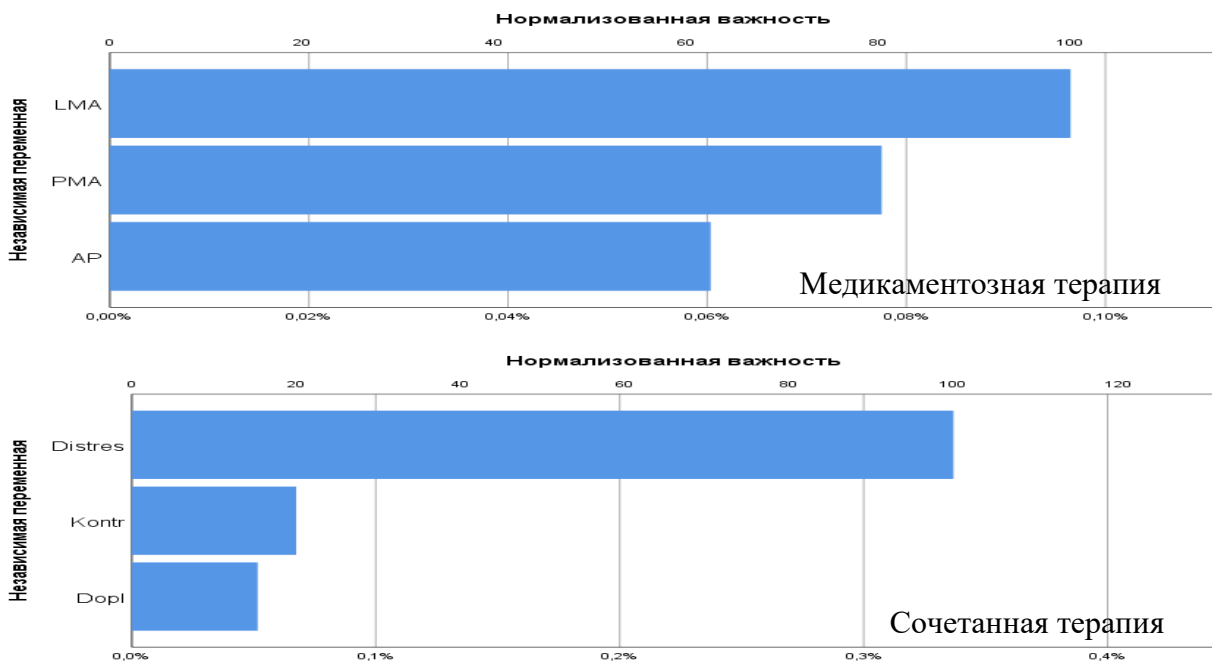


Рисунок 23 – Особенности кровотока в МППК при различных видах терапии у беременных с правосторонним расположением плаценты

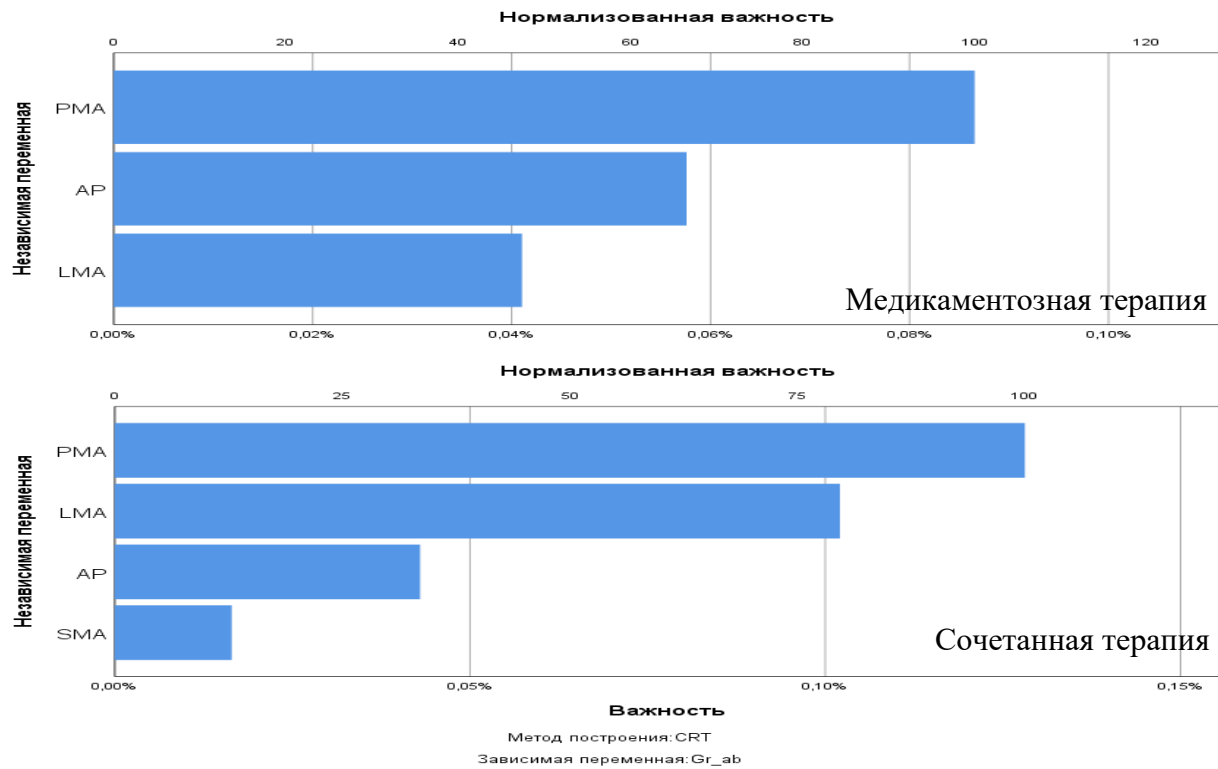


Рисунок 24 – Особенности кровотока в МППК при различных видах терапии у беременных с левосторонним расположением плаценты

При использовании МТ имела инверсия доминирования кровотока при Ппл: первые позиции у левой маточной артерии (НВ – 100%), вторые – у правой маточной артерии (НВ – 80%) (Рисунок 23). В случае Лпл выявлена зависимость как при Апл с СТ: первые позиции – правые маточные артерии (НВ – 100%), вторые – артерии пуповины (НВ – 70%) (Рисунок 24). При Апл на первые позиции вышла средняя мозговая артерия (НВ – 100%), на вторые – артерия пуповины (НВ – 85%) (Рисунок 25).

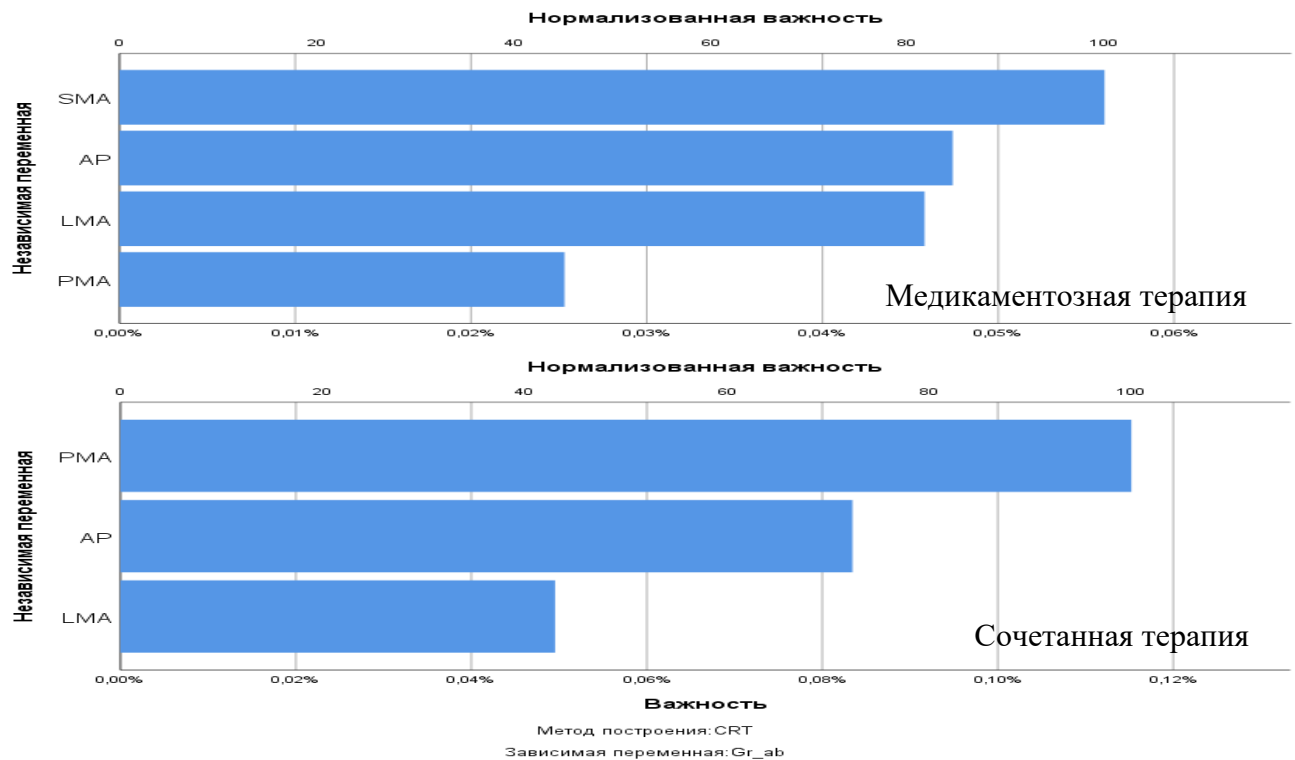


Рисунок 25 – Особенности кровотока в МППК при различных видах терапии у беременных с амбилатеральным расположением плаценты

Таким образом, при Плп у пациенток с МТ основной функциональный отклик получен со стороны контрлатерального левого гемодинамического маточного контура, тогда как при СТ интенсивность гемодинамических процессов значимой роли не имела. Напротив, при Лпл как при МТ, так и СТ регистрировалась функциональная «заинтересованность» правого контрактильного гемодинамического контура матки. У пациенток с Апл при МТ ведущие позиции принадлежат группе фетальных сосудов, тогда как при СТ – правому маточному контуру и артерии пуповины.

ГЛАВА 5. ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ ЛЕЧЕНИЯ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

5.1 Исходы беременности и родов у пациенток с различными методами лечения угрожающих преждевременных родов

Анализ течения беременности у пациенток с различными вариантами терапии УПР не выявило статистически значимых отличий между пациентками II.a и II.б групп. Отмечена лишь тенденция к большей частоте обнаружения задержки роста плода (ЗРП) во II.a группе (Таблица 22).

Таблица 22 – Структура осложнений беременности у пациенток с УПР

Группы		УПЭ	МН	МЛ	ПН	ЗРП	Анемия	ГП
II.a n=198	Абс.	13	8	5	24	8	1	6
	%	6,36	3,95	2,29	12,32	3,89*	0,66	3,07
II.б n=197	Абс.	13	6	6	25	14	2	7
	%	6,85	2,80	3,14	13,16	6,95*	0,98	3,33

Примечания

1. * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) одноименных показателей у беременных II.a и II.б групп; 2. УПЭ – умеренная преэклампсия, МН – многоводие, МЛ – маловодие, ПН – плацентарная недостаточность, ЗРП – задержка роста плода, ГП – гестационный пиелонефрит.

При анализе сроков родоразрешения достоверно более низкой частота преждевременных родов выявлена во II.б группе, по сравнению с группой II.a ($p=0,012$) (Таблица 23).

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 средний срок своевременных родов был также значимо более поздним ($38,6 \pm 0,4$ недель), по сравнению со II.a группой ($37,4 \pm 0,4$ недель, $p=0,0345$). Также достоверно реже во II.б группе, чем в группе II.a встречались оперативные роды ($p=0,019$) (Таблица 23).

Таблица 23 – Сроки и способы родоразрешения пациенток с УПР

Группы		Сроки и частота доношенной беременности (нед.)	Сроки и частота преждевременных родов (нед.)	Оперативное родоразрешение
II.a n=198	Абс	37,4±0,4	33,6±0,6	44
	%	70,7	29,3	22,19
II.б n=197	Абс	38,6±0,4*	35,4±0,4	26
	%	94,4*	5,6*	13,2*

Примечание – * статистически значимые отличия ($p < 0,05$) одноименных показателей у беременных II.a и II.б групп.

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 средний срок своевременных родов был также значимо более поздним ($38,6 \pm 0,4$ недель), по сравнению со II.a группой ($37,4 \pm 0,4$ недель, $p=0,0345$). Также достоверно реже во II.б группе, чем в группе II.a встречались оперативные роды ($p=0,019$) (Таблица 23).

По развитию аномалий родовой деятельности группы с различными методами терапии, направленными на подавление маточной активности, также статистически отличались (Таблица 24). Существенно более низкой частота нарушений сократительной активности матки во время родов была в группе пациенток с УПР, получивших СТ (токолитическую терапию и световую депривацию). В группе II.б острый интранатальный дистресс плода встречался реже. Частота эпизио- и перинеотомий во втором периоде родов в группах была сопоставимой.

Таблица 24 – Осложнения в родах у пациенток с УПР

Группы		Аномалии родовой деятельности	Интранатальный дистресс плода	Эпизиотомия, перинеотомия
II.a n=198	Абс.	6	10	7
	%	3,24	5,07	3,41
II.б n=197	Абс.	2	10	6
	%	0,96*	5,26	3,24

Примечание – * статистически значимые отличия ($p < 0,05$) одноименных показателей у беременных II.a и II.б групп.

Признаки морфофункциональной незрелости выявлены у 1,86% новорожденных I группы и у 3,58% II группы. При оценке состояния новорожденных по шкале «Апгар» установлено, что наибольшей средней долей детей с оценкой выше 7 баллов на 1-й и 5-й минутах после рождения была в I группе (Таблица 25). Среди пациенток, чья беременность осложнялась УПР (II группа) наилучшие средние показатели здоровья новорожденных как доношенных, так родившихся преждевременно, зарегистрированы во II.б группе (Таблица 25 и Таблица 26).

Таблица 25 – Исходы родов, средняя масса плода и состояние доношенных новорожденных в исследуемых группах в зависимости от плацентарной латерализации и вида проводимой терапии УПР

Группы	Плацентарная латерализация	Средняя масса новорождённых $M \pm m$, гр	Исходы родов,% (оценка по шкале Апгар)	
			≥ 7 на 1-й минуте	≥ 7 на 5-й минуте
I (n=153)	Ппл	3594 $\pm$ 223	95,8%	97,7%
	Лпл	3021 $\pm$ 211*	92,1%	96,4%
	Апл	3696 $\pm$ 229	93,6%	98,2%
II.а (n=140)	Ппл	3119 $\pm$ 129	86,7%	86,7%
	Лпл	2815 $\pm$ 201*	83,3%	83,3%
	Апл	3345 $\pm$ 224	85,5%	85,5%
II.б (n=186)	Ппл	3648 $\pm$ 202	92,2%	92,2%
	Лпл	3292 $\pm$ 212*	90,9%	90,9%
	Апл	3908 $\pm$ 206	89,7%	89,7%

Примечание – * статистически значимые отличия массы новорожденных ($p < 0,05$) при левостороннем расположении плаценты в различных клинических группах

Значимых отличий по частоте осложнений раннего послеродового периода не выявлено. Доли акушерских травм, а также ушивания разрывов слизистой шейки матки и влагалища были сопоставимыми (Таблица 27). Анализ течения послеродового периода также не выявил значимых отличий в частоте осложнений: во II.а группе послеоперационный период осложнялся субинволюцией матки в 1,36% случаев, во II.б группе – в 1,32% случаев; лохио- и гематометра были

выявлены в 0,96% случаев во II.a и в 0,92% – во II.б группах. Кровотечений или гнойно-воспалительных осложнений, потребовавших надвлагалищной ампутации или экстирпации матки в исследуемых группах не было.

Таблица 26 – Исходы родов, средняя масса плода и состояние недоношенных новорожденных в исследуемых группах в зависимости от плацентарной латерализации и вида проводимой терапии УПР

Группы	Плацентарная латерализация	Средняя масса новорождённых M±m, гр	Исходы родов,% (оценка по шкале Апгар)	
			≥7 на 1-й минуте	≥7 на 5-й минуте
II.a (n=58)	Ппл	2114±109	86,7%	86,7%
	Лпл	2012±185	83,3%	83,3%
	Апл	2405±113	85,5%	85,5%
II.б (n=11)	Ппл	2594±123	89,7%	89,7%
	Лпл	2178±214	90,9%	90,9%
	Апл	2816±129 *	92,2%	92,2%

Примечание – * статистически значимые отличия массы новорожденных ($p < 0,05$) при левостороннем расположении плаценты в различных клинических группах

При этом во II группе, независимо от вариантов лечения УПР, масса новорожденных была ниже, преимущественно при Лпл. Наибольшая масса новорождённых была в у родильниц II группы с Апл, как при МТ, так и при СТ.

Таблица 27 – Осложнения и оперативные вмешательства в родах у пациенток исследуемых групп

Группы		Акушерские травмы	Ушивание разрывов слизистой влагалища и шейки матки
II.a n=198	Абс.	23	16
	%	11,92	8,08
II.б n=197	Абс.	22	18
	%	10,97	9,14

Таким образом, значимо более низкая частота свершившихся преждевременных родов, большая доля родов через естественные родовые пути, более высокие показатели здоровья новорожденных, зарегистрированы у пациенток, получивших СТ УПР, по сравнению с МТ.

5.2 Сравнительная оценка клинической и экономической эффективности медикаментозного и сочетанного видов терапии УПР

Проведенный анализ клинической эффективности различных способов лечения УПР показал следующее.

В группе пациенток, получавших МТ (группа II.а) частота родов в срок составила 70,7%, а в группе II.б – при СТ (острый токолиз в сочетании со световой депривацией) – 94,4%. То есть применение СТ снижает абсолютный риск (АСР) преждевременного завершения беременности на 23,7% ($АСР=0,944-0,707=0,237=23,7\%$).

Расчет относительного риска (ОР) показал, что вероятность преждевременных родов в группе II.а составляет 52,46% от риска в группе II.б. $ОР=0,524$ (95% ДИ (2,840-9,690; $p<0,05$) =52,3%. Снижение относительного риска в группе пациенток, получавших СТ (II.б) соответствовало клинически значимому эффекту применяемого лечения УПР.

Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) [219] данным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить преждевременное завершение беременности у одной пациентки, также подтверждало клиническую значимость предложенного метода лечения УПР: $ЧБНЛ=1/АСР=1/0,237=4,2$.

Уровень затрат на лечебно-диагностические мероприятия при оказании амбулаторной медицинской помощи пациенткам в группе II.а (с МТ) в 2,6 раза превышал таковые в группе II.б (с СТ). Суммарные расходы оказались выше в также 2,6 раза (Таблица 28).

Таблица 28 – Стоимость лечения (в рублях) по предлагаемым коррекционным стратегиям

Группы	Число госпитализаций	Средний койко-день	Амбулаторное лечение	Затраты на амбулаторное лечение	Затраты на оплату койко-дней	Общие затраты на лечение
II.a n – 198	279	8,9	54	162 000	93 496	255 496
II.б n – 197	201	8,7	21	63 000	36 360	99 360

При этом высокий уровень затрат в группе II.a в процессе оказания медицинской помощи сопровождался лишь 70,7%-ной эффективностью использования ресурсов, что характеризовало применение МТ по сочетанию уровня затрат и эффективность как «высокие затраты – низкая эффективность».

За положительный результат наблюдения (Ef) было принято количество женщин с физиологическими родами в срок (II.б группа - 72,3%), II.a группа - 65,7%.

$CEA = DC / Ef$, где CEA - соотношение стоимость/результат, DC - прямые затраты, Ef – положительный результат лечения (доля женщин с физиологическими родами в срок: II.a группа – 70,7%; II.б группа - 94,4%,).

Группа II.a: $CEA = 255\,496 / 70,7 = 3613,80$

Группа II.б: $CEA = 99\,360 / 94,4 = 1052,54$

Коэффициент затраты/эффективность (CEA) для II.б группы (с применением СТ) в 3,43 раза меньше, чем CEA для группы II.a (с применением МТ). Это указывает на то, что во II.б группе (при применении СТ) затраты для достижения желаемого результата (доношенной беременности) в 3,43 раза менее значимы на единицу эффективности, по сравнению со II.a группой (с МТ) и свидетельствует об экономическом превосходстве метода медикаментозной терапии в сочетании со световой депривации в лечении УПР, способствует сокращению числа повторных курсов терапии в 1,6 раза, их продолжительности, а также снижению фармакологической нагрузки на организм матери и плода, уменьшению показателей детской заболеваемости на 34,2%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Успехи в профилактике и лечении невынашивания беременности значимо не меняют его частоту в популяции (15-20%) [184, 153, 37, 160, 161, 44, 49, 53]. Ранее проведенными исследованиями было показано, что во время беременности в правых и левых отделах матки уровень МА выше справа в течение всей беременности, что обусловлено анатомо-функциональной асимметрией (стереоизомерией) репродуктивной системы.

Между характером МА и динамикой со стороны родовых путей существует опосредованная связь: выявлено, что для возникновения дилатации шейки матки необходима двусторонняя симметричная форма МА, которая в процессе механогистерографического исследования обнаруживается одновременно на правых и левых отделах матки [45]. Именно эта форма МА, по своей физиологической сути, является изометрической и опосредует повышение внутриамниального давления и открытие шейки матки. В свою очередь, односторонняя (преимущественно правосторонняя) МА является изотонической и направлена на поддержание механического перемещения крови в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса (МППК).

На характер МА значительное влияние оказывает соотношение центральных (латеральный поведенческий профиль асимметрий) и периферических (плацентарная латерализация) асимметрий маточно-плацентарного комплекса, что дополняет и расширяет исследования румынских авторов Думитру И., Ротару М., Теодореску-Эксарку И. (1981) [84] о формировании в беременной матке особой региональной адаптационной системы, включающей в себя контрактильный аппарат матки и гемодинамические процессы в маточно-плацентарном сосудистом бассейне под названием «МП-помпа», функционирование которой направлено на регуляцию кровотока в МППК.

Для коррекции патологических форм МА используются методы, предусматривающие преимущественно, так называемый, фармакологический

токолиз. Однако, учитывая приведённые данные о роли маточных сокращений в функциональном обеспечении маточно-плацентарной «помпы», во многих случаях использования медикаментозного подавления маточной активности отмечается ухудшение состояния плода и развитие у него дистресса. Именно поэтому, особый интерес стали приобретать немедикаментозные методы избирательного подавления патологических форм маточной активности с целью профилактики дистресса плода при угрожающем прерывании беременности. К их числу следует отнести темновую терапию, обеспечивающую условия полной или частичной световой депривации (СД) и сопровождающуюся повышением синтеза мелатонина. Темновая терапия также направлена на достижение успокаивающего эффекта и нормализации суточных биоритмов [9, 3, 5, 6, 11, 18, 149, 300, 299].

