

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М. ГЕРАЦИ

На правах рукописи

ХУДАВЕРДЯН АННА ДРАСТАМАТОВНА

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ
ОСОБЕННОСТЕЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСА В
СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНОСЯЩИХ
ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальности 14.00.01 “Акушерство и гинекология”

Научный консультант:

академик НАН РА,

доктор медицинских наук,

профессор

Р.А. Абрамян

ЕРЕВАН – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ И ЕГО ВЛИЯНИИ НА МОРФО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА- ПЛОД, ТЕЧЕНИЕ, ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОТОМСТВО	15
1.1. Общая характеристика стресса и механизма его развития	15
1.2. Психоэмоциональный стресс и его особенности	19
1.3. Особенности протекания стресса у женщин	22
1.4. Психофизиологические особенности беременных женщин и влияние стресса на репродуктивную систему, течение, исходы беременности, состояние плода и потомства	24
1.5. Состояние гормонального баланса в системе мать-плод и новорожденный при нормально протекающей беременности и у беременных, переносящих стресс.....	45
1.6. Состояние маточно-плацентарно-плодового кровообращения при нормально протекающей беременности и у беременных, переносящих стресс.....	52
1.7. Заключение	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1. Общая характеристика проведенных исследований	61
2.2. Определение уровней тревожности по Спилбергеру	65
2.3. Определение содержания стресс-гормонов в крови	65

2.4. Допплерометрическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока	66
2.5. Морфология плацентарного барьера	70

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РЕАКТИВНОЙ И ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТЕЙ У НЕБЕРЕМЕННЫХ И БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН..... 72

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНОЕ КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИХ (АКТГ, КОРТИЗОЛ, СТГ) И СТРЕСС - ЛИМИТИРУЮЩИХ (ПРОЛАКТИН) ГОРМОНОВ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД В УСЛОВИЯХ НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ДЕЙСТВИЯ НА БЕРЕМЕННЫХ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА80

4.1. Содержание АКТГ, кортизола, соматотропного гормона и пролактина в крови женщин с нормально протекающей беременностью и переносящих хронический психоэмоциональный стресс перед родами и в пуповинной крови их новорожденных.....	81
4.1.1. Изменения в содержании АКТГ и кортизола	81
4.1.2. Изменения в содержании соматотропного гормона	85
4.1.3. Изменения в содержания пролактина	88
4.2. Содержание АКТГ, кортизола, соматотропного гормона и пролактина в крови крыс с нормально протекающей беременностью и крыс, подвергнутых действию хронического психоэмоционального стресса до беременности, перед родами и их новорожденных крысят.....	89
4.3. Заключение	96

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА - ПЛОД У ЖЕНЩИН С НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И

ПЕРЕНОСЯЩИХ ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС	97
5.1. Допплерометрическая оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин с нормально протекающей беременностью	97
5.2. Допплерометрическая оценка маточно-плацентарно- плодового кровотока у беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс.....	102
 ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, А ТАКЖЕ СОСТОЯНИЕ	
ПЛОДА И ПОТОМСТВА	
ПРИ ДЕЙСТВИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА	
.....	113
6.1. Особенности течения беременности и родов у женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс	113
6.2. Особенности состояния новорожденных, родившихся от беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс	121
6.3. Ретроспективный анализ состояния психоэмоционального статуса беременных женщин с пороками развития плода	123
6.4. Сравнительный анализ содержания стресс-гормонов в крови, а также состояние приспособительных реакций у не перенесших и перенесших пренатальный стресс взрослых крысят.....	126
6.5. Заключение	130
 ГЛАВА 7. МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ	
СТРЕСС.....	131

ГЛАВА 8. ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	157
ВЫВОДЫ	158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	160
ПРИЛОЖЕНИЕ	203

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ- адренкортикотропный гормон
АП – артерия пуповины
ВЗРП – внутриутробная задержка роста плода
ВП – вена пуповины
ВПР – внутриутробный порок развития
ГГНС- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
11 β ГСД2- 11 β - гидроксистероид дегидрогеназа 2-го типа
ДД – диастолическое давление
ИСС – индекс сосудистого сопротивления
ИР – индекс резистентности
ИФА – иммуноферментный анализ
КСК – кривые скоростей кровотока
КТРГ – кортикотропин-релизинг гормон
КСГ- кортизол-связывающий глобулин
КРФ – кортикотропин-релизинг фактор
КОМТ – катехоламинтрансфераза
МАО- моноаминооксидаза
МППК – маточно-плацентарно-плодовый кровоток
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
НА – нисходящая артерия
ПН – плацентарная недостаточность
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПИ – пульсационный индекс
САС – симпато-адреналовая система
СД – систолическое давление
СДО – систоло-диастолическое отношение
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СТГ – соматотропный гормон

СМА - средняя мозговая артерия

T₃ – трийодтиронин

T₄ - тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

ЦНС- центральная нервная система

ЧСС- число сердечных сокращений

ХГ – хорионический гонадотропин

ХПН- хроническая плацентарная недостаточность

ЭДТА – этилендиаминтетраацетат

CD₄T – cluster of differentiation 4 T cells

CD₈T - cluster of differentiation 8 T cells

CRP – C-reactive protein

hCRH mRNA – human Corticotropin Releasing Hormone messenger ribonucleic acid

IL –interleukin

IFN- γ – interferon gamma

KLH-Keyhole Limpet Hemocyanin

LPS - Lipopolysaccharide

mRNA – messenger ribonucleic acid

NK – natural killer

TNF α – tumor necrosis factor α

Th – T helper

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Одной из важнейших задач современного здравоохранения является создание оптимальных условий для сохранения и нормального развития беременности, а также обеспечение здоровья потомства. Многочисленными исследованиями установлено, что на течение, исходы беременности, состояние плода и потомства существенное влияние оказывают различные факторы окружающей среды, среди которых важную роль отводят стрессогенным воздействиям (Пшеничникова М.Г., 2000; Акмаев И.Г. и соавт., 2002; Мальгина Г.Б., 2003; Мухамедиев И.М., 2004; Татарчук Т.Ф., 2006; Рафиева З.Х., 2010; Шемякина О.О., 2012; Сароян М.Ю., 2015; Gallucci W.T. et al., 1993; Pacak K., Palkovits M., 2001; Riecher-Rossler A., Steiner M., 2005; DiPietro J.A., 2012; Chan C.Y. et al., 2013; Helbig A. et al., 2013; Sabri Y., Nabel H., 2015; Glover V., 2015; Staneva A. et al., 2015; Liliecreutz C. et al., 2016).

По данным ВОЗ (2009) неуклонный рост в 20-21 столетии нейро-психических, сердечно-сосудистых, онкологических и других болезней цивилизации, а также патологий беременности, обусловлен, в числе прочих, бурным научно-техническим прогрессом и связанным с ним все возрастающим психо-социальным напряжением в обществе и действием на человеческий организм различных психо-социальных стрессогенных факторов. И это не случайно, поскольку все процессы, происходящие в организме, от молекулярного до системного уровней включаются в стресс-реакции. В настоящее время известно около 1000 стресс-индуцированных заболеваний (Лобода М.В. и соавт., 2004), а по некоторым данным (Бройтгам В., 1999; Weiner H., 1977; Rizvi N.H., 1985; Lay C.H., 1989; Entringer S. et al., 2015) до 90% болезней человека в той или иной мере связаны со стрессом. Это в значительной мере является следствием того, что по сравнению с эволюцией живых организмов, создаваемые человеком условия окружающей среды развиваются быстрее и становятся более разнообразными как по природе, так и по силе и длительности действия. На смену действовавших веками физических стресс-факторов приходит множество новых стрессоров психо-эмоциональной природы, действующих на человека непрерывно и постоянно наслаивающихся друг на друга (Акмаев И.Г. и соавт., 2002). Такое непрерывное, все возрастающее действие различных

стрессоров приводит в конечном счете к истощению приспособительных возможностей человеческого организма и превращению стресса – важнейшей адаптивной реакции, сформировавшейся в процессе эволюции и направленной на выживание человека и животных – в патогенетическое звено развития различных заболеваний.

Репродуктивная система женского организма, будучи одной из наиболее чувствительных систем, реагирующей на любые изменения внутренней среды, становится мишенью воздействия указанных факторов, приводящих к различным нарушениям в ее деятельности и, как следствие, в деятельности развивающегося плода и потомства (Дашичев В.В. и соавт., 1990; Абрамченко В.В., 1991; Мурашко Л.Е. и соавт., 1996; Вейн А.М., 1998; Brown S. et al., 2011; Wyrwoll C.S., Holmes M.C., 2012). Согласно статистическим данным, у женщин стрессовые расстройства встречаются в 3 раза чаще, чем у мужчин (Galluci W.T. et al., 1993). Установлено, что хронический стресс, переносимый женщинами в период беременности, может быть причиной преждевременных родов, внутриутробной задержки роста и гипоксии плода, рождения маловесных детей, а также нарушения функционального состояния нервной системы и стрессустойчивости на протяжении всей последующей жизни (Elenkov I.J., Chrousos G.P., 2002; King C. et al., 2004; Druckmann R., Druckmann M.A., 2005; Riecher-Rossler A., Steiner M., 2005; Rothenberger S.E. et al., 2011; Liliecreutz C. et al., 2016). В настоящее время установлена существенная роль пренатального стресса в возникновении болезней Альцгеймера, Паркинсона, аутизма, эпилепсии (Li J. et al., 2008; Kinney D.K. et al., 2008), а также патологии иммунной системы (Петренко В.М., Петренко Е.В., 2001). Несмотря на это, многие вопросы, связанные с механизмом и зависимостью их возникновения от природы, продолжительности, силы стрессогенного воздействия, сроков беременности, а также исходного функционального состояния различных систем организма беременных, переносящих стресс, остаются недостаточно изученными. В конечном счете повреждение механизмов реализации стресс-реакции в любом из звеньев ее осуществления, в зависимости от вышеуказанных условий и их возможного отдельного или сочетанного действия, может явиться основой для их возникновения. Исходя из этого и с учетом ключевой роли эндокринной системы в реализации стресс-реакции, в последние годы

особое внимание уделяется исследованию роли различных гормонов в этих нарушениях. Имеются, в частности, данные о включении основного стресс-гормона – кортизола а также задействованных в стресс-реакцию половых гормонов, пролактина и медиаторов иммунной системы в эти процессы (Татарчук Т.Ф., 2006). Несмотря на исключительную ценность этих исследований и вытекающих из них положений, они не носят комплексного характера и в большинстве своем не оценивают их роль, с позиций системного анализа происходящих в организме стресспереносящих беременных изменений в деятельности стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем. Вместе с тем реализация влияний нарушенного при стрессе беременных гормонального баланса на организм плода может осуществиться лишь при наличии условий, определяющих возможность проникновения гормонов из организма матери в организм плода, что обосновывает важность исследований в этих условиях состояния кровотока в системе мать-плацента- плод и плацентарного барьера. В литературе практически отсутствуют исследования по изучению особенностей маточно-плацентарно-плодового кровообращения и морфо-функционального состояния плаценты при стрессе беременных. Между тем, не вызывает сомнений, что реализация стрессовых воздействий и возможность влияния образующихся в организме матери стресс-факторов на плод может иметь место только при наличии определенных условий, к каковым следут отнести нарушения проницаемости плацентарного барьера и кровотока в системе мать-плод, на что указывают и другие авторы (Wadwa P.D. et al., 2004; Glover V., 2015).

Вышеизложенное позволяет заключить, что комплексная оценка роли нарушенного при стрессе беременных гормонального баланса и кровообращения в системе мать-плацента-плод, а также морфо-функционального состояния плацентарного барьера позволит, с одной стороны, раскрыть патогенетический механизм возникающих при стрессе беременных нарушений, а с другой – разработать и рекомендовать комплекс мероприятий по их предупреждению и патогенетически обоснованной коррекции.

Цель и задачи исследования. Цель работы – сравнительное, комплексное клинико-экспериментальное исследование содержания (баланса) различных стресс-гормонов и кровотока в системе мать-плацента-плод, а также морфо-функционального

состояния плацентарного барьера в условиях нормально протекающей беременности и действия на беременных хронического психоэмоционального стресса и на их основе разработка рекомендаций по патогенетически обоснованной коррекции нарушений, наблюдаемых при стрессе беременных.

В соответствии с этим были поставлены следующие задачи:

1. Провести сравнительную оценку уровней реактивной и личностной тревожностей по Спилбергеру (Spielberger Ch.D., 1972), а соответственно и психоэмоционального состояния и переносимого стресса у беременных и небеременных женщин.
2. Определить и провести сравнительный анализ содержания в крови различных стресс-гормонов – АКТГ, кортизола, соматотропного гормона и пролактина у женщин с нормально протекающей беременностью и переносящих хронический психоэмоциональный стресс, их новорожденных, а также в экспериментах на крысах.
3. Изучить и провести сравнительный анализ состояния кровотока в системе мать-плацента-плод у женщин с нормально протекающей беременностью и переносящих хронический психоэмоциональный стресс.
4. Провести анализ особенностей течения беременности, родов, состояния плода и новорожденных у женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс.
5. Провести сравнительное исследование морфо-функционального состояния плаценты у женщин с нормально протекающей беременностью и переносящих хронический психоэмоциональный стресс.
6. На основе комплексной оценки результатов проведенных исследований разработать рекомендации по патогенетически обоснованной коррекции у беременных женщин стресс-индуцированных нарушений.

Основные результаты и новизна полученных данных. Проведено многостороннее, комплексное, клинико-экспериментальное исследование у беременных процессов, лежащих в основе влияния хронического психоэмоционального стресса на

функциональное состояние системы мать-плацента-плод и на их основе даны рекомендации по пренатальной коррекции наблюдаемых при этом нарушений.

У женщин с нормально протекающей беременностью, и, в особенности, у беременных, испытывающих постоянное воздействие различных стресс-факторов обнаружено значительное возрастание уровней реактивной и личностной тревожностей, что свидетельствует о их выраженном психоэмоциональном напряжении и переносимом ими стрессе.

В клинико-экспериментальных исследованиях у беременных женщин и на крысах, переносящих хронический психоэмоциональный стресс и у их новорожденных, установлено значительное возрастание в крови уровня основных стресс-реализующих гормонов (АКТГ, кортизол, СТГ) и понижение уровня СТГ у новорожденных, а также незначительное увеличение содержания стресс-лимитирующего пролактина с нарушением их баланса в системе мать-плод и новорожденный.

Выявлен морфологический субстрат нарушения баланса гормонов при хроническом психоэмоциональном стрессе беременных - повреждение различных структур плацентарного барьера и, в первую очередь, ворсин плаценты с развитием плацентарной недостаточности и повышением его проницаемости.

У беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, установлено повышение индексов резистентности в маточных артериях, пульсационного индекса и систоло-диастолического отношения в пуповинной артерии, пульсационного индекса в нисходящей аорте и понижение значений пульсационного индекса в средней мозговой артерии плода. Это указывает на увеличение сопротивления току крови в сосудах матери и плода, ограничение ее поступления к плоду, возможность развития патологически-значимых нарушений на уровне структур плацентарного барьера, у плода и потомства.

У беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, выявлено возрастание процентных показателей нарушений в течении беременности, родов, а также различных осложнений у плода и новорожденных.

Установлено выраженное понижение (в 2 и более раза) содержания основных стресс-реализующих гормонов (АКТГ, кортизол) в крови перенесших пренатальный стресс 6-ти месячных крысят как до, так и в поздние сроки их иммобилизации, что, с одной стороны, указывает на исходно низкий уровень функциональной активности системы их образования, а с другой – существенное ослабление у таких животных (лиц) стресс-реактивности и гормонально-обусловленных приспособительных реакций.

Получено клинико-экспериментальное подтверждение важнейшей этиопатогенетической роли развивающихся при хроническом психоэмоциональном стрессе беременных нарушений гормонального баланса и кровообращения в системе мать-плацента-плод, а также плацентарной недостаточности в возникновении различных осложнений у матери, плода и потомства.

Научно-практическое значение работы. На основании проведенных исследований разработаны и рекомендованы для использования в акушерской практике методические рекомендации: “Профилактика осложнений беременности у женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс”.

Одновременно рекомендуется использование результатов проведенных нами (Худавердян А.Д., Абрамян А.С., 2016) и имеющихся работ для создания математической модели системы материнско-плодового кровообращения и ее использования в акушерской практике. Подобные модели широко и успешно используются в клинической практике для оценки в каждом конкретном случае функционального состояния сердечно-сосудистой системы (Амосов Н.М. и соавт., 1977; Бураковский В.Н. и соавт., 1980; Лищук В.А., 1981) и направленного воздействия на нарушенное звено в ее деятельности.

Полученные данные могут быть использованы в преподавании соответствующих разделов акушерства и гинекологии, физиологии, патофизиологии, эндокринологии и других смежных дисциплин.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: 3-ем Международном медицинском конгрессе Армении “Вместе во имя здоровья”, Ереван 2011; 4-ом съезде физиологов СНГ, Сочи-Дагомыс, Россия, 2014; 4-ом Международном медицинском конгрессе Армении “Вместе во имя здоровой нации”,

Ереван, 2015; World Congress on Building consensus in gynecology, infertility and perinatology, Barcelona, Spain, 2012; 22-nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Copenhagen, Denmark, 2012; International Symposium on Neuroscience and Biological Psychiatry “Stress and behavior” Yerevan-2013; 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Barcelona, Spain, 2014; 12th World congress of Perinatal Medicine, Madrid, Spain, 2015; V International symposium “Interaction of the nervous and immune systems in health and disease”, Saint Petersburg, Russia, 2015. Работа апробирована на заседании научно-координационного совета ЕГМУ 4 мая 2016 года.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 34 работ, издана одна методическая рекомендация.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ И ЕГО ВЛИЯНИИ НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД, ТЕЧЕНИЕ, ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОТОМСТВО

В последние годы изучению роли стресса в патологии беременности придается исключительное значение. Получены данные о существенном влиянии острого и хронического стресса на состояние беременных и плода, течение родового акта и новорожденных, а также развитие различных нарушений у лиц, перенесших пренатальный стресс. Несмотря на выполненные в этом направлении разносторонние исследования (Мальгина Г.Б., 2003; Мухамадиев И.М., 2004; Татарчук Т.Ф., 2006; Рафиева З.Х., 2010 и соавт.), большинство имеющихся работ носит констатационный характер и многие вопросы патогенеза указанных нарушений недостаточно изучены и освещены в литературе. С целью выяснения вопросов, требующих дальнейшего изучения и направленного влияния на патогенетические механизмы их развития, необходим подробный анализ имеющихся по данной проблеме литературных данных, чему и посвящен данный обзор.

