

Хутиева Мадина Яхьяевна

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕСТАЦИОННЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ У МНОГОРОЖАВШИХ ЖЕНЩИН  
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.01 — акушерство и гинекология

14.03.03 — патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

**Научные руководители:**

доцент кафедры акушерства и гинекологии №2  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент

**Чеботарева  
Юлия Юрьевна**

заведующий кафедрой патологической физиологии  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

**Овсянников  
Виктор Григорьевич**

**Официальные оппоненты:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук, профессор

**Новикова  
Светлана Викторовна**

заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии  
ФГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

**Каде  
Азамат Халидович**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8).

Защита диссертации состоится «02» октября 2018 г. в 13.00 часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6 на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru/>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru/> «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.  
Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д. 212.203.01,  
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева  
Марина Георгиевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Проблема охраны здоровья матери и ребенка — приоритетное направление демографической политики любого государства с суженным воспроизводством, к числу которых в настоящее время относится Российская Федерация (РФ) (Росстат, 2017). Республика Ингушетия (РИ) — один из молодых субъектов РФ с высоким уровнем рождаемости, превышающим федеральный показатель в 1,7 раза (Ингушетиястат, 2017). Положительную демографическую ситуацию в регионе определяют многодетные семьи.

Известно, что снижение репродуктивных потерь у многорожавших женщин затруднено в связи с необходимостью преодоления многочисленных малоуправляемых медико-социальных факторов. В РИ это и напряженная геополитическая ситуация, и особенности национальных устоев, включая репродуктивное поведение женщин, и уклад быта — неприятие аборт, многократные, фактически ежегодные роды, зачастую в позднем репродуктивном возрасте, ведение собственного домашнего хозяйства (Арапханова М.Я. и соавт., 2014).

Вместе с тем регион отличает отсутствие должной интеграции стратегии перинатального риска как элемента базовой акушерской помощи в четко структурированную сеть службы родовспоможения (Костин И.Н., 2012). По мнению ряда авторов, разработка региональных программ должна учитывать особенности территории, в том числе характерные для республик Северного Кавказа (Тулупова М.С. и соавт., 2012; Чотчаева А.И., 2013). Некоторые исследователи (Фролова О.Г., 2012; Сапралиева Д.О., 2015) считают, что их успешная реализация в регионе невозможна без учета особенностей формирования репродуктивного здоровья матерей, как правило, многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста (МРЖ ПРВ)

**Степень разработанности темы.** Роды в позднем репродуктивном возрасте, как у первородящих, так и у многорожавших женщин, — объективная реальность современного акушерства РФ и всего мира (Бапаева Г.Б. и соавт., 2012; Бегова С.В., Бегов Б.А., 2014; Жатканбаева Г.Ж. и соавт., 2018; Lan-Pidhainy X. et al., 2014). Возраст 35–49 лет признан фактором риска гестационных нарушений, материнской и перинатальной смертности (Радзинский В.Е., 2011; Подзолкова Н.М. и соавт., 2011). Показано, что возраст матери старше 35 лет и высокий паритет повышают вероятность развития аномалий пуповины (Гагаев Ч.Г., 2015). У многорожавших женщин традиционно отмечают высокую частоту невынашивания, преэклампсии (ПЭ), плацентарной недостаточности (ПН), гестационной гипертензии и диабета (Бапаева Г.Б. и соавт., 2012; To W.W., Wong M.W., 2013; Ishikuro M. et al., 2014). Ведущими факторами риска летальности у многорожавших женщин считают акушерские кровотечения (Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2015).

Аспекты гормональной и моноаминовой регуляции функции фето-плацентарной системы исследованы не в полной мере, а у МРЖ ПРВ практически не изучены. В ряде работ последнего десятилетия уточнена роль вазоактивных веществ в развитии ПН, ПЭ (Вчерашнюк С.П. и соавт., 2010; Ямпольская И.С., Коханов А.В., 2013; Вусик И.Ф. и соавт., 2013). Установлено, что производные прегнадиена эффективны в снижении частоты невынашивания, улучшают кровоток в эндометрии и находятся в антагонистических отношениях с глюкокортикоидами (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2011; Hudic I. et al., 2011; Ghosh S. et al., 2014; Carp H.A., 2015). В некоторых исследованиях отмечено снижение уровня кортизола у беременных с ПЭ (Вчерашнюк С.П., Каде А.Х., 2011; Вусик И.Ф. и соавт., 2012). Однако роль катехоламинов и вазоинтестинального пептида (ВИП) при беременности, особенно у МРЖ ПРВ, не раскрыта.

В настоящее время есть сведения о прогностической значимости доплерометрии, включая I триместр беременности, в отношении развития ПН (Медведев М.В., Князев П.В., 2015; Медведев М.В., Блинов А.Ю., 2016; Bhide A. et al., 2014; Alfrevic Z. et al., 2015). В связи с этим представляет интерес динамика показателей доплерометрии по триместрам беременности у МРЖ ПРВ.

Опубликован ряд экспериментальных работ, уточняющих патогенетические механизмы развития ПН, тромбофилии, эндотелиальной дисфункции, задержки роста плода (ЗРП) (Ямпольская И.С., Коханов А.В., 2013; Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г. и соавт., 2014; Бондарь Т.П. и соавт., 2015). Однако не описаны модели развития ПН на фоне глюкокортикоидной дисфункции в эксперименте.

Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости углубленного обследования беременных МРЖ ПРВ и актуальности разработки экспериментальной модели плацентарных нарушений для уточнения механизмов формирования гестационных осложнений.

**Цель исследования:** улучшить исходы беременности и родов у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста на основе изучения механизмов развития гестационных осложнений, связанных с нарушениями нейрогормональной регуляции и маточно-плодово-плацентарного кровотока.

**Задачи исследования:**

1. Выявить особенности течения беременности и родов у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста в Республике Ингушетия.

2. Установить региональные факторы риска и определить возможность математического прогнозирования гестационных нарушений у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста.

3. Исследовать аспекты нейрогормонального профиля в сроках 11-12, 16-17, 31-32 недели гестации при физиологически протекающей и осложненной беременности у женщин изучаемой когорты.

4. Определить показатели доплерометрии маточно-плодово-плацентарного кровотока в сроках 11-12, 19-20, 31-32 недели гестации при физиологически протекающей и осложненной беременности у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста.

5. Разработать модель плацентарной недостаточности на фоне применения глюкокортикоидов и применить метод ее коррекции в эксперименте с использованием производных прегнадиена.

**Научная новизна.** Получены приоритетные данные об особенностях течения беременности, родов и состоянии новорожденных у МРЖ ПРВ. Выявлены факторы риска гестационных осложнений с учетом региональной специфики Республики Ингушетия.

Разработана научная идея, обогащающая концепцию профилактики гестационных осложнений применительно к когорте МРЖ ПРВ. Показано, что в основе нейрогормональной дисфункции у этих женщин лежит снижение концентрации прогестерона при увеличении уровня общего кортизола в течение всей беременности. При осложненном течении беременности повышены концентрации адреналина, норадреналина, а также значимо снижен уровень ВИП. Установлена взаимосвязь между рядом показателей нейрогормонального профиля и доплерометрическими параметрами маточно-плодово-плацентарного кровотока.

Определены предикторы индивидуального вероятностного риска формирования гестационных осложнений у МРЖ ПРВ. Рассчитана прогностическая модель, позволяющая стратифицировать этих беременных по степени риска.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы комплекс современных клиничко-инструментальных методов исследования и экспериментальные методики. Впервые предложена экспериментальная модель ПН на фоне использования глюкокортикоидного препарата в первой половине гестации у крыс линии Wistar. Патогенетически обоснована перспектива применения производных прегнадиена на протяжении всего периода гестации для профилактики развития акушерских и перинатальных осложнений.

**Теоретическая и практическая значимость.** Существенно углублены имеющиеся сведения о патогенезе плацентарных нарушений. Показана взаимосвязь снижения концентрации прогестерона и увеличения уровня общего кортизола, расширены современные представления об их роли в формировании гестационных осложнений. Установлено патогенетическое значение повышения концентрации адреналина и снижения уровня ВИП при

осложненном течении беременности, выявлена их взаимосвязь с изменениями показателей доплерометрических индексов, отражающих состояние маточно-плодово-плацентарного кровотока. Практическому здравоохранению предложена удобная и доступная математическая модель прогноза индивидуального риска гестационных осложнений.

Разработана модель ПН в условиях эксперимента на беременных самках крыс линии Wistar, позволяющая углубить существующие представления о морфологической структуре плодов, последов, почек, надпочечников экспериментальных животных, а также дать оценку росто-весовым показателям и состоянию адаптации новорожденных крысят. Показаны возможности коррекции ПН и профилактики развития осложнений беременности в эксперименте с использованием производных прегнадиена.

**Методология и методы исследования.** В соответствии с поставленными задачами были выбраны четыре основных направления исследования:

- изучение структуры родов и частоты осложнений беременности у МРЖ ПРВ, проживающих в РИ;
- определение факторов риска и прогнозирование гестационных осложнений у женщин изучаемой когорты;
- выявление особенностей гормонального статуса и маточно-плодово-плацентарного кровотока при физиологической и осложненной беременности у многорожавших женщин;
- уточнение механизмов формирования ПН и гестационных осложнений в эксперименте.

Настоящее исследование состояло из трех этапов. На первом этапе было проведено ретроспективное когортное исследование - сравнительный анализ доли родов и частоты гестационных осложнений у МРЖ ПРВ и многорожавших моложе 35 лет с количеством родов более трех, по данным медицинского информационно-аналитического центра РИ. Для этого было проанализировано 1694 историй родов многорожавших женщин старше 35 лет и 1435 историй родов многорожавших женщин моложе 35 лет, родивших в период 2012- 2017 гг. в РИ.