Анализ литературных данных и патентный поиск позволили сформулировать цель настоящего исследования, заключающуюся в разработке сочетанного метода терапии угрозы преждевременных родов на основе световой депривации с учетом стереоспецифики функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод». Для достижения поставленной цели были сформулированы задачи о необходимости установить особенности характера сократительной активности правых и левых отделов матки и гемодинамических процессов, гормонального профиля и мелатонинового обмена, механизмов вегетативной регуляции, психо-эмоционального и сомнологического статуса, а также особенности функционирования кардио-респираторной системы плода у женщин с физиологической беременностью и угрожающими преждевременными родами в условиях естественной освещённости и после световой депривации при различных видах плацентарной латерализации, а также определить структуру акушерских осложнений и исходы родов у беременных, получавших стандартную медикаментозную и сочетанную терапию. В задачи работы также входила разработка нового сочетанного метода подавления патологических форм маточной активности при угрозе преждевременных родов на основе стандартного токолиза и световой депривации с обоснованием его клинической и экономической эффективности.

Для достижения поставленной цели и решения задач было обследовано 153 женщины с физиологической беременностью и 395 -с угрожающими преждевременными родами, 198 из которых получали стандартную медикаментозную терапию (МТ), а 197 проходили сочетанную терапию (СТ), предусматривающую, дополнительно к токолитической коррекции, применение световой депривации.

Проведенный анализ не выявил межгрупповых отличий по возрасту (I группа - $30,6 \pm 2,2$, II.а группа $29,5 \pm 3,7$ и II.б - $31,7 \pm 3,1$, ($p > 0,05$), возрасту наступления менархе (I группа – $12,8 \pm 3,5$ лет; II.а группа - $13,1 \pm 2,3$ лет, II.б группа - $12,9 \pm 3,1$ лет), ($p > 0,05$) и параметрам менструальной функции.

В структуре гинекологических заболеваний во II.а 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; $p < 0,05$). Во II.б группе частота наружного и внутреннего генитального эндометриоза была выше по сравнению I группой в 3,1 раза ($p < 0,05$).

Соматический анамнез пациенток I и II групп был сопоставимо отягощен заболеваниями органа зрения (33,3% и 30,1%) желудочно-кишечного тракта (29,4% и 30,2%), болезнями сердечно-сосудистой (11,8% и 11,2%) и мочевой системы (16,1%), органов дыхания (7,8% и 7,7%) ($p > 0,05$).

Исследование характера МА правых и левых отделов матки в условиях естественной освещённости показало, что у женщин с ФБ преобладала односторонняя (преимущественно правосторонняя) МА у 89,4% всех обследованных. При УПР ведущие позиции занимала двусторонняя МА у 72,5% респонденток, независимо от плацентарной латерализации.

Полученные результаты требуют определённых научных обоснований. Функциональным механизмам, обеспечивающим зрелость родовых путей, посвящено множество научных исследований. К их числу относятся механизмы регуляции МА, так им принадлежит ведущая роль в инициации как срочной, так и досрочной родовой деятельности. Ситуация такова, что для ФБ наиболее

характерна МА справа, выполняющая роль физиологического «поршня» в поддержании оптимального уровня кровотока в сосудах МППК. Для беременных с УПР наиболее характерна двусторонняя маточная активность, способствующая повышению внутриамниального давления и динамике со стороны шейки матки.

Сейчас практически нет сомнений в отношении того, что за созревание шейки матки в III триместре беременности, в первую очередь, ответственны простагландины. Интенсивность МА в этом случае носит вспомогательный характер, несмотря на то, что, взаимодействуя с гладкомышечными клетками миометрия, простагландины, помимо подготовки шейки матки, участвуют ещё и в запуске интенсивной МА [26, 67, 46, 48]. Именно поэтому представляет особый интерес следующие вопросы: 1) почему именно при двусторонней МА регистрируются анатомо-функциональные последствия влияния на родовые пути простагландинов, которые были выявлены в процессе акушерского осмотра шейки матки у женщин с УПР и 2) почему вероятность этой формы МА возрастает у женщин именно с левосторонним и амбилатеральным расположением плаценты, тогда как при правосторонней латерализации такая вероятность значительно снижается. Очевидно, что именно правоориентированная плацентация сопровождается механизмами, блокирующими синтез простагландинов и двустороннюю маточную активность.

В этой связи, всё еще уместно мнение G. C. Liggings (1983) [257] о том, что «...в процессе рассмотрения потенцирующих факторов, обеспечивающих высвобождение простагландинов, по мере приближения срока родов, мы должны большее внимание уделять факторам, активирующим ацилгидролазы, такие как фосфолипаза A2, нежели активаторам оксигеназ...». Если учесть рекомендации этого автора и вспомнить, что ингибитором фосфолипазы A2 являются кортикостероиды, а также подчеркнуть положительный лечебный эффект от совместного применения прогестерона и кортизола у женщин с УПР в III триместре беременности, то напрашивается вывод о том, что блокирование двусторонней МА происходит с участием кортизола. Подтверждением данной гипотезы явились результаты корреляционного анализа, где у женщин с УПР до проведения лечения

в статистически значимых корреляционных плеядах присутствовал кортизол и АКТГ.

Таким образом, с одной стороны, у беременных с УПР отмечается более выраженная активация стресс-либерирующих подсистем, свидетельствующая о пребывании женского организма в состоянии стресса, с другой стороны, их активация способствует эндогенному контролю над маточной активностью.

При рассмотрении особенностей маточной активности необходимо коснуться механизмов формирования репродуктивных асимметрий и их соотношения с исходными асимметриями женского организма.

Согласно концепции о трех типах ФСМПП (правоориентированном, левоориентированном и комбинированном) [138, 136, 137, 121, 200, 47, 48, 44, 49, 53] при наступлении беременности имплантация плодного яйца происходит преимущественно в правых, либо в левых отделах функционально парного органа – матки. Афферентные импульсы из места имплантации по спинальным нервным путям поступают в контрлатеральное (противоположное по отношению к правым или левым отделам матки) полушарие, формируя в лимбико-диэнцефальных отделах и коре головного мозга стойкий очаг возбуждения – гестационную доминанту. Именно асимметричное расположение гестационной доминанты позволяет ей проецировать эфферентные управляющие сигналы на имплантационный участок матки, откуда пришла афферентная импульсация. Согласно концепции, асимметрия функциональных процессов по центру и на периферии является одним из основных базовых механизмов, обеспечивающих вынашивание, тогда как их симметрия сигнализирует о анатомо-функциональном разломе в ФСМПП: в случае доношенной беременности – это роды, в случае недоношенной – это угрожающие преждевременные роды. Подтверждением этого являются данные о физиологии маточных сокращений: односторонняя изотоническая МА не сопровождается повышением внутриамниального давления, тогда как двусторонняя МА носит изометрический характер, способствует повышению внутриамниального давления, что приводит к динамике со стороны шейки матки. Вероятность формирования функциональной симметрии повышает

амбилатеральное и левостороннее расположение плаценты, так как. в этом случае включаются два функциональных афферентно-эфферентных контура: маточный (более выраженная функциональная активность правых отделов матки, обусловленная, предшествующим наступлению беременности, афферентно-эфферентной рефлекторной дугой между правым овулирующим яичником и левыми отделами мозга) и плацентарным контуром, формирующимся непосредственно во время беременности из места нидации и последующей плацентации.

Как уже указывалось выше, для коррекции патологических форм МА разработаны многочисленные методы, предусматривающие преимущественно, так называемый, фармакологический токолиз. Однако, учитывая приведённые данные о роли маточных сокращений в функциональном обеспечении маточно-плацентарной «помпы», во многих случаях использования медикаментозного подавления маточной активности отмечается ухудшение состояния плода и развитие у него дистресса [111, 110, 197, 277, 262]. В связи с этим, имеет большое значение поиск и разработка немедикаментозных методов избирательного подавления патологических форм маточной активности и профилактики УПР. К их числу следует отнести темновую терапию, базирующуюся на полной или частичной СД и сопровождающуюся повышением синтеза мелатонина.

Именно мелатонину принадлежит важная роль в блокировании МА во время беременности и её модулирование во время родов. Кроме этого, ему принадлежит модуляторная подстройка метаболизма к внешней среде, а также обеспечение блокады синтеза гонадотропных гормонов [2, 12, 21]. Наиболее выраженная экспрессия этого эпифизарного гормона отмечается с 1-3 часа ночи [9,6], в связи с чем, в светонасыщенные весенний и летний периоды года его продукция снижена [18,19,12]. Кроме того, наблюдения за слепыми животными и людьми в условиях полной световой депривации свидетельствуют о том, что продукция мелатонина у них выше, чем у зрячих, что должно сопровождаться более низким уровнем МА.

Поскольку СД предполагает прежде всего ограничение поступления светового потока на сетчатку глаза, что отражается на функционировании эпифиза

и синтезе пинеального мелатонина, следует отдельно коснуться механизмов влияния мелатонина на функциональные процессы в ФСМПП. Как уже упоминалось, мелатонин продуцируется преимущественно в эпифизе [21, 22, 20, 207]. Интенсивность его продукции осуществляется под воздействием света, который через ганглиозные клетки сетчатки и ретино-гипоталамический путь достигает верхних цервикальных ганглиев и, по симпатическим путям, проникает в эпифиз, где осуществляется синтез мелатонина. В свою очередь, эпифизарный мелатонин оказывает модулирующее влияние на активность гипофиза (на секрецию окситоцина, вазопрессина, пролактина). Это модулирующее (двойное, в зависимости от контекста физиологического процесса) влияние во время беременности выражается в потенциальном свойстве мелатонина подавлять экспрессию гена индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы, в результате чего ограничивается продукция провоспалительных факторов. По мере приближения срока родов мелатонин усиливает МА, опосредуя однонаправленное (с окситоцином) воздействие на миометрий. Помимо этого, мелатонин повышает чувствительность рецепторов миоцитов к окситоцину и способствует синхронизации их сокращения.

В контексте проводимых исследований это означает, что во время беременности (до середины III триместра) мелатонин способствует сдерживанию возникновению генерализованных форм маточной активности, а непосредственно перед родами совместно с окситоцином способствует увеличению интенсивности МА и, по мнению некоторых авторов может выступать в роли командного сигнала к запуску родовой деятельности [11, 85, 93, 12, 41, 270]. Мелатонин, по-видимому, выполняет роль функционального «триггера» в активации и блокировании центральных и периферических механизмов, опосредующих МА.

В норме мелатонин имеет не только центральное происхождение. Он обнаруживается практически во всех внутренних органах [12, 28-32]. Его присутствие в клеточных митохондриях является одним из факторов защиты от оксидативного стресса [98, 146, 207].

Согласно результатам проведённых исследований, у пациенток I группы (с ФБ) уровень мелатонина был статистически значимо выше, чем при УПР, что свидетельствовало о снижении сдерживающего (по отношению к МА) компонента модуляторной функции пинеального гормона. Во II.б группе (при СТ) отмечалось значимое увеличение его уровня, в отличие от случаев, не предусматривавших световую депривацию. Не исключена возможность того, что увеличение уровня мелатонина после СК сопровождалось усилением центральных асимметрий с последующим нарастанием периферических асимметрий за счёт нервных проводниковых эфферентных влияний на МППК (увеличение числа женщин с односторонней МА на 47%). Напротив, при использовании МТ (во II.а группе) преобладали процессы межполушарной симметрии. Поскольку процессы симметрии-асимметрии в матке и по центру опосредуются афферентацией из маточно-плацентарного комплекса, наибольшая вероятность возникновения УПР ожидается в случае амбилатерального расположения плаценты, так как при таком виде плацентации афферентные импульсы обращены сразу к обоим полушариям головного мозга. Соответственно повышается вероятность симметрии эфферентных импульсов в матке: начинает возрастать двусторонняя сократительная активность (изометрическая) механизм формирования УПР.

Аналогичные закономерности наблюдались при анализе показателей кровотока в маточных и плодовых артериях. Было установлено, что для женщин с ФБ была характерна более выраженная асимметрия кровотока в маточных артериях, с более низкими показателями КСК на стороне расположения плаценты, тогда как при УПР преобладали процессы функциональной симметрии: показатели КСК в правой и левой маточных артериях значимо не отличались.

При сравнительном анализе психо-эмоционального статуса женщин с ФБ и УПР установлено, что у беременных с УПР имелись существенно более высокие уровни РТ и ЛТ по сравнению с неосложнённой беременностью (I группа). При использовании МТ (во II.а группе) обнаружено незначительное (у 8,6% женщин) снижение высокого уровня РТ. При СТ (II.б группа) отмечен существенный прирост (73,2%) доли беременных с низким уровнем РТ.

При использовании МТ не было выявлено статистически значимого «отклика» гормонального статуса на процедуру срочного токолиза, тогда как при СТ зарегистрировано увеличение уровня 6-оксисульфатмелатонина и снижение стресс-гормонов, что свидетельствует о стабилизации мелатонинового обмена, способствующего улучшению эндокринной регуляции МА и объясняло причины улучшения сомнологического статуса. Этому способствовало также снижение уровня стрессированности материнского организма за счет механизмов депривации.

Поскольку экспрессия мелатонина в значительной степени влияет на организацию ночного сна, представляло особый интерес исследование сомнологического статуса обследованных беременных. В особой мере это касалось пациенток с УПР, у которых расстройства в организации ночного сна были обнаружены у 75,6%. В зависимости от фактора «латерализация плаценты» наибольший риск развития ночных апноэ был у женщин с Лпл. Улучшение качества ночного сна, снижение дневной сонливости и снижение риска развития синдрома «апноэ/гипопноэ» было выявлено лишь у беременных после СТ (во II.б группе).

Исследование интегративных процессов в ФСМПП предполагает использование корреляционного и многофакторного видов статистического анализа, по результатам которых при проведении МК во всех плацентарных подгруппах первая позиция принадлежала мелатонину, что подтверждает участие световоспринимающих звеньев гормонального профиля в реализации функционального отклика материнского организма в ответ на СТ.

При МТ (во II.а группе) существенно усиливалось влияние фактора «латерализация плаценты»: у пациенток с Ппл, как при СТ (во II.б группе) доминировал мелатонин и кортизол, у беременных с Лпл была более выражена стрессированность материнского организма, так как первые позиции занимал кортизол, в то же время у пациенток с Апл регистрировалось преобладание роли плацентарного лактогена.

Таким образом, при правостороннем расположении плаценты в случае использования МТ (во II.а группе) основной функциональный «отклик» был получен со стороны контрлатерального левого гемодинамического маточного контура, тогда как при СТ (во II.б группе) интенсивность гемодинамических процессов значимой роли не имела: основной отклик получен со стороны кардиореспираторной системы плода. Напротив, при Лпл как при МТ, так и СТ регистрировалась функциональная «заинтересованность» правого контрактильного гемодинамического контура матки. При Апл на фоне МТ ведущие позиции принадлежали группе фетальных сосудов, тогда как при СТ – правому маточному контуру и артерии пуповины.

Результаты, полученные в процессе анализа корреляционных плеяд и «Деревьев решений» позволили предположить определенную интерпретационную модель функциональных механизмов, реализующихся в процессе проводимой терапевтической коррекции. А именно: сочетанное медикаментозное воздействие на рецепторы гладкомышечных клеток миометрия, а также блокирование кальциевых каналов в нём приводит к изменению характера афферентации из матки, т.е. ликвидации процессов периферической асимметрии, что сопровождается усилением симметрии в полушариях головного мозга. Световая депривация ограничивает поступление световых импульсов через световой анализатор и уменьшает процессы возбуждения в коре головного мозга и его лимбико-диэнцефальной зоне, что сопровождается снижением активности стресс-либерирующих структур мозга и так же способствует усилению межполушарной асимметрии и модулирует асимметрию эфферентных импульсов, направленных на матку и плацентарный комплекс.

При МТ отсутствует воздействие внешнего стрессора (света) на кору и подкорковые структуры головного мозга, поэтому реализуется, в основном, периферический (медикаментозно обусловленный) механизм блокирования МА и, вместе с ней, маточно-плацентарной помпы, что сопровождается ухудшением состояния плода.

С целью изучения состояния кардиореспираторной системы плода было проведено кардиотокографическое исследование. Именно процессы симметрии-асимметрии МА при наружной КТГ играют большую роль, поскольку интерпретация кардиотахограмм осуществляется при непосредственном сопоставлении механогистеро – и кардиотахограммы. И, если МГГ-датчик не был установлен в зоне наибольшего пула МА, имеется высокая вероятность ложноотрицательных интерпретаций. Полученные данные свидетельствуют о том, что в процессе регистрации КТГ, механогистерографический датчик необходимо устанавливать, в первую очередь, справа.

В процессе изучения характера основных паттернов КТГ – кривых вероятность обнаружения признаков кратковременной variability (комбинированных акцелераций и поздних децелераций) интегрировали с односторонней (преимущественно односторонней МА). При анализе variability децелераций также отмечалась связь с односторонней МА, однако сила влияния факторов была наибольшей только для Лпл. По-видимому, у беременных с Лпл на фоне повышения внутриамниального давления повышается порог, после которого у плода развивается кратковременная брадикардия. При Ппл частота появления патологических форм децелераций была наименьшей.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что в случае двусторонней МА у женщин с Ппл значительно возрастала доля «немых» кардиотокографических кривых с преобладанием монотонности сердечного ритма, свидетельствовавшего о развитии дистресса плода.

Определённый интерес представляли данные о том, что variability сердечного ритма плода в наибольшей степени взаимодействует с сократительной активностью правых отделов матки. Именно правые отделы матки, на наш взгляд, выполняют роль фактора, адаптирующего и обучающего кардио-респираторную систему плода, обеспечивая выработку и закрепление кардиореспираторных рефлекторных реакций. Обнаруженные в процессе исследования свойства правых отделов матки, по-видимому, обеспечивают оптимизацию взаимoadaptивных процессов между материнским и плодовым организмами.

Результаты исследования кровотока в сосудах VGGR свидетельствовали о том, что у пациенток с МТ (во II.а группе) отмечалось снижение показателей КСК одновременно в обеих маточных артериях, тогда как при СК (во II.б группе) активизировались механизмы, ответственные за асимметрию сосудистого тонуса правых и левых отделов матки и, соответственно, асимметрия кровотока справа и слева. Согласно результатам корреляционного анализа, после МТ отмечалась активация процессов реципрокной связи между гемодинамическими подсистемами бассейна правой и левой маточных артериях. Для СТ (во II.б группе) было более характерно усиление асимметрии функциональных процессов в матке, в частности, в её правых отделах, между подсистемами, обеспечивающими МА, что, по-видимому, свидетельствует о проявлении функциональной интеграции, характерной для маточно-плацентарной помпы.

Проведённое исследование свидетельствуют об улучшении лечебного эффекта при дополнительном использовании световой депривации как дополнительного метода в процессе проведения токолиза у пациенток с угрозой преждевременных родов. По-видимому, световая депривация, лежащая в основе темновой терапии, с одной стороны, способствует изменению порогов чувствительности рецепторов матки к используемым токолитическим препаратам. С другой стороны, в условиях СТ усиливается синтез 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 маточной активности и возможно ухудшение состояния плода, правосторонняя асимметричная маточная активность способствует функционированию маточно-плацентарной «помпы», нагнетанию оксигенированной крови в кателидоны плаценты и поддержанию необходимого уровня кровотока в МППК.

По-видимому, в ответ на экзогенное медикаментозное или сочетанное со световой депривацией воздействие в МППК реализуется несколько программ

функционального «поведения» гемодинамических подсистем, выбор которых реализуется в ФСМПП в зависимости от латерализации плаценты.

Оценка клинической и экономической эффективности СТ лечении 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 ($p=0,012$), интранатального дистресса плода (в 2,3 раза), а также об экономическом превосходстве метода медикаментозной терапии УПР в сочетании со световой депривацией, которых также способствует сокращению числа повторных курсов терапии в 1,6 раза, а также снижению фармакологической нагрузки на организм матери и плода, уменьшению показателей заболеваемости новорожденных на 34,2%.

Полученные результаты были положены в основу разработки способа коррекции угрожающих преждевременных родов, подтвержденных Патентом РФ на изобретение.

В настоящем исследовании выявлены особенности стереоизомерии функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод», в частности, функционального «поведения» подсистем, обеспечивающих развёртывание различных форм маточной активности при УПР, и участие в них мелатонинового обмена на фоне изменения световых режимов представляет значительный научный интерес. Данные подходы обозначают возмжные перспективы использования световой депривации в коррекции акушерских осложнений и могут быть рекомендованы к применению в деятельности подразделений акушерского профиля с целью оптимизации подходов к терапии УПР и профилактике дистресса плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для физиологически протекающей беременности в условиях естественной освещённости характерна функциональная асимметрия маточной активности, реализующаяся в анатомо-функциональных особенностях контрактильных подсистем матки, деятельность которых направлена на поддержание оптимального уровня кровотока и трансплацентарного обмена в МППК. Для угрожающих преждевременных родов наиболее характерна является 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 кардио-респираторной системы плода и регистрируются проявления 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 сокращений.

В отличие от стандартного токолиза, при котором происходит подавление любых форм МА и возможно ухудшение состояния плода, правосторонние асимметричные сокращения способствуют функционированию маточно-плацентарной «помпы», нагнетанию оксигенированной крови в кателидоны плаценты и поддержанию необходимого уровня кровотока в плаценте. Сочетанное с 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, так же, 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 СК.

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 сокращений, способствует развитию дистресса плода (34,7%), который выражается в приросте числа переменных децелераций на кардиотокографических 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-гипоапноэ», а также стабилизации процессов вегетативной регуляции у 87,3% женщин.

4. У женщин с физиологической беременностью в условиях естественной освещенности отмечается 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: 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%) при стандартном токолизе в иерархии значимых статистических признаков нормализованной важности многофакторного анализа «Дерева решений» гормонов стресса 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 маточной 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 представляет значительный научный интерес. Данные подходы обозначают перспективы использования световой депривации в коррекции целого ряда акушерских осложнений и могут быть рекомендованы к применению в деятельности подразделений акушерского профиля с целью оптимизации подходов к терапии угрожающих преждевременных родов и профилактике дистресса плода.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

6-SMT – 6-сульфатоксимелатонин

А – амплитуда

ABP – амплитуда variability ритма

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АМ – аденомиоз

АО – амплитуда осцилляций

АП – артерия пуповины

Апл – амбилатеральное расположение плаценты

АС – акцелерации спорадические

БК – брадикардия

БР – базальный ритм

ВД – вегетативная дистония

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВЛ – вегетативная лабильность

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

Д – длительность

ДОМ - доброкачественные опухоли матки

ДОЯ - доброкачественные опухоли яичников

ДПМ – доплерометрия

ДР – децелерации ранние

ДС – децелерации спорадические

ЗРП – задержка роста плода

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

К0 – отсутствие контракций

К2 – двусторонние контракции

КЛ – левосторонние контракции

КП – правосторонние сокращения
КСК – кривые скоростей кровотока
КТГ – кардиотокография
КЯ - кисты яичников
ЛМА – левая маточная артерия
Лпл – левостороннее расположение плаценты
ЛТ – личностная тревожность
МА – маточная активность
МГГ – механогистерография
МК – медикаментозная коррекция
МППК – маточно-плодово-плацентарный кровоток
НБ – невынашивание беременности
НВ – нормализованная важность
НВО – нормальное вегетативное обеспечение
НГЭ - наружный генитальный эндометриоз
НПО – воспалительные заболевания наружных половых органов
ПМА – правая маточная артерия
ПН – плацентарная недостаточность
Ппл – правостороннее расположение плаценты
РА – регулярные акцелерации
РанД – ранние децелерации
РегД – регулярные децелерации
РТ – реактивная тревожность
СА – спорадические акцелерации
СД – световая депривация
СД – спорадические децелерации
СК – сочетанная коррекция
СМА – среднемозговая артерия плода
СХЯ – супрахиазматическое ядро
ТХ – тахикардия

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПР – угроза преждевременных родов

ФБ – физиологическая беременность

ФСМПП – функциональная система «мать-плацента-плод»

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЦНС – центральная нервная система

Ч – частота

ЧА – частота осцилляций

ЧБНЛ – число больных, которое необходимо лечить

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧШ – частота шевелений

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АР – артерия пуповины

Estr –эстриол

Kontr – контракции

Kort –кортизол

Lakt – плацентарный лактоген

Later – латерализация плаценты

LMA – левая маточная артерия

Melat – 6-сульфатоксимелатонин

Pi – пульсационный индекс

PMA – правая маточная артерия

Prog – прогестерон

SMA – среднемозговая артерия 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. Агаджанян, Н. А. Мелатониновый обмен и световая депривация в профилактике климактерического синдрома у женщин с различной хронофизиологической и стереофункциональной организацией женского организма / Н. А. Агаджанян, Т. Л. Боташева, И. В. Радыш, М. А. Закружная, В. В. Авруцкая, С.Н. Селютина // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – №1(47). – С. 48-53.
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. 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.