1.1. Общая характеристика стресса и механизма его развития

Основоположником учения о стрессе – одного из ведущих разделов современной медицины – является канадский ученый Ганс Селье, который в 1936 году впервые ввел понятие стресса, как “синдрома, вызываемого различными повреждающими агентами”, или “общего адаптационного синдрома” (Selye H., 1956). Стресс, как понятие, перенят из физики и означает напряжение или давление, прикладываемое к тому или иному объекту. По мнению Селье стресс- это врожденный защитный механизм, который дал возможность человеку выжить в процессе эволюции и действия на него любых неблагоприятных факторов среды.

Различают острый и хронический стресс. При остром стрессе механизмы защиты включаются на короткое время, а при хроническом – стрессор действует длительное время и имеет свои особенности, что и явилось причиной введения понятия “хронический стресс”. Принято также говорить о физическом и психо-эмоциональном стрессе, которые предполагают адаптацию к действию соответственно физических и психогенных факторов. Кроме того Г.Селье ввел и такие понятия как эустресс, или хороший стресс, и дистресс – плохой стресс. В первом случае приспособительная реакция осуществляется без потерь для организма, а во втором – защитный механизм сопровождается ослаблением защитных возможностей организма и повреждением деятельности различных органов и систем. И, наконец, важным представляется знание факторов или стрессоров, действующих на организм. В современном понимании к ним относятся все воздействия внешней или внутренней среды, способные вызывать опасные для здоровья и целостности организма изменения. К таковым, в частности, относятся вредные факторы окружающей среды, нарушение физиологических процессов в организме, работа в условиях дефицита времени и риска для жизни, изоляция и заключение, отсутствие цели в жизни, депривация или отсутствие раздражителя, различные переживания, связанные с социальными потрясениями, войнами, семейными неурядицами и пр. При их действии на организм в процесс развития приспособительной реакции включаются стресс-реализирующая и стресс-лимитирующая системы, первая из которых способствует, обеспечивает реализацию стрессорной реакции, а вторая – противодействует ей.

Общеизвестно, что реализация приспособительной реакции осуществляется путем последовательной активации двух важнейших процессов; во-первых, мобилизации функциональной системы афферентного синтеза, специфически ответственной за адаптацию к конкретному стрессору, а, во-вторых, неспецифическим эфферентным механизмом, стандартно активируемым при любых сильных воздействиях на организм. То есть стресс- это неспецифический, реализуемый на эфферентном уровне, компонент адаптации, который мобилизует энергетические и пластические ресурсы для приспособительной перестройки деятельности различных систем организма. Как

правило, при действии стрессора происходит активация соответствующих рецепторов с поступлением информации в неокортекс, где она оценивается с позиций эмоционального состояния. Далее, если эта информация воспринимается как угроза, то возникает сильное эмоциональное возбуждение, которое вызывает, в первую очередь, активацию высших вегетативных центров – эрго- и трофотропных ядер гипоталамуса. Возбуждение эрготропных зон заднего гипоталамуса приводит к активации стресс-реализующей симпатической нервной системы с повышением функциональной активности сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем. При этом, как установлено, активируются и трофотропные зоны с возбуждением стресс-лимитирующей парасимпатической системы, что обеспечивает включение восстановительных процессов, направленных на поддержание постоянства внутренней среды организма.

Таким образом, 1-ый этап стресс реакции – это активация симпатической и парасимпатической систем. Являясь быстродействующей, симпатическая нервная система обеспечивает кратковременное повышение функциональных возможностей сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем. Однако, если стрессор продолжает действовать и медиаторные возможности симпатической нервной системы исчерпываются, включается 2-ой, более медленный (более чем в 10 раз) симпатoadреналовый этап с активацией мозгового слоя надпочечников и выбросом адреналина, норадреналина в кровь с дальнейшей мобилизацией функциональных возможностей различных систем организма (реакция битвы - бегства).

В условиях длительного, хронического действия стрессора организм запускает следующее, центральное звено реализации стресс-реакции – адренокортикальный механизм. При этом последовательно реализуется следующая цепь событий: возбуждение неокортекса и гипоталамуса с выделением кортиколиберина, АКТГ и глюкокортикоидов. Последнее звено – выделение глюкокортикоидов – выступает в качестве главного защитного механизма, мобилизующего энергетические возможности организма (возрастание уровня глюкозы и свободных жирных кислот и др.) и, тем самым, обеспечивающего адаптацию. Большинство авторов (Пшеничникова М.Г., 2002; Никонов В.В., 2002; Robert M., et al., 2000) считают, что эффекты симпато-адреналовой активации

поддерживаются одновременным включением в процесс соматотропной (кора – гипоталамус – выделене соматолиберина – выброс в кровь соматотропного гормона гипофиза) и тиреоидной (кора – гипоталамус – тиреолиберин – тиреотропин – тиреоидные гормоны) осей реализации стресс-реакции. В результате совместного действия симпато-адреналовой системы, соматотропного и тиреоидных гормонов, а также параллельного включения в процесс паратгормона и вазопрессина усиливаются метаболические процессы с гиперкальциемией, активацией гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза, протеолиза и увеличением в крови содержания глюкозы, жирных кислот, аминокислот, используемых для обеспечения энергетических потребностей и эрготропных перестроек в организме (Пшеничникова М.Г., 2002; Никонов В.В., 2002).

При чрезмерной или длительно протекающей стресс-реакции, избыток внутриклеточного кальция, активация липаз, фосфолипаз и увеличение продуктов свободнорадикального окисления липидов могут привести к повреждению различных структур клеток (мембран, ионных каналов и насосов, митохондрий, рецепторов и пр.) и переходу фазы компенсации в фазу декомпенсации или дисстресса (Пшеничникова М.Г., 2002; Никонов В.В., 2002).

Таким образом, вышеуказанные три эндокринные оси составляют неспецифическую стресс-реализующую систему, активация которой, по Селье, представляет собой общий адаптационный синдром, реализуемый в три стадии: тревоги, резистентности и истощения. В стадию тревоги, длящейся в среднем до 48 часов, активизируются все эндокринные оси с мобилизацией всех защитных механизмов организма. При дальнейшем влиянии сильно и длительно действующего стрессора наступает стадия резистентности (до 72 часов) с возрастанием устойчивости организма и к другим агентам (перекрестная резистентность). В эту стадию несколько уменьшается выработка соматотропного и тиреоидных гормонов, однако существенно повышается продукция глюкокортикоидов, которые за счет вызываемых ими вышеуказанных эффектов обеспечивают сохранение устойчивости гомеостаза организма. В дальнейшем, так как возможности выработки глюкокортикоидов не безграничны, а также в связи с

уменьшением эффективности их действия на органы – мишени, наступает 3-ья, завершающая стадия истощения. В эту стадию (более 72 часов) вновь несколько активируются соматотропный и тиреоидный механизмы с возвращением к стадии боевой тревоги и бегства, завершающейся различными нарушениями и гибелью организма.

Обобщая вышеизложенное можно заключить, что механизмы адаптации к действию хронического стресса тесно взаимосвязаны и в зависимости от различных условий (особенностей организма, перекрестных воздействий различной силы и интенсивности и пр.) могут переходить из защитных в повреждающие с развитием различных заболеваний. Этим и объясняется своеобразие протекания стресс-реакции у женщин и беременных, что изложено далее.

1.2. Психоэмоциональный стресс и его особенности

Жизнь человека и, в особенности, населения постсоветских стран, в современных условиях изменения политической, социально-экономической, военной обстановки и связанных с ними процессов, привела к возникновению экстремальных ситуаций, которые формируют необычное психическое состояние, именуемое психоэмоциональным стрессом. При этом деятельность человека “наполняется” эмоциональным напряжением, формирующим состояние психической напряженности и своеобразной формой восприятия человеком сложившейся вокруг него ситуации. Последнее нашло свое отражение в таких понятиях как “нервно-психическое напряжение”, “эмоциональное возбуждение”, “аффективное напряжение”, “психоэмоциональный стресс” и др. (Агаджанян Н.А. и соавт., 1991; Агаджанян Н.А., 2006; Levin J., 1988). По мнению некоторых авторов (Анохин П.К., 1975; Анохин П.К., 1992; Александровский Ю.А., 1993; Аракелов Г.Г., 1995; Козинец Г.И., 2000; Кожевников В.А., и соавт., 2001) психоэмоциональный стресс в целом реализуется в соответствии с общими этапами обычной стресс-реакции и включает в себя те же три стадии, но окрашенные психоэмоциональными состояниями:

1. Восприятие и переработка личностно-значимой информации, воспринимаемой субъектом как эмоционально-отрицательная (осознание угрозы, дискомфорта или конфликтности ситуации и др.);
2. Психологической адаптации (резистентности) к этой эмоционально-негативной информации;
3. Психической дисадаптации, возникающей из-за повреждений в деятельности системы психологической адаптации, приводящих к нарушению поведенческих реакций человека.

Принципиально важным в процессе реализации психоэмоционального стресса является то, что всем этим стадиям дается соответствующая психологическая и соматическая оценка в виде тех или иных поведенческих реакций адаптивной значимости.

Для того, чтобы очертить подходы в изучении проблемы стресса было предложено (Lazarus R.S., 1966; Lazarus R.S., 1984) различать два его вида. В одном случае ответная реакция организма является результатом непосредственного действия факторов физико-химической природы, а в другом – реакция возникает опосредованно, через формирование эмоционально-психических реакций, которые проявляются субъективной негативностью или психологическим отверганием (Леонова А.Б., 1993). На базе этих реакций и формируются патофизиологические изменения последующих гомеостатических, адаптивных процессов. В соответствии с этим Lazarus R.S. (1984) наиболее обобщенно охарактеризовал психоэмоциональный стресс как совокупность защитных психологических и физиологических реакций человека на чрезмерные требования среды, связанные с превышением его ресурсов и созданием угрозы для личного благополучия. Неразрывная связь психоэмоционального возбуждения и стресса, а также доминирующая роль эмоций в развитии стресса показана многими исследователями (Симонов П.В., 1981; Симоков Я.В., 1993; Аракелов Г.Г., 1994; 1995; Судаков К.В., 1996), причем, принципиально важным при этом, как полагает ряд авторов, является фактор продолжительности действия стрессора (Китаев-Смык Л.А., 1983; 1989; Медведев В.И., 1984; Медведев О.И., 1986). Как и при непосредственном действии

обычных стрессоров, при действии кратковременных стрессоров психоэмоциональной природы не развиваются какие-либо болезненные явления, однако при чрезмерной силе и длительности их действия функциональные системы, даже при их достаточных ресурсных возможностях, не успевают обеспечить адаптацию, что может привести к дисстрессу с необратимыми последствиями в виде патологических нарушений в деятельности различных органов и систем (Бодров В.А., 1995; 2000).

Таким образом, вышеприведенные данные с убедительностью подтверждают сформировавшееся представление о психоэмоциональном стрессе, как одном из ведущих причин развития различных заболеваний (Тополянский В.Д., 1986; Александровский Ю.А., 1993; Аракелов Г.Г. , 1994, 1995; Судаков К.В., 1996, 1998; Александровский Ю.А., 1998).

В настоящее время многочисленными клинико-экспериментальными исследованиями показано, что в отличие от первой и второй фаз, в фазу дисстресса устойчиво поражаются механизмы саморегуляции различных систем, что приводит к функционально значимому суточному изменению уровня гормонов, деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой систем, нарушению биоритмов сна и бодрствования, проницаемости тканевых барьеров (Китаев-Смык Л.А., 1983, 1989; Rizvi N.H., 1985), снижению иммунитета (Балицкий К.П., 1987; Пасман Н.М., 1996; Судаков К.В., 1996, 1998). При этом в крови и мозге образуются несуществующие в норме белки (Судаков К.В., 1997), а также возрастает экспрессия генов (Ингель Ф.И., 1994; Werny T., 2000).

Необходимо подчеркнуть, что ключевым патогенетическим фактором, лежащим в основе вышеуказанных патологических проявлений при психоэмоциональном стрессе является окислительный (оксидантный) стресс, сопровождающийся усилением перекисного окисления липидов с образованием избыточных количеств свободных радикалов, эндоперекисей и их мощным повреждающим действием на мембраны различных клеток и, в особенности, нейронов центральной нервной системы (Панин Л.Е., 1983; Меерсон Ф.З., 1984, 1988; Бройтгам В., 1999). Развитие в этих условиях гиперчувствительности нейронных популяций различных областей мозга и, в частности, лимбической системы и ретикулярной формации, к действию нейромедиаторов и других

эндогенноактивных веществ (Брутман В.И., 1995; Морозов В.Н. и соавт., 2000), приводит, в конечном счете, к формированию в ЦНС “застойного” эмоционального возбуждения и связанного с ним последующего стойкого нарушения механизмов саморегуляции деятельности различных органов и систем. На начальных стадиях дистресса эти процессы носят преходящий характер и могут быть устранены, однако в случае длительных, конфликтных ситуаций происходит суммация этих изменений с поломкой саморегуляторных процессов, переходом механизмов эмоционального стресса в стационарную “застойную” форму и повреждением различных функций.

Обращают на себя внимание представления некоторых авторов об общности механизмов реализации общего адаптационного синдрома и синдрома системного воспалительного ответа. В подтверждение этого положения приводятся данные о том, что в основе дистресса и многих патологических процессов, происходящих на уровне практически всех органов и систем, лежит синдром системного воспалительного ответа (Бахов Н.И., 1995; Судаков К.В., 1997; Хитров Н.К., 1998; Лейдерман И.Н., 1999; Chalmes B., 1987; Bone R. , 1992; Buchman T., 1993; Ackerman M.H., 1994; Baue A.E., 1996; Bone R., 1996; Balkwill F., 1997; Beal F.L., 1999), как универсального механизма общепатологических процессов. Последнее очень важно для понимания патогенеза общепатологических процессов, происходящих у беременных при различных заболеваниях и действии на них хронического психо-эмоционального стресса (Пасман Н.М., 1999; Медвинский И.Д., 2000; Кулаков В.И., 2002).

Таким образом, на основании вышеизложенного становится очевидным, что оценка физиологических составляющих психоэмоционального стресса является основой представлений о патогенезе обусловленных стрессом заболеваний, в том числе различных нарушений у беременных.

1.3. Особенности протекания стресса у женщин

На первый взгляд идентичность структур, участвующих в формировании стресса у женщин и мужчин предполагает однотипный характер их ответных реакций на

стрессорные воздействия. Однако, анализ немногочисленных исследований, выполненных в этом направлении, свидетельствует об определенных особенностях стресс-реакции у женщин, что, в основном, связывают с высоким уровнем у них женских половых гормонов и связанных с ними эффектов.

Установлено, в частности, что у женщин стресс-реакции встречаются в 3 раза чаще, чем у мужчин (Gallucci W.T. et al., 1993). В ряде исследований (Gallucci W.T. et al., 1993; Chrousos G.P. et al., 1998) показано, что эстрогены определяют характер ответных реакций на стресс и психоэмоциональное состояние женщины. И так как уровень женских половых гормонов в различные фазы овариального цикла, беременности и в зависимости от возраста изменяется, соответственно изменяются и показатели деятельности психоэмоциональной сферы, а также стресс-реактивность.

Известно стимулирующее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и норадренергическую системы (Gallucci W.T. et al., 1993). Так, в экспериментах с наклеиванием на тело молодых мужчин лейкопластыря, содержащего эстрадиол, и воздействия на них психоэмоционального стресса было установлено более выраженное повышение содержания адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и норадреналина в крови, чем у контрольной группы, не получавшей эстрадиол. Аналогичным образом было установлено, что введение кортикотропин-рилизинг гормона приводит к более выраженному повышению уровня АКТГ в крови женщин, чем мужчин. Этот эффект авторы (Gallucci W.T. et al., 1993; Chrousos G.P. et al., 1998) связывают или со стимулирующим влиянием эстрадиола на нейроны, вырабатывающие кортикотропин-рилизинг-гормон (КТРГ), либо его действием на механизмы образования норадреналина. В связи с этим можно предположить, что повышение в определенные фазы полового цикла и беременности уровня женских половых гормонов в организме может обусловить активацию синтеза и выброса гормонов адаптации – АКТГ, кортизола и норадреналина – с усилением приспособительной способности таких женщин. В соответствии с этим снижение эстрадиола перед овуляцией должно привести к торможению нейронов, продуцирующих КТРГ, а соответственно и АКТГ и кортикоидов. Из этих данных следует, что изменение указанных параметров гормонального фона в зависимости от возраста,

фазы овариально-менструального цикла может обусловить различный характер адаптивных реакций и психоэмоционального состояния женщин на стрессорные воздействия.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что более выраженная стресс-реактивность женского организма чревата высоким уровнем риска развития различных заболеваний, что необходимо учитывать в клинике соответствующих состояний. Анализ работ, изложенных далее, свидетельствует о правомерности подобного предположения.