В исследуемые группы первого этапа соответственно вошли 280 женщин. Первую группу составили 150 многорожавших женщин 38-45 лет, выбранных вслепую (каждая пятая) из числа 843 беременных, отобранных сплошным методом в соответствии с критериями включения (возраст беременной более 35 лет; количество родов в анамнезе более 3; осложненное течение беременности, вошедшее в статистическую отчетность под кодами: О41.0. - Маловодие; О40. - Многоводие; О43. - Плацентарные нарушения; О20.0 - Угрожающий аборт; О60.- Преждевременные роды (угроза) во II и III триместрах; Z35.4. - Наблюдение за течением беременности у многорожавшей женщины; О14.0.- Презклампсия).

Вторую группу составили 130 многорожавших женщин в возрасте от 22-29 лет (n=130), выбранных вслепую (каждая пятая) из числа 725 беременных, отобранных сплошным методом в соответствии с критериями включения (возраст беременной менее 35 лет; количество родов более 3 в анамнезе, физиологическое течение беременности). Критериями исключения в обеих группах явились: наличие у беременной инфекционных заболеваний различной этиологии и локализации; резус-конфликтная беременность; эндокринные, генетически обусловленные заболевания; антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка; многоплодная беременность; наличие факторов риска рождения детей с врожденными пороками развития.

Второй этап представлял собой проспективное когортное исследование. В рамках этого этапа осуществляли клиническое обследование многорожавших женщин в возрасте 40–45 лет и многорожавших женщин в возрасте 22-29 лет на базе ГБУ «Центр охраны материнства и детства» (ЦОМД) г. Назрань, РИ (гл. врач — Кодзоева Э.Б.) и Назрановской женской консультации при ГБУ «Республиканская поликлиника» (зав. женской консультацией — Тангиева М.Ю.) в 2012-2016 гг. Автором лично в отделении патологии беременности ГБУ «ЦОМД» в за период 2012-2016 гг. были обследованы, пролечены и родоразрешены 726 МРЖ ПРВ и многорожавших женщин моложе 35 лет с различными гестационными осложнениями (угрозой прерывания беременности во втором и третьем триместрах, ПН, ПЭ, многоводием, маловодием, ЗРП) и женщин, чья беременность закончилась физиологически. МРЖ ПРВ и многорожавших женщин в возрасте 22-29 лет с угрожающим абортom в первом триместре и

угрозой прерывания беременности до 22 полных недель наблюдали совместно с врачами женской консультации при ГБУ «Республиканская поликлиника». Все женщины были родоразрешены в ГБУ «ЦОМД».

В исследование второго этапа вошли 97 многорожавших женщин, в том числе 67 МРЖ ПРВ с осложненным (невынашивание, плацентарные нарушения, ПЭ, маловодие, многоводие) течением беременности и родов (третья группа, n=67) и 30 многорожавших в возрасте 20-29 лет с физиологическим течением беременности (четвертая группа, n=30).

Критериями включения в третью группу явились: согласие на участие в исследовании; возраст беременной более 35 лет; более трех родов в анамнезе; наличие данных всех исследований (доплерометрии маточно-плодово-плацентарного кровотока, иммуноферментного анализа (ИФА) гормонов, моноаминов, нейромедиатора в динамике гестации); осложненное течение беременности, вошедшее в статистическую отчетность под кодами: О41.0. - Маловодие; О40.- Многоводие; О43. - Плацентарные нарушения; О20.0 - Угрожающий аборт; О60. -Преждевременные роды (угроза) во II и III триместрах; Z35.4. - Наблюдение за течением беременности у многорожавшей женщины; О14.0. - Преэклампсия).

Критериями включения в четвертую группу явились: согласие на участие в исследовании; возраст беременной моложе 35 лет; более трех родов в анамнезе; наличие данных о результатах всех исследований (доплерометрии маточно-плодово-плацентарного кровотока, иммуноферментного анализа (ИФА) гормонов, моноаминов, нейромедиатора в динамике гестации); физиологическое течение беременности.

Последовательность и кратность исследований у каждой беременной были идентичными. Все пациентки были проинформированы о проводимом исследовании, добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании, одобренное локально-этическим комитетом РостГМУ (протокол №10/13 от 13.06.2013года).

Для выявления региональных особенностей течения беременности и родов у МРЖ ПРВ, проживающих в РИ, был проведен анализ и обобщение данных медицинского информационно-аналитического центра РИ, Министерства здравоохранения РИ за период 2012-2017гг. Изучали семейный, наследственный анамнез, паритет родов, особенности течения послеродового периода, перенесенные гинекологические заболевания. Для определения степени перинатального риска использовали шкалу перинатального риска (Радзинский В. Е. и соавт., 2011). Учет медико-социальных факторов осуществляли по специальной анкете, разработанной на кафедре акушерства и гинекологии №2 РостГМУ. Оценивали антропометрические показатели: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ).

В I триместре (11–12 недель) методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровни гормонов (прогестерон, эстриол (Е3), эстрадиол (Е2), общий кортизол, пролактин (ПРЛ)) в сыворотке крови, с использованием анализатора Stat Fax 2100 и набора реактивов для ИФА гормонов сыворотки крови человека ЗАО «Алкор Био» (Россия, г. Санкт-Петербург), DRG International, Inc. Забор крови проводили утром, с 8.00 до 9.00 часов.

Исследовали уровни моноаминов в I триместре (11–12 недель), адреналин (А), норадреналин (НА) в плазме крови с использованием анализатора Stat Fax 2100 и наборов соответствующих реагентов фирмы IBL (HAMBURG). За три дня до исследования исключали прием любых медикаментов, а также продуктов, стимулирующих выработку серотонина (шоколад, бананы, молоко и молочные продукты). Перед взятием крови беременным предоставляли полный физический и эмоциональный покой минимум на 20 мин. Забор крови проводили утром, с 8.00 до 9.00 часов, в положении сидя.

Для исследования уровня вазоинтестинального пептида (ВИП) в I триместре (в сроке беременности 11–12 недель) использовали анализатор Stat Fax 2100 и набор реагентов для определения ВИП (ЗАО «БиоХимМак») в плазме крови. Забор крови осуществляли утром, с 8.00 до 9.00 часов. Дополнительно в I триместре определяли плацентарный протеин А (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) и  $\beta$ -субъединицу хорионического гонадотропина человека  $\beta$ -ХГЧ. Во II триместре (в сроке беременности 16–17 недель) и в III триместре (в сроке беременности 31-32 недели) также методом ИФА определяли уровень

гормонов (прогестерон, E3, E2, общий кортизол, ПРЛ), исследовали концентрацию моноаминов (А, НА) и определяли уровень ВИП. Дополнительно во II триместре определяли плацентарный лактоген (ПЛ),  $\alpha$ -фетопротеин, в III триместре — ПЛ. Забор крови на обследование согласовывали со стандартным базовым спектром обследования беременных женщин (Приказ №572н МЗРФ, приложение №5, рубрики А1, А2, А3).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) фетоплацентарного комплекса (ФПК) и доплерографию маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК) проводили на аппарате Ultrasonix–SONIX SP с использованием конвексных мультислотных датчиков частотой 2 и 5 МГц в 11–12, 19–20 и 31–32 недель гестации. Кардиотокографию (КТГ) проводили всем беременным после 32 недель.

Также в исследуемых группах осуществляли наблюдение за течением родов и состоянием здоровья новорожденных (особенности раннего неонатального периода).

III (экспериментальный) этап представлял собой моделирование ПН. Его выполняли в Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных расстройств кафедры патологической физиологии РостГМУ (зав. лабораторией – д. м. н. Чеботарева Ю.Ю.). Было проведено экспериментальное исследование на 65 беременных белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г, в возрасте 12–18 месяцев, которое состояло из 3-х блоков.

В первом блоке эксперимента было проведено исследование на 20 беременных самках крыс. Все крысы были разделены на две группы: опытную составили 10 крыс; контрольную – 10 крыс. В опытной группе воспроизводили ПН путем глюкокортикоидной дисрегуляции по методу Чеботаревой Ю.Ю., Овсянникова В.Г. и соавт. Для этого с 3 по 11 день беременности в 9.00 часов утра крыс кормили смесью, содержащей 1,25 мг порошка преднизолон и 100 г манной крупы. На 20–21 день беременности, предварительно анестезируя животных путем внутривентрального введения 0,2 мл нембутала, производили забой крыс, осуществляли забор плазмы крови для определения уровня ВИП, а также проводили морфологическое исследование тканей фето-плацентарных комплексов, почек и надпочечников. Органы очищали от жировой клетчатки и помещали в 4% р-р формальдегида, затем получали гистологические препараты с последующей окраской гематоксилин-эозином. Макроскопически оценивали плоды, последы, измеряя количество, длину, вес. В контрольной группе никаких воздействий на беременных крыс не производили.

Во втором блоке исследования разрабатывали экспериментальную модель ЗРП (гипотрофии плода) на 20 беременных крысах линии Wistar в возрасте 12–18 месяцев, из них 10 крыс составили опытную группу (воспроизведение ПН путем глюкокортикоидной дисрегуляции по методу Чеботаревой Ю.Ю., Овсянникова В.Г. и соавт.), 10 крыс – контрольную группу (никаких воздействий на крыс не было). В обеих группах наблюдали за течением беременности, производили контроль протеинурии, лейкоцитурии по тест-полоскам, измеряли калий, кальций, натрий в крови, наблюдали за течением родов, оценивали состояние новорожденных крысят (вес, рост, аномалии развития, адаптационные реакции).