9. Агаджанян, Н. А. Хронофизиология хронофармакология и хронотерапия / Н. А. Агаджанян, В. И. Петров, И. В. Радыш. – М.; Волгоград, 2005. – 335 с.
10. Агаджанян, Н.А. Хроноструктура репродуктивной функции / Н.А. Агаджанян, И.В. Радыш, С.И. Краюшкин. – М.: «КРУК», 1998. – 244 с.
11. Айламазян, Э. К. Акушерство. Национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева. – М. – 2009. – 1218 с.
12. 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
13. Александров, Ю. И. Психофизиология: Учебник для вузов. 2-е изд., доп. и перераб. / Под. ред. Ю. И. Александрова. – СПб.: Питер, 2003. – 496 с.
14. Аллахвердов, Ю. А. Ультразвуковая диагностика. Атлас: учебно-практическое пособие / Ю. А. Аллахвердов. – Ростов-на-Дону. – 2013. – 324 с.
15. Амосов, Н. М. Раздумья о здоровье. -3-е изд., доп., перераб. / Н. М. Амосов. –М.:Физкультура и спорт, 1987. – 64 с.
16. 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.
17. Андрущенко, Н. В. Особенности эмоционального состояния матерей в аспекте их раннего взаимодействия с недоношенными детьми / Н. В. Андрущенко, Р. Ж. Мухамедрахимов, Е. Ю. Крюков, А. С. Иова и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – Т. 119, №5. – С. 148-153.
18. Анисимов, В. Н. Свет, старение и рак / В. Н. Анисимов // Природа. – 2018. – №6(1234). – С. 19-22.
19. Анисимов, В. Н. Световой десинхроноз и здоровье / В. Н. Анисимов // Светотехника. – 2019. – №1. – С. 30-38.
20. Анисимов, В. Н. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у человека: состояние проблемы / В. Н. Анисимов, И. А.

Виноградова, А. В. Букалев и др. // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, №3. – С. 302-313.

21. Анисимов, В. Н. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин / В. Н. Анисимов, И. А. Виноградова. – СПб.: Издательство «Система», 2008. – 44 с.

22. Анисимов, В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В. Н. Анисимов // Успехи физиол. наук. – 2008. – Т. 39, №4. – С. 40-65.

23. Анохин, П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.

24. Анохин, П. К. Узловые вопросы теории функциональных систем / П. К. Анохин. – М.: Наука, 1980. – 197 с.

25. Апанасенко, Г. Л. Физическое развитие детей и подростков / Г. Л. Апанасенко. – Киев: Здоровье, 1985. – 80 с.

26. Ариас, Ф. Беременность и роды высокого риска / Ф. Ариас. – М.: Медицина, 1989. – 654 с.

27. 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.

28. Арушанян, Э. Б. Водитель циркадианного ритма – супрахиазматические ядра гипоталамуса как возможная мишень для действия психотропных средств / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т. 61. – №3. – С. 67-73.

29. Арушанян, Э. Б. Мелатонин снижает порог светочувствительности клетчатки глаза человека / Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – №2. – С. 58-60.

30. Арушанян, Э. Б. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер. – Хронобиология и хрономедицина. – М.: "Триада-Х", 2000. – С. 50-64.

31. Арушанян, Э. Б. Экспериментальные и клинические аспекты взаимодействия мелатонина и эстрогенных гормонов / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, №5. – С. 32-36.
32. Арушанян, Э. Б. Это чудо природы - мелатонин: клинические возможности мелатонина / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2019. – 339 с.
33. Аршавский, И. А. Очерки по возрастной физиологии / И. А. Аршавский. – М.: Медицина, 1967. – 476 с.
34. 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.
35. Афифи, А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен / Пер: с англ. – М.: Мир, 1982. – 486 с.
36. Ахмеджанов, Э. Р. Психологические тесты / Э. Р. Ахмеджанов. – М.: Лист, 1997. – 320 с.
37. 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.
38. Баевский, Р. М. Оценка адаптивных возможностей и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 235 с.
39. Бакшеев, Н. С. Сократительная функция матки / Н. С. Бакшеев, Р. С. Орлов. – Киев.: Здоровье, 1976. – 183 с.
40. Бахмач, В. О. Изменения матки и шейки матки во время беременности и накануне родов (Обзор) / В. О. Бахмач, М. Л. Чехонацкая, Н. Е. Яннаева, Ф. Г. Забозлаев, Л. А. Гришаева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, №2. – С. 396-400.
41. Белоусова, В. С. Преждевременные роды: как управлять токолизом / В. С. Белоусова, А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, И. М. Богомазова, Е. Г. Пицхелаури, Е. С. Емельянова // Акушерство и гинекология. – 2019. – №6. – С. 102-107.

42. 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.

43. Бибикина, А. Е. Особенности психологического компонента гестационной доминанты у женщин с различными типами сбалансированности семейной системы / А. Е. Бибикина, И. В. Добряков // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – №4. – С. 56–60.

44. Боташева, Т. Л. Адаптационные особенности кардиореспираторной системы плода в предродовом периоде и первом периоде родов у женщин с сахарным диабетом / Т. Л. Боташева, А. А. Григорянц, В. В. Авруцкая, А. В. Черноситов, Е. В. Железнякова, О. П. Заводнов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27887>

45. Боташева, Т. Л. Асимметрия контрактильной активности матки: автореф. дис... кан. мед. наук: 14.00.01 / Боташева Татьяна Леонидовна. – Ростов н/Д, 1992. – 20 с.

46. Боташева, Т. Л. Методы оценки анатомо-функционального состояния кардиореспираторной системы плода во внутриутробном периоде онтогенеза / Т. Л. Боташева // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – №3. – С. 41-50.

47. 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.

48. Боташева, Т. Л. 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 // В сборнике: Материалы

XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием. – 2017. – С. 1374-1375.

49. Боташева, Т. Л. Прогностическая значимость различных форм контрактильной активности матки при дискоординации родовой деятельности у беременных с сахарным диабетом / Т. Л. Боташева, А. А. Григорянц, В. В. Авруцкая, И. И. Крукиер, О. П. Заводнов, Е. В. Железнякова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27624>

50. 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.

51. Боташева, Т. Л. 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 RU 2647227, 14.03.2018. Заявка № 2017117210 от 17.05.2017.

52. 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.

53. Боташева, Т.Л. Сезонная периодичность мелатонинового обмена и гормонального статуса беременных в зависимости от пола плода / В. В. Васильева, А. В. Хлопонина, О. П. Заводнов, Л. В. Каушанская, Е. В. Железнякова // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 9, №3. – С. 70-76.

54. Боярский, А. Я. Общая теория статистики / А. Я. Боярский, Л. Г. Громыко. – М.: Московский университет, 1985. – 376 с.

55. Брагина, И. И. / Функциональные асимметрии человека / И. И. Брагина, Т. А. Доброхотова. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.

56. Васендин, Д. В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения / Д. В. Васендин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – №3 (55). – С. 171-178.

57. Васильева, В. В. Исследование миграции плаценты в зависимости от центрo-периферических асимметрий функциональной системы "мать-плацента-плод"/

В. В. Васильева, Т. Л. Боташева, А. В. Хлопонина, И. Г. Пелипенко, М. Г. Шубитидзе // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27399>

58. Васильева, В. В. Психологические особенности женщин при нормальном и осложненном течении беременности / В. В. Васильева, Т. Л. Боташева, И. Г. Пелипенко, О. П. Заводнов, Е. В. Железнякова, Шубитидзе М.Г. // В сборнике: Материалы Международной научной конференции "Бисосфера и человек" Материалы Международной научной конференции. – 2019. – С. 248-250.

59. Вейн, А. М. Классификация вегетативных нарушений / А. М. Вейн // Неврология и психиатрия. – 1988. – Т. 88, Вып. 10. – С. 9-12.

60. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: Клиника. Диагностика. Лечение / под ред. А.М. Вейна. М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 749 с.

61. Виноградова, И. А. Влияние светового режима, мелатонина и эпиталона на биомаркеры старения, возрастную патологию и продолжительность жизни (экспериментальное исследование) / дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.53 / Виноградова Ирина Анатольевна. – СПб., – 2009. – 299с.

62. Виноградова, И. А. Световой режим Севера и возрастная патология / И. А. Виноградова, В. Н. Анисимов. – Петрозаводск: Петро- Пресс, 2012. – 127 с.

63. Воскресенский, С. Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль плода / С. Л. Воскресенский. – Минск. – 2004. – 304с.

64. 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.

65. Газазян, М. Г. О некоторых патогенетических механизмах развития сократительной деятельности матки / М. Г. Газазян // Акушерство и гинекология. – 1986. – №1. – С. 31-34.

66. 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.

67. Гамаева, Р. А. Стереофункциональные особенности маточной активности во II-III триместрах осложнённой беременности при использовании нормобарической оксигенотерапии: дисс... канд. мед. наук: 14.01.01; 03.03.01 / Гамаева Роза Абдрахмановна. – Ростов-на-Дону, 2010. – 190 с.

68. Гармашева, Н. Л. Введение в перинатальную медицину / Н. Л. Гармашева, Н. И. Константинова. – М.: Медицина, 1978. – 294 с.

69. 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.

70. 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.

71. Гармашева, Н. Л. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека / Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинова. – Л.: Медицина, 1985. – 159 с.

72. Гармашева, Н. Л. Плацентарное кровообращение / Н. Л. Гармашева. – Л.: Медицина, 1967. – С. 243.

73. Гафарова, Е. А. Клиническое значение мелатонина в развитии симптомов патологического климакса: дисс... канд. мед. наук: 14.00.01 / Гафарова Елена Алековна. – Казань, 2005. – 143с.

74. 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.

75. Гинекология. Национальное руководство; 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. – 1008 с.

76. 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.

77. Даниленко, К. В. Роль световых воздействий в регуляции суточной, месячной и годовой цикличности у человека: дисс... д-ра мед. наук: 03.00.13 / Даниленко Константин Васильевич. – Новосибирск, 2009. – 176 с.

78. Двойрин, В. В. Методика контролируемых клинических испытаний / В. В. Двойрин, А. А. Клименков. – М. – 2004. – 143 с.

79. Деряпа, Н. Р. Проблемы медицинской биоритмологии / Н. Р. Деряпа. – М.: Медицина, 1985. – 208 с.

80. Дикке, Г. Б. Профилактика плацентарной недостаточности и других осложнений гестации у женщин с заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия / Г. Б. Дикке, О. А. Пустотина, В. В. Остроменский // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3, №25 (400). – С. 37-42.

81. Дрейпер, Н. Прикладной регрессионный анализ. В 2 кн. Кн. 2 / Н. Дрейпер, Г. Смит. – М.: Финансы и статистика, 1987. – 351с.

82. 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.

83. Дударева, Ю. А. Преждевременные роды причины и следствия в зависимости от гестационного срока / Ю. А. Дударева, И. М. Зубова // В сборнике:

Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки. Материалы XIX международной научно-практической конференции. – 2019. – С. 13-15.

84. Думитру, И. Физиология и патофизиология воспроизводства человека / И. Думитру, М. Ротару, И. Теодореск-Эксарку и соавт. – Бухарест. – 1981. – 845 с.

85. Евсюкова, Н. И. Клинические аспекты эволюционной сомнологии [Текст] / Н. И. Евсюкова // Тез. докл. VI Всеросс. конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии». – СПб. – 2008. – С. 35.

86. Заводнов, О. П. Использование частичной световой депривации в коррекции нарушений мелатонинового обмена, сомнологического и гормонального статуса у женщин в перименопаузальном периоде / О. П. Заводнов, Т. Л. Боташева, А. В. Рожков, В. В. Авруцкая, С. Н. Селютина // Медицинский вестник Юга России. 2013. №4. С. 77-83.

87. Заводнов, О. П. Сомнологический статус женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах при использовании частичной световой депривации в коррекции нарушений сна / О. П. Заводнов, Т. Л. Боташева, В. В. Васильева, Н. В. Палиева, Е. В. Железнякова, М. Г. Шубитидзе

// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, №4-2. – С. 105-111.

88. Заводнов, О.П. Особенности мелатонинового обмена у женщин с различной хронофизиологической и стереофункциональной организацией репродуктивной системы и световая депривация в профилактике климактерического синдрома / О. П. Заводнов, М. А. Закружная, Т. Л. Боташева, В. В. Авруцкая // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5487>

89. Заводнов, О.П. Частичная световая депривация в коррекции дисфункциональных нарушений во время перименопаузы / О. П. Заводнов, Т. Л. Боташева, В. А. Линде, В. В. Авруцкая, Е. М. Александрова, А. В. Марченко // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. – 2015. – №4 (171). – С. 58-65.

90. 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.
91. Заславская, Р. М. Хронотерапия артериальной гипертонии / Р. М. Заславская, А. Халберг, К. Ж. Ахметов. – М.: Научно-издательское объединение «Квартет», 1996. – 256 с.
92. 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.
93. Зуев, В. А. Мелатонин как молекулярный маркер возрастной патологии / В. А. Зуев, Н. И. Трифонов, Н. С. Линькова, Т. В. Кветная // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, №1. – С. 62-69.
94. 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.
95. 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.
96. Игнатко, И. В. Применение микронизированного прогестерона в профилактике и терапии невынашивания беременности / И. В. Игнатко, А. Н. Стрижаков, А. С. Кузнецов, А. А. Чурганова, В. А. Лебедев, Н. А. Богачева, И. М. Богомазова, М. А. Карданова // Акушерство и гинекология. – 2019. – №2. – С. 148-156.
97. 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.

98. 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.

99. Кветная, Т. В. Мелатонин - нейроэндокринный маркер старения и заболеваний, ассоциированных с возрастом / Т. В. Кветная, К. И. Прощаев, И. В. Князькин, О. Е. Антропова, Е. С. Голубицкая, А. В. Антропов, Ю. А. Тафеев // Матер. II Конгресса «Российский медицинский форум-2007». – Москва. – 2007. – С. 123-124.

100. Кветная, Т. В. Мелатонин и старение человека / Т. В. Кветная, И. В. Князькин, А. В. Антропов, Е. С. Голубицкая, О. Е. Антропова, С. С. Коновалов // Материалы Всероссийской конференции «Перспективы фундаментальной геронтологии». – СПб. – 2006. – С. 51-52.

101. Коркушко, О. В. Пениальная железа: пути коррекции при старении / О. В. Коркушко, В. Х. Хавинсон, В. Б. Шатило. – СПб.: Наука, 2006. – 204с.

102. Коркушко, О. В. Шишковидная железа: физиологическая роль в организме, функциональная недостаточность в пожилом возрасте, возможные пути ее коррекции / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило // Медичний Всесвіт. – 2003. – Т. 3, №2. – С. 3-16.

103. Королёва, М. А. Оценка вегетативной регуляции сердечного ритма после интенсивного светового воздействия у здоровых молодых людей / М. А. Королёва, И. М. Воронин // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. – 2014. – №23(194). – С. 90-98.

104. 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.

105. Кузьминых, Т. У. Роль биологически активных молекул в развитии сократительной деятельности матки / Т. У. Кузьминых, В. Ю. Борисова, И. П. Николаенков, Г. Р. Козонов, Г. Х. Толибова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, №1. – С. 21-27.

106. Кулаков, В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция. Руководство для врачей / В. И. Кулаков, Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюнник. – М. – 2004. – 494с.
107. 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.
108. Лохина, Е. В. Особенности психо-эмоционального состояния беременных и формирование психологического компонента гестационной доминанты в третьем триместре беременности / Е. В. Лохина // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=9058>
109. Малевич, Ю. К. Фетоплацентарная недостаточность / Ю. К. Малевич, В. А. Шостак. – Минск: Беларусь, 2007. – 158 с.
110. 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.
111. 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.
112. Медведев, М. В. Допплеровское исследование маточно–плацентарного и плодового кровотока // Пренатальная эхография под ред. М. В. Медведева. – М.: Реальное Время, 2005. – С. 109-124.
113. Медведев, М. В. Основы доплерографии в акушерстве / Практическое пособие для врачей. – М. – 2007. – 72с.
114. Медведев, М. В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз / М. В. Медведев. – М.: Реал Тайм, 2009. – 368 с.
115. Меерсон, Ф. З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность / Ф. З. Меерсон. – М.: Наука, 1975. – 263 с.

116. Могендович, М. Р. Рефлекторное взаимодействие локомоторной и висцеральной систем / М. Р. Могендович. – Л.: Медгиз, 1957. – 427 с.
117. Морозов, В. Г. Успехи современной биологии. / В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон. – 1983. – Т. 96, №3(6). – С. 339-352.
118. Назарова, А. О. Факторы риска спонтанных преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А. О. Назарова, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 82-86.
119. Николаева, А.С. Современные аспекты прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Обзор литературы / А. С. Николаева, Г. А. Танышева // Наука и здравоохранение. – 2019. – Т. 21, №5. – С. 23-36.
120. Нуржанова, С. Т. Особенности физического и нервно-психического развития недоношенных детей на первом году жизни / С. Т. Нуржанова, Э. Ш. Ишаева, А. А. Какеева, Б. Ш. Касымакунова // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2019. – №8-1. – С. 33-38.
121. 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.
122. Орлов, Р. С. Основы современной электрофизиологии миометрия / Р. С. Орлов // Акушерство и гинекология. – 1969. – №1. – С. 3-10.
123. 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.
124. Палиева, Н. В. Стереофункциональные и хронофизиологические механизмы регуляции метаболического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 03.03.01; 14.01.01 / Палиева Наталья Викторовна. – Волгоград, 2016. – 448с.

125. Палиева, Н. В. Влияние морфо-функциональных асимметрий системы "мать - плацента - плод" на метаболический гомеостаз при беременности / Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, А. В. Хлопонина, О. П. Заводнов, Е. В. Железнякова, Ю. В. Ганиковская // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. – 2018. – №4(231). – С.63-70.

126. 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.

127. Панченко, А. В. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом / А. В. Панченко, Е. А. Губарева, В. Н. Анисимов // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29, №3. – С. 417-423.

128. Панченко, А. В. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в старении и развитии онкологических заболеваний / А. В. Панченко, Е. А. Губарева, В. Н. Анисимов // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29, №1. – С. 29-37.

129. 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. Биокибернетика и медицинская электроника. Теоретические и методологические работы. – 1974. – 378 с.

130. 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. Лебедеенко, А. Ф. Михельсон, Е. В. Железнякова, О. П. Заводнов // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, №1. – С. 60-67.

131. Пелипенко, И. Г. Сократительная активность матки и особенности мелатонинового обмена при использовании световой депривации у беременных с угрозой преждевременных родов / И. Г. Пелипенко // В сборнике: Материалы

Международной научной конференции "Бисосфера и человек" Материалы Международной научной конференции. – 2019. – С. 290-292.

132. Пересада, О. А. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей / О. А. Пересада. – М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2009. – 680 с.

133. Персианинов, Л. С. Аномалии родовой деятельности и их регуляция / Л. С. Персианинов, Е. А. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 1979. – №6. – С. 56.

134. Персианинов, Л. С. Особенности функции системы кровообращения у беременных, рожениц и родильниц / Л. С. Персианинов, В. Н. Демидов. – М.: Медицина, 1977. – 285 с.

135. Персианинов, Л. С. Физиология и патология сократительной деятельности матки / Л. С. Персианинов, Б. И. Железнов, Н. В. Богоявленская. – М.: Медицина, 1975. – 276 с.

136. 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.

137. 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.

138. 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.

139. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол) №15-4/10/2-9480 от 12 декабря 2013 года. – Москва. – 2014. – 35с.

140. Привычное невынашивание беременности. Причины, версии и контраверсии, лечение. Под ред. Г.Дж.А. Карпа; Пер. с англ.; Под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 592 с.

141. Пятин, В. Ф. Мозг, глаза, свет: биоэлектромагнитизм света и нейрореабилитация когнитивных нарушений / В. Ф. Пятин, Н. П. Романчук, П. И. Романчук, А. Н. Волобуев // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5, №12. – С. 129-155.

142. 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. Баринаова, Т. Л. Боташева, В. В. Авруцкая, Е. Б. Гудзь, А. В. Хлопонина // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2011. – № 6. – С. 90-101.

143. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия v. 2.0. / В. Е. Радзинский. – М.: Журнал Status Praesens, 2017. – 872 с.

144. 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.

145. Радостева, А. Г. Личностные характеристики беременных женщин в зависимости от возрастных и социально-демографических различий / А. Г. Радостева // Фундаментальные исследования. – 2012. – №11 (часть 5). – С. 1149-1153.

146. 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](http://www.science-education.ru/110-9946).

147. Рожков, А.В. Влияние стереоизомерии женского организма на функциональные особенности кардио-респираторной системы / А. В. Рожков, Т. Л. Боташева, О. А. Бутова, В. В. Авруцкая, Е. В. Железнякова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=9755>

148. Романова, О. А. Особенности контрактильной активности матки во ii – iii триместре беременности в зависимости от стереофункциональной организации

системы "мать-плацента-плод" при использовании иглорефлексотерапии в лечении угрожающего прерывания беременности / О. А. Романова, В. А. Линде, Т. Л. Боташева, Е. М. Александрова, Е. В. Железнякова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=6367>

149. Романчук, Н. П. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты / Н. П. Романчук, В. Ф. Пятин // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5, №7. – С. 71-85.

150. Романчук, Н. П. Нейропластичность: современные методы управления / Н. П. Романчук, В. Ф. Пятин, А. Н. Волобуев // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, №9. – С. 92-94.

151. Романчук, Н. П. Нейрофизиологические и биофизические принципы нейропластичности / Н. П. Романчук, В. Ф. Пятин, А. Н. Волобуев // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, №2. – С. 97-101.