1.4. Психофизиологические особенности беременных женщин и влияние стресса на репродуктивную систему, течение, исходы беременности, состояние плода и потомства

Общеизвестна важнейшая роль психофизиологического состояния индивида в его приспособительной способности и развитии различных психосоматических заболеваний. И как было отмечено, психофизиологические особенности женщин и их высокая, по сравнению с мужчинами, стресс-реактивность, определяются женскими половыми гормонами (Gallucci W.T. et al., 1993; Chrousos G.P. et al., 1998). Поэтому вполне обоснованы представления, что значительные колебания уровня последних в различные фазы менструального цикла и во время беременности могут изменить психофизиологический статус женщин с различными проявлениями ответных реакций на действие стрессогенных факторов разной модальности, а соответственно и развитием различных стресс-зависимых нарушений. В соответствии с этим оценка состояния психосоматических взаимосвязей при беременности и действии стресса исключительно важна в связи с необходимостью профилактики различных осложнений во время беременности, родов и послеродовом периоде. Наблюдаемым в современных условиях сочетанным действием на организм различных стресс-факторов, влияющих через эмоциональную сферу на вегетативную нервную систему, обосновывают возрастание частоты различных дистоний, проявляющихся в виде так называемого “психовегетативного синдрома” (Родштат И. В., Люкова Г. М., 1977; Ахметов Т. И., 1980;

Гельгорн Э., Луфборроу Дж., 1986; Гримак Л. П., 1987; Лобко П.И., 1988; Ажипа Я. И., 1990; Вейн А. М., 1991; 1998; Медведев В. И., 1994). Переживания психоэмоционального характера, имеющие место при хроническом психоэмоциональном стрессе, трансформируясь через медиаторные и гормонально обусловленные механизмы, вызывают необратимые нарушения гомеостаза и болезни адаптации, что явилось предметом многих исследований (Ахметов Т. И., 1980; Гельгорн Э., Луфборроу Дж., 1986; Казначеев В. П., Казначеев С. В., 1986; Тополянский В. Д., 1986; Ажипа Я. И., 1990; Вейн А.М., 1991; Ведяев Ф. П., Воробьева Т. М., 1993; Медведев В.И., 1994; Александровский Ю. А., 1997; Baumann R., 1996; Glover V. et al., 2015; Entringer S et al., 2015).

По современным воззрениям психоэмоциональный стресс является наиболее распространенным и мощным фактором, влияющим на все функции живого организма. Исследованиями многих авторов показано, что выраженная эмоциональность, высокие уровни тревожности и нейротизма существенно осложняют течение беременности и родов (Захарченко Г. Б., Полстяная Г. Н., 1983; Савченко Ю. И., Белкин Н. Г., 1986; Четвертаков В. В. и соавт., 1988; Ариас Ф., 1989; Wenderlein J. M., 1983). Установлена важная роль дисфункций психоэмоциональной системы в возникновении гестозов, рвоты беременных (Аршавский И.А., 1956; Кобозева Н. В., Гуркин Е.А., 1986; Воронин К. В. и соавт., 1989; Абрамченко В.В. и соавт, 1992; Айламазян Э. К., 1993; 2008; Шехтман М. М., Елохина Т. Б., 1996; Серов В.Н. и соавт., 1997; Кулаков В. И. и соавт., 1998; Leeners B. et al., 2007; Salvador-Moysen J. et al., 2012), а также невынашивания беременности (Бухсбаум Г. Дж., 1982; Сидельникова В. М., 1986; Ариас Ф., 1989; Газазян М. Г., 1989; Исаев Д. С., 1993; Зарубина Е. И., и соавт., 1995; Пестрикова Т. Ю., 1996; Ткаченко Н. М., Петухова О. К., 1996; Lapple M., Zikesch H., 1993; Morgenstem J., et al., 1996; Wainstock T. et al., 2013; Kicia M. et al., 2015). Это связано с тем, что нейроэндокринная система, обеспечивающая реализацию стресс-реакции, ответственна и за регуляцию репродуктивной функции, чем и объясняется высокая зависимость ее нарушений от различных психических факторов (Татарчук Т.Ф., 2006). В условиях длительного действия хронического психоэмоционального стресса, репродуктивная система женщины, как и все другие системы, подвергается существенным изменениям патологической направленности.

Механизмы формирования подобных нарушений обусловлены системными процессами, происходящими на уровне всех звеньев нейроэндокринной регуляции деятельности репродуктивной системы, начиная от лимбической системы, ответственной за формирование эмоций, до последовательно включающихся в регуляторный процесс неокортекса, миндалевидного тела, гиппокампа, гипоталамуса и гипофиза (Chrousos G.P. et al., 1998; Pasak K., Palkovits M., 2001). Последующая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса может существенным образом подавить функцию половой системы женщины на различных уровнях. Так, установлено, что нейроны гипоталамуса, секретирующие кортикотропин-рилизин-гормон, могут тормозить активность, здесь же расположенного центра регуляции репродуктивной системы прямо или же опосредованно через проприомеланокортиновые нейроны (Лобода М.В., и соавт., 2004). По данным Rivest S. и Rivier C. (1995) глюкокортикоиды, и, в частности кортизол, угнетают продукцию в гипоталамусе гонадотропин-рилизин гормона, лютеинизирующего гормона в гипофизе и эстрадиола в яичниках (Rivest S., Rivier C., 1995).

Глюкокортикоиды тормозят стимулирующее действие эстрадиола на рост матки, что связывают с подавлением транскрипционного фактора, участвующего как в синтезе эстрогеновых рецепторов, ответственных за активацию роста миометрия, так и в регуляции деятельности различных факторов роста (Chrousos G.P. et al., 1998).

Возрастание при стрессе уровня глюкокортикоидов приводит к снижению синтеза яичниками половых гормонов и, в особенности лютеинизирующего гормона, с развитием недостаточности лютеиновой фазы полового цикла (Wirth M.M. et al., 2006).

Женские половые гормоны и, в особенности эстрадиол, по принципу обратной положительной связи, оказывают стимулирующее влияние на синтез кортикотропин-рилизинг- гормона и кортизолсвязывающего глобулина, а также усиливают эффекты медиаторов адренергической системы (Татарчук Т.Ф., 2006).

Следует отметить, что подавление репродуктивной функции характерно не только для глюкокортикоидов в избытке продуцируемых при стрессе. Установлено, что такое подавление характерно и для обусловленного стрессом повышения в крови

содержания пролактина (Bauman R.A., Kant G.J., 2000), который так же как и глюкокортикоиды, блокирует все звенья репродуктивной функции за счет: снижения чувствительности гипоталамуса к эстрогенам, уменьшения синтеза и высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона со снижением к нему чувствительности рецепторов в гипофизе, торможения гонадотропинзависимого синтеза стероидов в надпочечниках, понижения чувствительности яичников к экзогенным гонадотропинам, уменьшения секреции прогестерона, индукции лютеолиза (Bauman R.A., Kant G.J., 2000).

В экспериментальных исследованиях, проведенных на приматах, показано, что после воздействия короткого стресса, течение менструального цикла практически не изменялось и они продолжали овулировать, однако уровни прогестерона оказались пониженными на 51,6% и 30,9% при действии стресса соответственно в фолликулярную и лютеиновые фазы, причем, подобные нарушения регистрировались на протяжении 3-4 циклов после нанесения стрессового воздействия и сопровождалась повышенными колебаниями содержания кортизола в крови (Chen M.D. et al., 1992).

Реактивные изменения возникающие в организме беременных в ответ на действие экстремальных факторов, нельзя рассматривать в отрыве от формирования реакций общего адаптационного синдрома, в котором ведущую роль играют гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) (Сапин М., 1999; Сапин М., и соавт., 2001). Регуляция ГГНС драматически меняется в течении беременности и действия стресса с глубокими последствиями для организмов матери и плода. Одним из наиболее значимых изменений во время беременности является развитие плаценты - провизорного органа с выраженной эндокринной функцией. Так, в течении беременности, плацента выделяет в организмы матери и плода плацентарный кортикотропин-рилизинг гормон (пКТРГ). При этом, в отличие от гипоталамического КТРГ, регулируемого по принципу отрицательной обратной связи, количеством кортизола в крови, выработка пКТРГ увеличивается при увеличении количества кортизола. Т.о. концентрация пКТРГ увеличивается в геометрической прогрессии в течении беременности. Кроме того, материнский кортизол проникает через плацентарный барьер, однако его воздействие на плод регулируется ферментом 11β -гидроксистероид дегидрогеназой 2-го типа (11β

ГСД2), который окисляет кортизол до его неактивной формы - кортизона. Активность вышеупомянутого фермента возрастает с течением беременности, и затем резко падает, тем самым давая возможность материнскому кортизолу оказать положительное воздействие на развитие дыхательной, центральной нервной, а так же других систем органов плода. При этом рост и развитие плаценты более всего воздействует на закономерность “все или ничего” стресс регулирующей системы (Sandman C., Davis E., 2010). В плаценте выявлены гены для основных гормонов стресса: КТРГ, проопиомеланокортина, предшественника АКТГ, и β -эндорфина. Концентрация всех вышеупомянутых гормонов повышается с течением беременности, однако, наиболее значительным является увеличение количества пКТРГ в материнской плазме, который достигает уровня характерного только для гипоталамической портальной системы, обнаруживаемого при физиологическом стрессе (Lowry P., 1993). Более того, в отличие от хорошо известного механизма отрицательной обратной связи, при регуляции гипоталамического КТРГ, кортизол стимулирует появление hCRHmRNA в плаценте, создавая кольцо положительной обратной связи, которое обеспечивает одновременное увеличение количества пКТРГ, АКТГ, β -эндорфина и кортизола в течении беременности. При этом, в результате воздействия разных факторов транскрипции, коактиваторов и косупрессоров, в плаценте и гипоталамусе наблюдаются различия в проявлении КТРГ гена (King B.R. et al., 2002). Увеличение количества пКТРГ, в особенности в последний период беременности, играет фундаментальную роль в развитии нервной системы человеческого плода (Sandman C.A. et al., 1999) и в адаптации материнского организма в течении беременности, включая влияние на определение времени начала родов (Mclean M., et al., 1995; Smith R., et al., 2002).

Воздействие стресса на гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и плаценты осуществляется через связующие протеины и ферменты. Так, количество материнского КТРГ-связывающего белка повышается, затем резко снижается к концу беременности, соответственно изменениям концентрации КТРГ (Reul J.M., et al., 1994; Mclean M.A., et al., 1995). Концентрация кортизол- связывающего глобулина (КСГ) в плазме крови матери так же меняется по ходу беременности. Выделение КСГ

стимулируется эстрогенами, его концентрация повышается в течении беременности, и снижается ближе к концу внутриутробного периода (Ho J.T. et al., 2007). Количество плацентарного 11β ГСД2, окисляющего кортизол в неактивный кортизон (Sun K. et al., 1999), повышается до момента формирования дыхательной, нервной, и других органов и систем плода (период органо- и системогенеза), когда выявляется значительное снижение концентрации кортизола (Ma X.H. et al., 2003; Murphy V.E., Clifton V.L., 2003).

Эндокринные изменения системы мать-плод являются адаптативными и играют важную роль в развитии организма плода, однако повышение количества гормонов, которое может развиться в ответ на стресс, способно изменить траекторию развития плода. Неоспоримые доказательства тому приводятся в исследованиях проведенных на жабах, показывающих, что ГГНС и в частности КТРГ контролируют интенсивность их развития (Denver R.J., 1997; 1999; Boorse G.C., 2002; Seasholtz A.F. et al., 2002). Частое испарение небольших пустынных водоемов приводит к повышению количества КТРГ в медиальной эминенции обитающих там головастиков, подавляя начало метаморфоза во избежание риска. Если в условиях обезвоживания окружающей среды блокировать эффект КТРГ, то частота развития нарушается, что подставляет под удар вопрос выживания головастиков. Эта замечательная система контроля развития в ответ на изменения окружающей среды была сохранена и получила дальнейшее развитие в течение эволюции, приведя к тому, что эмбрион различных видов животных, включая человека, способен определить угрозу выживанию и приспособить траекторию своего развития (McClean M.A. et al., 1995; Crespi E.J., Denver R.J., 2005; Pike I.L., 2005; Kuzawa C.W., 2005). Так, плацента собирает информацию из организма матери, чтобы подготовить плод к постнатальному периоду (Gluckman P.D., Hanson M.A., 2000). Если, при этом, плод/плацентарная единица воспринимает стрессорные сигналы из материнского организма (например кортизол), “плацентарные часы” (McClean M.A. et al., 1995) могут прогрессировать с активацией региона КТРГ- гена, который стимулирует синтез главного плацентарного стресс гормона - пКТРГ (Sandman C.A. et al., 2006). Быстрое повышение количества циркулирующего пКТРГ активирует каскад реакций, в результате которых наблюдается повышение активности миомерия, что может привести к преждевременным родам. Одновременно,

плод адаптирует траекторию развития, и/или изменяет свою нервную систему, чтобы обеспечить выживание в потенциально опасной среде. Однако, выживание в таких условиях сочетается с нарушением моторной, когнитивной и эмоциональной функций (Leung T.N. et al., 1999; Anderson P., Doyle L., 2003; Peterson B.S., 2000), а так же, снижением объема регионально- специфичного серого вещества (Davis E.P. et al., 2011; Peterson B.S. et al 2003; Nosarti C. et ., 2002). При этом важно отметить, что имеются значительные отличия в репродуктивной физиологии и траектории развития плода у различных видов животных. Данные различия ограничивают возможность обобщения показателей животных моделей и человека (Smith R. 1999; Sandman C.A. et al., 2011).

Таким образом, можно заключить, что наиболее опасными последствиями вышеуказанных изменений репродуктивной функции при действии хронического психоэмоционального стресса могут быть ановуляторность и недостаточность лютеиновой фазы с развитием бесплодия, невынашивания беременности и других осложнений.

Известно, что подготовка эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки и дальнейшее протекание беременности в основном обеспечивается комплексом сложных, взаимосвязанных процессов, в которых важную роль играют гормоны беременности и, в особенности прогестерон, эффекты которых реализуются, в том числе и за счет иммунных перестроек местного характера (Druckmann R., Druckmann M.A., 2005). Поэтому, для понимания механизмов влияния стресса на беременность важным представляется анализ в этих условиях состояния иммунной системы. Оказалось, что нарушение иммунных механизмов защиты при стрессе беременных чревато серьезными осложнениями не только для процесса имплантации бластоцисты и формирования плода, но и развития различных постнатальных осложнений, наблюдаемых у перенесших пренатальный стресс животных и людей.

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при стрессе оказывает сильный эффект на развитие иммунного ответа, так как все звенья иммунной реакции подвержены воздействию кортизола, включая изменение подвижности и функции лейкоцитов, снижение продукции цитокинов и других медиаторов воспаления,

а так же подавление воздействия последних на клетки мишени. Наиболее чувствительным к воздействию адренокортикоидов во время внутриутробного развития, является тимус, центральный орган иммуногенеза (Sawyer R. et al., 1977). Повышение количества глюкокортикоидов в организме плода в результате психо-социального стресса матери во время беременности, может запрограммировать иммунную систему развивающегося организма на пожизненные изменения. У грызунов и не человеческих приматов влияние пренатального стресса на иммунную систему потомства в более позднем возрасте уже подтверждено (Klein S.L., Rager D.R. 1995; Kay G. et al., 1998; Coe C.L., Lubach G.R., 2005).

Иммунная система включается в неспецифическую стресс-реакцию вслед за активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, причем, она имеет некоторые особенности, среди которых доминирующим является клеточное опустошение центральных и периферических иммунокомпонентных органов в результате стероидзависимого лимфоцитоза, ускорения миграции клеток и угнетения метаболических процессов. Такое иммунодефицитное состояние сопровождается не только подавлением функциональной активности клеток отдельных звеньев иммунитета, но наблюдаются также изменения внутри отдельных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов (Петренко В.М, Петренко Е.В., 2001). Одним из наиболее ранних проявлений стресса является массивный выход гранулоцитов из депо и значительное ослабление их фагоцитарной активности при интенсивных стрессовых воздействиях.

Ранее было доказано, что воздействие хронического психосоциального стресса на иммунную систему приводит к подавлению активности всех иммунных клеток. Почти все клетки иммунной системы имеют рецепторы к тому или иному гормону ассоциированному с гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной или с симпатoadреналовой системами (Glaser R., Kiecolt-Glaser J., 2005). Данные последних лет свидетельствуют о том, что в условиях хронического стресса, наблюдается сдвиг от T-helper 1 (Th1) цитокинов к Th2 цитокинам, вызванный воздействием глюкокортикоидов, которые подавляют клеточный и активируют гуморальный иммунитет (Elenkov I.J., 2004; Glaser R., Kiecolt-Glaser J., 2001). Исследования воздействия стресса на иммунные клетки крови и концентрацию кортикостерона у беременных крыс выявили, что нормальная

беременность, в контрольной группе животных, характеризовалась прогрессирующим повышением концентрации кортикостерона и количества гранулоцитов. В отличие от этого, количество CD4 T, CD8 T, и В клеток, так же как и пролиферация лимфоцитов снижались в течении беременности. Концентрация кортикостерона была значительно выше у беременных крыс подвергнувшихся стрессу, чем в контрольной группе. Более того, количество моноцитов, NK и В клеток было ниже в группе подвергнувшейся стрессу, а так же была отмечена сильная тенденция к снижению пролиферации лимфоцитов. Однако, у беременных самок не был отмечен гранулоцитоз, в ответ на воздействие стрессорного фактора (Stefanski V. et al., 2005).

В многочисленных исследованиях показано воздействие пренатального стресса на иммунную систему потомства животных различных видов. Так, у потомства крыс, подвергнутых стрессу во время беременности, было зафиксировано подавление пролиферации лимфоцитов (Kay G. et al., 1998; Klein S.L., Rager D.R., 1995) снижение тотального количества периферических лейкоцитов, изменение лейкограммы, за счет подавления количества лимфоцитов и повышения количества нейтрофилов и эозинофилов, а также значительное подавление процентного соотношения CD8+ клеток (Llorente E. et al., 2002).

Csaba G. et al. (2009) в своих исследованиях уровня гормонов (АКТГ, гистамин, серотонин и ТЗ) в иммунных клетках поколения крыс, подвергнувшихся пренатальному или постнатальному (сразу после рождения) стрессу, отмечают повышение уровня АКТГ в лимфоцитах, моноцитах, гранулоцитах и тучных клетках самцов. При этом, в вышеупомянутых клетках самцов, содержание данного гормона было значительно выше чем в тех же клетках самок. Содержание гистамина и ТЗ изменялось незначительно. Так как АКТГ является ключевым гормоном в общем адаптивном синдроме, похоже, что пренатальный стресс в первую очередь повышает уровень данного гормона, что провоцирует пожизненный повышенный гормональный уровень. При этом отмечалась разница в реакциях самок и самцов, с преобладанием у самцов, что указывает на половую зависимость этого феномена. Известно, что данный эффект пренатального стресса наблюдался как при прямом воздействии стрессорных факторов на организм матери (в

течении беременности) так и при опосредованном (при кормлении), что указывает на непосредственную опасность передачи стрессорного воздействия потомству при кормлении, с молоком матери (Csaba G. et al., 2009).