Адаптационные реакции у новорожденных крысят оценивали по методике Гаркави Л.Х. и соавт., основанной на наличии 5 основных типов адаптационных реакций (АР), включая стресс, переактивацию и антистрессорные реакции тренировки, спокойной активации и повышенной активации. Тип АР определяли по сигнальным показателям лейкоцитарной формулы (процентное содержание лимфоцитов).

В третьем блоке экспериментального исследования, проведенного на 25 беременных крысах линии Wistar в возрасте 12–18 месяцев, на фоне глюкокортикоидной дисрегуляции по методу Чеботаревой Ю.Ю., Овсянникова В.Г. и соавт. применяли дидрогестерон. В этом блоке животные были стратифицированы на первую опытную группу (глюкокортикоидная дисрегуляция с 3 по 11 день гестации по вышеописанной методике, n=10); и вторую опытную группу (глюкокортикоидная дисрегуляция с 3 по 11 день гестации на фоне применения 0,5 мг дидрогестерона 2 раза в день в 8 и 20 часов, n=10). Дидрогестерон в дозе 10 мг смешивали с 10 г манной крупы, делили на 20 частей. 1 часть содержала 0,5 мг на 1 прием пищи в течение всего периода гестации. В контрольной группе (n=5) никаких воздействий на крыс не

производили. Во всех группах экспериментальных животных наблюдали за течением беременности, производили контроль протеинурии, лейкоцитурии по тест-полоскам, наблюдали за течением родов, оценивали состояние новорожденных крысят (вес, рост, аномалии развития).

Применявшиеся методы обезболивания, умерщвления крыс соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Эксперимент проводили с учетом международных стандартов и требований к использованию в неклинических исследованиях качественных животных, соответствующих Принципам надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009, март 2010), которые предусматривают выполнение всех доклинических, внеклинических и экспертных исследований в соответствии с международными стандартами GLP.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. В Республике Ингушетия в современных условиях доля родов у многорожавших женщин составляет 39,0%, в том числе 7,0% — у женщин позднего репродуктивного возраста. За период 2012–2017 гг. этот показатель у матерей 38-45 лет возрос в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ). Патогенетически обоснованная профилактика гестационных осложнений у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста является неиспользованным резервом улучшения перинатальных исходов у матерей этой когорты и снижения республиканских показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

2. Факторами риска ( $OR=2,14-29,24$ ;  $p < 0,05$ ) развития гестационных осложнений у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста являются: низкое материальное обеспечение; психоэмоциональный стресс; плохие жилищные условия; преждевременные роды в анамнезе; ожирение; варикозная болезнь; неврологические нарушения у ранее рожденных детей; отсутствие занятий спортом; два и более рубца на матке; неправильное питание; хронический пиелонефрит; статус домохозяйки; среднее образование.

Предикторами формирования гестационных осложнений у женщин изучаемой когорты служат: мультипаритет (более трех родов в анамнезе), возраст более 35 лет, ожирение, психоэмоциональный стресс, соматические заболевания, наличие отклонений показателей нейрогормонального профиля от нормы (снижение прогестерона, повышение общего кортизола, адреналина, норадреналина; снижение вазоинтестинального пептида) во время данной беременности, нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока при доплерометрии [увеличение пульсационного индекса в маточных артериях в I, II, и III триместрах беременности (соответственно  $2,62 \pm 0,03$ ,  $1,91 \pm 0,01$  и  $0,96 \pm 0,01$ ); и повышение индекса резистентности в артериях пуповины во II и III триместрах (соответственно  $0,84 \pm 0,02$  и  $0,77 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ )].

3. Гестационные осложнения у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста формируются при снижении лютеоплацентарного синтеза прогестерона на фоне увеличения глюкокортикоидной активности и расстройств моноаминовой и нейромедиаторной регуляции (повышение адреналина и норадреналина, снижение уровня вазоинтестинального пептида). На доклинической стадии эти изменения могут быть выявлены с помощью динамической доплерометрии.

4. Разработанная экспериментальная модель позволяет воспроизвести механизм гестационных осложнений, связанных с нарушением глюкокортикоидной регуляции, и патогенетически обосновать их коррекцию у лабораторных животных с применением производных прегнадиена на протяжении всей гестации.

5. Профилактика осложнений гестации у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста должна базироваться на своевременном выделении групп риска, ранней верификации плацентарных нарушений, оценке нейрогормонального профиля и состояния маточно-плодово-плацентарного кровотока в динамике по триместрам беременности.

**Степень достоверности и апробации результатов работы.** Статистическая обработка массива данных была выполнена на персональном компьютере с использованием лицензионных пакетов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows». Определяли



среднее значение ( $M$ ), стандартную ошибку среднего ( $m$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), ДИ-95% - доверительный интервал для  $M_{cp}$ . Проверку распределения исходных переменных на нормальность проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Проверку гипотез о равенстве двух средних при нормальном распределении выполняли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, для переменных с распределением, отличным от нормального — с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни. Достоверность различий относительных величин оценивали с использованием критериев Фишера и  $\chi^2$ .

Для оценки силы связи между предиктором и исходом вычисляли отношение шансов (OR) и относительный риск (RR), которые приводили с 95% доверительным интервалом. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки силы взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ по методу Пирсона, с оценкой коэффициента корреляции ( $r$ ). Сильную корреляционную взаимосвязь определяли при  $r$  в диапазоне от 0,8 до 0,95, среднюю - от 0,6 до 0,8.

Для определения предикторов риска развития гестационных осложнений и построения прогностической модели использовали многофакторный регрессионный анализ.

Апробацию и внедрение результатов исследования в клиническую практику проводили на базе ГБУ «Центр охраны материнства и детства» г. Назрани РИ (гл. врач — Кодзоева Э.Б.). Материалы диссертации внедрены в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии №2, патологической физиологии РостГМУ. Получен патент Российской Федерации №2532402 15.08.2014 «Способ моделирования гестационного пиелонефрита».

Основные положения работы доложены, обсуждены и одобрены на: 66, 67 Итоговых научных конференциях молодых ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2012, 2013); Первом Национальном форуме «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации» (Ростов-на-Дону, 2012); XIV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2013); XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); Юбилейном Всероссийском Конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2014); I-III Региональных научно-практических конференциях «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 2013, 2014, 2015), XIV Российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении. Дни молекулярной медицины на Дону» (Ростов-на-Дону, 2015); 2-ой итоговой научной сессии молодых учёных РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2015).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании научно-координационного Совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения важнейших заболеваний женщины, матери и ребенка» РостГМУ 20 ноября 2015 года, протокол №7.

Помимо курации и родоразрешения женщин исследуемой группы, автор лично выполнила анализ литературы и выкопировку данных из медицинской документации, сформировала электронную базу данных первичного материала с последующей статистической обработкой, обобщила полученные данные, осуществила апробацию с внедрением результатов исследования в практическое здравоохранение РИ. Автором лично выполнено экспериментальное исследование.

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 4 — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений и списка литературы, общим объемом 150 страниц машинописного текста. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 31 рисунком. Указатель литературы включает 194 источника, из них 121 отечественных и 73 иностранных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты исследования и их обсуждение.** В ходе исследования при обобщении данных медицинского информационно-аналитического центра РИ о количестве родов за период

2012–2017 гг. было выявлено увеличение доли родов у МРЖ ПРВ в 1,5 раза (с 4,7 до 7,0%,  $p < 0,0001$ ), несмотря на уменьшение общего количества родов в динамике (Таблица 1). Анализ 1694 историй родов у МРЖ ПРВ за этот период показал, что среди гестационных осложнений преобладали ПН, ПЭ, угрожающий самопроизвольный аборт в I триместре, маловодие. Установлено статистически достоверное учащение регистрации случаев угрозы преждевременных родов во II триместре в 2,2 раза и маловодия — в 1,3 раза ( $p_{2012-2017} < 0,001$ ).

Установлено, что ПН у МРЖ ПРВ отмечается достоверно чаще, в сравнении с другими возрастными группами беременных ( $p < 0,05$ ). Полученные данные не противоречат общероссийской тенденции к росту ПН в диапазоне от 22 до 77%, особенно у беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (Долгушина В.Ф. и соавт., 2013; Зайналова С.А. и соавт., 2014; Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2015).

Таблица 1 — Структура родов в РИ за 2012-2017 гг.

Показатель	2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Роды у многорожавших женщин ПРВ	435	4,7	574	5,4	685	6,4	595	6,8	517	6,6	558	7,0*
Роды у многорожавших женщин	3867	41,4	4384	41,5	4573	42,5	3485	40,3	3275	42,2	3118	39,0
Роды в возрасте от 18 до 35 лет	5031	53,9	5591	53,1	5496	51,1	4567	52,8	3958	51,0	4324	54,0
Общее число родов	9333	100	10549	100	10754	100	8647	100	7750	100	8000	100

Примечание —  $p_{2012-2017} < 0,001$

В ходе первого этапа исследования было установлено, что средний возраст женщин первой группы с осложненным течением беременности составляет  $40,9 \pm 0,17$  года и колеблется от 38 до 45 лет. Средний возраст женщин второй группы составляет  $24,8 \pm 0,18$  года ( $p > 0,1$ ). Точка зрения о значении позднего репродуктивного возраста женщины как фактора риска развития осложнений гестации у разных авторов различается. Так, Подзолкова Н.М. и соавт. (2011) считают его весомым, в то время как Радзинский В.Е. (2011) полагает, что возраст сам по себе не опасен для матери и плода.