152. Романчук, П. И. Современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия *homo sapiens* / П. И. Романчук, А. Н. Волобуев // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, №1. – С. 43-70.

153. Савельева, Г. М. Акушерство и гинекология / Г. М. Савельева, В. Н. Серов, Г. Т. Сухих. – Клинические рекомендации. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1024с.

154. 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.

155. Савельева, Г. М. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе (результаты многоцентрового исследования тристан-2) / Г. М. Савельева, В. А. Аксененко, М. Д. Андреева и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2018. – №8. – С. 111-121.

156. Савицкий, А. Г. О миогенном механизме синхронизации и координации сокращений утеромиоцитов во время родовой схватки человека / Савицкий А.Г., Савицкий Г.А., Иванов Д.О., Милль К.В. // Бюллетень

Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – №3. – С. 33-40.

157. Савицкий, А. Г. Родовая схватка человека: клинико-биохимические аспекты / А. Г. Савицкий, Г. А. Савицкий. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2011. – 236 с.

158. Савицкий, Г. А. Биомеханизм родовой схватки / Г. А. Савицкий, М. Г. Моряк. – Кишинев. – 1983. – С. 119.

159. Сагамонова, К. Ю. Пути оптимизации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Сагамонова Карина Юрьевна. – Ростов н/Д., 2001. – 38 с.

160. Самигуллина, А. Э. Анализ частоты и структуры невынашивания беременности / А. Э. Самигуллина, А. К. Кушубекова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28461>

161. Самигуллина, А. Э. Плацентарная недостаточность: современные представления и возможности коррекции в условиях экологического неблагополучия (обзор литературы) / А. Э. Самигуллина, Ч. Б. Торегельдиева // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2018. – №11. – С. 37-42.

162. 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.

163. Сафронов, О. В. Современные классификационные системы и методологические подходы в диагностике аномалий развития матки / О. В. Сафронов, Е. В. Брюхина, Л. С. Ищенко, Л. Е. Сафронова, Г. Н. Мшак-Манукян // Акушерство и гинекология. – 2019. – №3. – С. 18-24.

164. Сенькевич, О. А. Клиническая и нейрофизиологическая характеристика неонатального периода детей, родившихся от ранних

преждевременных родов / О. А. Сенькевич, О. В. Овчинникова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – №3. – С. 32-38.

165. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология. Руководство / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 512 с.

166. Серова, О. Ф. Преждевременные роды, осложненные преждевременным разрывом плодных оболочек / О. Ф. Серова, Л. В. Седая, Н. В. Шутикова, Л. И. Сидорова, И. Г. Ковалев // Лечение и профилактика. – 2017. – №2 (22). – С. 43-46.

167. Сидельникова, В. М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В. М. Сидельникова, Р. Г. Шмаков. – М.: Трида-Х, 2004. – 355 с.

168. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2010. – 534с.

169. Сидорова, И. С. Физиология и патология родовой деятельности / И. С. Сидорова. – М.: МЕДпресс, 2000. – 320 с.

170. Симуткин, Г. Г. Хронотерапия аффективных расстройств / Г. Г. Симуткин, Н. А. Бохан, Е. Д. Счастный // Лечащий врач : мед. науч.-практ. журн. – 2015. – №5. – С. 29-33.

171. Смирнова, А. В. Здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности / А. В. Смирнова, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, А. И. Малышкина, Н. В. Харламова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, №5. – С. 27-32.

172. Соловьев, И. А. Генетический контроль циркадианных ритмов и старение / И. А. Соловьев, Е. В. Добровольская, А. А. Москалев // Генетика. – 2016. – Т. 52, №4. – С. 393-412.

173. Солодков, А. С. Физиологические основы адаптации к физическим нагрузкам / А. С. Солодков. – Л.: ГЦОЛИФК им. П. Ф. Лесгафта, 1988. – 260 с.

174. Стрижаков, А. Н. Антенатальная кардиология / А. Н. Стрижаков, А. Т. Бунин, М. В. Медведев. – М: Медицина, 1991. – 238 с.
175. Стрижаков, А. Н. Допплерометрическая оценка гемодинамики в сосудах вертебрально-базилярной 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.
176. 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.
177. Стрижаков, А. Н. Перинатальная хрономедицина: особенности биоритмостаза плода и восстановления диადы "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.
178. 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.
179. 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.
180. Судаков, К. В. Индивидуальность эмоционального стресса / К. В. Судаков // Журнал невроп. и псих. – 2005. – Т. 105, №2. – С. 4-12.
181. Судаков, К. В. Нормальная физиология. Практикум / К. В. Судаков. – М.: МИА., 2008. – 232 с.

182. Судаков, К. В. Физиология. Основы и функциональные системы. — Курс лекций. Под ред. К. В. Судакова. — М.: Медицина. — 2000. — 784 с.
183. Судаков, К. В. Функциональные системы / К. В. Судаков. — М.: Изд. РАМН, 2011. — 320 с.
184. 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.
185. 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.
186. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Под ред. Л. И. Ажицы / Теппермен, Дж., Теппермен, Х. — М.: Мир, 1989. — 637 с.
187. Триша, Г. Основы доказательной медицины / Г. Триша. — М. — 2004. — 240 с.
188. Филимонов, В. Г. Некоторые физиологические особенности матки как эффектора и афферентное звено нейро-гуморальной регуляции ее моторной функции / В. Г. Филимонов, В. В. Шерстнев // Акушерство и гинекология. — М., 1969. — С. 11-17.
189. 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.
190. Фокин, В. Ф. Динамическая асимметрия сети пассивного режима работы мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией / В. Ф. Фокин, Н. В. Пономарева, Р. Н. Коновалов, М. В. Кротенкова, Р. Б. Медведев, О. В. Лагода, М. М. Танащян // Асимметрия. — 2019. — Т. 13, №1. — С. 51-57.
191. Фокин, В. Ф. Энергетическая физиология мозга. Монография / В. Ф. Фокин, Н. В. Пономарев. — М.: Антидор. — 2003. — 288 с.

192. Хелимский, А. М. Эпифиз (шишковидная железа) / А. М. Хелимский. – М., Медицина, 1969. – 182 с.
193. Хижкин, Е. А. Циркадианные ритмы активности антиоксидантных ферментов у молодых и взрослых крыс в условиях световой депривации / Е. А. Хижкин, В. А. Илюха, И. А. Виноградова, Е. П. Антонова, А. В. Морозов // Успехи геронтологии. – 2018. – Т.31, №2. – С.211-222.
194. Хлевная, Л. А. Генетически обусловленные причины репродуктивных нарушений человека / Л. А. Хлевная, Т. В. Лысенко, Л. И. Митусова, В. Р. Мацета // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, №1. – С. 33-40.
195. Хлопонина, А. В. Хронофизиологические закономерности влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы в системе «мать-плацента-плод» при физиологической и осложненной беременности: дисс...докт. мед. наук: 03.03.01; 14.01.01 / Хлопонина Анна Валерьевна. Волгоград, 2019 – 313 с.
196. Хмельницкий, О. К. Патология щитовидной железы у жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии / О. К. Хмельницкий. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 228 с.
197. Ходжаева, З. С. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода: взгляд в будущее / З. С. Ходжаева, К. А. Горина // Акушерство и гинекология. – 2019. – №5. – С. 12-18.
198. Циркин, В. И. О возможном участии вазопрессина в регуляции сократительной деятельности матки человека и животных (Обзор) / В. И. Циркин, С. И. Трухина, А. Н. Трухин // Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7, №1. – С. 106-117.
199. Цывьян, П. Б. Диагностика сердечной деятельности плода / П. Б. Цывьян. – Екатеринбург, 2000. – 66 с.
200. Черноситов, А. В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга. Ростов-на-Дону: Эверест, 2009. – 184 с.
201. Чехонацкая, М. Л. Изменения гемодинамики шейки матки у беременных в последние десять дней гестации. Ультразвуковые критерии

«зрелости» шейки матки / М. Л. Чехонацкая, Н. Е. Яннаева // Саратовский научно-медицинский журнал. – Саратов. – 2010. – Т. 6, №2. – С. 288-292.

202. 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.

203. Шатова, С. С. Хроническая плацентарная недостаточность как проблема гипердиагностики и полипрагмазии / С. С. Шатова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9, №9. – С. 368.

204. Щеголев, А. И. Клиническая значимость поражений плаценты / А. И. Щеголев, В. Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2019. – №3. – С. 54-62.

205. Щедрина, А. Г. Онтогенез и теория здоровья: Метод, аспекты / А. Г. Щедрина. Новосибирск: Наука. Сиб. отд., 1989. – С.34-35.

206. Яннаева, Н. Е. Современные представления о механизмах раскрытия шейки матки в родах и формирования дистонии шейки матки. Литературный обзор / Н. Е. Яннаева // Вестник Российского научного центра рентгено радиологии Минздрава России. – 2010. – №10-1. – С. 18.

207. Янчогло, И. Роль и функции мелатонина / И. Янчогло // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, №2(27). – С. 115.

208. Allan, L. D. Fetal Echocardiography. A practical guide / L. D. Allan, A. C. Cook, I. C. Huggon. – Cambridge University Press. – 2009. – P. 258.

209. 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, N2. – P. 171–177.

210. 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.

211. Barbini, B. Dark therapy for mania: a pilot study / B. Barbini, F. Benedetti, C. Colombo et al. // Bipolar Disord. – 2005. – Vol.7, N1. – P. 98-101.

212. Behura, S. K. The brain-placental axis: Therapeutic and pharmacological relevancy to pregnancy / S. K. Behura, P. Dhakal, A. M. Kelleher et al. // *Pharmacological Research*. – 2019. – Vol.149:104468.
213. Borbely, A. A. *Sleep Mechanisms* / A. A., Borbely, J. L. Valatx. – Berlin, Springer, 1984. – 124 p.
214. Campbell, S. Doppler uteroplacental waveforms / S. Campbell, S. Vyas, S. Bewley // *Lancet*. – 1988. – Vol. 1, N8597. – P. 1287–1288.
215. Campos Costa, I. Aging, circadian rhythms and depressive disorders: a review. / I. Campos Costa, H. Nogueira Carvalho, L. Fernandes // *J. Neurodegener Dis*. 2013. – Vol. 2. – P. 228-246.
216. 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.
217. Charnock-Jones, D. S. Placental vascular morphogenesis / D. S. Charnock-Jones, G. J. Burton // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. – 2000. – Vol. 14, N6. – P. 953-968.
218. Chen, Y-C. Role of Melatonin in Fetal Programming in Compromised Pregnancies. / Y-C. Chen, J-M. Sheen, M-M. Tiao, Y-L. Tain, L-T. Huang // *J. Mol. Sci*. – 2013. – Vol.14. – P. 5380-5401.
219. Christensen, P. M. Number-Needed-to-Treat (NNT) – Needs Treatment with Care (англ.) / P. M. Christensen, I. S. Kristiansen // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology : journal*. – 2006. – Vol. 99, N1. – P. 12-16.
220. Chuffa, L. G. A. Melatonin promotes uterine and placental health: Potential molecular mechanisms / L. G. A. Chuffa, L. A. Lupi, M. S. Cuciello et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, N1. – P. 300.
221. 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
222. Claustrat, B. Melatonin: Physiological effects in humans / B. Claustrat, J. Leston // *Neurochirurgie*. – 2015. – Vol. 61, N2-3. – P. 77-84.

223. Cohen, P. R. Intention is choice with commitment / P. R. Cohen, H. J. Levesque // Artificial Intelligence, 1990. – Vol. 42, N2-3. – P. 213-261.
224. Conti, E. Crystal structure of firefly luciferase throws light on a superfamily of adenylate-forming enzymes / E. Conti, N. P. Franks, P. Brick. – Structure. – 1996. – Vol. 4, N3. – P. 287-298.
225. Creighton, J. A. Stressful crowding during pregnancy advances onset of offspring adrenocortical rhythm / J. A. Creighton, P. F. Chevins // Exp Biol. – 1988. – Vol. 48, N1. – P. 57-62.
226. Crosio, C. Light induces chromatin modification in cells of the mammalian circadian clock / C. Crosio, N. Cermakian, C. D. Allis, P. Sassone-Corsi // Nature neuroscience. – 2000. – Vol. 3, N12. – P. 1241-1247.
227. Daikoku, N. H. Diagnosis of Prematurity and palemature labour / N. H. Daikoku, M. S. Burnhill // Clin. Obstetr. Gynecol. – 1980. – Vol. 23. – P. 157-159.
228. 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.
229. Davis, F. C. Melatonin: role in development / F. C. Davis // J. Biol Rhythms. – 1997. – N6. – P. 498-508.
230. Dawson, D. Integrating the actions of melatonin on human physiology / D. Dawson, C. J. Van den Heuvel. – Ann. Med. – 1998. – Vol. 30, №1. – P. 95-102.
231. Degbedzui, D. K. Accurate diagnosis of term–preterm births by spectral analysis of electrohysterography signals / D. K. Degbedzui, M. E. Yüksel // Computers in Biology and Medicine. – 2020. – Vol. 119. – P. 103677.
232. Demir, R. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta / R. Demir, Y. Seval, B. Huppertz // Acta Histochem. – 2007. – Vol. 109. – P. 257-265.
233. 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, N17. – P. 2011-2030.

234. Favero, G. Melatonin and its atheroprotective effects: a review / G. Favero, L. F. Rodella, R. J. Reiter, R. Rezzani // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 382. – P. 926-937.
235. Galano, A. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK / A. Galano, D. X. Tan, R. J. Reiter // *J. Pineal. Res.* – 2013. – Vol. 54. – P. 245-257.
236. Genario, R. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology / R. Genario, E. Morello, A. A. Bueno, H. O. Santos // *Pharmacological Research.* – 2019. – Vol.147:104337
237. 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, N17. – P. 2419-2423.
238. Gnocchi, D. Circadian rhythms and hormonal homeostasis: pathophysiological implications / D. Gnocchi, G. Bruscalupi // *Biology.* – 2017. – Vol. 6, N1. – P. 10.
239. Grosse, J. Entrainment of Syrian hamster circadian activity rhythms by neonatal melatonin injections / J. Grosse, A. Velickovic, F. C. Davis // *Am J Physiol.* – 1996. – Vol. 270, N3(Pt 2). – P. 533-540.
240. 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, N2. – P. 139-166.
241. Heffner, L. J. The reproductive system at a glance. 2nd edn / L. J. Heffner, D. J. Schust // Oxford: Blackwell Publishing. – 2006. – 112 p.
242. Heinrich, J. Praktische Kardiokographie / J. Heinrich, G. Seidenschnur. – Johann Hubrosius Barth. – Leipzig. – 1985. – 176 p.
243. Hizhkin, E. A. Circadian rhythms of antioxidant enzyme's activity in young and adult rats under light deprivation conditions / E. A. Hizhkin, V. A. Ilyukha, I. A. Vinogradova, E. P. Antonova, A. V. Morozov // *The successes of gerontology.* – 2018. – Vol. 31, N2. – P. 211-222.

244. Houghton, D. C. Evidence for hypothalamic control of the diurnal rhythms in prolactin and melatonin in the fetal sheep during late gestation / D. C. Houghton, I. R. Young, I. C. McMillen // *Endocrinology*. – 1995. – Vol. 136, N1. P. 218-223.

245. 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, N5. – P. 1231–1236.

246. Itskovitz, I. Arterial anastomosis in pregnant human uterus / I. Itskovitz, E. S. Lindenbaum, I. N. Wrandes // *Obstet. Gynec.* – 1980. – Vol. 55, N1. – P. 67-71.

247. Jenwitheesuk, A. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways / A. Jenwitheesuk, C. Nopparat, S. Mukda, P. Wongchitrat, P. Govitrapong // *International journal of molecular sciences*. – 2014. – Vol.15, N9. – P. 16848-16884.

248. Jones, M. E. Night shift work and risk of breast cancer in women: the Generations Study cohort / M. E. Jones, M. J. Schoemaker, E. C. McFadden et al. // *British Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 121, N2. – P. 172-179.

249. Jung, H. The effect of oxytocin on the mechanism of uterine excitation. In: “Oxytocin” / H. Jung. – Pergamon Press. New-York – Oxford – London – Paris, 1961. – P. 87-99.

250. Kao, C. J. The outward current of the isolated rat myometrium / Kao C.J., et al. // *J. Physiol.* – 1989. – Vol. 418. – P. 20-22.

251. Kaur, S. Circadian rhythm and its association with birth and infant outcomes: Research protocol of a prospective cohort study / S. Kaur, A. N. Teoh, N. H. M. Shukri et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2020. – Vol.20, N1. – P. 96.

252. Kennaway, D. J. A specific radioimmunoassay for melatonin in biological tissue and fluids / D. J. Kennaway, R. G. Frith // *Endocrinology*. – 1982. – Vol. 110. – P. 1766-1772.

253. 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, N8. – P. 700-704.

254. 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, N1. – P. 35-43.
255. Laakso, M. L. Ontogeny of pineal melatonin rhythm in rats under 12:12-hr and 14:14-hr light:dark conditions / M. L. Laakso, A. Alila, T. Hatonen // *J Pineal Res.* – 1996. – Vol. 21, N3. –P. 155-164.
256. Lee, J. Y. Melatonin for prevention of placental malperfusion and fetal compromise associated with intrauterine inflammation-induced oxidative stress in a mouse model / J. Y. Lee, S. Li, N. E. Shin et al. // *Journal of Pineal Research.* – 2019. – Vol. 67, N3: e12591
257. Liggins, G. C. Initiation of spontaneous labor / G. C. Liggins // *Obstetr. Gynecol.* – 1983. – Vol. 26, N1. – P. 47-55.
258. Maestroni, J. G. M. «Melatonin in relation to the immune system» in book «Melatonin: biosynthesis, physiological effects and clinical applications» Yu. H., Reiter R.J. (Eds) / J. G. M. Maestroni, A. Conti // Boca Raton Press. – 1983. – P. 289-308.
259. 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.
260. Malik, M. Influence of the recognition artefact in the automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability / M. Malik, R. Xia, O. Odemuyiwa et al. // *Med Biol Eng Comput.* – 1993. – Vol. 31. – P. 539-544.
261. 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.
262. Marques, J. A. L. Nonlinear characterization and complexity analysis of cardiotocographic examinations using entropy measures / J. A. L. Marques, P. C. Cortez, J. P. V. Madeiro // *Journal of Supercomputing.* – 2020. –Vol.76, N2. – P. 1305-1320.
263. Matsumoto, S. Regulation of the phase and period of circadian rhythms restored by suprachiasmatic transplants / S. Matsumoto, J. Basil, A. E. Jetton // *J. Biol. Rhythms.* – 1996. – Vol.11, N2. – P. 145-162.

264. McCoyd, J. L. M. They Say, “If You Don’t Relax...You’re Going to Make Something Bad Happen”: Women’s Emotion Management During Medically High-Risk Pregnancy / J. L. M. McCoyd, L. Curran, S. Munch // *Psychology of Women Quarterly*. – 2020. – Vol.44, N1. – P. 117-129.

265. 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, N13. – P. 1388-1396.

266. Miller, M. A. Sleep Pharmacotherapy for Common Sleep Disorders in Pregnancy and Lactation / M. A. Miller, N. Mehta, C. Clark-Bilodeau, G. Bourjeily // *Chest*. – 2020. – Vol. 157, N1. – P. 184-197.

267. 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.

268. Nehme, P. A. Reduced melatonin synthesis in pregnant night workers: Metabolic implications for offspring / P. A. Nehme, F. Amaral, A. Lowden et al. // *Medical Hypotheses*. – 2019. – Vol. 132:109353.

269. 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, N5. – P. 345-352.

270. Obeysekare, J. L. Delayed sleep timing and circadian rhythms in pregnancy and transdiagnostic symptoms associated with postpartum depression / J. L. Obeysekare, Z. L. Cohen, M. E. Coles et al. // *Translational Psychiatry*. – 2020. – Vol. 10, N1. – P. 14.

271. 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, N6. – P. 969-980.

272. Palmer, K. R. Protect-me: A parallel-group, triple blinded, placebo-controlled randomised clinical trial protocol assessing antenatal maternal melatonin supplementation for fetal neuroprotection in early-onset fetal growth restriction / K. R. Palmer, J. C. Mockler, M. L. Davies-Tuck et al. // *BMJ Open* 2019. – Vol. 9, N6; e028243.

273. Pan, X. Circadian clock, time-restricted feeding and reproduction / X. Pan, M. J. Taylor, E. Cohen, N. Hanna, S. Mota // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, N3. – P. 831.
274. 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, N1. – P. 1-23.
275. Quinlan, J. R. Induction of Decision Trees / J. R. Quinlan // Machine Learning. – 1986. – Vol. 1, № 1. – P. 81-106.
276. Rafnsson, V. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland) / V. Rafnsson, H. Tulinius, J. Jonasson, J. Hrafnkelsson // Cancer Cause Control. – 2001. – Vol. 12. – P. 95-101.
277. Ramanujam, E. Prediction of fetal distress using linear and non-linear features of CTG signals / E. Ramanujam, T. Chandrakumar, K. Nandhana, N. T. Laaxmi // Advances in Intelligent Systems and Computing. – 2020. – Vol.1108. – P. 40-47.
278. Redfern, P. H. Circadian Rhythms in the Central Nervous System / P. H. Redfern, I. C. Campbell, J. A. Davies. – Weinheim. – VCH. – 1985. – 270 p.
279. Reiter, R. J. Melatonin and human reproduction / R. J. Reiter // Ann Med. – 1998. – Vol. 30, N1. – P. 103-108.
280. 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, N2. – P. 321-328.
281. Reiter, R. J. Melatonin: the chemical expression of darkness // Molecular and cellular endocrinology. – 1991. – Vol. 79, N1-3. – P. C153-C158.
282. Reunolds, P. Cancer incidence in California flight attendants (United States) / P. Reunolds, G. Cone, M. Layefsky et al. // Cancer Causes Control. – 2002. – Vol. 13. – P. 317-324.
283. 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, N1. – P. 107-109.

284. Rossavik, I. K. Normal levels of active contraction area in spontaneous labour / I. K. Rossavik // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 91. – P. 211-219.
285. Rossavik, I. K. Relation between total uterine impulse, method of delivery and one minute Apgar score // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1985. – Vol. 85. – P. 847-851.
286. Roti, E. Circadian thyrotropin variations are preserved in normal pregnant women / E. Roti, L. Bartalena // Eur J Endocrinol. – 1995. – Vol. 133, N1. – P. 71-74.
287. Rusak, B. Suprachiasmatic stimulation phase shifts rodent circadian rhythms / B. Rusak, G. Groos // Science. – 1982. – Vol. 215. – P. 1407-1409.
288. Savitsky, A. G. The myogenic mechanism of synchronization and coordination for uterine myocytes contractions during labor / A. G. Savitsky, G. A. Savitsky, D. O. Ivanov, A. V. Kurganskiy, K. V. Mill, A. V. Mikhailov // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2013. – Vol. 26, N6. – P. 566-570.
289. Scarinci, E. “Hormone of darkness” and human reproductive process: direct regulatory role of melatonin in human corpus luteum / E. Scarinci, A. Tropea, G. Notaristefano et al. // Journal of Endocrinological Investigation. – 2020. – Vol. 42, N10. – P. 1191-1197.
290. Schernhammer, E. S. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the Nurses Health Study / E. S. Schernhammer, F. Laden, F. E. Speizer et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95. – P. 828-828.
291. Seron-Ferre, M. Shift work and pregnancy: night light, baby not right / M. Seron-Ferre // Journal of Physiology. – 2019. – Vol. 597, N7. – P. 1783-1784.
292. 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, N1. – P. 66-70.
293. Slowinska-Klenska, D. Image cytometry in the preoperative diagnostics of thyroid lesions / D. Slowinska-Klenska, M. Klenski, S. Sporny, A. Lewinski // Endocrine Journal (Jap). Suppl. – 2000. – Vol. 47. – P.131.
294. 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, N3:e0120195

295. Souza, R. T. Clinical and epidemiological factors associated with spontaneous preterm birth: a multicentre cohort of low risk nulliparous women / R. T. Souza, M. L. Costa, J. Mayrink, et al. // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, N1. – P. 855.