Исследования проведенные Hodyl N.A. et al. (2007) по изучению воздействия пренатального стресса на развитие неспецифического иммунного ответа в различных возрастных группах крыс, показали полное отсутствие иммунной реакции в ответ на действие раздражителей в стрессгруппе новорожденных животных, в то время как в контрольной группе крыс отмечалось значительное повышение уровня TNF- α и IL-1 β цитокинов. В период полового созревания разницы между экспериментальной (подвергнувшимся пренатальному стрессу) и контрольной группами не отмечалось. У половозрелых взрослых особей, и в период старения было выявлено понижение количества циркулирующих моноцитов в периферической крови, а дифференцированные эффекты пола у старых животных были более очевидны (Hodyl N.A. et al., 2007).

Götz A.A. et al. (2007) исследовали распределение и функцию иммунных клеток в крови взрослых самцов крыс, перенесших пренатальный стресс и установили уменьшение общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, Т и NK лимфоцитов, в частности CD4⁺ T-helper клеток, а также подавление пролиферации лимфоцитов в ответ на литоген в культурах клеток крови, по сравнению с не подвергнувшимися стрессу контрольной группой животных. Кроме того, у самцов, подвергнувшимся пренатальному стрессу, было выявлено снижение концентрации кортикостерона в плазме крови как в покое, так и после стимуляции АКТГ. Вышеизложенное позволяет заключить, что природа стрессорного фактора играет важную роль в определении исхода беременности и физиологии потомства (Götz A.A. et al., 2008).

Исследования воздействия пренатального стресса на развитие гуморального и клеточного иммунитета *in vitro* и *in vivo*, осуществленные Vanbesien-Mailliot C.C. et al. (2007), выявили повышение количества CD8(+) и NK лимфоцитов, сочетающееся с повышенной экспрессией IFN- γ *in vivo*, у 6-месячных взрослых самцов, перенесших пренатальный стресс, в то время как ни одно из отмеченных изменений не было выявлено у более молодых (7 недель) животных. Однако, у молодых животных было выявлено

повышение экспрессии IL-5 на mRNA в контрольной группе животных, а так же повышение экспрессии на mRNA, IL-10 (1.54 раза) и IL-6 (6.96 раза) в стимулированных спленоцитах, у поколения животных, подвергнувшихся пренатальному стрессу. In vitro стимуляция фитогемагглютинином А также выявила повышение пролиферации Т лимфоцитов и усиление секреции IFN- γ . Данные изменения не наблюдались у более молодых (7-недельных) животных, за исключением небольшого увеличения экспрессии мРНК нескольких провоспалительных цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови. Кроме того, в естественных условиях не наблюдался эффект нейтрализации гамма-интерферона у молодых пренатально стрессированных крыс. Таким образом, впервые было выявлено продолжительное про-воспалительное воздействие пренатального стресса (Vanbesien-Mailliot C.C. et al., 2007).

При исследовании пролиферации и цитотоксичности натуральных киллеров (NK) было выявлено: а) отсутствие изменений пролиферационной активности в зависимости от стрессорного воздействия, пола и возраста животных; б) цитотоксичность NK была ниже у самцов чем у самок (более молодые животные), а также подавлялась у самцов подвергнувшихся пренатальному стрессу, в отличие от самок; с) у подвергнувшихся пренатальному стрессу поколения обоих полов отмечался повышенный уровень антител к KLN (Keyhole Limpet Hemocyanin) антигену, в сравнении с контролем (Klein S.L., Rager D.R., 1995).

Reul J.M. et al. (1994) исследовали вероятность воздействия неабортивной материнской инфекции на развитие мозга плода и функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в постнатальном периоде. Исследование предполагаемого тератогенного эффекта Т-клеточного иммунного ответа по сравнению с эндотоксическим воздействием, выявило у взрослого поколения обеих групп повышение уровня кортикостерона в плазме крови, и значительно сниженное количество рецепторов минералокортикоидов и глюкокортикоидов в гиппокампе, лимбической структуре мозга, играющей решающую роль в регуляции ГГНС. Концентрация рецепторов глюкокортикоидов в гипоталамусе не изменялась, но была повышена в передней части гипофиза. Таким образом, было доказано, что как индуцированный Т-клеточный

иммунитет, так и эндотоксическое воздействие во время беременности приводят к аномальному функционированию ГГНС у потомства во взрослом периоде. С клинической точки зрения, можно утверждать, что пренатальное иммунное воздействие, нарушающее развитие мозга плода, в постнатальном периоде повышает уязвимость нервной системы, а развивающаяся неадекватная реакция на стресс может привести к психическим заболеваниям. Установлено также повышение чувствительности к воздушной инфекции в поколении мышей, подвергнувшихся пренатальному стрессу, которое сочеталось с Th2 иммунным ответом, при стимуляции Ag (Pincus-Knackstedt M.K. et al., 2006).

В исследованиях Couret D. et al. (2009) было проведено изучение деятельности некоторых органов и систем поросят, перенесших пренатальный стресс в ранние и поздние сроки беременности их матерей. Было установлено, что воздействие стрессорного фактора в ранний срок беременности (24-48 дни) приводит к снижению относительной массы надпочечников, в то время как поздний стресс (79-103 дни) проявляется пролиферацией всех клеток крови, независимо от возраста исследуемых животных, что позволило предположить, что воздействие пренатального стресса на организм поросят зависит от стадии беременности, пола и типа исследуемых иммунных клеток (Couret D. et al., 2009). Более того, был выявлен иммунодепрессивный характер пренатального стресса, проявляющийся подавлением пролиферации лимфоцитов (Т клеток на 1 и 7 дни, В клеток на 1 и 35 дни жизни), в то время, как цитотоксичность NK клеток не была изменена. При этом, у поросят, подвергнувшихся пренатальному стрессу, вес вилочковой железы так же был значительно снижен, на 1 и 35 дни жизни. Подверженность заболеваниям и смертность в группе животных перенесших пренатальный стресс были значительно выше, чем в контрольной группе. Клеточный иммунитет был всегда выше в контрольной группе, что может быть результатом ослабленной стресс реактивности в группе перенесшей пренатальный стресс. Полученные данные позволили заключить, что пренатальный стресс в поздние сроки беременности приводит к подавлению клеточной и гуморальной иммунной функции у поросят, что приводит к повышенной подверженности различным заболеваниям в постнатальном периоде (Tuchscherer M. et al., 2002).

Интересными являются данные, свидетельствующие о том, что материнский стресс во время беременности нарушает трансплацентарный перенос антител от организма матери к плоду, что может привести к различным аллергическим реакциям (Coe C.L., Crispen H.R., 2000). Так, воздействие пренатального стресса, перенесенного матерью, было исследовано Wright R.J. et al. (2010), при изучении частоты случаев детской астмы в городской среде и установлено, что стресс индуцированная пренатальная иммуномодуляция может привести к развитию аллергических заболеваний у потомства.

Заслуживающими внимания являются исследования Entringer S. et al. (2008), которые попытались найти связь между перенесенным пренатальным стрессом и изменением длины теломеры лейкоцитов у людей в молодом возрасте. Как известно, длина теломеры является прогностическим фактором при развитии возрастных заболеваний и смертности. При этом, было исследовано потомство матерей, перенесших стресс во время беременности и установлено значимое укорочение у них длины теломеры. Таким образом, данное исследование, впервые доказавшее значение перенесенного пренатального стресса в старении человеческого организма, может помочь пониманию важных биологических процессов, лежащих в основе здоровья и риска развития заболеваний взрослых организмов (Entringer S. et al., 2011).

Вышеизложенные и многочисленные клинические исследования, доказывают, что повышенный уровень глюкокортикоидов в течении длительного действия хронического психоэмоционального стресса, в конечном счете приводит к подавлению деятельности не только иммунной системы, но и к таким осложнениям как стероидный диабет, сдерживание роста, гипертензия и бесплодие (Munck A. et al., 1984). Более того, нарушение регуляции ГГНС, по видимому, вовлечено в развитие такого психического заболевания, как депрессия. Так, пациенты с синдромом Кушинга часто страдают от изменений настроения, что напоминает изменения, которые наблюдаются при серьезных депрессивных состояниях (Holsboer F., 1992, Checkley S., 1992).

Проведенные иммунологические исследования при стрессе беременных, в свою очередь, позволили приблизиться к пониманию возможной роли иммунной системы в развитии стресс-зависимых нарушений при беременности. Высказано, в частности,

предположение, что иммуносупрессия в аварийной стадии стресса препятствует развитию аутоагрессии, хотя имеются данные, свидетельствующие о включении стресса в процессы аутоиммунной патологии (Elenkov I.J., Chrousos G.P., 1999). Последняя, одной из форм которой является антифосфолипидный синдром, лежит в основе привычного невынашивания беременности (Elenkov I.J., 2004, King C.B. et al., 2004).

К наиболее ярким клиническим проявлениям хронического стресса беременных следует отнести олигодисменорею (Chrousos G.P. et al., 1998), синдром предменструального напряжения, тяжелое течение климакса (Majzoub J.A., Karalis K.P., 1999), развитие первичной и вторичной аменореи. Нарушение при стрессе количества или функции иммунокомпетентных клеток, накапливающихся под влиянием прогестерона в децидуальном слое эндометрия и обеспечивающих трофику и развитие бластоцисты, может стать причиной самопроизвольного выкидыша (Druckmann R., Druckmann M.A., 2005).

Coussons-Read M.E. et al. (2007) было произведено исследование уровня маркеров воспаления и продукции цитокинов в различные сроки действия на беременных психозмоционального стресса. Было выявлено, что в 1 триместре беременности повышение уровня IL-6 сочеталось с понижением выделения IL-10. Данные изменения наблюдались, так же и во 2 триместре и сопровождалось повышением уровня CRP белка (C-reactive protein), что позволяет предположить роль стрессогенных факторов в повышении активности воспалительных процессов. В третьем триместре наблюдалось повышение продукции про-воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6, стимулированными лейкоцитами. Данные факты позволяют поддержать мнение, что пренатальный стресс нарушает иммунную функцию в организме матери с повышением риска развития таких осложнений, как преэклампсия и преждевременные роды (Coussons-Read M.E., et al., 2007).

Таким образом, несмотря на очевидную важность исследований состояния иммунологической реактивности при стрессе беременных, многие вопросы, связанные с конкретными механизмами их развития, состоянием различных звеньев специфического и неспецифического иммунитета, особенностей эмбрионального развития органов

иммуногенеза, а также роли аутоиммунной патологии в формировании беременности не изучены.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что развивающиеся при стрессе беременных системные нарушения в деятельности нейрогуморальных механизмов обеспечения приспособительных реакций могут стать причиной развития различных осложнений в течении беременности, у плода и потомства, о чем свидетельствуют нижеприведенные данные.

Здоровье потомства во многом определяется условиями его внутриутробного развития. Показана зависимость задержки внутриутробного развития плода, преждевременных родов и малого веса новорожденных от перенесенного беременными длительного, хронического стресса. У детей, перенесших пренатальный стресс достоверно чаще встречаются болезни сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, ожирение, подавление когнитивных функций, нейропсихические расстройства (Riecher-Rossler A., Steiner M., 2005). Причем, стресс приводит к этим осложнениям независимо от какой-либо другой соматической или акушерской патологии.

Необходимо отметить, что исследования по влиянию психоэмоционального стресса на беременную, состояние плода и потомства, по этическим соображениям, начались в экспериментальных работах, где в качестве модели служили беременные животные и их потомство. Так было показано, что хронический стресс беременных крыс, смоделированный их иммобилизацией, приводит к отставанию формирования моноаминергической системы гипоталамуса потомства, особенно в раннем неонатальном периоде их развития (Алипов В. И., Архангельский А. Е., 1979; Алиев М.Г. и соавт., 1987). Установлено также подавление образования соматотропного гормона у матерей и их новорожденных, что приводило к замедлению роста и развития крысят. По данным некоторых авторов (Алипов В. И., Архангельский А. Е., 1979; Wolkinsod S., 1987), действие стрессоров на самок даже на ранних этапах их развития отрицательно влияет на их последующую репродуктивную функцию, что выражается в задержке сроков зачатия, рождении потомства с малым весом и преимущественно мужского пола, мертворождении. Исследования, проведенные на беременных крысах и обезьянах показали, что стресс,

перенесенный на ранних этапах беременности и в период, предшествующий их спариванию, приводит к рождению незрелого потомства с малым весом, задержке сроков окостенения и открытия глаз, а также уменьшению ориентации в пространстве, что связывают с нарушением при стрессе гормонального баланса и обменных процессов (Lapple M., Zikesch H., 1993; Conzales de Dios J. et al., 1997). Многочисленные экспериментальные исследования, выполненные в этом направлении, хотя и позволили приблизиться к пониманию механизмов их развития, не могут быть в полной мере экстраполированы на человека, тем более, что реакции на психоэмоциональный стресс у человека неизмеримо более выражены, чем у животных.

В связи с вышеизложенным, становится ясным, что многие заболевания, осложняющие течение беременности, непосредственно связаны с дизадаптацией деятельности центральной нервной системы, вызванной длительными воздействиями на организм стрессорных факторов. Так, у женщин, страдающих нервно-психическими заболеваниями, беременность в 6-7 раз чаще осложняется гестозом (Захарченко Г. Б., Полстяная Г. Н., 1983). Увеличение последних отмечается также при психотравмах, нервных переживаниях, в условиях военного времени, недосыпании, что в свою очередь, подтверждает ведущую роль стресса и дизадаптации ЦНС в патогенезе гестозов (Алипов В. И., Архангельский А. Е., 1979; Захарченко Г. Б., Полстяная Г. Н., 1983; Четвертаков В.В. и соавт., 1988; Сырица А. О., 1990; Федоров Б.М., 1991; Айламазян Э.К., 1995; Орлова В.С., 1997; Arresin L. et al., 1985; Wenderlein J. M., 1986). Несомненна также роль дизадаптации психоэмоциональной сферы, вызванной различными причинами (смерть родных, развод, экономические трудности), в наблюдаемых в акушерской практике, преждевременных родах (Гармашева И. Л., Константинова И. Н., 1985; Вейн А.М., 1991; Ишпахтин Ю.И., 1994; Лицев А. Э., 1995; Сидорова И. С, Макаров И. О., 1995; Ткаченко Н. М., Петухова О. К., 1996; Levin J., De Frank R. S., 1988). Причем, выявлена обратная связь между силой стрессогенного воздействия и продолжительностью беременности (Levin J., De Frank R. S., 1988).

В ряде исследований показана корреляция между нервно-психическими расстройствами и частотой самопроизвольных аборт (Robson S.C. et al, 1990; Quayton A.C.

et al., 1990; Lapple M., Zikesch H., 1993): у женщин с такими абортами нейropsychические нарушения отмечаются в 15-62,5% случаев (Quyton A.C. et al., 1990). Подобное преждевременное прерывание беременности при психоэмоциональном перенапряжении связывают с избыточным выделением медиаторов стресса (катехоламины, глюкокортикоиды, окситоцин) нарушением кровообращения в системе мать-плод, усилением сократительной активности матки, развитием синдрома внутрисосудистого свертывания крови, чем и обосновывается применение соответствующей психотерапии и сопутствующих мер, обеспечивающих почти 80% сохранения беременности (Lin C.C. et al., 1991; Sibai B.M. et al., 1990).

Стресс беременных влияет на течение родового акта: у 28.97% студенток, испытывающих стресс при беременности, отмечалась слабость родовой деятельности (Devoe L. D. et al., 1989). Аналогичные данные получены у беременных с неврозом, где нарушения в родовом акте с ее дискоординацией наблюдались в 22.2% случаев (Costa C., Mahziane M., 1983).

К проявлениям общей приспособительной реакции при стрессе беременных относят явления первичного повышения у них свертывающей способности крови и вторичного ее понижения (Arresin L. et al., 1985), хотя прямых данных о связи родовых кровотечений со стрессом не обнаружено.

Данные литературы свидетельствуют также о зависимости состояния плода и новорожденного от перенесенного стресса во время беременности. Установлено 10-кратное возрастание шевеления плода у беременных, переносящих стресс, а также высокая возбудимость и гиперактивность детей, родившихся от таких матерей (Arresin L. et al., 1985). Наряду с оценкой шевеления плода, в качестве теста на переносимый плодом стресс, некоторые авторы (Rolland-Chachera M.T., Deheeger M., 1996; Lurbe E. et al., 1998) использовали так называемый “тест истощения” у ребенка, а также высокую раздражительность и плаксивость таких новорожденных (Ehrenkranz R. A., 1997; Fox L.P., 1995).

В многочисленных исследованиях показано влияние стресса, перенесенного матерью во время беременности, на задержку внутриутробного развития плода (Shmans S.

M. et al., 1990; Baumann R., 1996), возможность развития у потомства шизофрении (Conzales de Dios J. et al., 1997), возникновение врожденных пороков развития плода (Бухсбаум Г. Дж., 1982; Wolkinsod S., 1987; Levin J., De Frank R. S., 1988), а также таких отдаленных во времени нарушений у потомства, как задержка умственного развития и поведенческих реакций, гиперактивность, неврозы и пр. В некоторых работах для суждения о влиянии стресса на плод моделировалось стрессовое состояние беременной путем холодových, шумовых воздействий, гипервентиляции с оценкой частоты сердцебиения плода (Shmans S. M. et al., 1990), однако такие исследования по силе, длительности их воздействия, по этическим соображениям, нельзя было проводить, а соответственно и судить о степени их влияния на адаптивные процессы у плода.