С учетом региональной специфики были изучены параметры медико-социальной характеристики женщин в ретроспективных группах (Таблица 2).

Таблица 2 — Медико-социальная характеристика беременных ретроспективных групп (абс./%)

Медико-социальные показатели	1 группа МРЖ ПРВ с осложненной беременностью n=150		2 группа МРЖ 22-29 лет (контроль) n=130	
	абс.	%	абс.	%
Уровень образования				
Высшее	28	18,7*	66	50,8
Среднее специальное	12	8,0*	22	16,9
Среднее	110	73,3*	42	32,3
Итого	150	100,0	130	100,0
Социально-профессиональная принадлежность				
Служащие	40	26,7	88	67,7
Домохозяйки	110	73,3*	42	32,3
Итого	150	100,0	130	100,0
Брак зарегистрирован	150	100,0	130	100,0

Примечание — \*значимость различий между группами установлена,  $p < 0,0001$

Незарегистрированных браков в обеих группах не было выявлено, что отличает РИ от других регионов РФ, где преобладают эмуляционные виды брака, а 23% рождений происходит в гражданском браке (Радзинский В.Е., 2017). Более высокий уровень образования отмечен во второй группе, где преобладали женщины-служащие, тогда как в первой группе доминировали домохозяйки с закономерно более низким уровнем образования.

При анализе антропометрических показателей отмечено, что у МРЖ ПРВ с осложненным течением беременности средняя масса тела при взятии на учет ( $78,3 \pm 0,7$  и  $70,4 \pm 0,8$  кг соответственно в первой и во второй группе) и ИМТ ( $30,5 \pm 0,5$  и  $24,6 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup> соответственно в первой и во второй группе) были значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем у многорожавших женщин моложе 35 лет. Для женщин первой группы была характерна более высокая прибавка массы тела за беременность в сравнении с женщинами второй группы ( $16,7 \pm 0,4$  кг против  $10,2 \pm 0,6$  кг,  $p < 0,05$ ). Вместе с тем бытующая точка зрения о том, что многорожавшие женщины по сравнению с первородящими более склонны к избыточному весу, в настоящее время подвергается сомнению (То W.W., Wong M.W., 2013; Peters C.J. et al., 2014; Lan-Pidhainy X. et al., 2014).

В ходе исследования установлено, что исследуемые группы по паритету родов ( $5,2 \pm 0,2$ ;  $4,9 \pm 0,1$ , соответственно в первой и во второй группе) и интергенетическому интервалу ( $2,1 \pm 0,02$  и  $2,2 \pm 0,03$  года, соответственно в первой и во второй группе) не имели достоверных отличий ( $p > 0,1$ ). Общеизвестно, что гестационные осложнения у многорожавших женщин связаны с коротким интергенетическим интервалом (Радзинский В.Е., 2011; Бапаева Г.Б. и соавт., 2012; Reveiz L. et al., 2011). Полученные нами данные свидетельствуют о коротком интергенетическом интервале в первой и во второй группах и согласуются с мнением, что сам по себе короткий интергенетический интервал не опасен для матери и плода (Радзинский В.Е., 2011).

У МРЖ ПРВ с осложненным течением беременности достоверно чаще, чем у многорожавших женщин моложе 35 лет ( $p < 0,05$ ), отмечалось ожирение (45,3% против 6,2%), варикозная болезнь (44,0% против 6,2%), инфекции мочевых путей (18,7% против 5,4%). Мы согласны с мнением ряда ученых, что женщинам позднего репродуктивного возраста, в том числе многорожавшим, необходима прегравидарная подготовка и тщательный мониторинг на протяжении всей беременности (Радзинский В.Е., 2011; Серов В.Н. и соавт., 2015), поскольку в позднем репродуктивном возрасте все экстрагенитальные заболевания приводят к системным изменениям микроциркуляции в матке, ухудшению начальных трофических процессов в матке во время беременности и нарушению формирования плаценты (Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2009).

В первой группе чаще выявляли доброкачественные заболевания шейки матки (16,8% против 8,7%,  $p < 0,05$ ). В анамнезе у МРЖ ПРВ достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) имели неврологические нарушения у родившихся ранее детей (82,6% против 21,5%), указания на наличие двух и более рубцов на матке (35,3% против 9,2%), ЗРП (30,6% против 11,5%), преждевременные роды (20,0% против 6,15%). Среди осложнений гестации в первой группе доминировали невынашивание беременности (76,6%), ПН (68%), ПЭ (32%). У 45 (30,0%) женщин первой группы применяли производные прегнадиена по поводу угрожающего аборта в I триместре. Выявлено, что именно у этих женщин достоверно реже встречались угрожающий аборт во II триместре (20,9% против 8,8%,  $p = 0,0744$ ), преждевременные роды (угроза) в III триместре (34,2% против 8,8%,  $p = 0,0015$ ), плацентарные нарушения (54,2% против 6,6%,  $p = 0,0001$ ), не было ПЭ и ЗРП. Полученные данные свидетельствуют в пользу мнения, что гестагены обладают высокой эффективностью в снижении частоты самопроизвольных аборт, улучшая кровоток в эндометрии (Hudic I. et al., 2011; Ghosh S. et al., 2014; Carp H.A., 2015).

Роды через естественные родовые пути отмечали достоверно реже в первой группе по сравнению со второй (36,0% против 84,6%,  $p < 0,0001$ ). Кровопотеря, вне зависимости от способа родоразрешения, у МРЖ ПРВ была достоверно выше по сравнению с более молодыми многорожавшими женщинами (при родах через естественные родовые пути —  $350,3 \pm 5,9$  мл и  $250,7 \pm 2,1$  мл соответственно,  $p < 0,0001$ ; при кесаревом сечении —  $1126,1 \pm 22,0$  мл и  $854,1 \pm 9,1$  мл, соответственно,  $p < 0,0001$ ). Стоит подчеркнуть, что ведущими факторами риска летальности у многорожавших женщин являются акушерские кровотечения, частота акушерских кровотечений в этой когорте почти в 2 раза превышает аналогичный показатель у перво- и повторнородящих (Серов В.Н. и соавт., 2015). В первой группе у 19,2% плодов отмечена ЗРП (ОЗ6.5), оценка по шкале Апгар ( $5,6 \pm 0,08$  и  $8,6 \pm 0,09$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ) и вес новорожденных ( $2647 \pm 20,1$  г и  $3258,5 \pm 30,0$  г соответственно,  $p < 0,05$ ) были достоверно ниже, чем во второй группе.

По результатам ретроспективного исследования был проведен статистический расчет значимости факторов риска формирования осложненного течения беременности у МРЖ ПРВ. Установлено, что среди вышеперечисленных факторов первое ранговое место занимает ожирение [45,3%, OR=26,88 (5,12-105,34),  $p = 0,001$ ], второе — неврологические нарушения у детей, рожденных ранее [82,6%, OR=19,55 (4,05-83,94),  $p = 0,001$ ] и третье — варикозная болезнь [44,0%, OR=15,94 (4,05-49,4),  $p = 0,021$ ].

На II этапе исследования определено, что средний возраст МРЖ ПРВ третьей группы составляет  $41,9 \pm 0,6$  года, средний возраст многорожавших женщин моложе 35 лет в четвертой группе —  $24,7 \pm 0,2$  года ( $p > 0,1$ ). В результате анкетирования положительная реакция на факт беременности отмечалась у женщин третьей группы достоверно реже, чем у большинства респонденток четвертой группы (5,9% против 70%,  $p < 0,05$ ). У МРЖ ПРВ третьей группы средний возраст заключения брака составил  $30,6 \pm 0,6$  года, что достоверно позже, чем в четвертой группе —  $22,7 \pm 0,4$  года ( $p < 0,05$ ). В третьей группе преобладали домохозяйки, в то время как в четвертой группе преобладали женщины, имеющие более высокий уровень образования. Это согласуется с исследованиями Динер Н.М. и соавт. (2016), выявивших при субкомпенсированной и декомпенсированной ПН увеличение доли женщин-домохозяек с низким уровнем образования.

Отсутствие удобств в доме (канализации, газификации, водоснабжения) отмечалось чаще в третьей группе (64,1% против 10,0%,  $p < 0,05$ ). В этой группе отметили достоверно высокую частоту серьезных семейных ссор, а 10,4% респонденток указали на «сложные, конфликтные отношения». В третьей группе чаще отмечалась низкая материальная обеспеченность, при этом 52,2% респонденток денег не хватало на питание и повседневные нужды, тогда как в четвертой группе проблем с деньгами не было у 66,7%. Женщины третьей группы зарабатывали сами достоверно чаще, чем респондентки четвертой группы (44,6% против 1,5%,  $p < 0,05$ ). По данным Hodnett E.D. (2010), тяжелые условия проживания ведут к нарушению механизмов гестации, включая ЗРП. Вместе с тем стоит отметить отсутствие вредных привычек у обследованных женщин, что можно считать особенностью региона. Это

противоречит мнению некоторых авторов, считающих, что на развитие гестационных осложнений у беременных позднего репродуктивного возраста влияет не сам возраст, а срок гестации и наличие вредных привычек (курение, алкоголизм) у матери (Pfänder M., et al., 2013).

В третьей группе при взятии на учет средняя масса тела ( $80,4 \pm 0,4$  кг и  $69,6 \pm 0,3$  кг соответственно,  $p < 0,05$ ) и ИМТ беременных ( $35,6 \pm 0,09$  и  $26,8 \pm 0,05$  соответственно,  $p < 0,05$ ) были значимо выше, чем в четвертой группе. В третьей группе также выявлена достоверно большая прибавка массы тела за беременность ( $17,6 \pm 0,04$  кг против  $11,2 \pm 0,05$  кг,  $p < 0,05$ ). Возможно, данные изменения связаны с несоблюдением оптимальной диеты, режима дня и правильного питания.