296. Specht, I. O. Night work during pregnancy and preterm birth—A large register-based cohort study / I. O. Specht, P. E. C. Hammer, E. M. Flachs et al. // *PLoS ONE* 2019. – Vol.14, N4:e0215748.

297. 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. – N9. – P. 713-719.

298. 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, N2. – P. 127-138.

299. Touitou, Y. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption / Y. Touitou, A. Reinberg, D. Touitou // *Life sciences*. – 2017. – Vol. 173. – P. 94-106.

300. Touitou, Y. La melatonine: Hormone et médicament / Y. Touitou, C. R. Seances // *Soc. Biol.* – 1998. – N4. – P. 643-657.

301. 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.

302. Travnickova, Z. Melatonin entrainment of the circadian N-acetyltransferase rhythm in the newborn rat pineal gland / Z. Travnickova, H. Illnerova // *J Pineal Res.* – 1997. – Vol. 23, N3. – P. 136-141.

303. Umezaki, H. Fetectomy alters maternal endocrine and uterine activity rhythms in rhesus macaques during late gestation / H. Umezaki, G. J. Valenzuela, D. L. Hess, C. A. Ducusy // *Am J Obstet Gynecol.* – 1993. – Vol. 169, N6. P. 1435-1441.

304. Vanmathi, S. M. Preterm birth facts: A review / S. M. Vanmathi, M. Monitha Star, N. Venkateswaramurthy, R. Sambath Kumar // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2020. – Vol.12, N3. – P. 1383-1390.
305. Viswanathan, N. Single prenatal injections of melatonin or the D1-dopamine receptor agonist SKF 38393 to pregnant hamsters sets the offsprings' circadian rhythms to phases 180 degrees apart / N. Viswanathan, F. C. Davis // J Comp Physiol. – 1997. – Vol. 180, N4. – P. 339-346.
306. 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.
307. Wirz-Justice, A. Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy / 2-nd rev. ed. / A. Wirz-Justice, F. Benedetti, M. Terman. – Basel: Karger; 2013. – 124 p.
308. Wray, S. Editorial overview: Pregnancy and the myometrium / S. Wray, S. K. England // Current Opinion in Physiology. – 2020. – Vol. 13. – P. III-VI.
309. Yamaoka, S. The central mechanisms of sex steroidal modification of sleep circadian rhythm / Yamaoka S. // Tanpakushitsu Kakusan Koso. – 1982. – Vol. 27, N2. – P. 259-276.
310. Yoshino, M. Ionic currents in smooth myocytes of the pregnant rat uterus / M. Yoshino, et al. // J. Gen. Physiol. – 1989. – Vol. 94, N6. – P. 389-394.
311. Zaguskin, S. L. Biological rhythms in the living cell: tunes of the life / S. L. Zaguskin // Cardiometry. – 2018. – N12. – P. 6-19.
312. Zaguskin, S. L. Hierarchy of biological rhythms, chronodiagnostics and bio-feedback / S. L. Zaguskin // Cardiometry. – 2018. – N12. – P. 20-31.
313. Zhang, W. X. Regulation of reproduction by the circadian rhythms / W. X. Zhang, S. Y. Chen, C. Liu // Acta Physiol Sinica. – 2016. – Vol. 68, N6. – P. 799-808.
314. Zhou, J.-N. Alterations in the circadianrhythm of salivary melatonin begin during middle-age / J.-N. Zhou, R.-Y. Liu, J. van Heerikhuize et al. // J. Pinealres. – 2003. – Vol. 34. – P. 11-16.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Протокол исследования обследуемых с нарушениями сна

Ф.И.О. _____
 Возраст (полных лет) _____ Дата рождения ____ ____ ____
 Пол М Ж Рост (см) _____ Вес (кг) _____
 Род занятий _____ Дата исследования ____ ____ ____

Диагноз _____

Сопутствующие
 заболевания _____

Продолжительность нарушений сна _____ дней _____ месяцев _____ лет

Частота нарушений сна (количество плохих ночей в неделю за последние 3 месяца)

Наблюдались ли раньше нарушения сна:

- *Спонтанные (беспричинные)* _____
- *Связанные с событиями (если да то с какими)* _____

Индивидуальные особенности цикла "сон-бодрствование" (нужное подчеркнуть):
"сова" "жаворонок"

Дневной сон (сиеста): да нет

Тип нарушений сна (нужное подчеркнуть):

1. **нарушения засыпания** (медленное, сопровождается видениями, вздрагиваниями)
2. **трудности поддержания сна:** ночные пробуждения, поверхностный сон, трудности засыпания после ночного пробуждения;
3. **окончательное пробуждение** (раннее, позднее, сопровождается видениями, трудное включение в трудовую деятельность, общая слабость, головные боли или тяжесть в голове, невозможность произвольных движений сразу после пробуждения);
4. **дневная сонливость** (в покое, во время активной деятельности);
5. **полное отсутствие ночного сна.**

Наблюдались ли раньше общая (или локальная в конечностях) слабость или падения, связанные с положительными или отрицательными эмоциями (нужное подчеркнуть): да нет

Причины нарушений сна (по мнению пациента):

стресс		жизненные события	
колебания настроения		Болезнь	
повышенная двигательная активность во сне		неприятные ощущения в ногах / руках	
храп		нарушения дыхания во сне	
энурез		снохождение	
сноговорение		ночное скрежетание зубами	
ночная или суточная работа		быстрая смена часовых поясов (перелеты)	

смена времени года (если да, то в какой сезон сон хуже)	
другие причины (указать какие)	

В настоящее время принимает (любые препараты):

Препарат	Доза	Эффективность	Осложнения

Комментарии врача

ФИО _____
 Возраст _____ Дата заполнения анкеты «__» _____ 20__ г.
 Вес _____ кг Рост _____ см
 Принимаемые лекарства _____
 Диагноз: _____

Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна

Показатель	Баллы
1.Время засыпания:	
• мгновенно	5
• недолго	4
• средне	3
• долго	2
• очень долго	1
2.Продолжительность сна:	
• очень долгий	5
• долгий	4
• средний	3
• короткий	2
• очень короткий	1
3.Количество ночных пробуждений:	
• нет	5
• редко	4
• не часто	3
• часто	2
• очень часто	1
4.Качество сна:	
• отлично	5
• хорошо	4
• средне	3
• плохо	2
• очень плохо	1
5.Количество сновидений:	
• нет	5
• временами	4
• умеренно	3
• множественные	2
• и тревожные	1
6.Качество утреннего пробуждения:	
• отлично	5
• хорошо	4
• средне	3
• плохо	2
• очень плохо	1
Суммарная оценка	

Суммарная оценка 22 и более баллов - сон нормальный 19-21 балл -
пограничные значения менее 19 баллов - сон нарушен

АНКЕТА ДЛЯ СКРИННИНГА СИНДРОМА "АПНОЭ ВО СНЕ"

- | | |
|--|-------------------|
| 1. Вы храпите во сне | да - 1 нет - 0 |
| 2. Окружающие отмечают остановки дыхания во сне | да - 3 нет - 0 |
| 3. Отмечается дневная сонливость | |
| • в расслабленном состоянии, после еды | да - 1 нет - 0 |
| • во время активной деятельности | да - 3 нет - 0 |
| 4. Повышение артериального давления (АД) | да - 1 нет - 0 |
| • в большей степени повышается диастолическое АД | да - 2 нет - 0 |
| • утреннее АД выше, чем вечернее | да - 2 нет - 0 |
| 5. Утренние головные боли | да - 1 нет - 0 |

Общее число баллов _____

Если по этой анкете больной набирает 4 и более баллов, синдром апноэ во сне вероятен и требуется осмотр сомнолога и полисомнографическое исследование с регистрацией показателей дыхания.

Шкала сонливости (Epworth)

Ф.И.О _____

Возраст _____ лет Пол _____ Дата _____

Данный опросник позволяет уточнить особенности дневной сонливости (при ее присутствии) в разных жизненных ситуациях. Если Вы не оказывались в описанных ниже условиях, то Вам необходимо дать предположительный ответ.

Пожалуйста, поставьте в графе “Балл” цифру, соответствующую Вашему состоянию.

0 - нет сонливости**1** - слабая сонливость**2** - средняя сонливость**3** - сильная сонливость

Ситуации	Балл
Вы испытываете сонливость при чтении	
Вы испытываете сонливость при просмотре телевизионных программ	
Вы испытываете сонливость в условиях, не требующих активности (на совещании, в театре и т.п.)	
Вы испытываете сонливость, находясь в транспорте в качестве пассажира при езде менее 1 часа	
Вы испытываете сонливость во второй половине дня во время отдыха (при наличии такой возможности)	
Вы испытываете сонливость в транспорте при разговоре с кем-нибудь.	
Вы испытываете сонливость после приема пищи (без алкоголя)	
Вы испытываете сонливость в условиях автомобильной пробки	
Суммарный балл	

Шкала самооценки уровня тревожности
(Спилберга Ч.Д. и Ханина Ю.Л., 1976)

Шкала самооценки состоит из двух частей, отдельно оценивающих реактивную (высказывания № 1-20) и личностную (высказывания № 21-40) тревожность.

Интерпретация результата: до 30 - низкая тревожность; 31-45 - умеренная тревожность; 46 и более - высокая тревожность. Значительные отклонения от уровня умеренной тревожности требуют особого внимания; высокая тревожность предполагает склонность к появлению состояния тревоги у человека в ситуациях оценки его компетентности.

п /п	Предложения	Нет, это не так	Пож алуй, так	Е рно	Сове ршено верно
1	2	3	4	5	6
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничего не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных предложений и зачеркните соответствующую цифру справа в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в данный момент. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет.

Показатель реактивной тревожности подсчитываются по формуле:

$$PT = \sum 1 - \sum 2 + 50,$$

где PT – реактивная тревожность; $\sum 1$ - сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 3, 4, 6, 7, 9, 13, 14, 17, 18; $\sum 2$ — сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 19, 20).

п/п	Предложения	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
21	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22	Я очень быстро устаю	1	2	3	4
23	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же счастливым, как и другие	1	2	3	4
25	Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
26	Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я принимаю все слишком близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных предложений и зачеркните соответствующую цифру справа в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в данный момент. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных или неправильных ответов нет.

Показатель личностной тревожности подсчитываются по формуле:

$$ЛТ = \sum 1 - \sum 2 + 35,$$

где ЛТ – личностная тревожность; $\sum 1$ - сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; $\sum 2$ - сумма остальных зачеркнутых цифр (пункты 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39).

Тест - надежный и информативный способ самооценки уровня личностной и реактивной тревожности. Личностная тревожность относительно стабильна и не связана с ситуацией, поскольку является свойством личности. Реактивная тревожность, наоборот, бывает вызвана какой-либо конкретной ситуацией. Тревожность не является изначально негативной чертой. Определенный уровень тревожности – естественная и обязательная особенность активной личности.

Приложение 6

Таблица 1 – Корреляционные плеяды показателей гормонального статуса и мелатонинового обмена в зависимости от расположения плаценты и характера маточной активности до МК.

Do MK	Kontr	Later	Melat	AKTG	Kort	Prog	Estr	Lakt
Melat	1	0			0,7	-0,6		
Prog	1	0						-0,7
Melat	1	1						
AKTG	1	1						
Kort	1	1						
Prog	1	1						
Estr	1	1						
Lakt	1	1						
Kort	1	2						0,4
Prog	2	0					-0,9	
Melat	2	1						
AKTG	2	1						
Kort	2	1						
Prog	2	1						
Estr	2	1						
Lakt	2	1						
Melat	2	2						
AKTG	2	2						
Kort	2	2						
Prog	2	2						
Estr	2	2						
Lakt	2	2						
Melat	3	0						
AKTG	3	0						
Kort	3	0						
Prog	3	0						
Estr	3	0						
Lakt	3	0						
Prog	3	1					0,5	
Estr	3	1						0,3
Melat	3	2			0,3			
Kort	3	2				-0,3		

Приложения:

1. Kontr – контракции (0- нет контракций; 1 правосторонние; 2 – левосторонние; 3 – двусторонние контракции); Later – латерализация плаценты (0-правостороннее расположение плаценты, 1-левостороннее расположение плаценты, 2-амбилатеральное расположение плаценты);
2. Melat – 6-сульфатоксимелатонин; AKTG – адренкортикотропный гормон; Kort – кортизол; Prog – прогестерон; Estr – эстриол; Lakt – плацентарный лактоген.

Таблица 2 – Корреляционные плеяды показателей гормонального статуса и мелатонинового обмена в зависимости от расположения плаценты и характера маточной активности после МК

Pos МК	Kontr	Later	Melat	AKTG	Kort	Prog	Estr	Lakt
Melat	0	0						
AKTG	0	0						
Kort	0	0						
Prog	0	0						
Estr	0	0						
Lakt	0	0						
Prog	0	1					0,4	
Melat	0	2			0,3			
Melat	1	0					0,7	
AKTG	1	1						-0,6
Melat	1	2						
AKTG	1	2						
Kort	1	2						
Prog	1	2						
Estr	1	2						
Lakt	1	2						
AKTG	2	0					-0,9	
Melat	2	1						
AKTG	2	1						
Kort	2	1						
Prog	2	1						
Estr	2	1						
Lakt	2	1						
Melat	2	2						
AKTG	2	2						
Kort	2	2						
Prog	2	2						
Estr	2	2						
Lakt	2	2						

Приложения:

1. Kontr – сокращения (0- нет сокращений; 1 правосторонние; 2 – левосторонние; 3 – двусторонние сокращения); Later – латерализация плаценты (0-правостороннее расположение плаценты, 1-левостороннее расположение плаценты, 2-амбилатеральное расположение плаценты);
2. Melat – 6-сульфатоксимелатонин; AKTG – адренокортикотропный гормон; Kort – кортизол; Prog – прогестерон; Estr – эстриол; Lakt – плацентарный лактоген.

Таблица 3 – Корреляционные плеяды показателей кровотока в МППК в зависимости от расположения плаценты и характера маточной активности до МК

Do СК	Kontr	Later	PMA	LMA	AP	SMA
LMA	1	0			- 0,6	
PMA	3	0		-0,6		
PMA	2	0				
LMA	2	0				
AP	2	0				
SMA	2	0				
PMA	3	1		-0,5		
PMA	1	1		-0,7		
PMA	2	1		-0,9		
PMA	3	2				
LMA	3	2				
AP	3	2				
SMA	3	2				
PMA	1	2				
LMA	1	2				
AP	1	2				
SMA	1	2				
PMA	2	2				
LMA	2	2				
AP	2	2				
SMA	2	2				

Приложения:

1. Kontr – контракции (0- нет контракций; 1 правосторонние; 2 – левосторонние; 3 – двусторонние контракции); Later – латерализация плаценты (0-правостороннее расположение плаценты, 1-левостороннее расположение плаценты, 2-амбилатеральное расположение плаценты);
2. LMA – левая маточная артерия; PMA – правая маточная артерия; AP – артерия пуповины; SMA – среднемозговая артерия плода.

Таблица 4 – Корреляционные плеяды показателей кровотока в МППК в зависимости от расположения плаценты и характера маточной активности после МК

Pos СК	Kontr	Later	PMA	LMA	AP	SMA
PMA	1	0				
LMA	1	0				
AP	1	0				
SMA	1	0				
PMA	0	0		-0,5		
PMA	2	0				
LMA	2	0				
AP	2	0				
SMA	2	0				
PMA	0	1		-0,5		
PMA	1	1		-0,7		
LMA	1	1				0,8
PMA	2	1				
LMA	2	1				
AP	2	1				
SMA	2	1				
PMA	0	2		-0,3		
PMA	1	2		-0,5		
PMA	2	2				
LMA	2	2				
AP	2	2				
SMA	2	2				

Приложения:

1. Kontr – контракции (0- нет контракций; 1 правосторонние; 2 – левосторонние; 3 – двусторонние контракции); Later – латерализация плаценты (0-правостороннее расположение плаценты, 1-левостороннее расположение плаценты, 2-амбилатеральное расположение плаценты);
2. LMA – левая маточная артерия; PMA – правая маточная артерия; AP – артерия пуповины; SMA – среднемозговая артерия плода.

Таблица 5 – Корреляционные плеяды показателей гормонального статуса и мелатонинового обмена в зависимости от расположения плаценты и характера маточной активности до СК

о СК	D	K ontr	L ater	M elat	A KTG	K ort	P rog	E str	L akt
elat	M	1	0						
KTG	A	1	0						
rt	Ko	1	0						
og	Pr	1	0						
tr	Es	1	0						
kt	La	1	0						
elat	M	1	1					0,7	
KTG	A	1	1					0,7	
og	Pr	1	2						-0,6
rt	Ko	2	0						-0,8
og	Pr	2	1						0,6
KTG	A	2	2				-0,8		
og	Pr	2	2					-0,6	
KTG	A	3	0					0,4	
elat	M	3	1			0,3			
og	Pr	3	1						0,3
elat	M	3	2						
KTG	A	3	2						
rt	Ko	3	2						
og	Pr	3	2						
tr	Es	3	2						
kt	La	3	2						

Приложения:

1. Kontr – контракции (0- нет контракций; 1 правосторонние; 2 – левосторонние; 3 – двусторонние контракции); Later – латерализация плаценты (0-правостороннее расположение плаценты, 1-левостороннее расположение плаценты, 2-амбилатеральное расположение плаценты);
2. Melat – 6-сульфатоксимелатонин; AKTG – адренокортикотропный гормон; Kort – кортизол; Prog – прогестерон; Estr – эстриол; Lakt – плацентарный лактоген.

Таблица 6 – Корреляционные плеяды показателей гормонального статуса и мелатонинового обмена в зависимости от расположения плаценты и характера маточной активности после СК

Pos СК	Kontr	Later	Melat	AKTG	Kort	Prog	Estr	Lakt
Melat	0	0						
AKTG	0	0						
Kort	0	0						
Prog	0	0						
Estr	0	0						
Lakt	0	0						
Melat	0	1				0,5		
AKTG	0	1						0,6
Kort	0	1						0,6
Melat	0	2						
AKTG	0	2						
Kort	0	2						
Prog	0	2						
Estr	0	2						
Lakt	0	2						
Kort	1	0					0,4	
Melat	1	1					0,4	
Kort	1	2				-0,3		
Melat	2	0						
AKTG	2	0						
Kort	2	0						
Prog	2	0						
Estr	2	0						
Lakt	2	0						
Melat	2	1						0,8
AKTG	2	2				-0,7		
Estr	2	2						-0,9

Приложения:

1. Kontr – контракции (0- нет контракций; 1 правосторонние; 2 – левосторонние; 3 – двусторонние контракции); Later – латерализация плаценты (0-правостороннее расположение плаценты, 1-левостороннее расположение плаценты, 2-амбилатеральное расположение плаценты);
2. Melat – 6-сульфатоксимелатонин; AKTG – адренотропный гормон; Kort – кортизол; Prog – прогестерон; Estr – эстриол; Lakt – плацентарный лактоген.

Таблица 7 – Корреляционные плеяды показателей кровотока в МППК в зависимости от расположения плаценты и характера маточной активности до СК

До СК	Kontr	Later	PMA	LMA	AP	SMA
PMA	1	0				
LMA	1	0				
AP	1	0				
SMA	1	0				
AP	1	1				0,7
PMA	1	2				
LMA	1	2				
AP	1	2				
SMA	1	2				
AP	2	0				0,9
PMA	2	1				
LMA	2	1				
AP	2	1				
SMA	2	1				
PMA	2	2				
LMA	2	2				
AP	2	2				
SMA	2	2				
PMA	3	0				
LMA	3	0				
AP	3	0				
SMA	3	0				
PMA	3	1		-0,3		
PMA	3	2		-0,4		
AP	3	2				-0,3

Приложения:

1. Kontr – контракции (0- нет контракций; 1 правосторонние; 2 – левосторонние; 3 – двусторонние контракции); Later – латерализация плаценты (0-правостороннее расположение плаценты, 1-левостороннее расположение плаценты, 2-амбилатеральное расположение плаценты);
2. LMA – левая маточная артерия; PMA – правая маточная артерия; AP – артерия пуповины; SMA – среднемозговая артерия плода.

Таблица 8 – Корреляционные плеяды показателей кровотока в МППК в зависимости от расположения плаценты и характера маточной активности после СК

СК	Pos	Kontr	Later	PMA	LMA	AP	SMA
	PMA	0	0				
	LMA	0	0				
	AP	0	0				
	SMA	0	0				
	PMA	0	1		-0,8		
	PMA	0	2				
	LMA	0	2				
	AP	0	2				
	SMA	0	2				
	PMA	1	0				
	LMA	1	0				
	AP	1	0				
	SMA	1	0				
	LMA	1	1			-0,5	
	PMA	1	2				
	LMA	1	2				
	AP	1	2				
	SMA	1	2				
	PMA	2	0				
	LMA	2	0				
	AP	2	0				
	SMA	2	0				
	PMA	2	1				
	LMA	2	1				
	AP	2	1				
	SMA	2	1				
	PMA	2	2				
	LMA	2	2				
	AP	2	2				
	SMA	2	2				

Приложения

1. Kontr – контракции (0- нет контракций; 1 правосторонние; 2 – левосторонние; 3 – двусторонние контракции); Later – латерализация плаценты (0-правостороннее расположение плаценты, 1-левостороннее расположение плаценты, 2-амбилатеральное расположение плаценты);
2. LMA – левая маточная артерия; PMA – правая маточная артерия; AP – артерия пуповины; SMA – среднемозговая артерия плода.

Результаты статистической обработки данных по методу «Деревья решений».