Существует множество подходов для объяснения физиологических механизмов развития вышеприведенных осложнений при стрессе беременных, однако существенным их недостатком являются трудности, связанные с возможностью четкого разграничения множества факторов, действующих на организм беременных в тех или иных условиях их проживания (Родштат И. В., Люкова Г. М., 1977; Бухсбаум Г. Дж., 1982; Lacinova Z. et al., 1990; Shmans S. M. et al., 1990).

Следует подчеркнуть, что несмотря на неоспоримую роль стресса в патологии беременных, плода и потомства, вопросы организации медицинской помощи таким беременным практически не разработаны, мало освещены и не получили должного применения в акушерской практике. В этой связи Отева Э.А. и соавт. (1994) считают, что каждая 3-ья беременная женщина нуждается в психотерапевтической коррекции, поскольку показано, что 10.6% беременных имеют острое эмоциональное напряжение, а 19.7% - затяжной невроз (Arresin L. et al., 1985).

На основании вышеизложенного некоторые авторы предлагают сделать обязательным комплексное диспансерное обследование всех беременных психологами, неврологами, психиатрами и акушер-гинекологами, с решением вопроса соответствующей тактики ведения каждой беременной (Лицев А. Э., 1995; Kohle K., 1985). Причем, в качестве оперативной оценки общего психоэмоционального состояния беременных рекомендуется использование таких общепринятых тестов, как тесты Айзека, Тейлора,

Спилбергера (Айзенк Г.Дж., Вильсон Г., 2000; Spielberger Ch.D. 1972), обладающих большой информативностью. Каждая из них позволяет оценивать различные проявления психоэмоционального состояния исследуемой. В частности, по преобладанию психического, социального или соматического компонентов общего уровня тревожности, выявляемого по шкале Тейлора, судят о причине высокого уровня тревожности, по шкале Спилбергера – об уровне реактивной и личностной тревожности, а по шкале Айзенка выявляют невротические тенденции в состоянии беременной. Развивающиеся при стрессе беременных функциональные и патологические изменения у матери, плода и потомства, которые могут быть выражены в каждом конкретном случае в разной степени, требуют соответствующей медикаментозной и психотерапевтической коррекции, что является сложной задачей современного акушерства. Не вызывает сомнения, что успехи в этой сфере будут достигнуты на базе дальнейших клинко-экспериментальных исследований механизмов развития постстрессовых осложнений у матери, плода и потомства.

Основной причиной, определяющей вышеуказанные нарушения при стрессе является активация стресс-реализующей – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и повышение в крови содержания глюкокортикоидов. При нормально протекающей беременности, сопровождающейся физиологическим гиперкортицизмом, активируются глюкокортикоидзависимые метаболические процессы в организме матери (глюконеогенез, липолиз), которые обеспечивают ее высокие энергетические потребности. Хотя в нормальных условиях проницаемость гематоплацентарного барьера по отношению к глюкокортикоидам достаточно высока, организм плода не испытывает эффектов избыточного влияния глюкокортикоидов и соотношение их в крови матери и плода составляет 10:1, что связано с активностью плацентарного фермента – 11 β -ГCD 2, который конвертирует 95% кортизола в физиологически инертную форму. Однако, в связи с очень высокой чувствительностью процесса образования фермента к влияниям окружающей среды, при действии хронического стресса тормозится как процесс экспрессии генов 11 β -ГCD 2, так и ее активность, что, естественно, создает условия для проникновения избыточных при стрессе количеств глюкокортикоидов в организм плода (McTernan C.L. et al., 2001). Далее глюкокортикоиды, являясь антагонистами СТГ, могут

привести к замедлению роста и развития плода, а также различным кортикоидзависимым нарушениям, что и наблюдается в клинике подобных состояний.

Повышенное содержание глюкокортикоидов в организме плода изменяет активность ферментов печени, ответственных за метаболизм углеводов и жиров, что в последующем повышает вероятность обменных нарушений в виде гиперлипидемии, изменения толерантности к глюкозе, гипергликемии и пр. (Seckl J.R. et al., 1999).

У животных, родившихся с малым весом и перенесших пренатальный стресс, обнаружено стойкое повышение базального и стрессиндуцированного уровней глюкокортикоидов во взрослом периоде их развития (Riecher-Rossler A., Steiner M., 2005). То же самое выявлено у мужчин, родившихся с малым весом. Эти данные свидетельствуют о том, что стресс, перенесенный во внутриутробном периоде развития, определяет стрессустойчивость индивида на протяжении дальнейшей жизни. Причем, как считают некоторые исследователи (Seckl J.R. et al., 1999), гиппокамп и префронтальная часть коры головного мозга являются структурами критически важными для развития когнитивных функций и контроля эмоций. В исследованиях, проведенных Seckl J.R. et al. (1999), показано воздействие высоких уровней кортикоидных гормонов в пренатальном периоде на функциональные особенности нервной системы на протяжении всей последующей жизни. Действие высоких концентраций глюкокортикоидов во внутриутробном периоде развития приводит к угнетению пролиферации нейронов гиппокампа, что становится причиной гиперактивности ГГНС.

Многочисленными исследованиями показано, что стресс, перенесенный во время беременности, приводит к развитию у потомства не только функциональных, но и существенных патологических нарушений в деятельности ЦНС. Так, у животных и детей, перенесших пренатальный стресс, нарушаются поведенческие реакции и память (Батаева Л.А., Тюлькова Е.И., 2009; Weinstock M., 2007; Bustamante C. et al., 2010; Rice F. et al., 2010; Sandman C.A. et al., 2012; Said N. et al., 2015), подавляется синтез возбуждающих и тормозящих аминокислот (Hirst J.J. et al., 2009), развивается депрессия (Wyrwoll C.S., Holmes M.C., 2012), гиперчувствительность к болевым сигналам (Butkevich I.P., Vershinina

Е.А., 2001). Пренатальный стресс считается причиной болезни Альцгеймера, Паркинсона, аутизма, эпилепсии и др. (Li J. et al., 2008; Kinney D. K. et al., 2008).

Согласно данным Richer-Rossler A., Steiner M. (2005) у маловесных детей и детей с задержкой внутриутробного развития, наблюдаются характерные нарушения внимания, способности к обучению, ориентации в пространстве.

Как было отмечено выше, наряду с гипоталамическим кортикотропин-рилизинг-гормоном (КТРГ) в тканях и плаценте синтезируются также его тканевые и “плацентарный аналоги, ” которые принимают активное участие в процессах воспаления, овуляции и лютеолиза (физиологического асептического воспаления), а также имплантации бластоцисты (Chrousos G.P. et al., 1998; Zoumakis E. et al., 1996). Плацентарный КТРГ (пКТРГ) продуцируется трофобластом, хорионом, амнионом, а также децидуальной тканью, причем за синтез различных форм КТРГ ответственен один и тот же ген. Выработка пКТРГ увеличивается по ходу развития беременности и обеспечивает развитие физиологического гиперкортицизма у матери, а также адекватное, NO-зависимое кровоснабжение плода. В конце беременности пКТРГ выполняет роль биологического таймера, определяющего сроки начала родового акта. Гормон в высоких концентрациях оказывает стимулирующее влияние на матку и ее шейку, потенцируя действие на них эстрогенов; повышает экспрессию рецепторов окситоцина и образование простагландинов; активирует образование в коре надпочечников фермента, превращающего прогестерон в эстрены (Wadhwa P.D. et al., 2004; Richer-Rossler A., Steiner M., 2005; Zoumakis E., 1996). В условиях действия на организм беременной различных стрессовых факторов (гипоксия, катехоламины, глюкокортикоиды, простагландины) его образование в плаценте усиливается, что приводит к преждевременным родам, вазоконстрикции с недостаточной перфузией плаценты и нарушением кровоснабжения плода, задержке развития плода вследствие гипоксии и стимуляции образования глюкокортикоидов в надпочечниках плода. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что уже к 15-й неделе беременности наблюдаются высокие уровни пКТРГ в крови (Majzoub J.A., Karalis K.P., 1999). Установлено также повышение содержания пКТРГ и кортизола в крови детей, родившихся с малым весом. С учетом

эффектов, оказываемых пКТРГ в последнее время синтезированы и начали использоваться в акушерской практике антагонисты рецепторов гормона, для предотвращения преждевременных родов (Chrousos G.P. et al., 1998).

Таким образом, на основании анализа всего вышеизложенного, становится ясным, что процесс формирования и развития плода находится в прямой зависимости от окружающей его материнской среды, где основными факторами, влияющими на эти процессы, являются гормоны, выработка и действие которых зависит от различных экзо- и эндогенных воздействий. Психоэмоциональный стресс, являясь наиболее распространенным и сильным фактором воздействия, становится причиной нарушения гомеостаза беременной женщины, а соответственно и существенного нарушения механизмов формирования и реализации физиологических функций с развитием различных заболеваний у плода и потомства, что необходимо учитывать в медицинской практике.

1.5. Состояние гормонального баланса в системе мать - плод и новорожденный при нормально протекающей беременности и у беременных, переносящих стресс

Приведенный в разделе 1.4 анализ работ, обосновывающих представления о развитии у людей и животных, перенесших пренатальный стресс, патологически значимых расстройств в деятельности различных систем организма явился основой для предположения о их зависимости от повреждения при стрессе беременных нейро-эндокринных механизмов регуляции в системе мать-плод. Причем, полагают, что эти нарушения являются следствием проникновения из организма стресс-переносящих беременных в организм плода различных нейро-гуморальных факторов и, в частности, стресс-гормонов и изменением под их влиянием деятельности различных систем организма плода. Однако, эти представления скорее являются результатом логического причинно-следственного умозаключения и не подкреплены достаточными клинико-экспериментальными работами по сравнительному изучению в этих условиях уровня

гормонов в крови беременных и плодов. Это в основном связано с техническими трудностями одновременного забора крови у беременной и плода и этическими соображениями. Тем не менее анализ существующих в этой области работ позволит в определенной мере приблизиться к пониманию роли нарушенного при стрессе беременных баланса различных гуморальных факторов адаптации – гормонов, медиаторов, метаболитов и др. – в развитии вышеуказанных осложнений и наметить пути дальнейших исследований. Исходя из этого далее приводится анализ немногочисленных работ, выполненных в этом направлении.

Прежде всего следует отметить, что взаимоотношения в содержании различных гормонов в организме беременной и плода формируются за счет гормонопродуцирующей функции организма беременной, плода и плаценты. Казалось, что в условиях функционирования эндокринной системы матери и плода потребности гормонального обеспечения процесса развития беременности должны быть удовлетворены, однако в реальности при беременности появляется новый мощный эндокринный орган – плацента, в котором дополнительно осуществляются процессы синтеза и секреции новых и известных гормонов, включающихся в процессы развития беременности. Причем, образуемые в плаценте гормоны, в определенной мере избирательно проникают в организм матери и плода, потенцируя или ослабляя эффекты собственных гормонов матери и плода, способствуя в конечном счете, нормальному развитию плода. Среди гормонов белковой природы, синтезируемых только в плаценте, важное значение имеет плацентарный лактоген, который поступает в организм матери и активно включается в процессы регуляции углеводного и жирового обмена. В организм плода плацентарный лактоген практически не проникает, а в амниотической жидкости его содержание незначительно. Установлено, что примерно с 5-ой недели беременности содержание лактогена в крови беременной перманентно увеличивается и достигает максимума к 40-ой неделе и низкие его концентрации в крови считаются в клинике показателем плацентарной недостаточности. Важным плацентарным гормоном белковой природы является хорионический гонадотропин (ХГ), который в относительно ограниченных количествах поступая в организм плода, участвует в процессах его половой

дифференциации. Как было отмечено ранее, плацента продуцирует и другие, синтезируемые в организме матери и плода, гормоны. Так, в плаценте вырабатываются пролактин, который вместе с аналогичным гормоном матери и плода, активно включается в механизмы образования сурфактата в легких плода, что крайне важно для запуска первого вдоха новорожденного. Кроме указанных гормонов, плацента синтезирует многие стероидные гормоны – эстрогены, прогестерон, глюкокортикоиды. Известно, что 90% эстриола в крови беременной женщины синтезируется надпочечными железами плода из андрогенов и его содержание в крови беременной женщины является одним из показателей деятельности плода и плаценты. Прогестерон, образующийся в плаценте, в основном поступает в кровоток матери и лишь в незначительном количестве в организм плода. В надпочечных железах плода и в плаценте синтезируется кортизол, который активно проникает в организм матери и по его уровню в крови беременной судят о состоянии как плода, так и плаценты. Наконец, следует отметить, что кроме вышеуказанных гормонов, плацента способна синтезировать также тестостерон, тироксин, трийодтиронин, паратгормон, кальцитонин, серотонин, релаксин и др. (Torrichelli M. et al., 2010), т.е. практически весь спектр продуцируемых человеческим организмом гормонов.

Таким образом, плацента является мощным эндокринным органом, который, наряду со специфической функцией выработки собственных гормонов, активно включается в механизмы поддержания баланса различных гормонов в системе мать-плод, модулируя эти взаимоотношения по потребности.

В целом, существующие различия в содержании гормонов у беременной и плода является результатом функционирования плацентарного барьера, который обеспечивает избирательный транспорт веществ из организма матери к плоду и наоборот. В нормальных условиях различные вещества пропускаются барьером избирательно. Так, полипептидные гормоны проходят плацентарный барьер в незначительных количествах, а стероидные гормоны проникают, но с различной скоростью. Крупномолекулярные белковые гормоны – СТГ, ТТГ, АКТГ, инсулин практически не проникают через плацентарный барьер. Окситоцин может проходить через барьер, однако этого не

происходит в связи с высокой активностью плацентарной окситоциназы, расщепляющей гормон. Тиреоидные гормоны беременной женщины также проникают через барьер, однако переход тироксина осуществляется медленнее, чем трийодтиронина. Важным следует признать высокую проницаемость плацентарного барьера для всех стероидных гормонов – андрогенов, эстрогенов, прогестерона и глюкокортикоидов, хотя и они и, в частности, глюкокортикоиды, могут расщепляться соответствующими ферментами плаценты. В условиях нормального развития беременности проницаемость плацентарного барьера возрастает вплоть до 32-35 недели, а затем несколько уменьшается, что связано с особенностями строения плаценты в различные сроки беременности, а также потребностями плода в тех или иных веществах (Савельева Г.М. и соавт., 2010).

Под влиянием стресса на организм беременной вышеотмеченная картина изменяется. Как было отмечено выше, работ, посвященных этому вопросу, крайне мало и они не позволяют в полной мере оценить складывающиеся в этих условиях взаимоотношения в содержании различных гормонов и других гуморально-активных веществ в системе мать-плод. Установлено, что кортикостероиды с легкостью проникают через плаценту многих животных, в то время как плод беременных женщин относительно защищен от прямого воздействия высоких концентраций кортизола в связи с его разрушением в плаценте 11 β ГСД2. Образующийся при этом кортизон биологически мало- или практически неактивен (Seckl J.R., 1999). Установлено (Majzoub J.A., Karalis K.P., 1999) повышение активности этого фермента к концу беременности – ко времени, когда у матери развивается некоторая гиперкортизолемиа, что, как полагают, имеет приспособительное значение. С другой стороны, было показано (Gitau R. et al., 1998), что уровень материнского кортизола линейно связан с уровнем плодового кортизола, определяемого в пуповинной крови плода при кордоцентезе, вызывающем стресс-напряжение у матери. То есть, небольшое увеличение уровня материнского кортизола может стать причиной повышения плодового кортизола. Автор полагает, что это может быть результатом определенных обстоятельств, складывающихся при беременности. Как правило, такое может случиться, когда материнский кортизол неполностью инактивируется в плаценте или при особых случаях очень высоких концентраций

кортизола и низкой активности 11 β ГСД2 (полиморфизм), или же незрелой плаценте (в ранние сроки беременности), а также различных осложнениях беременности.

Petraglia F. et al. (2001) и Obel C. et al. (2005) были первыми, которые исследовали взаимосвязь между психоэмоциональным стрессом и кортизолом во время беременности. Причем, Obel C. et al. (2005) исследовали содержание кортизола в слюне женщин, перенесших в процессе беременности различные стрессовые ситуации. Было установлено, что действие хронического стресса в ранние (14 неделя) и поздние (30 неделя) сроки беременности приводит к различному уровню кортизола в слюне. По сравнению с ранними сроками, в поздние сроки развития беременности, содержание кортизола в слюне было более выраженным, на основании чего был сделан вывод, что реакция на стресс зависит от сроков беременности. В исследованиях же Petraglia F. et al. (2001) было проведено определение уровня кортизола и кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) в сыворотке крови, а также эpineфрина, норэpineфрина, дофамина в моче переносящих хронический психоэмоциональный стресс женщин на 28 неделе беременности. У беременных с высокими и низкими баллами психоэмоционального состояния, оцененного с помощью психологических тестов, уровни КРФ и кортизола не изменялись. В этих опытах не было обнаружено и корреляции между исследуемыми показателями.

В исследованиях Sarkar P. et al. (2006) было показано, что у беременных женщин, испытывающих высокую реактивную тревогу от ожидаемого амниоцентеза, наблюдается повышение в крови уровня кортизола, независимо от срока гестации и забора крови. В другой работе (Glover V. et al., 2009) было исследовано содержание кортизола в крови и амниотической жидкости у 262 беременных, переносящих психоэмоциональный стресс в связи с ожидаемым амниоцентезом. У беременных с наиболее высоким уровнем тревожности по Спилбергеру выявлена сильная корреляционная связь между содержанием материнского плазменного кортизола и кортизолом плода (амниотической жидкости), что предполагает возможность влияния материнского психоэмоционального статуса на функцию плаценты и плода.

Связь между показателями психоэмоционального статуса матери, определенного с помощью 5-ти разных опросников и уровнем кортизола в ее же слюне исследовали

Voegtline K.M. et al. (2013) и установили высокую степень корреляции между высокими показателями тревоги, а также симптомами депрессии и кортизола в слюне. Причем, такая связь была выявлена при исследовании на 30-32 неделях беременности; на других сроках этого не наблюдалось.