Аналогично с ретроспективной первой группой, отягощенный соматический анамнез выявлен практически у всех женщин третьей группы. В третьей группе, по сравнению с четвертой, преобладали ожирение (77,6% против 6,7%), инфекции мочевыводящих путей (56,7%, в контрольной группе инфекций мочевыводящих путей не выявлено), варикозная болезнь (47,8% против 3,3%). Это подтверждает мнение, что МРЖ ПРВ имеют низкий индекс здоровья (Радзинский В.Е., 2011). У 59,6% женщин третьей группы в анамнезе выявлены гинекологические заболевания, среди них преобладали доброкачественные заболевания шейки матки (26,8%).

Особенности гестационного периода в третьей группе были представлены рядом осложнений беременности, среди которых доминировали ПЭ (35,8%), ПН (40,3%) и угроза прерывания беременности в I триместре (37,3%).

В третьей группе кесарево сечение проведено у 36 (53,7%) женщин, по показаниям со стороны плода. В четвертой группе кесарево сечение проведено у 9 (30,0%) женщин, показанием к операции явилось наличие рубца на матке.

Роды через естественные родовые пути у МРЖ ПРВ третьей группы отмечали реже, чем в четвертой группе (46,3% против 70,0%) ( $p < 0,05$ ). В третьей группе после рождения плода послед отделился самостоятельно у 14 (45,2%) пациенток, у 17 (54,8%) проведено ручное отделение и выделение последа. Полученные нами данные свидетельствуют о достоверном увеличении кровопотери в третьей группе, независимо от способа родоразрешения (при родах через естественные родовые пути —  $450,2 \pm 7,1$  мл против  $231,8 \pm 6,6$  мл соответственно,  $p < 0,0001$ ; при кесаревом сечении —  $1205,2 \pm 17,6$  мл против  $845,1 \pm 7,6$  мл соответственно,  $p < 0,0001$ ).

В третьей группе у 11,9% новорожденных выявлена ЗРП (ОЗ6.5), кроме того, оценка по шкале Апгар ( $7,0 \pm 0,02$  балла против  $8,5 \pm 0,03$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ) и вес новорожденных ( $2727,6 \pm 20,1$  г против  $3238,5 \pm 20,0$  г соответственно,  $p < 0,05$ ) были достоверно ниже, чем в четвертой группе.

Установлено, что среди факторов риска осложненного течения беременности первое ранговое место занимают низкая материальная обеспеченность [44,8%, OR=29,24 (4,05-39,94),  $p=0,001$ ], второе — психоэмоциональный стресс [74,6%, OR=22,14 (9,05-35,11),  $p=0,001$ ], третье — плохие жилищные условия [64,1%, OR=19,14 (9,05-31,10),  $p=0,001$ ]. Полученные данные согласуются с мнением Barrios Y.V. et al. (2014) о том, что в развитии гестационных нарушений на первом месте фигурирует стресс, связанный с тяжелыми жизненными ситуациями, включая финансовые проблемы (ОШ — 2,7; ДИ 1,85-3,94). По данным Hodnett E.D. и соавт. (2010), отсутствие материального благополучия лежит в основе ЗРП.

Показатели гормонального профиля, моноаминов и ВИП в динамике трех триместров гестации у МРЖ ПРВ и многорожавших женщин 22-29 лет представлены в Таблице 3.

Таблица 3 — Средние показатели гормонов, моноаминов и ВИП в группах проспективного наблюдения в динамике гестации, М±m

Показатель	3 группа МРЖ ПРВ (осложненная беременность) n=67			4 группа МРЖ 22-29лет (контроль) n=30		
	11-12 нед	16-17 нед	31-32 нед	11-12 нед	16-17 нед	31-32 нед
Прогестерон, нмоль/л	18,7±1,6*	33,7±4,6*	81,5±8,6*	38,7±1,2	60,2±7,6	120,9±21,6
Эстриол, нмоль/л	2,8±0,2	14,4±2,2	36,1±0,2	3,1±0,1	16,7±1,1	42,3±0,1
Эстрадиол, нмоль/л	1,9±0,2	12,8±2,2*	49,6±0,2	2,2±0,1	27,8±2,9	50,8±3,1
Общий кортизол, нмоль/л	768,8±23,1*	845,4±23,1*	807,9±23,1*	250,4±12,1	450,7±46,1	556,2±23,1
ПРЛ, нг/мл	196,2±45,1*	303,8±35,1*	254,2±45,1	85,4±33,4	142,4±13,4	215,4±33,4
РАРР-А Δ, мМЕ/л	2176,2±342,1	-	-	2234,2±212,1	-	-
β-ХГЧ, МЕ/л	40046,6±833,4	-	-	43046,2±933,4	-	-
ПЛ, мг/л	-	0,328±0,32*	3,1±0,5*	-	1,434±0,42	5,5±0,7
α-фетопротеин, МЕ/мл <sup>Δ</sup>	-	43,9±9,1	-	-	49,6±6,1	-
Адреналин, мкг/л	84,7±2,1*	96,8±2,0*	105,2±2,1*	55,2±8,2	76,1±3,0	61,3±0,3
Норадреналин, мкг/л	323,6±8,0*	398,2±9,0	690,6±18,0*	89,8±9,7	136,8±8,0	170,1±17,7
ВИП, нг/мл	8,8±0,04*	9,8±0,04*	10,2±0,01*	19,4±0,01	23,1±0,01	18,2±0,01

Примечание:

<sup>Δ</sup> – к гормонам не относится, включили из-за наличия баз. стандартов;

\*значимость различий между 3-4 группами установлена,  $p < 0,05$

Выявлено, что в динамике по трем триместрам гестации у женщин с осложненным течением беременности, по сравнению с физиологически протекающей беременностью, уровни прогестерона были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, а концентрации общего кортизола — достоверно выше (Рисунки 2–3).

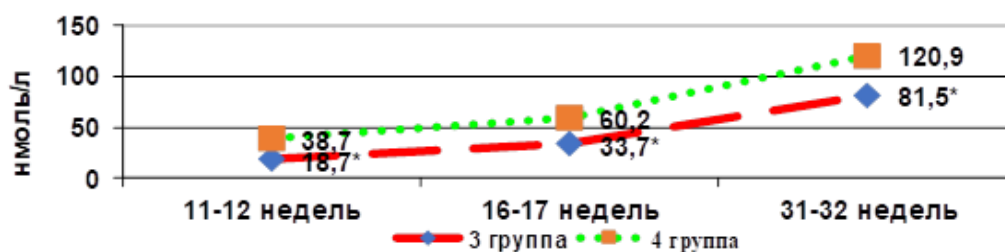


Рисунок 2 — Средние показатели уровня прогестерона в группах проспективного наблюдения в динамике гестации

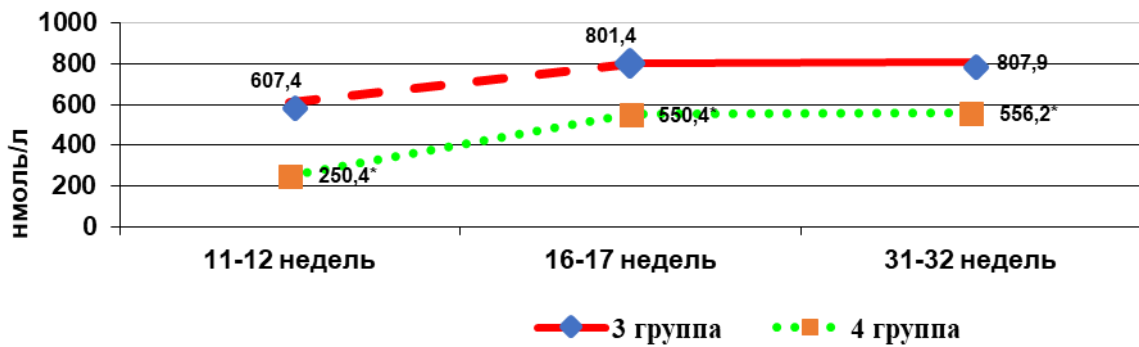


Рисунок 2 — Средние показатели уровня кортизола в обследуемых группах в динамике гестации

Снижение концентрации прогестерона у женщин с осложненным течением гестации на 11-12 неделе гестации позволяет предположить исходную недостаточность лютеиновой фазы, а в сроке 16–17 недель гестации может быть результатом снижения его плацентарного синтеза. Повышение уровня общего кортизола в третьей группе неразрывно связано с нарушением общей адаптации, что могло отразиться и на снижении уровня эстрадиола.

Необходимо отметить, что данные гормональные изменения отражают влияние психоэмоциональных стрессорных факторов, что подтверждается и анализом уровней моноаминов и ВИП, который выявил две особенности. Во-первых, отчетливое повышение концентрации адреналина и норадреналина ( $p < 0,05$ ) у многорожавших женщин с осложненным течением беременности (Рисунки 3-4).