Блок 1. Медикаментозная коррекция.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Dopl, Kontr, Distres
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	Kontr, Distres
Результаты	Число узлов	7
	Число конечных узлов	4
	Глубина	3

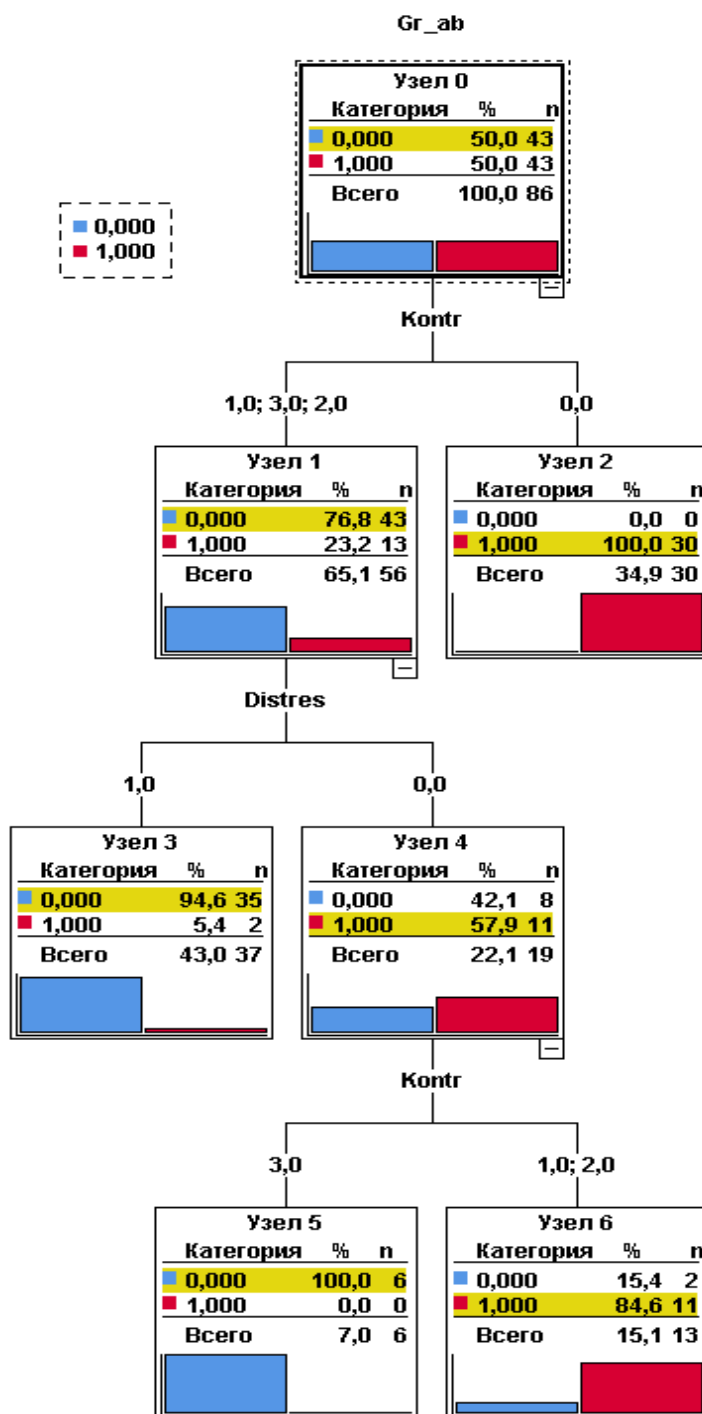


Рисунок 1 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели доплерометрии», «контракции», «дистресс плода» у беременных с правосторонним расположением плаценты при медикаментозной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Dopl, Kontr, Distres
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	Kontr, Distres
Результаты	Число узлов	7
	Число конечных узлов	4
	Глубина	3

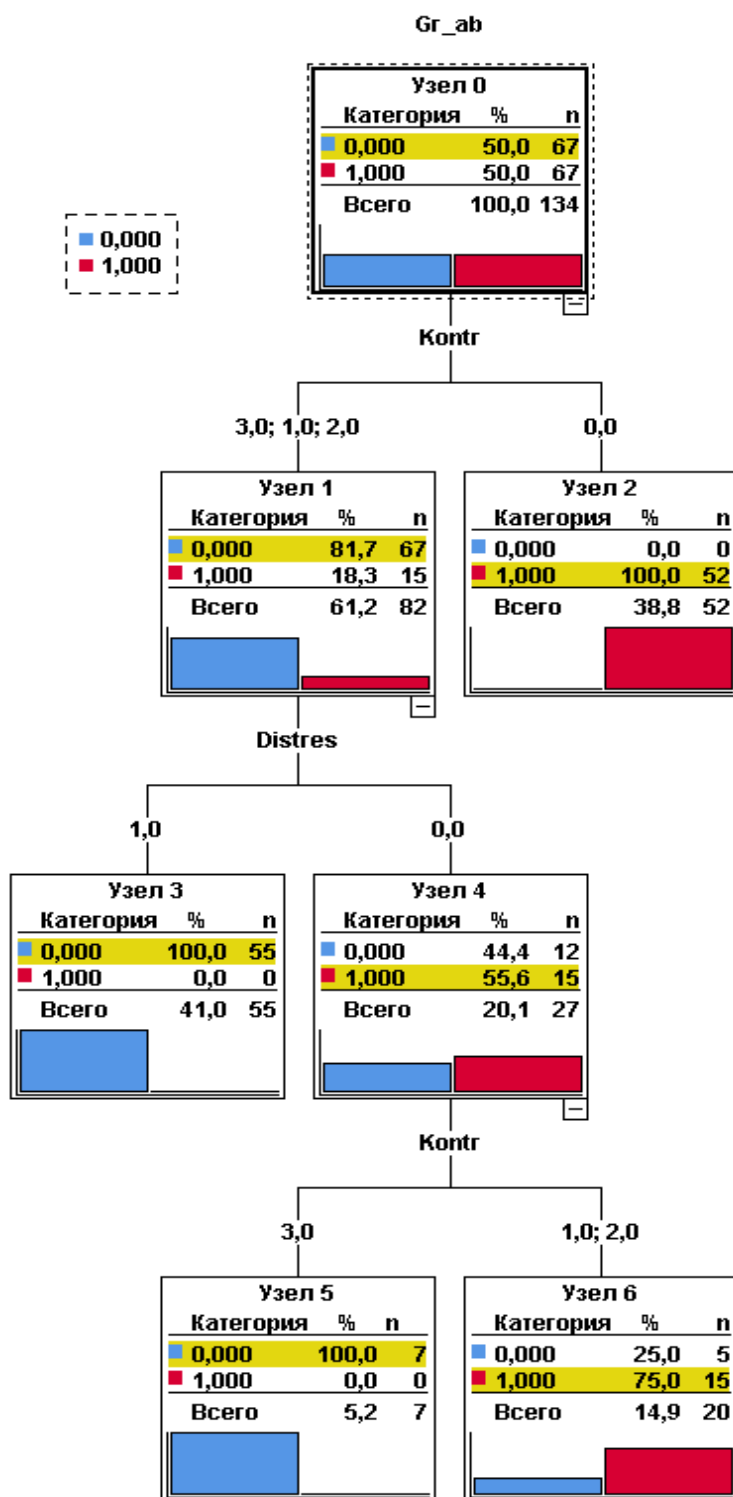


Рисунок 2 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели доплерометрии», «контракции», «дистресс плода» у беременных с левосторонним расположением плаценты при медикаментозной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Dopl, Kontr, Distres
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	Kontr, Distres, Dopl
Результаты	Число узлов	9
	Число конечных узлов	5
	Глубина	4

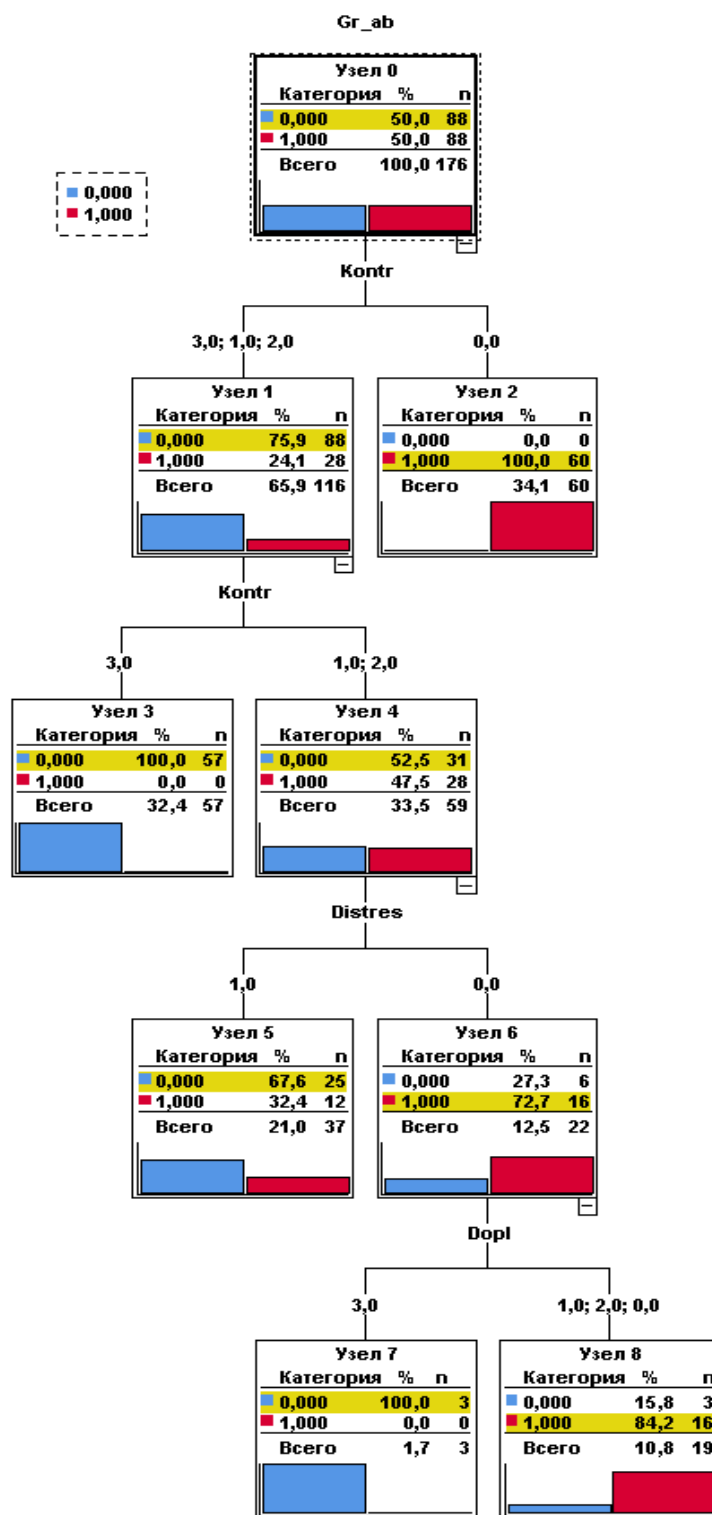


Рисунок 3 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели доплерометрии», «контракции», «дистресс плода» у беременных с амбилатеральным расположением плаценты при медикаментозной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	PMA, LMA, AP, SMA
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	AP, LMA, PMA
Результаты	Число узлов	13
	Число конечных узлов	7
	Глубина	5

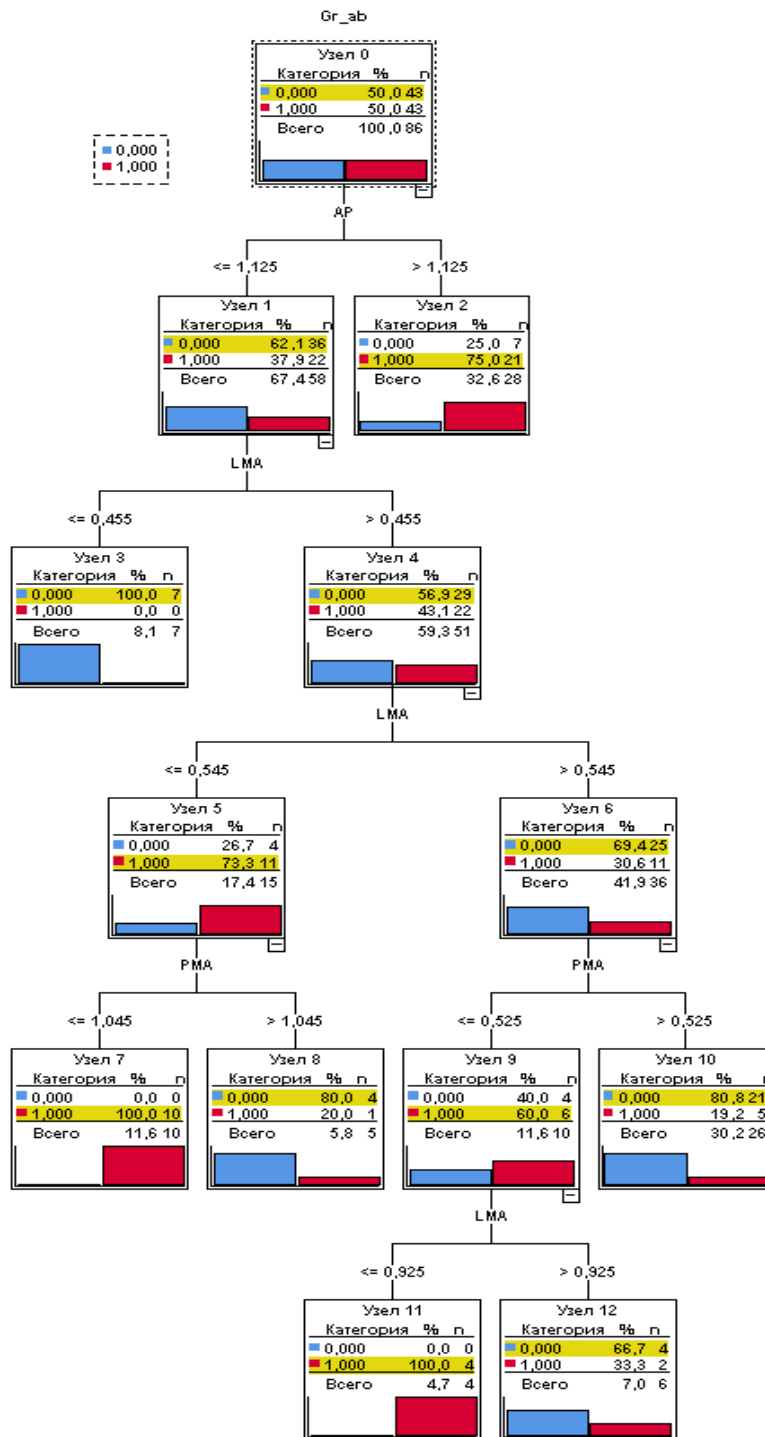


Рисунок 4 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «доплерометрические показатели кровотока в маточных и плодовых артериях» у беременных с правосторонним расположением плаценты при медикаментозной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	PMA, LMA, AP, SMA
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	AP, LMA, PMA
Результаты	Число узлов	15
	Число конечных узлов	8
	Глубина	5

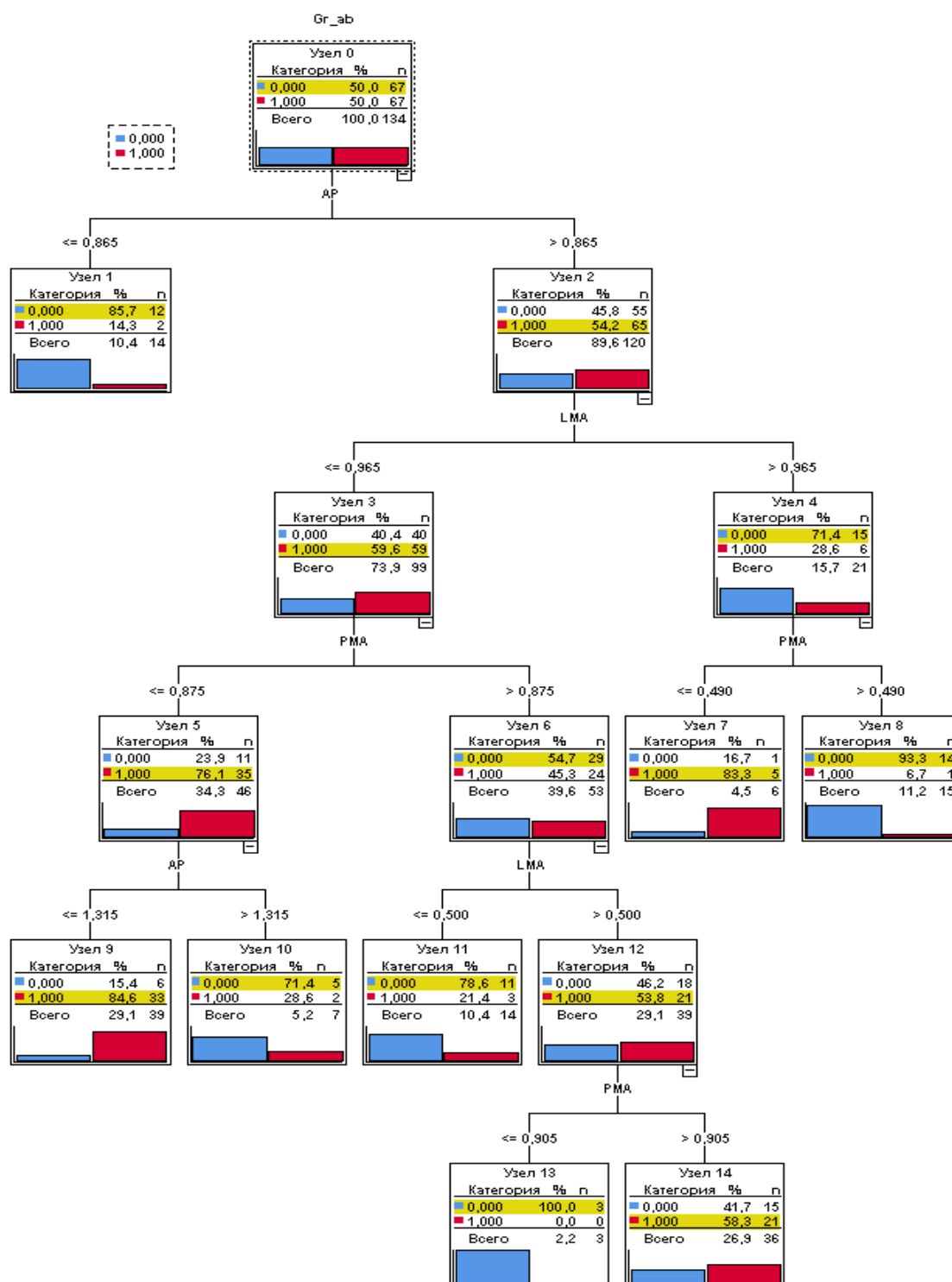


Рисунок 5 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «доплерометрические показатели кровотока в маточных и плодовых артериях» у беременных с левосторонним расположением плаценты при медикаментозной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	PMA, LMA, AP, SMA
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	PMA, AP, LMA, SMA
Результаты	Число узлов	17
	Число конечных узлов	9
	Глубина	6

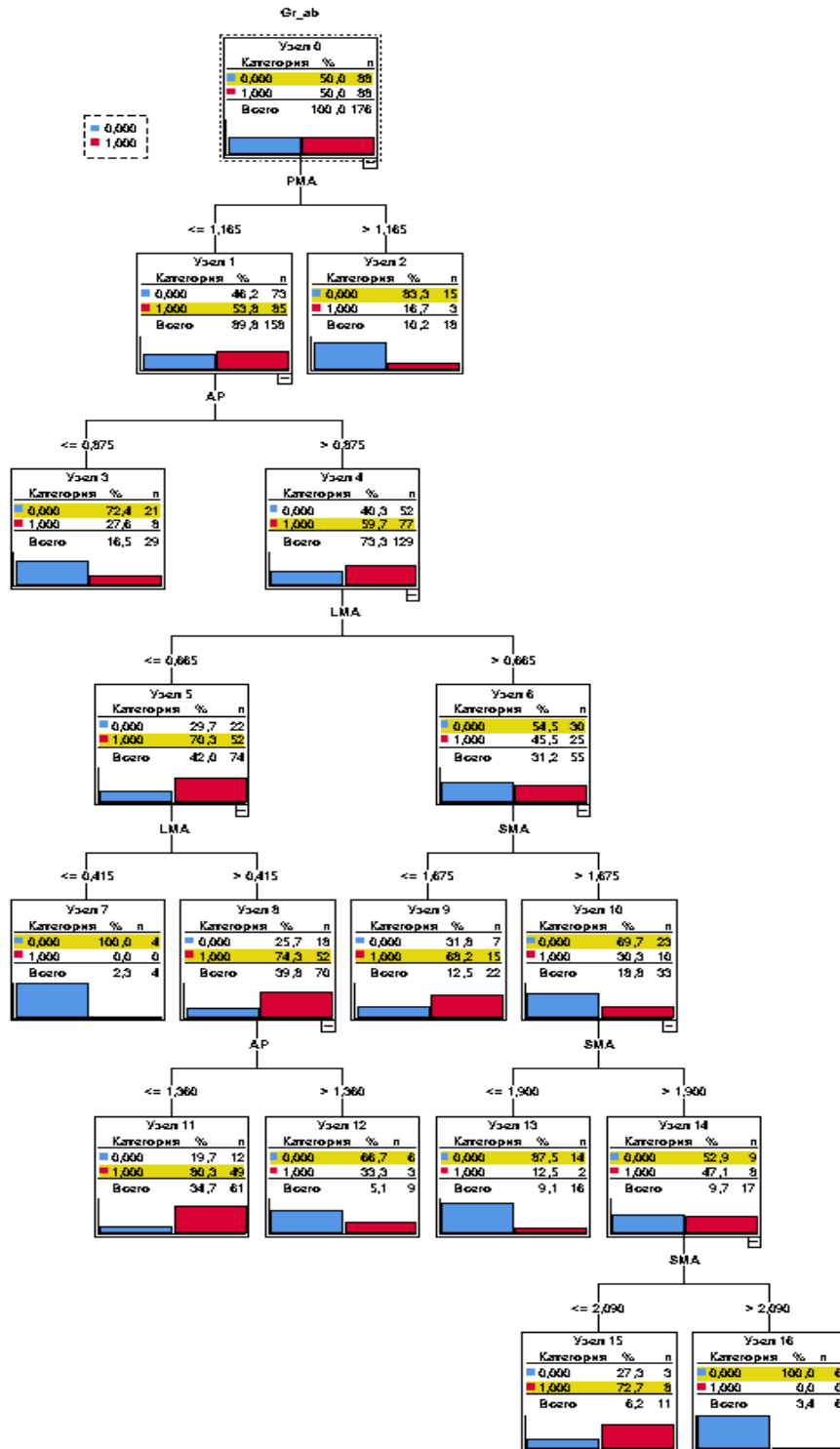


Рисунок 6 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «доплерометрические показатели кровотока в маточных и плодовых артериях» у беременных с амбилатеральным расположением плаценты при медикаментозной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Melat, AKTG, Kort, Prog, Estr, Lakt
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
Результаты	Включены независимые переменные	Melat, Lakt, Kort, Prog, AKTG
	Число узлов	15
	Число конечных узлов	8
	Глубина	5