Исследуя у 180 рожениц уровни кортизола в венозной крови матери, в артерии пуповины (АП) и вене пуповины (ВП), Kohno H. et al. (1984) выявил более высокие уровни гормона в венозной крови матери по сравнению с кровью АП и ВП. Исходя из этого автор заключил, что продукция кортизола возможна и в организме плода и, что материнский кортизол может проникать в организм плода.

В некоторых работах (Серова Л.В., 1999; Тембай Т.В., 2003) показано, что гиперкортицизм, наблюдаемый при стрессе у беременных, приводит к гипокортицизму у плода.

Совсем недавно Sano Y. et al. (2015) исследовали возможную корреляционную связь между концентрацией кортизола и пролактина в пуповинной крови и продолжительностью родов. Забор крови проводился во время родов. Уровень кортизола был значительно выше после родов с помощью акушерских щипцов, чем после самопроизвольных родов. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем кортизола и продолжительностью родов и, в особенности, продолжительностью второго периода родов. Одновременно обнаружена слабая корреляция между уровнем пролактина в пуповинной крови и общей продолжительностью второго периода родов. На основании этих данных сделано заключение, что плод отвечает на маточные сокращения стрессорной реакцией.

Интересно, что изменения в содержании кортизола наблюдаются и у лиц, перенесших пренатальный стресс. Так, O'Connor T.G. et al. (2005) и Van Den Bergh B.R. et al. (2008) исследовали уровень кортизола в слюне детей, которые перенесли пренатальный стресс и обнаружили повышение его базального уровня. При этом O'Connor T.G. et al. (2005) выявили, что у 10-летних детей, матери которых имели высокие показатели тревоги во время беременности, уровни кортизола, определенные утром и днем, были высокими. Аналогичные высокие показатели уровня кортизола были обнаружены в

вечерней слюне 14-15-летних детей, матери которых перенесли Чернобыльскую катастрофу (Van Den Bergh B.R. et al., 2008).

Следует также отметить, что некоторые исследователи (Davis E., Sandman C., 2010; Petraglia F. et al., 2001; Harville E.W. et al., 2009; King N. et al., 2010; Rothenberger S.E. et al., 2011) не выявили взаимосвязи между разными вариантами изменения психоэмоционального статуса беременной и уровнем кортизола в крови. Возможно, это связано с тем, что психоэмоциональный статус беременных в этих исследованиях не был в достаточной степени оценен.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что в обычных условиях действия на организм беременных повседневных, кратковременных раздражителей (стрессоров) среды развивается адаптация, без особого влияния на развивающийся плод, так как гематоплацентарный барьер в незначительном количестве пропускает в организм плода срочные факторы адаптации – адреналин, норадреналин. В условиях же длительного, хронического действия стрессоров, предполагается возможность их проникновения в плод, поскольку, как было отмечено выше, катехоламины свободно проходят через плацентарный барьер. Аналогичным образом через барьер могут проникать и образовавшиеся при длительном стрессе глюкокортикоиды и, в частности, кортизол с их возможным повреждающим действием на плод. В условиях физиологического развития беременности подобного проникновения больших количеств кортизола не наблюдается, так как, как было отмечено, плацентарный фермент 11 β -ГСД2 конвертирует 90-95% кортизола в неактивную, инертную форму. Это является причиной того, что в нормальных, бесстрессовых условиях между уровнем глюкокортикоидов в крови матери и плода устанавливается соотношение 10:1 и плод оказывается защищенным от их избыточных влияний. И так как продукция 11 β -ГСД2 очень чувствительна к действию различных факторов среды и ее активность при действии стрессоров подавляется, образующиеся при стрессе избыточные количества глюкокортикоидов (кортизола) не разрушаются и они, беспрепятственно проникая через плацентарный барьер, могут оказать соответствующее влияние на различные системы развивающегося плода (Абрамченко В.В., 2001). Это усугубляется и эффектами,

образующихся при стрессе избыточных количеств катехоламинов, поскольку установлено и их тормозящее влияние на активность фермента 11 β -ГСД2. Интересно, что кортизол в избыточных количествах тормозит активность разрушающих катехоламины моноаминооксидазы (МАО) и катехоламинтрансферазы (КОМТ), что может привести к возрастанию уровня катехоламинов в организме матери с их активным проникновением в организм плода и соответствующими последствиями (Щукина Е.Г., Соловьева С.Л., 2008; Dodic M., 1999).

Следует отметить, что механизмы подобного взаимодействия различных гормонов в системе мать-плод недостаточно изучены и требуют досконального клинико-экспериментального изучения. В частности, интересными представляются исследования по выяснению складывающихся при остром и хроническом стрессе взаимоотношений в содержании активно включающихся в стресс-реакцию адренокортикотропного, соматотропного, тиреотропного гормонов и пролактина, а также других гормонов, вторично включающихся в адаптивный процесс.

В литературе отсутствуют комплексные клинико-экспериментальные исследования при стрессе беременных содержания этих гормонов в организме матери и плода.

Таким образом, анализ вышеприведенных работ свидетельствует о недостаточной изученности этой проблемы и важности дальнейшего исследования роли нарушенного при стрессе беременных баланса различных гормонов в системе мать-плод, поскольку именно это звено взаимодействия, в силу исключительной морфогенетической значимости гормонов, является ключевым для всего процесса развития плода и потомства.

1.6. Состояние маточно-плацентарно-плодового кровообращения при нормально протекающей беременности и у беременных, переносящих стресс

Аналогично приведенным выше представлениям о возможности гормонально-обусловленных нарушений у матери и плода при стрессе беременных, крайне важными следует признать исследования в этих условиях состояния кровотока в системе мать-

плацента-плод, поскольку состоянием маточно-плацентарно-плодового кровообращения, а соответственно и соотношением различных веществ в крови матери и плода определяется весь процесс развития беременности и те возможные нарушения, которые в тех или иных условиях и, в частности, при стрессе, наблюдаются в повседневной акушерской практике.

Исходя из этого ниже приведен анализ немногочисленных работ, посвященных оценке состояния кровотока в системе мать-плацента-плод у женщин с нормально протекающей беременностью и переносящих стресс.

Поскольку в ответную реакцию организма на любое стрессорное воздействие вовлекаются симпато-адреналовая система (САС), гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная системы и выделяемые при этом стрессорные гормоны являются вазоактивными, была выдвинута гипотеза, что стресс может снизить плацентарный кровоток и привести к ухудшению развития плода (Paarlberg K.M. et al., 1999).

В настоящее время общепринятым и широко используемым неинвазивным способом изучения плацентарного кровотока является ультразвуковая доплерография, которая обеспечивает информацию о токе крови и сосудистом сопротивлении материнской и плодовой частей плаценты, что можно выявить при исследовании маточных и пуповинных артерий (Kochenour N.K., 1993). При наличии аномалий развития плаценты сопротивление в сосудах микроциркуляции может быть увеличено (Adamson S.L. et al., 1989), что выражается более высокими значениями индексов сосудистого сопротивления: систоло-диастолического соотношения, пульсационного индекса и индекса резистентности. При этом повышенные значения этих показателей в маточных артериях наиболее часто ассоциируются с преэклампсией и некоторыми другими неблагоприятными исходами беременности (Aardema M.W. et al., 2004), а также с задержкой внутриутробного роста плода (Bartha J.L. et al., 1998).

В результате исследования связи материнского стресса с изменением кровотока в маточных артериях и в сосудах пуповины, Teixeira J.M. et al. (1999) обнаружили существенно увеличенные показатели индекса резистентности в маточной артерии в третьем триместре беременности, что было связано с повышенным тревожным состоянием матери. С другой стороны Kent A. et al., (2002) обнаружили лишь небольшое

увеличение этих показателей в середине второго триместра беременности, а Sjostrom K. et al. (1997) выявили повышенные значения пульсационного индекса в артерии пуповины в конце третьего триместра у женщин с наиболее высоким уровнем тревожности. Florio P. et al. (2003) сообщили о снижении индекса резистентности маточных артерий в сочетании с увеличением уровня КТРГ, а Giles W.B. et al. (1996) выявили, что у женщин с патологическими кривыми скоростей кровотока в артерии пуповины, рождались дети со значительным увеличением уровня КТРГ и кортизола в пуповинной крови. Если стресс увеличивает сопротивление току крови в маточных и/или пуповинной артериях, следовательно, оказывает немаловажное воздействие на сердечно-сосудистую систему как матери, так и плода, и может стать причиной развития преэклампсии и гипертензии у матери (Routa A. et al., 2004). Полагают, что пренатальное увеличение уровня глюкокортикоидов может привести к развитию гипертензии (Dodic M. et al., 2003), а сочетание низкого веса при рождении и последующего метаболического синдрома может быть обусловлено, по крайней мере частично, повышенным уровнем глюкокортикоидов, приводящих к снижению кровотока и, следовательно, ограничению роста плода.

Исследованиями Harville E.W. et al. (2008) выявлено, что индекс резистентности в артерии пуповины выше у молодых женщин с более низким уровнем образования, одиноких матерей и у курящих. Индекс же пульсации маточных артерий был выше у женщин с преэклампсией, одиноких матерей, а также у беременных имеющих высокий индекс массы тела. Более высокий уровень КТРГ сопровождался небольшим повышением пульсационного индекса в маточных артериях и пуповинной артерии. Психосоциальные факторы стресса не всегда были связаны с повышенной плацентарной сопротивляемостью (Harville E.W. et al., 2008).

Таким образом, предполагается, что психоэмоциональный стресс матери и повышение уровня КТРГ в их крови может привести к увеличению сопротивления сосудов матери и плода, ограничению притока крови к плоду, с последующим нарушением в развитии плода. Это, в частности, может быть причиной снижения роста плода и низкой массы тела новорожденного.

Состояние кровотока материнской и плодовой частей плаценты обычно оценивается ультразвуковым Допплер исследованием, при котором полученные высокие индексы сосудистого сопротивления в артерии пуповины плода и маточных артериях, а также выявление ранней протодиастолической выемки в маточных артериях могут как прогнозировать, так и указывать на задержку роста плода и другие акушерские осложнения. Как было отмечено, некоторые исследователи выявили связь определенных типов материнского психологического стресса с повышением индексов сосудистого сопротивления в третьем триместре беременности (Sjostrom K. et al., 1997; Teixeira J.M. et al., 1999) в то время, как во втором триместре данной зависимости не было выявлено (Vythilingum B. et al., 2010; Kent A. et al., 2002). При этом оценивался эффект кратковременного тяжелого материнского психологического стресса на плацентарное кровообращение во втором триместре. Предполагается, что материнский психоэмоциональный стресс и настроение матери действуют на развитие плода, степень патологических проявлений которого зависит от тяжести, длительности (в течении всей беременности или кратковременные ежедневные неприятности), и типа воздействия (тревога, депрессия). Причем, наиболее распространенным стрессорным фактором для беременных является выявление патологии развития плода во втором триместре, что ассоциируется с высоким уровнем дистресса (Harville E.W. et al., 2008; Kaasen A. et al., 2010). Однако, не все исследователи выявили такую связь. Так, было исследовано 86 беременных женщин с недавно обнаруженным пороком развития плода, и 98 женщин с нормальными результатами ультразвукового исследования. Уровень дистресса был определен с использованием анкеты общего состояния здоровья-28, а доплеровским исследованием были выявлены индекс пульсации, протодиастолическая выемка и частота сердечных сокращений (Helbig A. et al., 2011). При этом, высокий уровень дистресса не сочетался с сосудистыми аномалиями и в обеих группах данные доплеровского исследования различий не выявили (Helbig A. et al., 2011). Важно подчеркнуть, что ни в одном из указанных исследований тип стрессорного воздействия конкретно не был отмечен.

Были также проведены исследования воздействия механического стресса на сосуды плаценты на молекулярном уровне. Так как человеческая плацента является органом без вегетативной иннервации, то контроль сосудистого тонуса зависит от местного образования вазоконстрикторов и вазодилататоров, синтезируемых эндотелиальными клетками в ответ на механические и химические раздражители, в зависимости от сердечного выброса и скорости кровотока (Fox S., Khong T., 1990; Myatt L., 1992). В плаценте главным стимулятором в отношении контроля сосудистого сопротивления и кровотока, является механическое расширение сосудов, связанное с высокой плацентарной перфузией во время беременности. Ответная реакция плацентарного сосудистого кровообращения на механический стресс зависит от множества факторов, таких как местное высвобождение вазоактивных молекул, эндокринная регуляция, окислительный стресс в клетках стенок сосудов или же ремоделирование сосудов. Поддержание сосудистого тонуса и кровоснабжения для адекватного плацентарного кровообращения является ключевым фактором для формирования плаценты и развития плода. Патологиями, сочетающимися с нарушением плацентарного кровотока являются сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет, неинфекционные заболевания. С изменениями в образе жизни и качества питания в западной цивилизации, наблюдается устойчивый рост заболеваемости сахарным диабетом, избыточным весом и ожирением во время беременности (Kopp W., 2005; Zhang C., Ning Y., 2011; Pan A. et al., 2012). Существует общее мнение, что неинфекционные заболевания представляют серьезную угрозу для здоровья населения, и, в частности, беременных и политика социальной медицины в западном мире ориентирована на профилактику данных состояний, основывающихся на здоровом питании и физических упражнениях. Имеется ряд исследований, выявляющих молекулярные механизмы возникающей при этом сосудистой дисфункции, являющейся реакцией на механический стресс, и положительное воздействие физических упражнений на системное и плацентарное кровообращение. Как известно, одним из основных факторов риска ССЗ является эндотелиальная дисфункция, развивающаяся в результате дисбаланса между синтезом вазодилататоров и вазоконстрикторов (Qian H., Chi

У., 2012). Наблюдаемый при стрессе высокий уровень синтеза и повышение активности таких вазоконстрикторных молекул, как эндотелин-1 и тромбоксан A₂, в сочетании со снижением уровня таких сосудорасширяющих молекул, как NO и повышением синтеза активных форм O₂, является краеугольным камнем нарушения функции эндотелия, обеспечивающего поддержание сосудистого тонуса (Seals D. et al., 2011; Valko M. et al., 2007). Во время беременности, в организме матери возникает состояние ассоциированное с высоким риском окислительного стресса, изменением равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами, а также реактивных продуктов окисления по сравнению с антиоксидантными механизмами, которые является ключевым фактором нормального протекания беременности и развития плода (Sobrevia L., González M., 2009).

Известно, что изменения, развивающиеся в результате эндотелиальной дисфункции, связаны с прокоагуляционными и провоспалительными факторами, являющимися основными этиологическими причинами дальнейшего развития гипертонии и атеросклероза (Savoia C. et al., 2011). Неинвазивная оценка эндотелиальной дисфункции, широко используется в настоящее время с целью оценки и предотвращения ССЗ (Kozlov S. et al., 2012). В то же время, оценка эндотелиальной дисфункции во время беременности может стать мощным инструментом предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний плода на ранних стадиях его развития, в особенности у матерей, которые страдают при беременности такими патологиями, как гипертония, преэклампсия, или сахарный диабет (Escudero C. et al., 2013). Эти рассуждения в равной мере могут относиться к стрессу беременных и последствиям для плода.

В настоящее время широко обсуждается роль различных механических воздействий на работу сердечно-сосудистой системы матери и плода. Как правило в результате двигательных актов, механических растяжений сосудистой стенки активируются различные сигнальные механизмы, которые по принципу обратной связи влияют на различные системы и организм в целом. С этой точки зрения рост матки во время беременности также выступает как фактор растяжения миометрия и сосудов матки, который может привести к различным изменениям в деятельности матки и плода и, в частности, в функционировании системы мать-плод.

Механический стресс или стресс растяжения сосудов зависит от давления оказываемого кровью на стенки сосудов. Данное напряжение приводит к ответной реакции со стороны сосудистой стенки, стимулируя синтез эндотелиальных медиаторов, которые в свою очередь стимулируют структурную перестройку путем активации экспрессии генов и синтеза белков (Hudlicka O., Brown M., 2009). Так как гемодинамические показатели определяются работой сердца, то пульсовое давление и тангенциальное воздействие возникающие во время сердечного цикла меняют структуру сосудистой стенки. Пульсовое давление (разница между систолическим и диастолическим давлением) индуцирует растяжение сосудистой стенки, которая увеличивает радиальное давление крови в сосудах. Тангенциальное воздействие или стресс растяжения сосудов зависит от внутреннего диаметра сосуда, скорости кровотока, вязкости крови и пульсации тока крови.

Имеются многочисленные исследования роли механических изменений, возникающих при растяжении сосудов, показывающих активацию различных сигнальных путей в эндотелиальных клетках в ответ на стресс (Li Y. et al., 2005; Gautam M. et al., 2006; Yu J. et al., 2006; Jacob B. et al., 2007; Kumagai R. et al., 2009; Herranz B. et al., 2012). Данные механизмы инициируются механическим раздражением эндотелиальных клеток, приводящих к активации внутриклеточных сигнальных путей посредством активации вторичных мессенджеров с последующим развитием адаптивного ответа, причем продолжительность данного процесса зависит от силы раздражителя (Johnson B. et al., 2011). Например, адаптационная реакция эндотелиальных клеток к резкому увеличению степени растяжения сосудистой стенки характеризуется увеличением синтеза эндотелиального NO, проницаемости эндотелиальных клеток и повышением экспрессии противовоспалительных и антиоксидантных белков. Данный процесс развивается в три этапа: индукция, ранняя адаптивная реакция и в итоге ремоделирование сосудов (Zhang C., Ning Y., 2011). Другой механизм, который связан с ответом сосудистой стенки на растяжение, связан с деятельностью ионных каналов. Некоторые ионные каналы, активированные механическим растяжением подвергаются конформационным изменениям, что в итоге изменения ионной проницаемости модифицирует мембранный

потенциал клеток (Sukharev S., Sachs F., 2012). Сосудистый эндотелий содержит различные каналы проницаемые для ионов кальция, калия и хлора, которые вызывают быструю реакцию эндотелиальных клеток к механическому стрессу (Nilius B., Broogmans G., 2001).