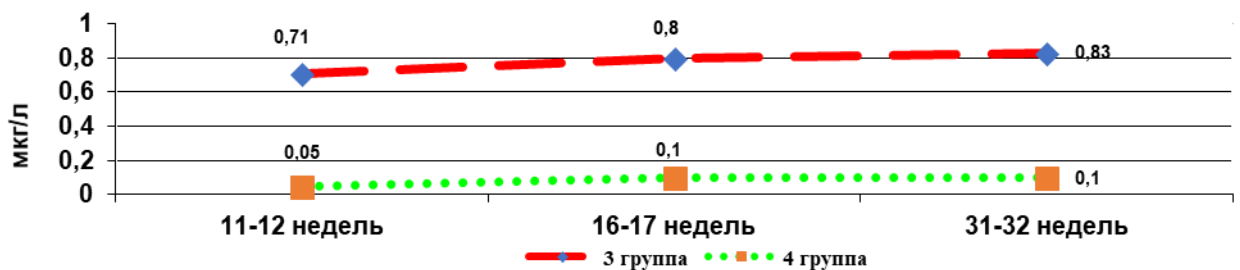


Рисунок 3 — Средние показатели адреналина в группах проспективного наблюдения в динамике гестации

Во-вторых, у многорожавших женщин с осложненным течением беременности отмечается достоверное снижение ВИП по сравнению с показателями женщин четвертой группы (Рисунок 4).

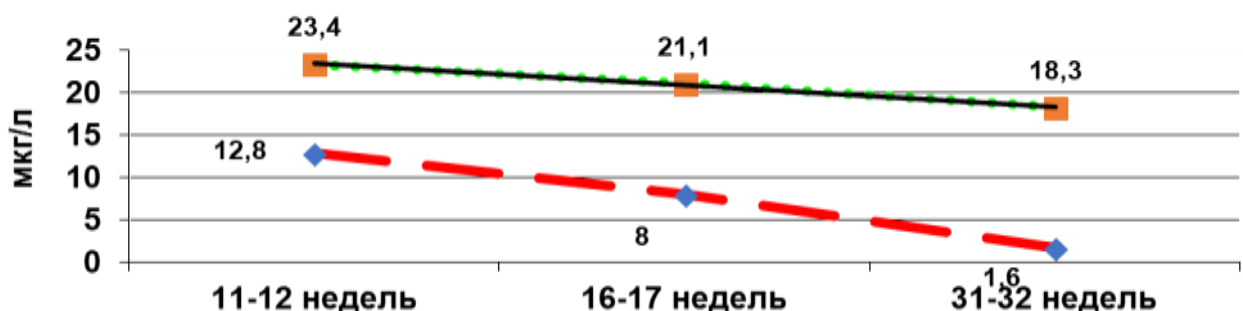


Рисунок 4 — Средняя концентрация ВИП в группах проспективного наблюдения в динамике гестации



Механизм развития данной реакции до конца не ясен и, возможно, также связан с влиянием психоэмоционального стресса. С другой стороны, повышение концентрации моноаминов на фоне повышения ВИП может потенцировать сужение сосудов микроциркуляторного русла, вызываемое увеличением синтеза глюкокортикоидов. Возможно, механизм повышения адреналовой регуляции связан и с тем, что высокий уровень кортизола тормозит активность пролактинингибирующего фактора (дофамина).

В 11-12 недель гестации в третьей группе отмечена сильная обратная корреляционная связь между уровнями прогестерона и кортизола ( $r=-0,89$ ;  $p<0,05$ ), что легло в основу разработки нами экспериментальной модели гестационных осложнений. В 16-17 недель гестации в третьей группе выявлена прямая корреляционная связь между уровнями прогестерона и эстрадиола ( $r=0,7$ ;  $p<0,05$ ) и обратная корреляционная связь между уровнями прогестерона и кортизола ( $r=-0,7$ ;  $p<0,05$ ). В 31-32 недели гестации в третьей группе отмечена сильная обратная корреляционная связь между уровнями прогестерона и кортизола ( $r=-0,89$ ,  $p<0,05$ ), прямая корреляционная зависимость уровней кортизола и адреналина ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ) и обратная корреляционная зависимость концентрации кортизола и ВИП ( $r=-0,78$ ,  $p<0,05$ ).

В результате доплерометрического исследования параметров маточно-плацентарного кровотока в третьей группе по сравнению с четвертой группой установлены повышение средних значений PI маточных артерий в сроке 11-12 недель гестации ( $2,62\pm 0,03$  против  $1,63\pm 0,01$ ,  $p<0,05$ ), в 19-20 недель ( $1,91\pm 0,01$  против  $1,74\pm 0,01$ ,  $p<0,05$ ), в 31-32 недели ( $0,96\pm 0,01$  против  $1,63\pm 0,01$ ,  $p<0,05$ ), а также увеличение средних значений индекса резистентности в артериях пуповины в 19-20 недель ( $0,84\pm 0,02$  против  $0,64\pm 0,04$ ,  $p<0,05$ ) и в 31-32 недели ( $0,77\pm 0,04$  против  $0,65\pm 0,02$ ,  $p<0,05$ ). Повышение других показателей доплерометрии были статистически недостоверными. Это обстоятельство, возможно, связано с отсутствием тяжелых перинатальных исходов в третьей группе.

В третьей группе выявлены корреляции между увеличением PI в маточных артериях и показателями адреналина ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ), ВИП ( $r=-0,62$ ,  $p<0,05$ ), кортизола ( $r=0,86$ ,  $p<0,05$ ) в сроке гестации 19-20 недель, а также корреляции между увеличением RI в пуповинной артерии и показателями кортизола ( $r=0,82$ ,  $p<0,05$ ), адреналина ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ), ВИП ( $r=-0,58$ ,  $p<0,05$ ) в сроке 31-32 недели.

В результате проведенных исследований было обнаружено повышение уровня кортизола на фоне снижения концентрации прогестерона при осложненном течении беременности у МРЖ ПРВ. Известно, что кортизол является антагонистом прогестерона и может нарушать функцию репродуктивной системы. Такое состояние может наблюдаться у беременных в состоянии стресса. Поэтому в эксперименте мы попытались выяснить роль повышения концентрации кортизола в механизме развития ПН в позднем репродуктивном возрасте.

В первом блоке экспериментального исследования выявлено, что у животных опытной группы по сравнению с контрольной группой в конце гестации отмечалось статистически значимое снижение ВИП ( $5,5\pm 0,4$  нг/мл и  $20,1\pm 1,6$  нг/мл соответственно,  $p<0,05$ ). Данные изменения свидетельствовали о резком спазме сосудов микроциркуляторного русла у крыс опытной группы. Описательный гистологический анализ показал выраженные гистопатологические преобразования со стороны стромально-сосудистого и паренхиматозного компонентов последов, почек и надпочечников экспериментальной группы у всех 10 (100%) крыс. Были отмечены признаки ПН: ткань плаценты характеризовалась изменениями, имели место отеки, воспалительные изменения, очаги кровоизлияния в межворсинчатое пространство.

При гистологическом анализе тканей почек у всех животных опытной группы обнаружена выраженная дистрофия тубулярного нефротелия с участками паранекроза и некробиоза, полиморфноклеточная лейкоцитарная инфильтрация интерстиция, неравномерная пролиферация мезангиальных клеток с фокусами коагуляционного некроза клубочков, выраженный перигломерулярный отек, эктазии сосудов со склерозом и гиалинозом стенок, что свидетельствовало о развитии тяжелого гестационного поражения почек.



Полученные в первом экспериментальном блоке данные свидетельствовали о несоответствии в опытной группе по сравнению с контрольной группой массы плодов и последов гестационному сроку в сочетании с достоверным снижением количества плодов в опытной группе (Таблица 4).

Таблица 4 — Характеристика морфологических особенностей новорожденных крысят и последов (20-й день гестации) у крыс 1 экспериментального блока,  $M \pm m$

Показатель	Опытная группа n=10	Контрольная группа n=10
Кол-во крысят	1,5±0,02*	8,0±0,02
Масса крысят, мг	1200,2±14,1*	4200,3±60,1
Длина крысят, мм	34,6±2,1	37,2±1,1
Масса последов, мг	423,5±9,1*	546,7±6,2

Примечание: — \* $p < 0,05$

В результате 1 блока эксперимента нами разработан способ моделирования ПН путем глюкокортикоидной дисрегуляции в 1-й половине гестации у крыс.

Во 2 блоке эксперимента установлено, что в опытной группе беременность закончилась родами у 70% крыс на 21-й день гестации, крысята родились с более низким весом и длиной, чем в контрольной группе (Таблица 5). В контрольной группе у всех 10 крыс роды произошли на 23-24 день гестации.

Таблица 5 — Характеристика морфологических особенностей новорожденных крысят 2 экспериментального блока,  $M \pm m$

Показатель	Опытная группа n=10	Контрольная группа n=10
Количество крысят	1,5±0,2	10,0±0,4*
Масса крысят, мг	1100,4±96,1	4000,3±45,5*
Длина крысят, мм	32,2±5,1	35,3±4,5

Примечание — \* $p < 0,05$

В опытной группе у 66,7% крысят выявлена реакция стресса, у 11,1% — напряженная реакция повышенной активации, у 22,2% — напряженная реакция спокойной активации. Антистрессорные реакции спокойной и повышенной активации, тренировки проходили на низких уровнях реактивности. У крысят контрольной группы, в отличие от опытной группы, отмечали антистрессорные реакции высокого уровня реактивности: РПА в 53,3%; РСА – 30% и тренировки – 16,7%. Исследование показало, что нарушение плацентации путем применения глюкокортикоидов в 1 половине гестации у крыс приводит не только к неблагоприятному течению беременности, что было показано в 1 блоке эксперимента, но и к осложненным родам, ЗРП, при этом наблюдаются аномалии развития и нарушения адаптации у новорожденных крысят.

В третьем блоке выявлено, что в I опытной группе беременность протекала с осложнениями у всех крыс. Во II опытной (преднизолон+дидрогестерон) группе осложнений беременности и родов отмечено не было (Таблица 6).