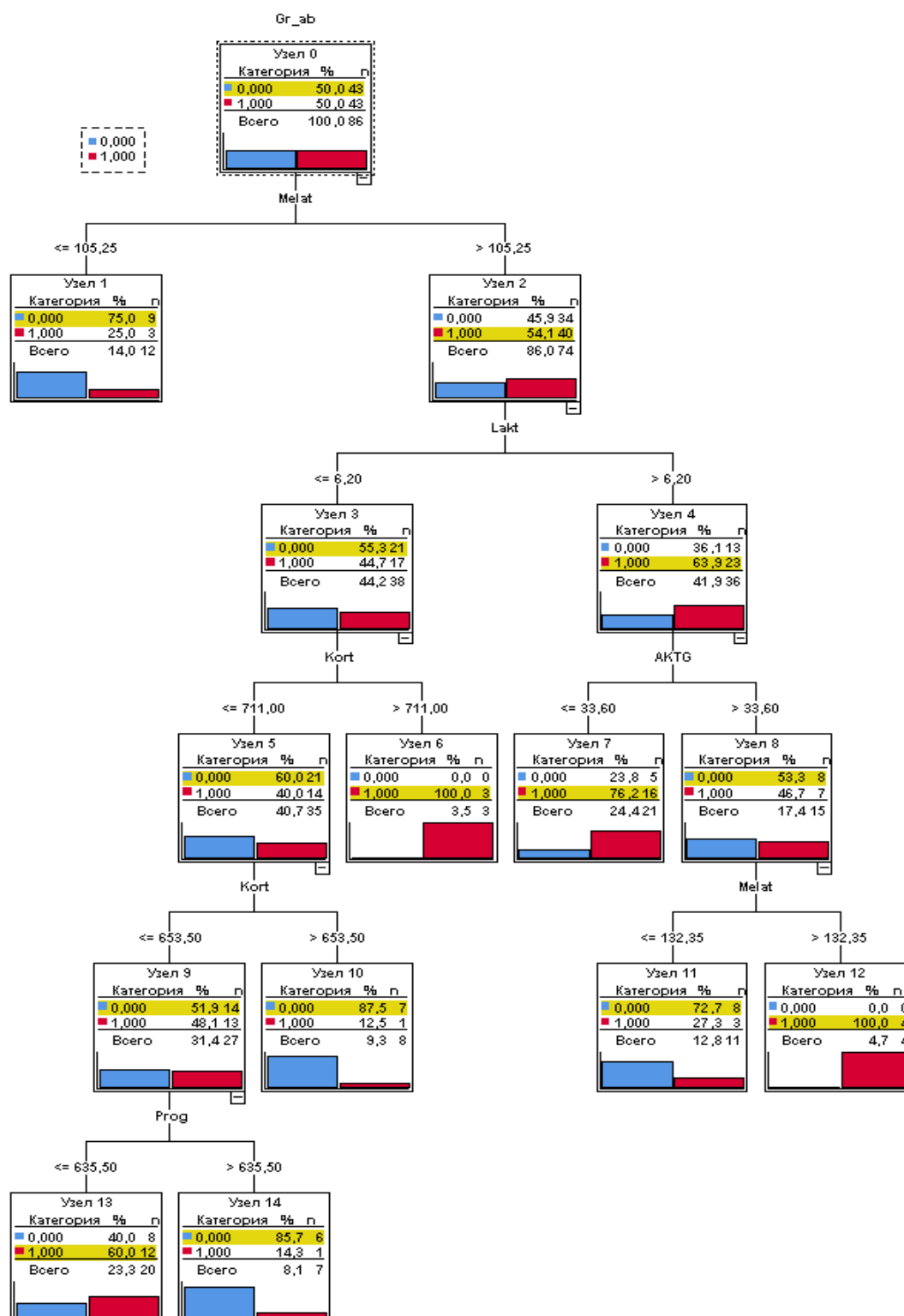


Рисунок 7 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели гормонального статуса и мелатонинового обмена» у беременных с правосторонним расположением плаценты при медикаментозной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Melat, AKTG, Kort, Prog, Estr, Lakt
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	Lakt, Prog, Kort, Melat, AKTG
Результаты	Число узлов	21
	Число конечных узлов	11
	Глубина	6

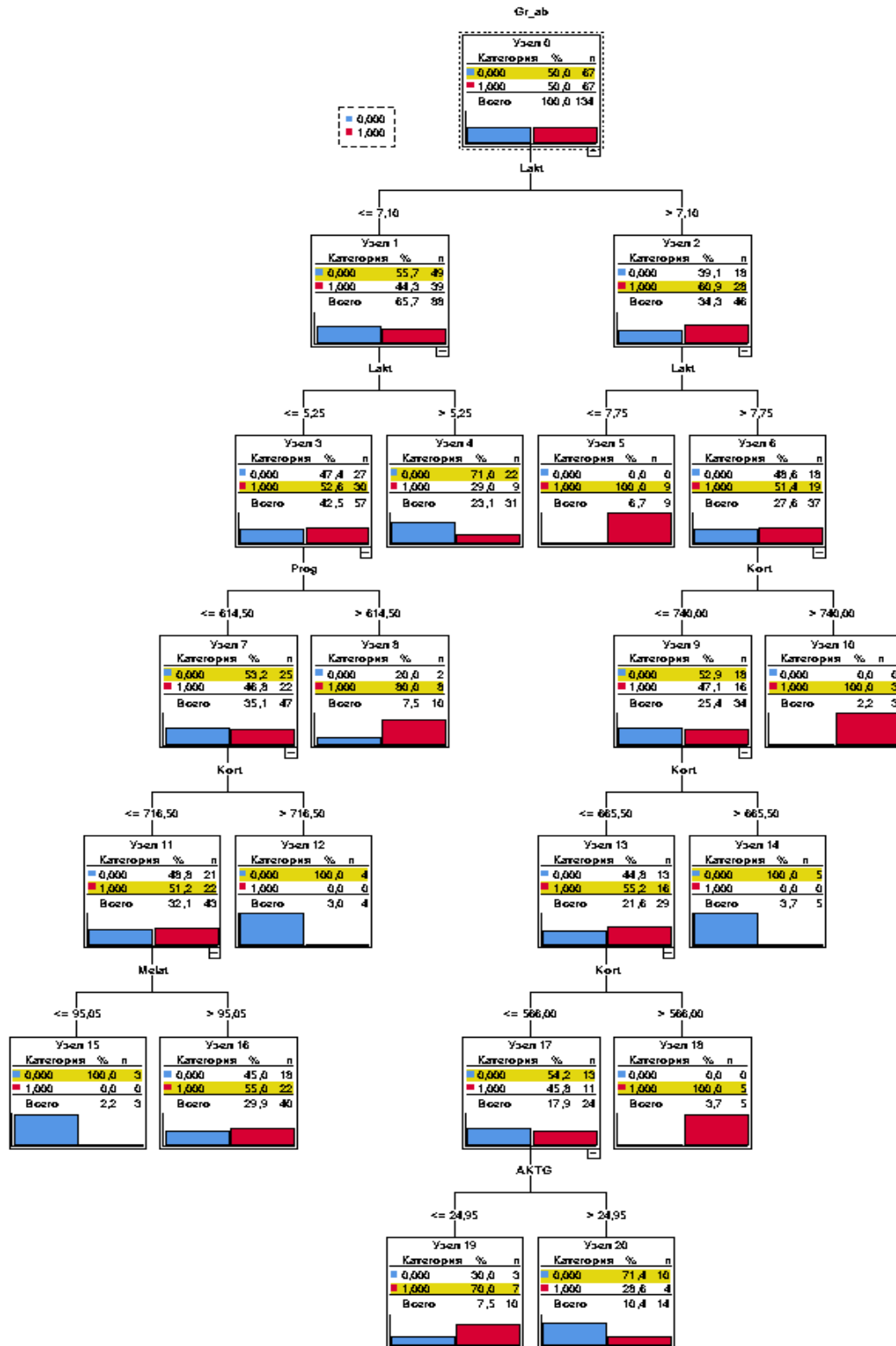


Рисунок 8 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели гормонального статуса и мелатонинового обмена» у беременных с левосторонним расположением плаценты при медикаментозной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Melat, AKTG, Kort, Prog, Estr, Lakt
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	Melat, Lakt, AKTG
Результаты	Число узлов	13
	Число конечных узлов	7
	Глубина	5

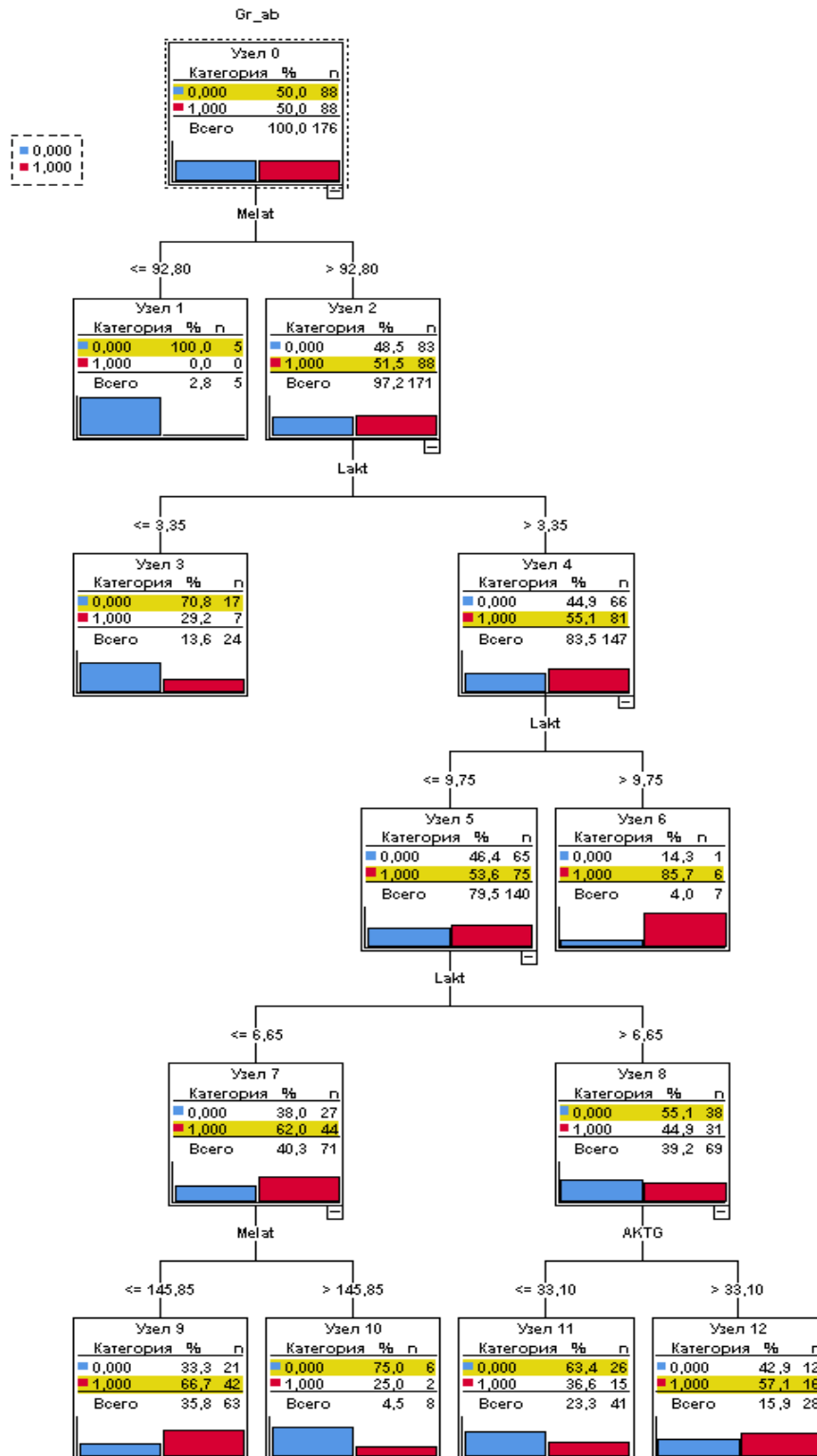


Рисунок 9 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели гормонального статуса и мелатонинового обмена» у беременных с амбилатеральным расположением плаценты при медикаментозной коррекции.

Блок 2. Сочетанная коррекция.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Dopl, Kontr, Distres
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	Distres, Dopl, Kontr
Результаты	Число узлов	7
	Число конечных узлов	4
	Глубина	2

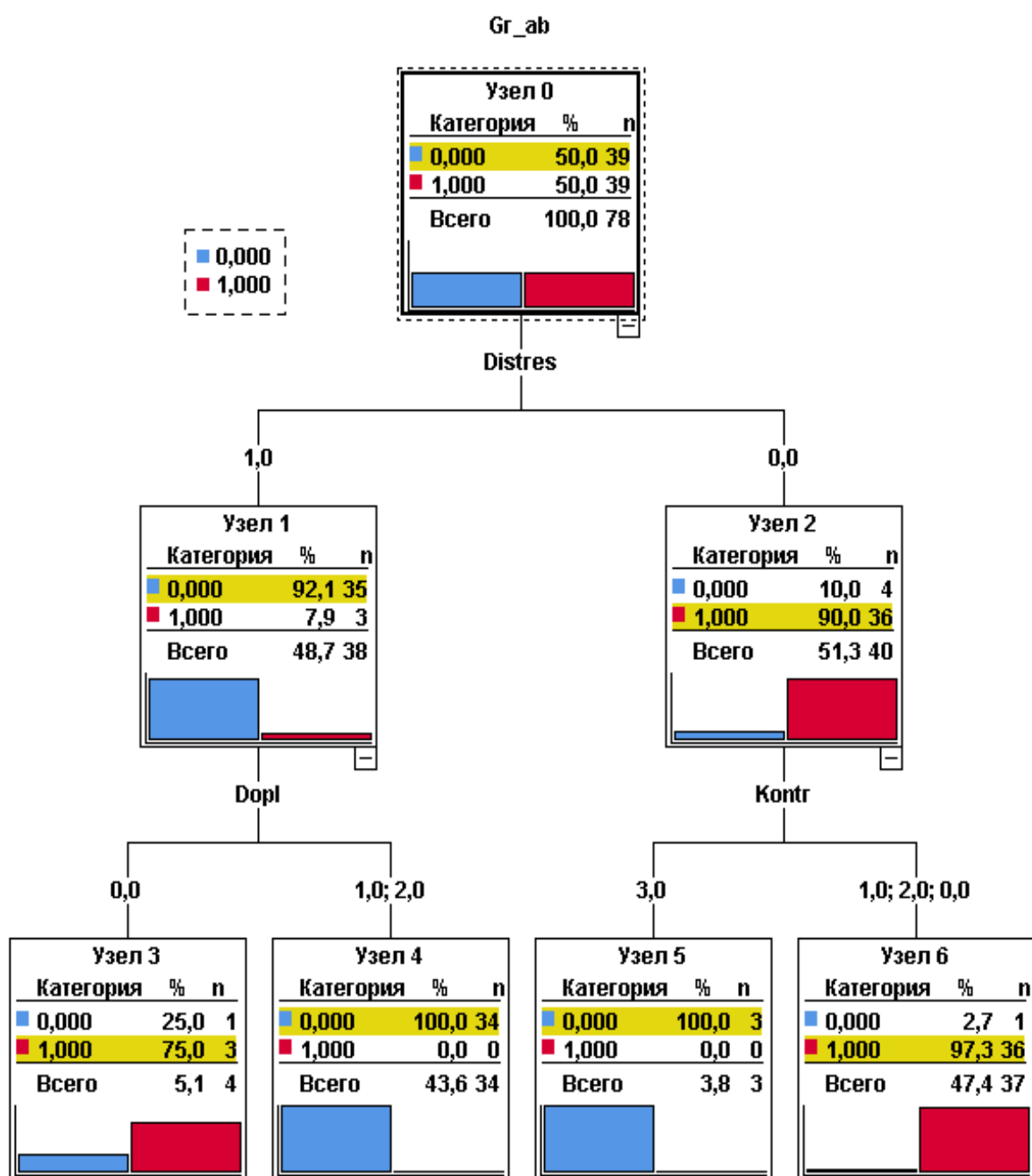


Рисунок 10 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели доплерометрии», «контракции», «дистресс плода» у беременных с правосторонним расположением плаценты при сочетанной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Dopl, Kontr, Distres
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	Kontr, Distres, Dopl
Результаты	Число узлов	7
	Число конечных узлов	4
	Глубина	3

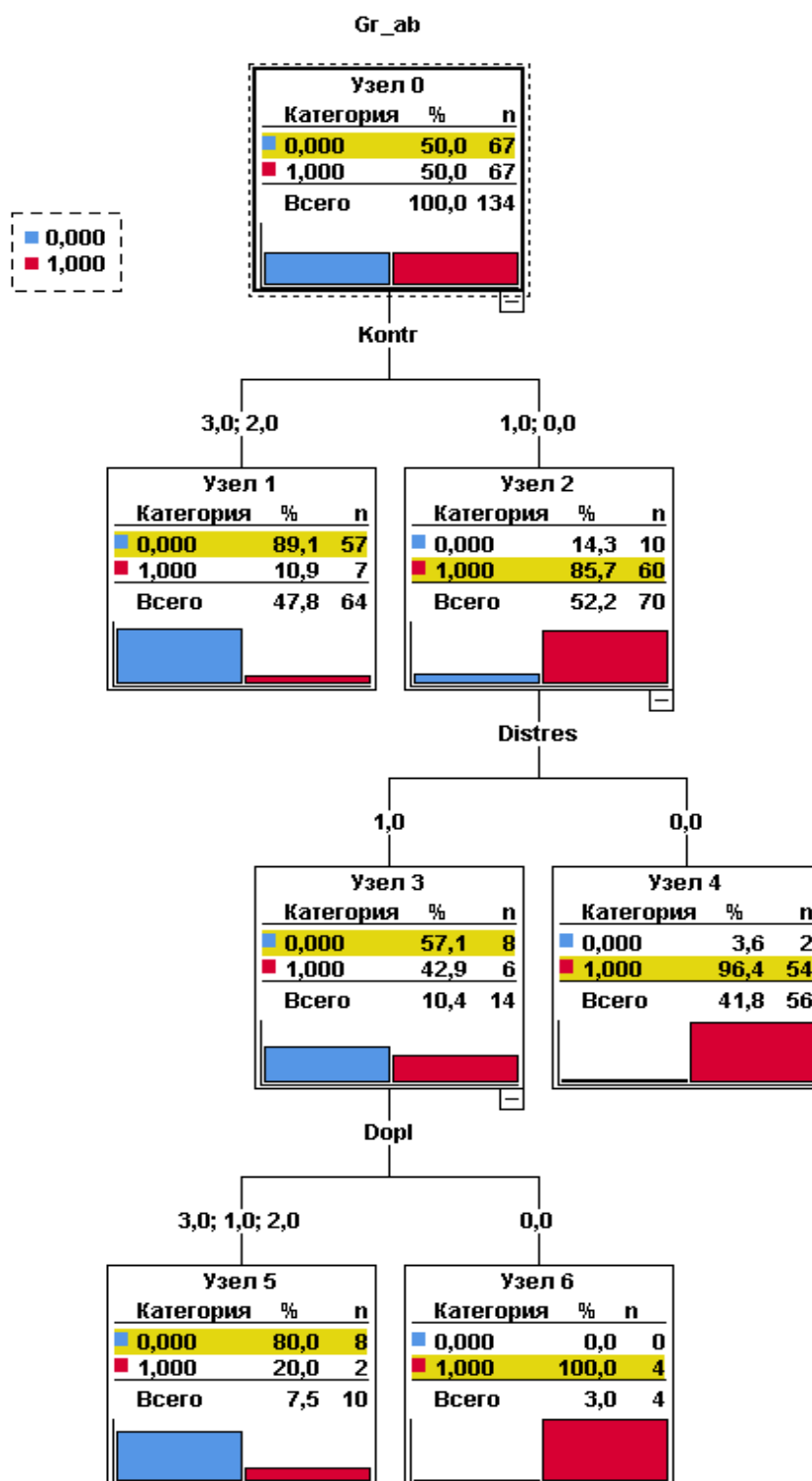


Рисунок 11 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели доплерометрии», «контракции», «дистресс плода» у беременных с левосторонним расположением плаценты при сочетанной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Dopl, Kontr, Distres
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	Kontr, Dopl, Distres
Результаты	Число узлов	15
	Число конечных узлов	8
	Глубина	4

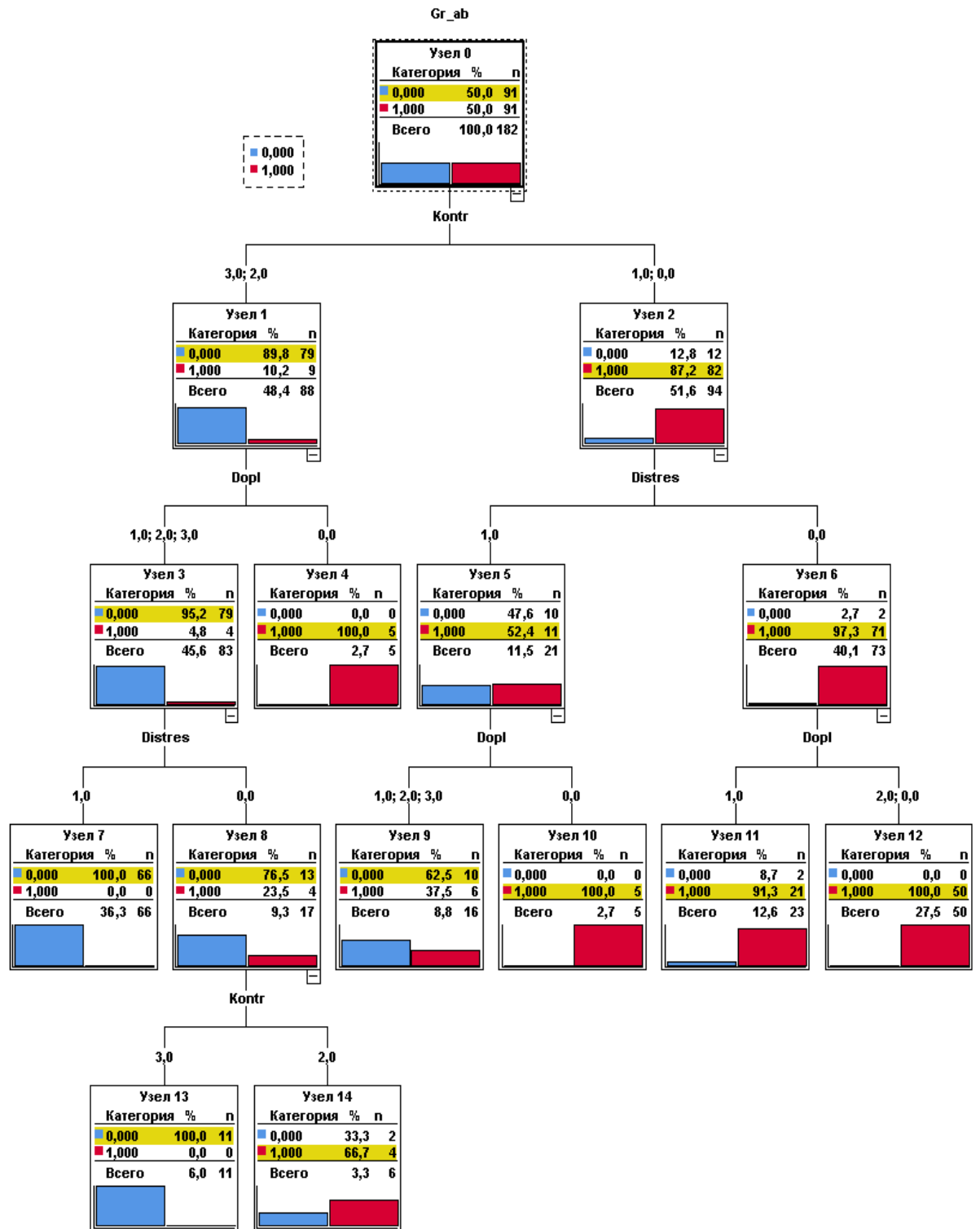


Рисунок 12 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели доплерометрии», «контракции», «дистресс плода» у беременных с амбилатеральным расположением плаценты при сочетанной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	PMA, LMA, AP, SMA
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	PMA, LMA, SMA, AP
Результаты	Число узлов	13
	Число конечных узлов	7
	Глубина	4