Клинические данные показывают, что физические упражнения назначенные для реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются эффективными, и способствуют снижению в этих условиях как уровня госпитализации, так и смертности (Heran B. et al., 2011). В этой связи, исследование 18.809 пациентов из 41 стран, показало, что физические упражнения снижают риск острого инфаркта миокарда у пациентов, имеющих историю острой коронарной недостаточности (Chow C.K. et al., 2010). С другой стороны, согласно последним исследованиям, контролируемые, умеренные физические нагрузки беременных женщин имеющих риск развития ССЗ, страдающих ожирением или избыточным весом, помогают улучшить сердечно-сосудистые показатели (Seneviratne S.N. et al., 2014), а соответственно и избежать осложнений у плода.

Таким образом, сосудистый эндотелий является неисчерпаемым источником кардиопротекторных веществ, синтез которых может быть индуцирован физическими упражнениями. Умеренная физическая нагрузка, приводящая к механическому стрессу плацентарного сосудистого русла, способствует развитию физиологического адаптивного синдрома с благоприятным воздействием на кровоснабжение плаценты и развивающегося плода. По данной причине она может считаться эффективным, экономичным и натуральным протектором, который не обладает неблагоприятными побочными эффектами, характерными для фармакологической коррекции.

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что несмотря на вышеприведенные работы о значимости стресс-зависимых нарушений маточно-плацентарного и плодового кровообращения для развития беременности и плода, многие вопросы, связанные с моделированием стресса, длительностью его воздействия, сроками изучения у беременных и, в особенности, сравнительным анализом изменений кровотока у матери и плода, практически не исследованы и требуют досконального изучения.

1.7. Заключение

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что дальнейшая разработка проблемы стресса беременных и его последствий должна исходить и решаться на основе нижеперечисленных представлений:

1. Важность проблемы изучения роли пренатального стресса в возникновении различных осложнений в развитии беременности и плода, а также функционально и патологически значимых расстройств у потомства, обоснована резким возрастанием среди населения земного шара многочисленных пре- и постнатальных осложнений стресса и необходимостью выяснения причин их развития.

2. Ключевым в выяснении патогенеза обусловленных пренатальным стрессом нарушений у плода и потомства является изучение механизмов передачи патологического нейрогуморального сигнала от матери к плоду. В этом контексте первостепенным следует признать дальнейшие детальные клинико-экспериментальные исследования по выяснению роли нарушенного при стрессе беременных гормонального баланса в системе мать-плод, а также состояния плацентарного барьера и маточно-плацентарно-плодового кровообращения.

3. На основе полученных клинико-экспериментальных данных разработать комплекс организационно-профилактических мероприятий по возможному ограждению беременных от хронических стрессовых воздействий, а также применению различных лекарственных средств с патогенетически направленным антистрессовым действием.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа включает материалы клинико-лабораторных исследований, проведенных у беременных женщин Республиканского Института репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии МЗ Армении за период времени с 2008 по 2015 год, а также результаты морфологических исследований и экспериментов, проведенных совместно с сотрудниками кафедр гистологии и физиологии ЕГМУ. Клинический материал был собран и систематизирован на основании динамического наблюдения, за беременными в условиях женской консультации, отделений беременных высокого риска, а также анализа лабораторных данных амбулаторных и стационарных карт.

2.1. Общая характеристика проведенных исследований

Проведено комплексное клинико-экспериментальное исследование особенностей влияния хронического психозмоционального стресса беременных женщин и крыс на течение, исходы беременности, а также состояние плацентарного барьера, гормонального баланса и кровотока в системе мать-плацента-плод.

В клинические исследования были вовлечены 42 небеременных и 342 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет. У всех женщин проводился сбор анамнестических данных по специально составленному нами анкете-опроснику (см. далее) на наличие (отсутствие) в повседневных условиях стрессовых ситуаций, а также производилась оценка уровней реактивной и личностной тревожностей по Спилбергеру (Spielberger Ch.D., 1972). Женщины с наличием каких-то сопутствующих заболеваний и нарушений в деятельности тех или иных систем, были исключены из исследований. Исследуемые беременные были разделены на группы. Одну из них составили женщины с нормально протекающей беременностью, без наличия в анамнезе стрессовых ситуаций (132 беременных). После их тестирования по Спилбергеру беременные с низкими

уровнями реактивной и личностной тревожностей были выделены в стресс не переносящую, контрольную группу (40 беременных).

Другую группу (135 беременных) составили женщины с наличием в анамнезе различных стрессовых ситуаций хронического действия (постоянные семейные ссоры, необустроенность быта, финансовые трудности, смерть близких родственников, переживания, связанные с проживанием в приграничных районах и в зоне перманентно происходящих военных действий и т.д.). Выявленные в этой группе беременные с высокими уровнями реактивной и личностной тревожностей составили стресс переносящую, основную группу (63 беременных).

Все последующие исследования по изучению уровня гормонов в крови беременных и их новорожденных, состояния кровотока в системе мать-плацента-плод, а также морфологии плацентарного барьера были проведены на контрольной и основной группах беременных женщин.

С целью характеристики состояния плацентарного барьера в условиях острого стресса, было проведено изучение морфологических изменений в плаценте 15 беременных женщин, которым по акушерским показаниям назначалось внутримышечное введение дексаметазона из расчета 24 мг (по 12 мг в течение двух дней). Последнее рассматривается в литературе (Chitrit Y. et al., 2000; Reynolds R.M., 2013) в качестве острой модели стресса.

И, наконец, у 20 женщин с нормальным течением беременности и отсутствием в анамнезе стрессовых ситуаций, а также 40 беременных с пороками развития плода проводилось сравнительное исследование состояния реактивной и личностной тревожностей, что позволило выяснить сопровождается ли патология развития плода высоким уровнем стрессированности беременной. То есть, был проведен ретроспективный анализ возможной связи патологий развития плода с высокими уровнями реактивной и личностной тревожностей (стрессированности) у матери. При выборе этих женщин обращали внимание на отсутствие в течении беременности экстрагенитальной патологии, острых и хронических инфекционных болезней, генетических и эндокринных заболеваний. С целью исключения у них возможного

повышения тревожности за счет переживаний от установленного диагноза, о наличии порока им сообщали лишь после оценки у них показателей тревожности.

Допплерометрическое исследование кровотока в системе мать-плацента-плод, а также ультразвуковое исследование плода проводилось у беременных женщин контрольной и опытной групп на сроке гестации 24-37 недель (см. далее).

Содержание стресс-гормонов в крови беременных женщин определялось непосредственно перед родами, а также в пуповинной крови их новорожденных (см. далее).

Наряду с вышеизложенным, у исследуемых групп женщин проводилась комплексная, сравнительная клинико-лабораторная характеристика особенностей течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного (вес, рост, оценка по шкале Апгар). Одновременно проводили общую оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы беременных по таким показателям как частота пульса, уровень кровяного давления, а также ультразвуковую фетометрию, оценку анатомического строения плода, количества околоплодных вод и плацентографию.

В дополнение клинических исследований, совместно с сотрудницей кафедры физиологии ЕГМУ, к.м.н. М.Ю. Сароян, было проведено исследование уровня стресс-гормонов в крови беременных крыс и их новорожденных крысят, а также состояние приспособительных реакций у потомства, спустя 6 месяцев после рождения. Эксперименты проводились на 120 не беременных и беременных крысах и их новорожденных крысятах, которые после отсеивания (на развитие беременности после случки, гибель по разным причинам и т.д.) были разделены на 2 группы (по 10-15 крыс в каждой): контрольную, состоящую из крыс с нормально протекающей беременностью и опытную – переносящую хронический психоэмоциональный стресс. У их потомства, через 6 месяцев после рождения проводилось также сравнительное изучение состояния приспособительных реакций на иммобилизацию с оценкой особенностей протекания общего адаптационного синдрома. О характере протекания общего адаптационного синдрома судили путем изучения в крови динамики колебаний уровня АКТГ и кортизола в различные сроки иммобилизации (до, через 5ч., 24 ч. 48 часов после иммобилизации).

Имобилизацию крыс вызывали путем их помещения в специально сконструированные клетки-панели из органического стекла, максимально ограничивающие их движения на желаемые сроки.

Установление после спаривания крыс факта беременности, а соответственно и сроков забора у них крови на предмет определения стресс-гормонов, проводилось на основании соответствующих инструкций (Robson J.N., 1975; Хабриев Р.У., 2005).

Кровь у беременных крыс и новорожденных крысят забиралась методом кардиопункции с последующим получением сыворотки и плазмы и осуществлением тех же манипуляций, что и с кровью беременных женщин и их новорожденных. Согласно определению, приведенному в Международной классификации болезней и причин смерти десятого пересмотра (1988), перинатальный период начинается с 22 полных недель беременности (154 дня) и завершается на 7-ой полный день после родов (Володин Н.Н., 2009).

Исходя из этого сравнение полученных у беременных крыс данных за 1-2 дня до родов и у их новорожденных крысят позволяет в определенной мере судить о балансе гормонов в системе мать-плод (Лебедев А.А. и соавт., 2006; Сашков В.А. и соавт., 2009).

Хронический психоэмоциональный стресс у крыс моделировали сочетанным, последовательным действием на них 2-х стресс-факторов – звука и света. Параметры экспозиции: звук мощностью 70 дБ, частотой – 4кГц; свет – частотой 13Гц с длительностью воздействия каждого в 360 сек и интервалами между воздействиями в 15000 сек (по 6 экспозиций за сутки в течение всей беременности). Эти величины звукового раздражения соответствуют воспринимаемым параметрам шума, причем, допустимая граница шумового воздействия составляет 60-80 дБ. Выбор светового раздражителя исходит из того, что крысы более активны в темное время суток и хроническое воздействие на них в течение дня и ночи света приводит к существенному нарушению их поведенческих реакций и психоэмоционального статуса. Вообще, длительное пребывание на свету темнотлюбивых ночных грызунов и инверсию светового режима рассматривают в качестве стрессовых факторов, нарушающих деятельность различных систем организма (Рыкунова А.Я., 2012).

2.2. Определение уровней тревожности по Спилбергеру

Оценку психоэмоционального состояния беременных женщин, а соответственно и переносимого стресса проводили с помощью шкалы самооценки тревожности по Спилбергеру (Spielberger Anxiety Questionnaires SAQ), с определением степени реактивной и личностной тревоги в баллах (Приложение 1, 2). Она в каждом из определений тревожностей (реактивной или личностной) состоит из 20 утверждений, предъявляемых пациенту для оценки в качестве ответов: “нет”, “это не так”, “пожалуй, так”, “верно”, “совершенно верно”. После обработки результатов тестирования, уровни реактивной и личностной тревожностей выражали в баллах, с градацией: “низкая тревожность” (20-30 баллов), “умеренная тревожность ” (31-45 баллов) и “высокая тревожность ” (46-80 баллов) (Spielberger Ch.D., 1972; Карелин А.А., 2001; Райгородский Д.Я., 2001; Малкина-Пых И.Г., 2003). В целом, оценка психоэмоционального статуса исследуемых лиц с помощью шкалы Спилбергера и других аналогичных психодиагностических опросников (Beck A.T. 1972; Айзенк Г.Дж., Вильсон Г., 2000), позволяющих выявить наличие или отсутствие тревожности, депрессии, враждебности, агрессии, имеют определенные преимущества, позволяющие осуществить сбор информации за короткий промежуток времени, причем, не в общих чертах, а с конкретной, количественной оценкой тех или иных особенностей индивида или определенной группы лиц.

2.3. Определение содержания стресс-гормонов в крови

У беременных женщин и крыс, а также у их новорожденных, проводилось определение в крови содержания различных стресс-реализующих (АКТГ, кортизол, СТГ) и стресс-лимитирующих (пролактин) гормонов. Кровь для исследования бралась из локтевой вены беременных непосредственно перед родами и из пуповины их новорожденных, а у крыс – методом кардиопункции. Определение содержания кортизола, СТГ и пролактина проводили в сыворотке, а АКТГ – в плазме взятой крови. Для

получения сыворотки кровь забирали в обычные пробирки, а плазмы – в специальные пробирки, стенки которых были покрыты тонким слоем ЭДТА и центрифугировали со скоростью 2000 об/мин в течение 10 минут. Плазму и отделившуюся сыворотку до определения в них исследуемых гормонов хранили в морозильной камере при температуре – 20°C.

Определение уровня гормонов в крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Statfax 3200 microplate reader» (Awareness Technologies - USA) с использованием специальных человеческих и крысинных тест-наборов следующих фирм: ACTH, ELISA kit (Maus/rat), OriGene, USA; ACTH ETA-3647 DRG Intern. Inc, USA; Cortisol ELISA EIA – 1887, DRG Instruments GmbH, Germany; Prolactin ELISA EIA-1291, DRG Instruments GmbH, Germany; HGH (HUMAN Growth Hormones) EIA-1787, DRG Intern. Inc., USA, в соответствии с инструкциями производителя. Содержание кортизола, СТГ, пролактина выражали в нг/мл; АКТГ – в пг/мл.

2.4. Допплерометрическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока проводилось с помощью ультразвукового аппарата Shimadzu "SDU 2200 XPlus", снабженного блоком цветного доплеровского картирования. Использован многоканальный секторный датчик импульсного излучения с частотой 3,75 МГц. В ходе исследования производили ультразвуковую фетометрию, плацентографию и оценку количества околоплодных вод. Для повышения точности доплерометрического исследования маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) мы придерживались следующих правил (Митьков В.В., Медведев М.В., 1996):

1. Частотный фильтр, применяемый для устранения интенсивных помех, производимых пульсовыми движениями стенок сосуда, устанавливался на уровне 100 Гц.

2. Контрольный объем, представляющий собой объем исследуемого участка объекта, в котором измеряется доплеровский частотный сдвиг, полностью перекрывал просвет сосуда.

3. Угол инсонации, т.е. угол между продольной осью сосуда и направлением доплеровского луча, не превышал 60° .

4. Исследование проводилось в положении беременной лежа на спине с использованием ультразвукографического геля.

Кровоток исследовали в маточных артериях, в артерии пуповины, а также в нисходящей аорте и в средней мозговой артерии плода. Исследования кровотока в каждом из указанных сосудов проводилось с учетом тех методических особенностей, которые присущи данному сосуду.

Маточные артерии (МА). Кривые скоростей кровотока в МА исследовали при продольном сканировании в области боковой стенки малого таза, при этом вначале осуществляли визуализацию бифуркации общей подвздошной артерии, затем датчик смещали медиальнее к боковым стенкам матки до визуализации маточных артерий с одновременной регистрацией характерного спектра кровотока, отличающегося низкой пульсацией и высокой диастолической скоростью.

При обнаружении патологических кривых скоростей кровотока в МА во избежание диагностических ошибок исследовались также внутренняя и наружная подвздошные артерии. При этом для наружной подвздошной артерии характерны высокая пульсация в фазу систолы и обратный кровоток в фазу диастолы. Кривые скоростей кровотока во внутренней подвздошной артерии характеризуются высокой пульсацией в фазу систолы, но низкими значениями диастолического кровотока, а также наличием дикротического зубца в фазу ранней диастолы.

Исследование проводилось в обеих маточных артериях.

Артерия пуповины (АП). Кровоток в АП исследовали в ее средней части на достаточном отдалении от места вхождения как в плаценту, так и в брюшную полость плода. АП визуализировалась в околоплодных водах в виде двух гиперэхогенных линий, расположенных параллельно вене пуповины. После фокусировки доплеровского сигнала

и правильного установления контрольного объема, четко регистрировались кривые зубчатой формы, сопровождающиеся отрывистым звуковым сигналом.

Нисходящая аорта (НА). Исследование кровотока проводили в грудном отделе нисходящей аорты плода до отхождения крупных артериальных стволов, выше купола диафрагмы; при этом датчик располагали так, чтобы продольная ось аорты находилась в плоскости сканирования, обеспечивая визуализацию максимально возможного отрезка аорты. Затем производили фокусировку доплеровского контрольного объема в просвете сосуда. В начале спектра выделялась фаза акцелерации, характеризующая непрерывное быстрое повышение скорости кровотока в первой половине систолы, а затем фаза децелерации, представляющая собой замедление скорости кровотока до минимальных значений в конце диастолы.

Наши исследования проводились во второй половине беременности, когда появляется характерное разделение фазы децелерации на два компонента – быстрый и медленный, что графически отражается выемкой, соответствующей окончанию систолы, и представляет момент закрытия полулунных клапанов аорты и легочной артерии плода (Kraus F.T., Asbeen V.I., 1999).

Средняя мозговая артерия (СМА). Для оценки кривых скоростей кровотока в СМА плода первоначально осуществлялась визуализация поперечной плоскости сечения головки плода, используемой для измерения бипариетального размера и включающей зрительные бугры и полость блестящей перегородки. Далее параллельным движением датчик смещали к основанию черепа до достижения плоскости, представленной сердцеобразным сечением ствола мозга с передними долями. Ножки мозга определялись в виде парных образований грушевидной формы низкой эхогенности. На этом уровне визуализируются эхопозитивные сосуды артериального круга большого мозга (виллизиева круга) хорошо идентифицируемые благодаря собственной пульсации.

Виллизиев круг представлен спереди передними мозговыми артериями (ветви внутренней сонной артерии, которые соединяются посредством передней соединяющей артерии), а сзади двумя задними мозговыми артериями (ветвями основной артерии,

соединяющиеся посредством задних соединяющих артерий) (Willis T., 1965; Woo J.K. et al., 1987).

Далее регистрировались кривые скоростей кровотока (КСК) в СМА, которые имели вид, характерный для сосудистой системы средней резистентности без отрицательных значений диастолического кровотока.

Вследствие больших потенциальных ошибок, присущих количественному анализу объемного кровотока в сосудах плода, мы провели качественный анализ кривых скоростей кровотока в исследуемых сосудах (Griffin D. et al., 1983; Teague M.J. et al., 1985) с подсчетом индексов сосудистого сопротивления (ИСС). Вычислялись следующие наиболее информативные для данного сосуда ИСС: для МА – индекс резистентности (ИР) с подсчетом средней арифметической индексов резистентности полученных в левой и правой маточных артериях.; для АП – пульсационный индекс (ПИ) и систоло-диастолическое отношение (СДО); для НА и СМА – пульсационные индексы. Определялось также отношение пульсационных индексов артерии пуповины и средней мозговой артерии (АП/СМА), представляющее собой пуповинно-мозговое отношение.