Таблица 6 — Характеристика морфологических особенностей новорожденных крысят 3 экспериментального блока,  $M \pm m$

Показатель	I опытная группа n=10	II опытная (ГК+ производные прегнадиена) группа n=10	Контрольная группа n=5

Количество крысят	1,5±0,2* ^	9,0±0,3	11,0±0,2
Масса крысят, мг	1206,4±42,1*^	3949,3±44,1	4100,3±20,1
Длина крысят, мм	34,2±1,1	35,5±2,1	35,2±1,1

Примечание:

\* значимость различий при сравнении показателей I опытной и контрольной группы  $p < 0,05$ ;

^ значимость различий при сравнении показателей I опытной и II опытной (преднизолон+дидрогестерон) группы  $p < 0,05$

Таким образом, на фоне применения глюкокортикоидов отмечали более частое развитие гестационных нарушений, включая ПН, что неблагоприятно влияло на течение беременности и родов. Отмечены рост частоты невынашивания, повышение риска мертворождения, аномалий развития и низкого веса новорожденных крысят, кровотечений в послеродовом периоде. Коррекция с применением на протяжении всей гестации производных прегнадиена позволяет полностью предупредить развитие гестационных осложнений и способствует получению здорового потомства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в ряде регионов РФ, включая РИ, сохраняется тенденция к многодетности. РИ характеризуется традиционно высоким уровнем рождаемости, который во многом определяют женщины позднего репродуктивного возраста с мультипаритетом. Установлено, что риск гестационных осложнений в этой когорте женщин значимо повышают факторы, характерные для региона. Настоящее исследование позволило предположить взаимосвязь между медико-социальными факторами, приводящими к психоэмоциональному стрессу и, возможно, уточнить механизмы его реализации. Вскрыты закономерности развития осложнений беременности на фоне расстройств нейрогормонального профиля, которые реализуются посредством нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока.

На основании разработанной экспериментальной модели ранней ПН на фоне глюкокортикоидной дисрегуляции патогенетически обоснована перспектива применения производных прегнадиена для коррекции гестационных осложнений и улучшения перинатальных исходов.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. В Республике Ингушетия доля родов у многорожавших женщин составляет 39,0%, из них 17,9% — в позднем репродуктивном возрасте (в 2012 г. — 4,7%; 2017 г. — 7,0%,  $p < 0,001$ ). Типичными осложнениями гестации у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста являются плацентарная недостаточность (40,3%), угроза прерывания беременности в I триместре (37,3%) и преэклампсия (35,8%). В сравнении с многорожавшими женщинами моложе 35 лет для них более характерны ( $p < 0,05$ ) абдоминальное родоразрешение (53,7% против 30,0%); патологическая кровопотеря в родах, независимо от способа родоразрешения (через естественные родовые пути — 450,2±7,1 мл против 231,8±6,6 мл; при кесаревом сечении — 1205,2±17,6 мл против 845,1±7,6 мл); низкая оценка новорожденного по шкале Апгар (7,0±0,02 против 8,5±0,5 балла); низкая масса тела детей при рождении (2727,6±20,1 г против 3238,5±20,0 г); задержка роста плода (11,9%; в группе сравнения не отмечена).

2. Риск развития гестационных осложнений у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста в регионе определяют особенности условий и образа жизни (OR=2,14-29,24;  $p < 0,05$ ), соматического здоровья (OR=6,78-16,88;  $p < 0,05$ ) и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (OR=10,78-17,55;  $p < 0,05$ ). При ретроспективном анализе первое ранговое место занимает ожирение [45,3%, OR=26,88 (5,12-105,34),  $p = 0,001$ ], второе — неврологические нарушения у детей, рожденных ранее [82,6%, OR=19,55 (4,05-83,94),  $p = 0,001$ ], третье — варикозная болезнь [44%, OR=15,94 (4,05-49,44),  $p = 0,012$ ]. При проспективном анализе первое ранговое место занимает низкая материальная обеспеченность [44,8%,

OR=29,24 (4,05-39,94),  $p=0,011$ ], психоэмоциональный стресс [74,6%, OR=22,14 (9,05-35,11),  $p=0,012$ ], плохие жилищные условия [64,1 %, OR=19,14 (9,05-31,10),  $p=0,012$ ].

Предикторами формирования гестационных осложнений у женщин изучаемой когорты служат: мультипаритет (более трех родов в анамнезе), возраст более 35 лет, ожирение, психоэмоциональный стресс, соматические заболевания, наличие отклонений показателей нейrogормонального профиля от нормы во время данной беременности (снижение уровня прогестерона, повышение уровней общего кортизола, адреналина, норадреналина; снижение концентрации вазоинтестинального пептида), наличие нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока при доплерометрии (увеличение пульсационного индекса в маточных артериях в I, II и III триместрах беременности (соответственно  $2,62 \pm 0,03$ ,  $1,91 \pm 0,01$  и  $0,96 \pm 0,01$ ); повышение индекса резистентности в артериях пуповины во II и III триместрах (соответственно  $0,84 \pm 0,02$  и  $0,77 \pm 0,04$ )).

3. При угрожающем самопроизвольном выкидыше, плацентарных нарушениях, преэклампсии для многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста характерны снижение ( $p < 0,05$  в сравнении с физиологически протекающей беременностью) лютеоплацентарного синтеза прогестерона в сыворотке крови (11-12 недель гестации —  $18,7 \pm 1,6$  нмоль/л; 16-17 недель —  $33,7 \pm 4,6$  нмоль/л; 31-32 недели —  $81,5 \pm 8,6$  нмоль/л), увеличение ( $p < 0,05$ ) общего кортизола в сыворотке крови (11-12 недель гестации —  $768 \pm 23,1$  нмоль/л; 16-17 недель —  $845,4 \pm 23,1$  нмоль/л; 31-32 недели —  $807,9 \pm 23,1$  нмоль/л, повышение ( $p < 0,05$ ) адреналина и норадреналина в плазме крови (11-12 недель гестации — соответственно  $84,7$  мкг/л  $\pm 2,1$  и  $323,6 \pm 8,0$  мкг/л; 16-17 недель —  $96,8 \pm 2,0$  мкг/л и  $398,2 \pm 9,0$  мкг/л; 31-32 недели —  $105,2 \pm 2,1$  мкг/л и  $690,6 \pm 18,0$  мкг/л), снижение ( $p < 0,05$ ) сывороточного уровня вазоинтестинального пептида (11-12 недель гестации —  $8,8 \pm 1,4$  нг/мл; 16-17 недель —  $9,8 \pm 1,4$  нг/мл; 31-32 недели —  $10,2 \pm 0,1$  нг/мл).

4. Особенности маточно-плодово-плацентарного кровотока у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста при осложненной беременности ( $p < 0,05$  в сравнении с физиологически протекающей беременностью) следует считать увеличение пульсационного индекса в маточных артериях в I, II и III триместрах беременности (соответственно  $2,62 \pm 0,03$ ,  $1,91 \pm 0,01$  и  $0,96 \pm 0,01$ ) и повышение индекса резистентности в артериях пуповины во II и III триместрах (соответственно  $0,84 \pm 0,02$  и  $0,77 \pm 0,04$ ), отражающие формирование плацентарных нарушений.

5. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности на фоне применения глюкокортикоидов у крыс сопровождается преждевременным завершением беременности (выкидыш — 20%, преждевременные роды — 10%, уменьшением числа (на 1 крысу —  $1,5 \pm 0,2$  потомства,  $p < 0,05$ ) и снижением веса потомства (в среднем —  $1100,4 \pm 96,1$  мг,  $p < 0,05$ ). Применение производных прегнадиена в эксперименте на протяжении всего срока гестации позволяет полностью предупредить ( $p < 0,05$ ) развитие гестационных осложнений и способствует получению здорового потомства (на 1 крысу —  $9,0 \pm 0,3$  потомства, вес новорожденных крысят в среднем —  $3949,3 \pm 44,1$  мг,  $p < 0,05$ ).

Полученные выводы дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. Многорожавшим женщинам позднего репродуктивного возраста следует проводить динамическую доплерометрию маточно-плодово-плацентарного кровотока по триместрам беременности, с целью своевременного выделения групп риска по формированию и прогрессированию ПН и ЗРП, а также определения показаний к своевременной госпитализации в стационары третьего уровня. Повышение значений пульсационного индекса в маточных артериях в 11-12 недель гестации более  $2,62$  следует считать маркером риска развития ПН.

2. В группе риска целесообразно проводить комплексную оценку гормональных и моноаминовых показателей в сроках 11-12, 16-17, 31-32 недели гестации. При снижении уровня прогестерона (соответственно  $18,7 \pm 1,6$ ;  $33,7 \pm 4,6$ ;  $81,5 \pm 8,6$  нмоль/л), повышении концентрации общего кортизола (соответственно  $768,8 \pm 23,1$ ;  $845,4 \pm 23,1$ ;  $807,9 \pm 23,1$  нмоль/л), адреналина (соответственно  $84,7 \pm 2,1$ ;  $96,8 \pm 2,0$ ;  $105,2 \pm 2,1$  мкг/л), норадреналина (соответственно  $323,6 \pm 8,0$ ;

398,2±9,0; 690,6±18,0 мкг/л) и снижении уровня вазоинтестинального пептида (соответственно 8,8±0,04; 9,8±0,04; 10,2±0,01 нг/мл), многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста следует относить к группе крайне высокого риска неблагоприятных перинатальных исходов, что нужно учитывать при маршрутизации беременных.

3. Многорожавшим женщинам позднего репродуктивного возраста в ранние сроки беременности целесообразно консультирование психологом и (при необходимости) юристом женской консультации для целенаправленного выявления факторов, ассоциированных с наличием хронического психоэмоционального стресса и его своевременной коррекции.