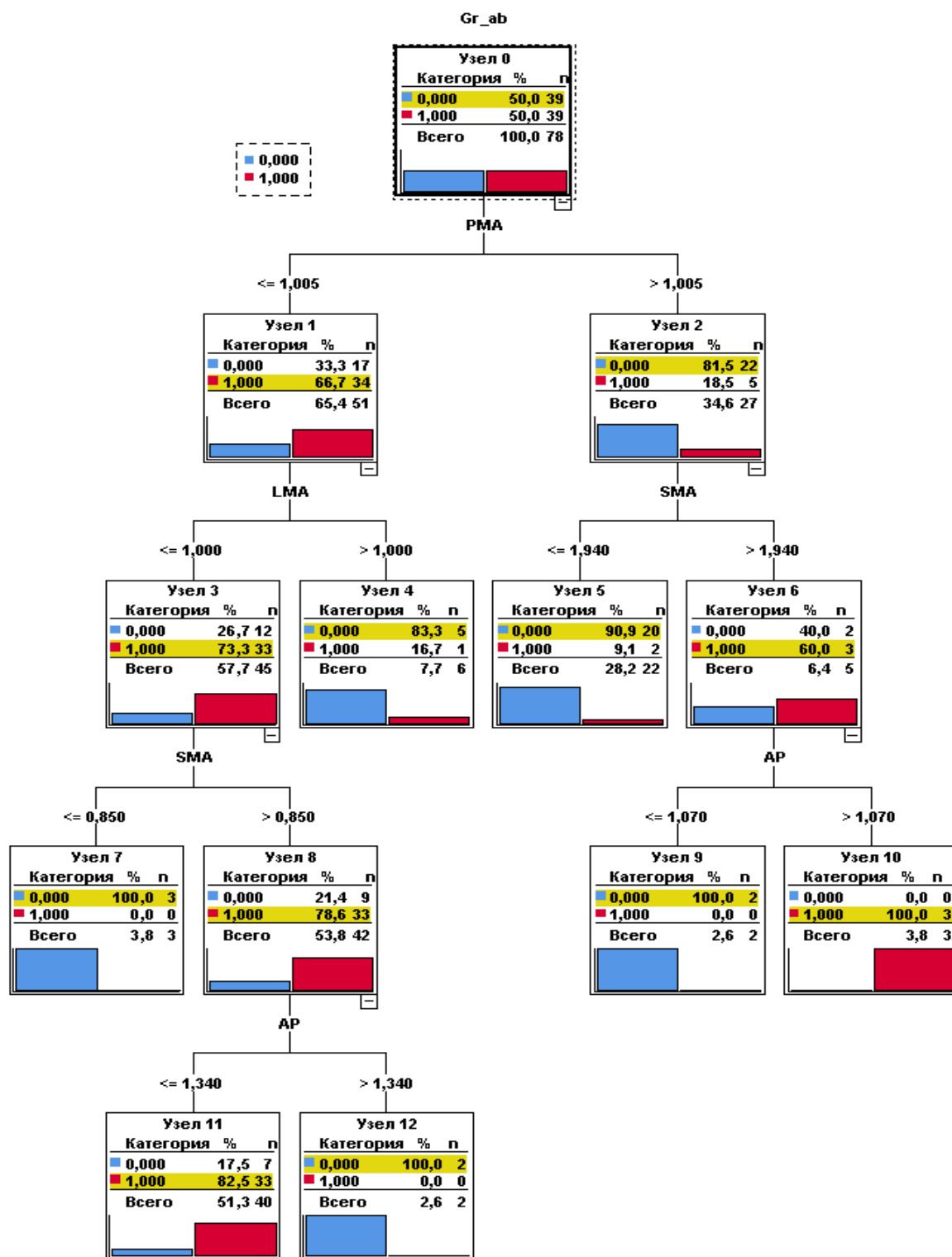


Рисунок 13 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «доплерометрические показатели кровотока в маточных и плодовых артериях» у беременных с правосторонним расположением плаценты при сочетанной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	PMA, LMA, AP, SMA
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	PMA, LMA, SMA, AP
Результаты	Число узлов	19
	Число конечных узлов	10
	Глубина	6

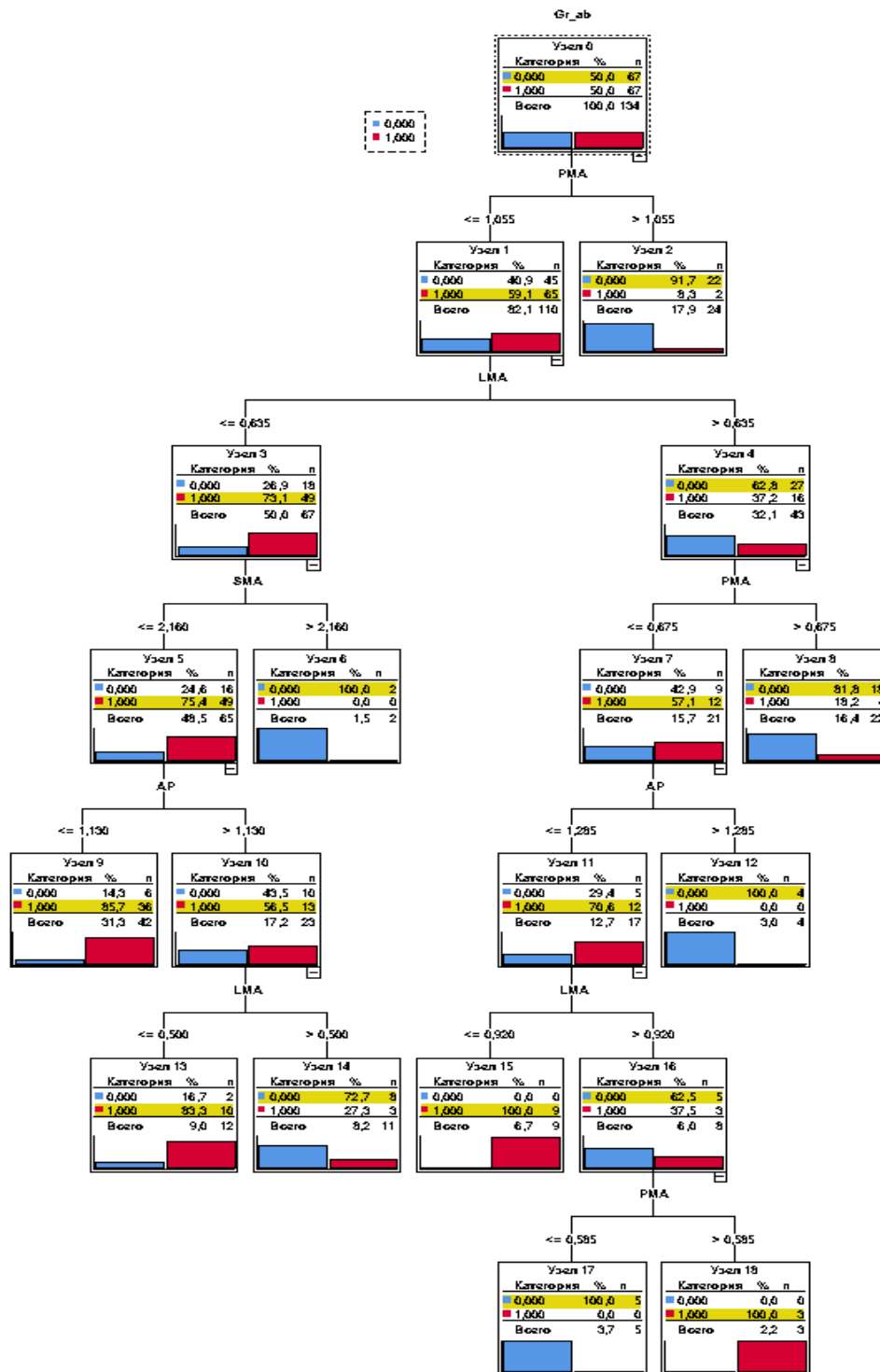


Рисунок 14 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «доплерометрические показатели кровотока в маточных и плодовых артериях» у беременных с левосторонним расположением плаценты при сочетанной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	PMA, LMA, AP, SMA
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	PMA, AP, LMA
Результаты	Число узлов	13
	Число конечных узлов	7
	Глубина	6

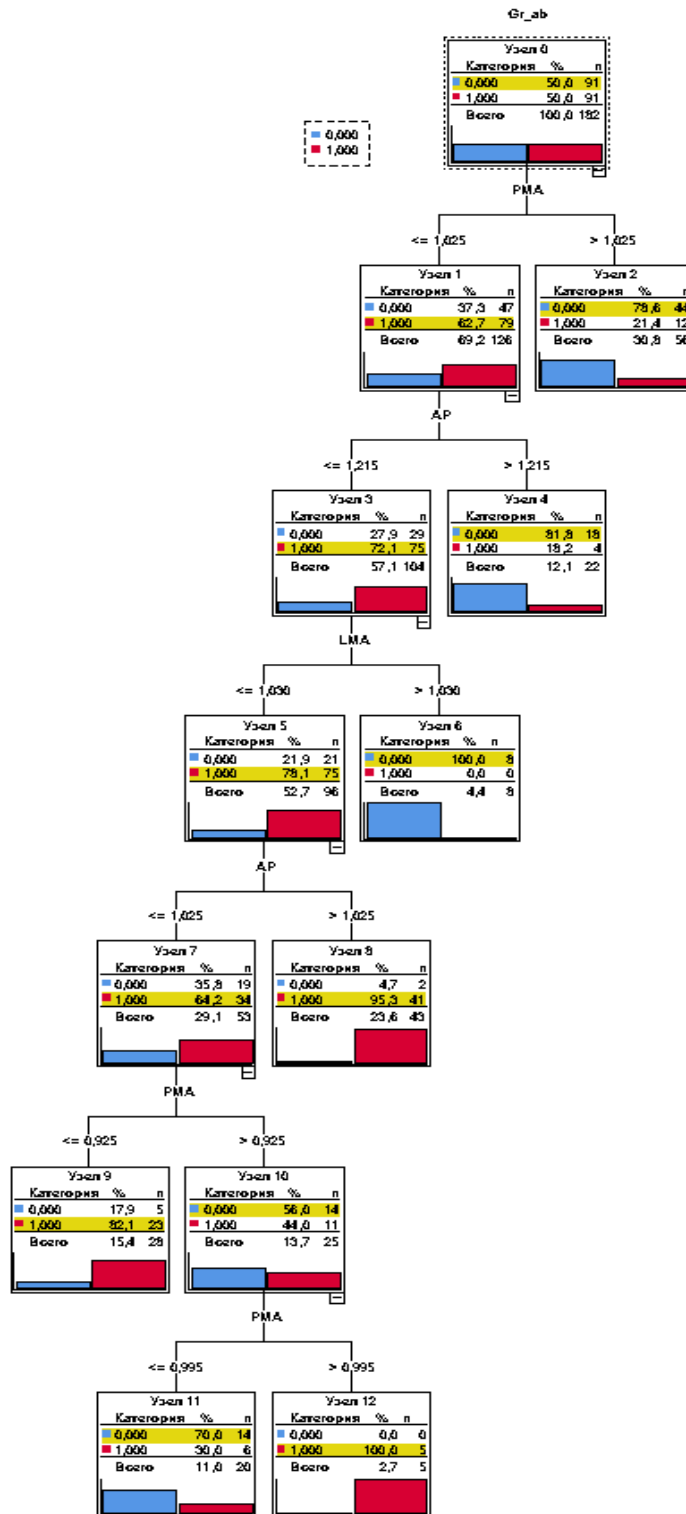


Рисунок 15 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «доплерометрические показатели кровотока в маточных и плодовых артериях» у беременных с амбилатеральным расположением плаценты при сочетанной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Melat, AKTG, Kort, Prog, Estr, Lakt
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	Melat, Estr, Lakt, Prog, AKTG
Результаты	Число узлов	13
	Число конечных узлов	7
	Глубина	6

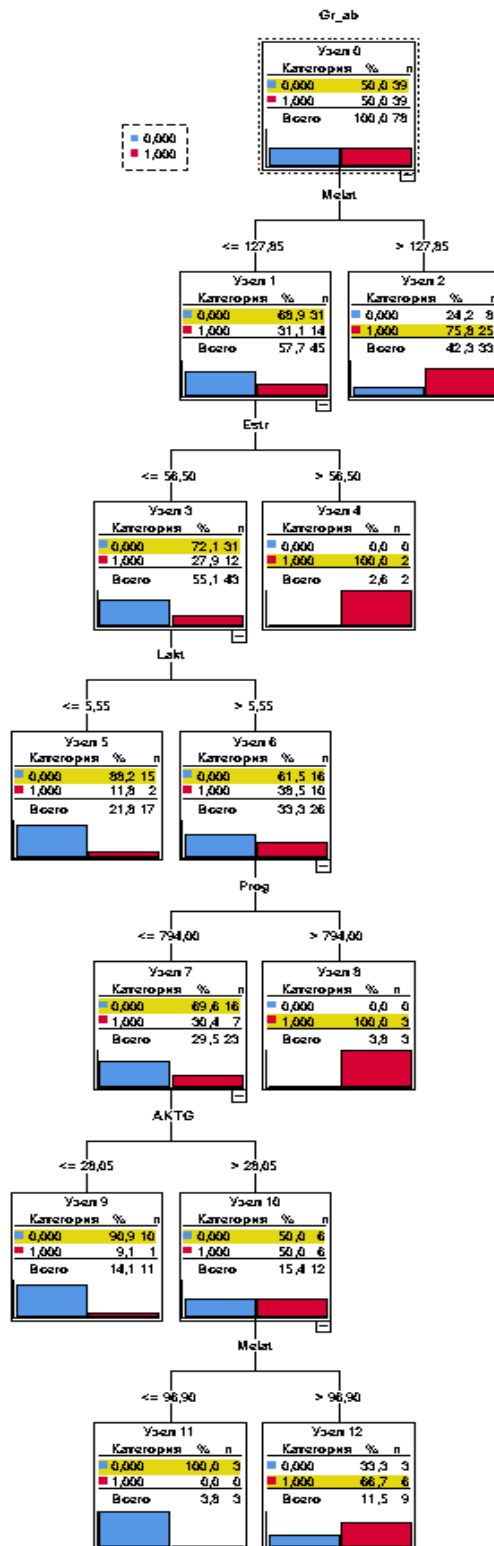


Рисунок 16 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели гормонального статуса и мелатонинового обмена» у беременных с правосторонним расположением плаценты при сочетанной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Melat, AKTG, Kort, Prog, Estr, Lakt
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	Melat, AKTG
Результаты	Число узлов	13
	Число конечных узлов	7
	Глубина	6

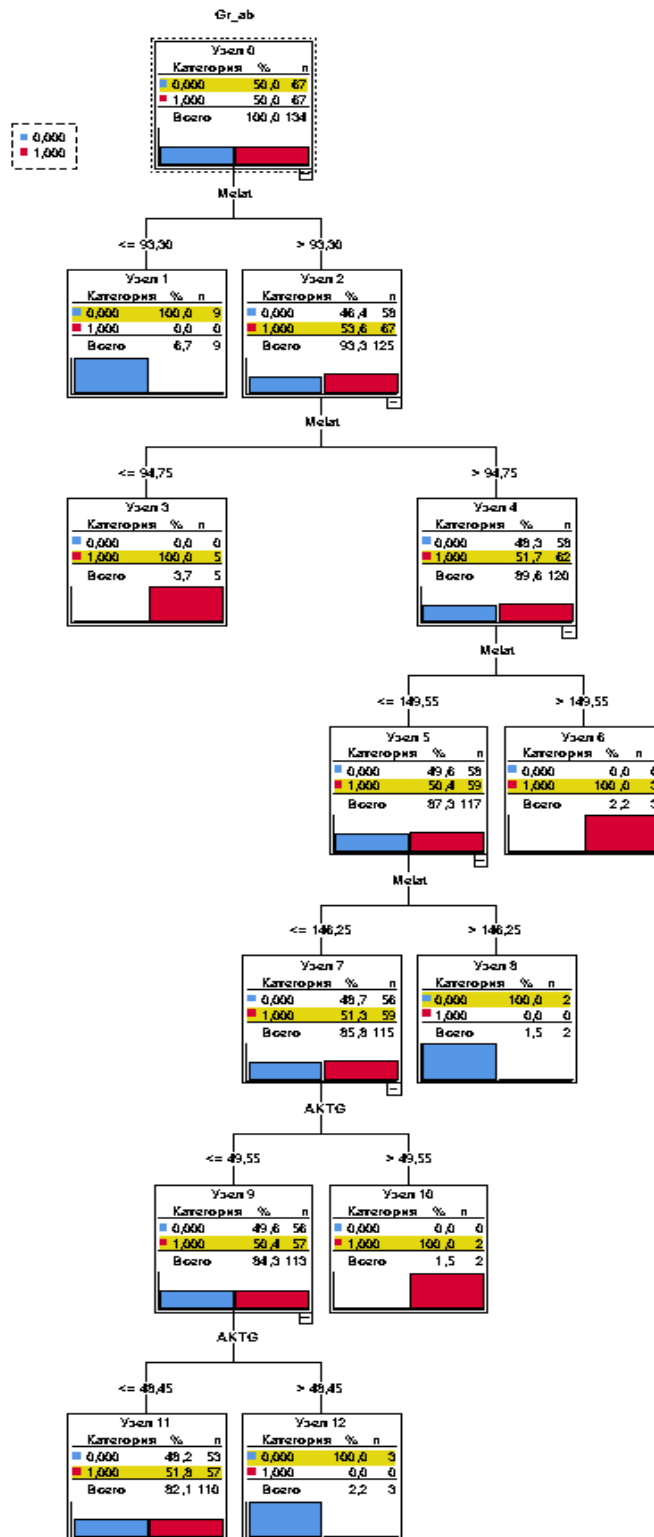


Рисунок 17 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели гормонального статуса и мелатонинового обмена» у беременных с левосторонним расположением плаценты при сочетанной коррекции.

Сводка для модели (переменные для «Дерева решений»)

Спецификации	Метод построения	CRT
	Зависимая переменная	Gr_ab
	Независимые переменные	Melat, AKTG, Kort, Prog, Estr, Lakt
	Проверка	Нет
	Максимальное количество уровней	6
	Минимальное количество наблюдений в родительском узле	4
	Минимальное количество наблюдений в дочернем узле	2
	Включены независимые переменные	Melat, Lakt, AKTG
Результаты	Число узлов	11
	Число конечных узлов	6
	Глубина	4

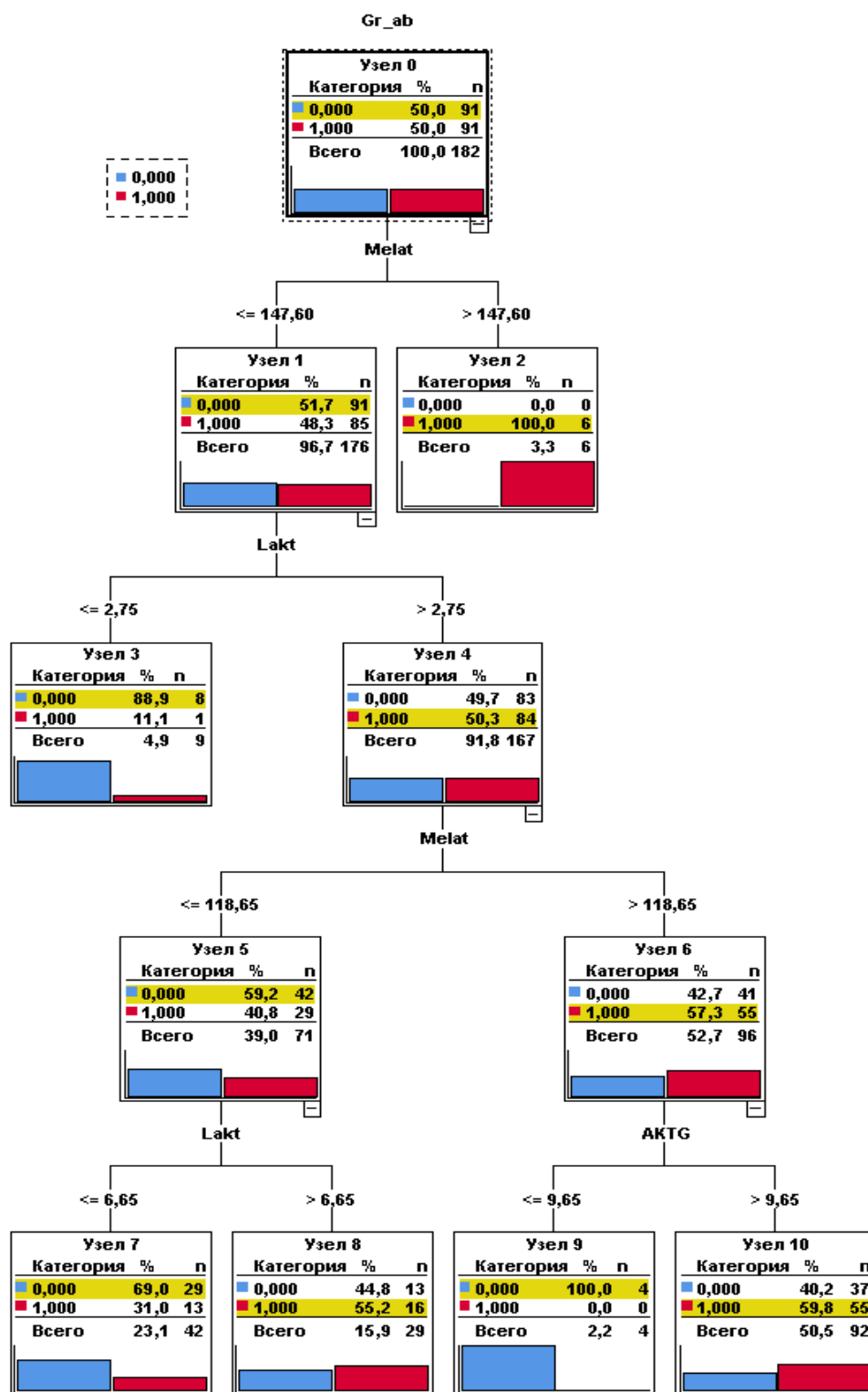


Рисунок 18 – Структура «Дерева решений» по независимым переменным «показатели гормонального статуса и мелатонинового обмена» у беременных с амбилатеральным расположением плаценты при сочетанной коррекции