4. Всех многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста Республики Ингушетия в ранние сроки беременности необходимо направлять на санаторно-курортное лечение с учетом рекреационных возможностей региона.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Перспективны клиничко-экспериментальные исследования возможности профилактики ПЭ у женщин различных возрастных групп, проспективные исследования эффективности производных прегнадиена в отношении снижения частоты акушерских осложнений, ассоциированных с плацентарными нарушениями, улучшения перинатальных исходов.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чеботарева, Ю.Ю. Особенности течения беременности, родов при гестозе в позднем репродуктивном возрасте. В кн.: Первый национальный форум «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации»: материалы / Ю.Ю. Чеботарева, М.Я. Хутиева. — Ростов-на-Дону. — 2012. — С. 59–60.

2. Проблемы беременности, родов и здоровье младенцев при гестозе. В кн.: 66-я итоговая научная конференция молодых ученых: материалы / М.Я. Хутиева, Е.В. Петренко, Е.В. Баля, Г.И. Подгорный. — Ростов-на-Дону. — 2012. — С. 7.

3. Хутиева, М.Я. Влияние сердечно-сосудистой патологии на течение беременности и родов. В кн.: 67-й итоговая научная конференция молодых ученых РостГМУ с международным участием: материалы / М.Я. Хутиева, Г.М. Ильясова, Г.И. Подгорный. — Ростов-на-Дону. — 2013. — С.13-14.

4. Роль экстрагенитальной патологии в патологическом течении беременности и родов. В кн.: Региональная научно-практическая конференция «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения»: материалы / Ю.Ю. Чеботарева, М.Я. Хутиева, Е.П. Евдокимова, И.В. Подгорный. — Ростов-на-Дону. — 2013. — С. 129–130.

5. **Чеботарева, Ю.Ю. Патофизиологические особенности течения беременности и родов в позднем репродуктивном периоде (обзор литературы) / Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, М.Я. Хутиева // Медицинский вестник Юга России. — 2013. — №3. — С. 20–23.**

6. Некоторые особенности нарушения лактационной функции при гестозах в позднем репродуктивном возрасте. В кн.: XIV Всероссийский научный форум «Мать и дитя»: материалы / И.Б. Семенченко, Ю.А. Петров, Ю.Ю. Чеботарева, М.Я. Хутиева. — Москва. — 2013. — С. 178–179.

7. Особенности кольпоцитологии при гестозах и гипогалактии. В кн.: XIV Всероссийский научный форум «Мать и дитя»: материалы / И.Б. Семенченко, Ю.А. Петров, Ю.Ю. Чеботарева, М.Я. Хутиева. — Москва. — 2013. — С. 178–179.

8. **Моделирование преэклампсии в эксперименте у крыс / Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, М.Я. Хутиева, Ю.А. Петров [и соавт.] // Владикавказский медико-биологический вестник. — 2013. — №26. — С. 54–58.**

9. Факторы риска развития гестационных осложнений у первобеременных женщин позднего репродуктивного возраста. В кн.: Юбилейный Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь — в эпицентре женского

здоровья»: сборник тезисов / М.Я. Хутиева, Ю.Ю. Чеботарева, Ю.А. Петров, И.В. Подгорный. — Москва — 2014. — С. 130–132.

10. Особенности кольпоцитологии при хронической артериальной гипертензии у беременных и родильниц. В кн.: II региональная научно-практическая конференция «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения»: материалы / М.Я. Хутиева, Ю.Ю. Чеботарева, Ю.А. Петров, И.В. Подгорный. — Ростов-н/Д.: Изд-во РостГМУ, 2014. — С. 30–31.

11. Лактационная функция при преэклампсии в позднем репродуктивном возрасте В кн.: II региональная научно-практическая конференция «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения»: материалы / М.Я. Хутиева, Ю.Ю. Чеботарева, Ю.А. Петров, И.В. Подгорный. — Ростов-н/Д.: Изд-во РостГМУ, 2014. — С. 31–32.

12. Хутиева, М.Я. Некоторые аспекты преэклампсии в позднем репродуктивном периоде. В кн.: II региональная научно-практическая конференция «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения»: материалы / М.Я. Хутиева, Ю.Ю. Чеботарева. — Ростов-на Дону. — 2014. — С. 49–50.

13. Хутиева, М.Я. Проблемы гестационного периода у женщин позднего репродуктивного возраста В кн.: II региональная научно-практическая конференция «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения»: материалы / М.Я. Хутиева, Ю.Ю. Чеботарева. — Ростов-на Дону. — 2014. — С. 53.

14. **Хутиева, М.Я. Медико-социальные особенности у женщин позднего репродуктивного возраста в зависимости от паритета родов / М.Я. Хутиева, Ю.Ю. Чеботарева // Проблемы женского здоровья. — 2014. — №3. — С. 30–36.**

15. Способ моделирования гестационного пиелонефрита [Текст] / Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, Г.М. Летифов, М.Я. Хутиева [и соавт.] // Патент РФ на изобретение №2532402. Заявка №2013138770. — 2014.

16. Хутиева, М.Я. Медико-социальная характеристика беременных позднего репродуктивного возраста в зависимости от паритета родов. В кн.: XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя»: материалы / М.Я. Хутиева, Ю.Ю. Чеботарева, Ю.А. Петров — Москва. — 2014. — С. 445–446.

17. Некоторые аспекты доплерометрии в 1 триместре беременности у первородящих женщин с хронической артериальной гипертензией. В кн.: III региональная научно-практическая конференция «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения»: материалы / М.Я. Хутиева, Ю.Ю. Чеботарева, Ю.А. Петров, И.В. Подгорный. — Ростов-на Дону. — 2015. — С. 95–96.

18. Некоторые аспекты нейрогормональной регуляции при поздней беременности у многорожавших женщин. В кн.: XIV Российская научно-практическая конференция с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении. Дни молекулярной медицины на Дону: материалы / М.Я. Хутиева, Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, Е.В. Ветрова. — Ростов-на-Дону. — 2015. — С. 125–127.

19. Хутиева, М.Я. Особенности моноаминовой и гормональной регуляции в позднем репродуктивном возрасте у многорожавших женщин в зависимости от триместра. В кн.: 2-я итоговая научная сессия молодых учёных РостГМУ: сборник материалов / М.Я. Хутиева, Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников. — Ростов н/Д.: Изд-во РостГМУ, 2015. — С. 153–154.

20. **Роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности в эксперименте / Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, М.Я. Хутиева, И.В. Подгорный // Нефрология. — 2017. — №5. — С. 76–79.**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А — адреналин

ВИП — вазоинтестинальный пептид

ЗРП — задержка роста плода  
ИМТ — индекс массы тела  
ИФА — иммуноферментный анализ  
МРЖ — многорожавшие женщины  
МППК — маточно-плодово-плацентарный кровоток  
Н — норадреналин  
ПН — плацентарная недостаточность  
ПРВ — поздний репродуктивный возраст  
ПЭ — преэклампсия  
ПРЛ — пролактин  
ПЛ — плацентарный лактоген  
PI — пульсационный индекс  
РИ — Республика Ингушетия  
РФ — Российская Федерация  
ФПК — фетоплацентарный комплекс

## МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У МНОГОРОЖАВШИХ ЖЕНЩИН

Хутиева Мадина Яхьяевна  
(Россия)

В диссертационном исследовании представлены данные о структуре гестационных нарушений у многорожавших женщин позднего репродуктивного возраста, региональных факторах риска, получены комплексные данные о механизмах развития осложнений беременности. Показано, что среди факторов риска осложненного течения беременности первое ранговое место занимает низкая материальная обеспеченность [44,8%, OR=29,24 (4,05-39,94), p=0,001], второе — психоэмоциональный стресс [74,6%, OR=22,14 (9,05-35,11), p=0,001], третье — плохие жилищные условия [64,1 %, OR=19,14 (9,05-31,10), p=0,001]. Определено, что при осложненном течении беременности отмечается понижение содержания прогестерона, эстрадиола, эстриола, увеличение глюкокортикоидов, снижение уровня вазоинтестинального пептида. Выявлены корреляционные связи между моноаминами, глюкокортикоидами и доплерометрическими параметрами маточно-плодово-плацентарного кровотока. Разработана экспериментальная модель плацентарной недостаточности. Изучена морфологическая структура фето-плацентарных комплексов у крыс. Дано патогенетическое обоснование применения производных прегнадиена на протяжении всего периода гестации в профилактике развития гестационных осложнений в эксперименте.

## THE MECHANISM OF FORMATION GESTATIONAL COMPLICATION AMONG MULTIPARA WOMEN

Khutieva Madina Yahyaevna  
(Russia)

The research work provides the information of the structure of gestational pathology, regional specificities of the risk factors among multipara women in the late reproductive years, it is also provides the complex data about functional mechanism of developing complications during pregnancy. It shows that among background risk factors of complications during pregnancy the first place takes the low rate of material security (44,0%, OR=29,24(4,05-39,94), p=0,001), the second are the psycho-emotional stress (74,6%, OR=22,14(9,05-35,11), p=0,001) and the third are the poor living conditions(64,1%, OR=19,14(9,05-31,10), p=0,001). It is determined that high-risk pregnancies shows decline in progesterone, estriol, estradiol, prolactine and raise of glucocorticoids and reduction of vasointestinal peptide. It is established the correlations links between monoamines glucocorticoids and dopplermetrical parameters of uterine and placental bloodstream. It is developed the experimental model of gestational pathology on the background of glucocorticoid dysregulation. It is examined the morphological structure of fetoplacental complexes of experimental animals. It provides the pathogenetic foundation of using derivates of pregnadien throughout all gestation period for preventing developing of gestational pathology within the experiment.