При оценке доплерограмм особое внимание обращали на максимальную систолическую скорость кровотока (С) и диастолическую скорость (D).

Как отмечено выше, рассчитывались следующие индексы сосудистого сопротивления :

1. Систола-диастолическое отношение (СДО)
2. Пульсационный индекс (ПИ) = $(C-D)/M$
3. Индекс резистентности (ИР) = $(C-D)/C$

где С – максимальная систолическая скорость кровотока, D- конечная диастолическая скорость кровотока, М - средняя скорость кровотока.

СДО – отношение максимальной систолической скорости к конечной диастолической скорости кровотока.

Пульсационный индекс выражает отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями кровотока к средней скорости; представляет возможность оценивать случаи с отсутствием диастолического кровотока,

когда СДО теряет математический смысл, а ИР равен единице при любых значениях максимальной систолической скорости кровотока.

Индекс резистентности определяется отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к максимальной систолической скорости кровотока.

Расчет углoneзависимых индексов производился в режиме реального времени, ввиду снабженности прибора режимом автоматического анализа кривых скоростей кровотока.

2.5. Морфология плацентарного барьера

Исследования проводились на кафедре гистологии ЕГМУ совместно с проф. А.В. Азнауряном. Материалом для гистологических исследований были плаценты 20 рожениц, с нормально протекающей беременностью и 50 рожениц, перенесших острый и хронический психоэмоциональный стресс. В группу с острым стрессом, как было отмечено выше, были включены 15 беременных женщин, которым по медицинским показаниям (необходимость ускоренного развития дыхательной системы недоношенных плодов, угроза преждевременных родов) на 28-33 неделе беременности производилось внутримышечное введение дексаметазона из расчета 24 мг (по 12 мг в течение двух дней), что рассматривается в качестве искусственно индуцированной модели острого стресса (Chitrit Y. et al., 2000; Reynolds R.M., 2013). Остальные 35 беременных составили группу, перенесшую в течение всей беременности хронический психоэмоциональный стресс с высокой степенью тревожности.

Полученные у этих женщин кусочки из плодной и материнской частей плаценты фиксировали в течение 24 часов в 10% растворе формалина, промывали в проточной воде в течение 12 часов, дегитратировали в спиртах возрастающей концентрации (60-100°) и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону с последующим исследованием гистоструктур

плацентарного барьера световым микроскопом “Micros ” (Австрия) со встроенной цифровой фотокамерой “Canon” (Япония).

Результаты проведенных исследований подвергнуты статистической обработке с применением пакета программ “Statistica 10”, SPSS 16.0 и Microsoft Excel for Windows (2013). Использовались стандартные показатели вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M) и ее стандартной ошибки (m). Статистический анализ проведен с использованием двухвыборочного t -критерия Стьюдента, позволяющего установить различия между изучаемыми группами. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Выражаю благодарность проф. Азнауряну А.В. – за помощь в проведении морфологических исследований; ассистенту кафедры физиологии ЕГМУ, к.м.н. Сароян М.Ю. – за совместно проведенные экспериментальные исследования; руководителю диагностического мед. центра “Бегларян”, к.м.н. Бурназяну Р.А., а также сотруднику НИЦ ЕГМУ (руководитель - проф. Зильфян А.В.) к.б.н. Авакяну С.А. – за иммуноферментное определение уровней гормонов в крови.

ГЛАВА 3.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РЕАКТИВНОЙ И ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТЕЙ У НЕБЕРЕМЕННЫХ И БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Поставленная в нашей работе задача исследования влияния хронического психоэмоционального стресса на состояние гормонального баланса, кровотока в системе мать-плацента-плод, а также на особенности течения беременности, родов и характер нарушений в деятельности различных органов и систем плода и потомства, могла быть решена только при условии научно обоснованного выбора исследуемого контингента беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс и проведения у них соответствующих исследований. Исходя из этого, у всех исследованных нами беременных и небеременных женщин с целью выявления у них переносимого стресса, проводилось определение уровней реактивной и личностной тревожностей по общепринятому и широко используемому в таких случаях методу Спилбергера (Spilberger Ch.D., 1972). По современным представлениям высокие уровни реактивной и личностной тревожностей, определяемые этим методом в каждом конкретном случае являются отражением степени психоэмоционального напряжения и переносимого стресса. В связи с этим необходимо отметить, что диапазон трактовки понятия “тревога” достаточно широк. Под ним подразумеваются такие состояния личности, как беспокойство, страх, чувство тревожного ожидания, ощущение неопределенной угрозы и пр. Полагают, что оно отражает психоэмоциональное напряжение индивида и выполняет охранительную, мотивационную роль. По мнению некоторых авторов (Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж., 1998) тревога в случае ее неадекватного усиления может приобретать патологический характер с такими ее проявлениями как неадекватная, невротическая, социальная и иные проявления тревожности. Причем, реактивная или ситуативная тревожность характеризует состояние субъекта в определенный, конкретный момент времени, а личностная – является отражением устойчивой, индивидуальной склонности человека к восприятию стрессогенных воздействий, основанной на прошлом опыте. Измерение тревожности особенно важно для оценки психоэмоционального состояния личности в тех

или иных условиях и для этого существует множество методов. Однако, метод Спилбергера, в отличие от других методов, определяющих тревожность или как состояние, или как свойство, дает возможность дифференцированно измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние.

В связи с тем, что психоэмоциональное состояние человека является изменчивой величиной, зависящей от многих условий, наши исследования в основном отражают состояние психоэмоционального статуса исследованных лиц в период с 2008 по 2015 г.-временном интервале нахождения общества в условиях высокого психосоциального напряжения.

Исследования были проведены у 42 небеременных и 342 беременных женщин, у которых путем сбора анамнестических данных и с использованием шкалы Спилбергера оценивали состояние психоэмоционального напряжения (стресса), с последующим их распределением по исследуемым группам (табл. 1).

В связи с исключительной важностью анамнестических данных о переносимом стрессе и ее оценки нами была разработана специальная карта-опросник (рис. 1), в которую были включены специальные вопросы, на которые отвечая утвердительно или отрицательно, можно было с большой долей вероятности заключить о переносимом стрессе. Причем, каждый из перечисленных в карте-опроснике стрессогенных условий (факторов) мог присутствовать в анамнезе в единственном и во множественном числе. Например, приведенные в опроснике факторы психогенного воздействия могли присутствовать в анамнезе в разных вариациях и чем выше было число воздействий (утвердительных ответов), тем вероятность переносимого стресса возрастала. Однако, это не исключало и того, что хроническое действие в течение всей беременности одного из перечисленных стрессогенных факторов (к примеру, каждодневных семейных ссор) могло стать причиной выраженного психоэмоционального напряжения беременной, что является общеизвестным фактом.

Оценка результатов опроса: Вероятность переносимого стресса определяется постоянным действием в течение всей беременности множества или одного из перечисленных факторов. К примеру: 5 да и все или один из них постоянно.

После определения таким образом их соответствия поставленным задачам были сформированы 4 группы.

Таблица 1.

Распределение (в баллах и %) уровней реактивной и личностной тревожностей (по Spielberger Ch.D., 1972) среди небеременных и беременных женщин без и с наличием в анамнезе хронически действующих стрессоров

Контингент исследуемых	Тревожность					
	Реактивная (РТ)			Личностная (ЛТ)		
	Низкая	Умеренная	Высокая	Низкая	Умеренная	Высокая
1. Небеременные женщины, без наличия в анамнезе стресса n=42	27,95±0,39 (45,24%) n=19	38,60±0,91 (35,71%) n=15	48,63±0,60 (19,05%) n=8	28,13±0,45 (35,71%) n=15	37,73±1,11 (35,71%) n=15	50,0±0,81 (28,58%) n=12
2. Женщины с нормально протекающей беременностью, без наличия в анамнезе стресса n=132	25,73±0,41 (30,3%) n=40 p<0,001	40,70±0,88 (33,34%) n=44 p>0,05	51,13±0,52 (36,36%) n=48 p<0,05	26,55±0,41 (30,3%) n=40 p<0,05	38,70±0,62 (32,58%) n=43 p>0,05	53,31±0,5 5 (37,12%) n=49 p<0,001
3. Беременные женщины, с наличием в анамнезе хронически действующих стрессоров n=135	28,48±0,23 (24,44%) n=33 p ₁ <0,001	44,13±0,24 (28,89%) n=39 p ₁ <0,001	57,22±1,07 (46,67%) n=63 p ₁ <0,001	27,77±0,29 (25,93%) n=35 p ₁ <0,05	43,41±0,31 (27,4%) n=37 p ₁ <0,001	59,95±0,9 4 (46,67%) n=63 p ₁ <0,001

p- сравнение показателей (в баллах) 1 и 2 групп; *p*₁-сравнение показателей (в баллах) 2 и 3 групп.

Первую группу составили здоровые небеременные женщины (n=42) без наличия в анамнезе стрессовых ситуаций и каких-либо заболеваний. Вторую – 132 женщин с нормально протекающей беременностью, в анамнезе которых также не отмечалось наличия стрессовых ситуаций. После тестирования женщин этой группы по Спилбергеру,

выявленные показатели низкой, умеренной и высокой степеней тревожности сравнивались с таковыми, полученными у женщин первой группы, что дало возможность суждения о распределении уровней реактивной и личностной тревожностей между небеременными и беременными женщинами. Женщины с низкими уровнями реактивной и личностной тревожностей, выявленные среди беременных с нормально протекающей беременностью, были включены в 3-ю - контрольную группу (40 женщин), не переносящую стресс. И, наконец, 4-ую, основную группу (63 женщины) составили беременные женщины, в анамнезе которых в течение всей беременности отмечались различные стрессовые ситуации хронического действия, отсутствовали какие-либо болезни и, что было обязательным – регистрировались высокие показатели реактивной и личностной тревожностей. Все последующие исследования уровней гормонов в крови, кровообращения в системе мать-плод, а также морфологии плаценты, проводились у беременных женщин 3-ей (контрольной) и 4-ой (основной) групп, с последующим сравнительным анализом полученных данных. Результаты сравнительного анализа показателей уровней тревожности у небеременных женщин и женщин с нормально протекающей беременностью выражались в баллах и процентах. Необходимо отметить, что по методике Спилбергера уровни реактивной и личностной тревожностей оцениваются: от 20 до 30 баллов – низкая; от 31 до 45 баллов – умеренная; от 46 до 80 баллов – высокая.

Приведенные в таблице 1 обобщенные данные свидетельствуют о достаточном разбросе контингента с различными уровнями реактивной и личностной тревожностей. Так, у небеременных женщин уровни низкой, умеренной и высокой реактивной тревожности в баллах (и в процентном выражении) составили соответственно $27,95 \pm 0,39$ балла (45,24%), $38,60 \pm 0,91$ балла (35,71%) и $48,63 \pm 0,60$ балла (19,05%), а личностной – $28,13 \pm 0,45$ балла (35,71%); $37,73 \pm 1,11$ балла (35,71%) и $50,0 \pm 0,81$ балла (28,58%). То есть, имеется почти одинаковое процентное распределение уровней реактивной и личностной тревожностей среди небеременного контингента протестированных женщин с некоторым преобладанием лиц с низкой тревожностью. Такая идентичность распределения показателей реактивной и личностной тревожностей среди лиц женского и мужского

пола обнаружена и другими исследователями (Секоян И.Э., 2008). Однако, полученные нами данные несколько отличаются от данных Секоян И.Э. Так, если у обследованных нами здоровых, небеременных женщин в большинстве случаев регистрировались низкая и

Рисунок 1.

Карта-опросник для определения у беременной переносимого стресса

Ситуационные вопросы	Ответы		Длительность действия	
	да	нет	постоянно	время от времени
1.Сопровождалась - ли беременность постоянными семейными ссорами?				
2.Испытывала-ли женщина (семья) в течении беременности постоянные финансовые трудности?				
3. Были –ли в семье или среди близких родственников постоянные болезни?				
4.Проживала-ли женщина (семья) во время беременности в приграничных районах с конфликтными ситуациями?				
5.Были-ли в течении беременности случаи смерти членов семьи или близких родственников?				
6. Были-ли условия проживания в течении беременности тяжелыми (стесненные жилищные условия, необустроенность быта, многодетность, трудности в обеспечении питания и т.д.)?				
7. Была-ли беременная искусственно изолирована от общения с родными, близкими и пр.?				
8. Были-ли на работе в период беременности конфликтные ситуации?				
9.Были-ли у беременной постоянные страхи за течение и исход беременности?				
10.Дополнительные сведения возможного психоэмоционального напряжения				

Итого:

умеренная тревожность и в меньшей степени высокая, у автора выявлена обратная картина. Причины подобной стереотипности уровней реактивной и личностной тревожностей и различного соотношения их показателей трудно объяснимы, хотя предположительно они могут быть связаны с исходными эволюционно детерминированными процессами, лежащими в основе формирования тревожностей у исследуемых лиц, а также условиями проживания обследуемых (социальная обстановка, период временного исследования и др.).

Интересными представляются результаты исследования уровней тревожности у женщин с нормально протекающей беременностью и без наличия в анамнезе стрессовых ситуаций. Они свидетельствуют о том, что в отличие от небеременных женщин, у беременных, проживающих почти в аналогичных условиях, происходят заметные изменения как по распределению уровней тревожностей, так и по силе их проявления: увеличивается число беременных с высокими уровнями тревожностей и силе их проявлений в баллах. Так, представленные в таблице 1 данные показывают, что уровень реактивной тревожности у беременных женщин составил: $25,73 \pm 0,41$ балла (30,3%) - низкий, $40,70 \pm 0,88$ балла (33,34%) - умеренный и $51,13 \pm 0,52$ балла (36,36%) – высокий. Показатели личностной тревожности также изменились и составили соответственно для низкой – $26,55 \pm 0,41$ балла (30,3%), умеренной – $38,70 \pm 0,62$ балла (32,58%) и для высокой – $53,31 \pm 0,55$ балла (37,12%).

Сравнительный анализ приведенных данных свидетельствует о существенном изменении в распределении показателей уровней реактивной и личностной тревожностей среди протестированного контингента небеременных и беременных женщин с относительным возрастанием среди беременных – лиц с высокими уровнями реактивной и личностной тревожностей и уменьшением числа таковых с умеренной и низкой тревожностью. Эти данные находятся в соответствии с результатами исследований (Galluci W.T. et al., 1993), показывающих, что женщины, в частности беременные, в 3 и более раза подвержены стрессу, чем мужчины. Это связывают и с тем, что сама беременность в определенной мере является фактором, повышающим их

психоэмоциональное напряжение в связи с постоянным беспокойством за состояние развивающегося плода.

Очень интересным представляются результаты сравнительного анализа показателей тревожностей у беременных женщин с нормально протекающей беременностью и отсутствием в анамнезе стрессовых ситуаций и беременных, с наличием в анамнезе длительных хронически действующих стрессоров. При этом (табл.1), как и ожидалось, соотношение уровней тревожностей у беременных с наличием в анамнезе стрессовых ситуаций изменилось в сторону уменьшения показателей с низкой и умеренной тревожностью со значительным увеличением показателей с высокой тревожностью. В частности, показатели реактивной тревожности составили: низкая – $28,48 \pm 0,23$ балла (24,44%); умеренная – $44,13 \pm 0,24$ балла (28,89%); высокая – $57,22 \pm 1,07$ балла (46,67%). Соответственно изменились и показатели личностной тревожности: низкая – $27,77 \pm 0,29$ балла (25,93%); умеренная – $43,41 \pm 0,31$ балла (27,4%) и высокая – $59,95 \pm 0,94$ балла (46,67%). Эти данные указывают на то, что повседневное воздействие на беременных различных стрессогенных факторов приводит к еще большему повышению их тревожности, а, соответственно, и психоэмоциональному напряжению. Как было отмечено выше для дальнейших исследований из числа беременных с низкими уровнями тревожностей и отсутствием в анамнезе стрессовых ситуаций, а также беременных женщин с высокими уровнями тревожностей и с наличием в анамнезе стрессовых ситуаций были сформированы контрольная и основная группы, на которых и были проведены все последующие исследования.

В свете полученных данных представляет самостоятельный интерес проведение широкомасштабных исследований по оценке состояния тревожности, депрессии, агрессивности у детей, а также женского, мужского населения различных возрастных групп и анализа возможной связи изменений психоэмоционального состояния населения с развитием тех или иных заболеваний, что является предметом отдельного социологического исследования.

Таким образом, резюмируя полученные данные, можно прийти к заключению, что у женщин с нормально протекающей беременностью и отсутствием в анамнезе

стрессовых ситуаций и, в особенности у беременных, с наличием таковых, по сравнению с не беременными, наблюдаются более высокие уровни реактивной и личностной тревожности, что свидетельствует о их большей подверженности действию стресс-факторов окружающей среды, а соответственно и постоянно испытываемом стрессе. Это позволяет причислить беременных женщин к группе риска по развитию различных стресс-зависимых нарушений у матери, плода и потомства с необходимостью проведения соответствующих мероприятий по профилактике таких состояний.

ГЛАВА 4.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СТРЕСС-РЕАЛИЗУ- ЮЩИХ (АКТГ, КОРТИЗОЛ, СТГ) И СТРЕСС - ЛИМИТИРУЮЩИХ (ПРОЛАКТИН) ГОРМОНОВ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД В УСЛОВИЯХ НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ДЕЙСТВИЯ НА БЕРЕМЕННЫХ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Беременность, как важнейший эволюционно сформировавшийся биологический процесс, обеспечивающий воспроизведение и сохранение вида, реализуется за счет мобилизации деятельности всех систем организма матери и плода, в которых участие гуморальных механизмов их осуществления является первостепенным. На всех этапах становления и развития беременности ключевую роль выполняют различные гуморально активные вещества, и в частности, гормоны, которые, обладая мощным морфогенетическим и функциональным действием, определяют весь процесс ее течения. Как было отмечено, для обеспечения нормального развития беременности необходимы определенные, минимальные количества гормонов, которые поступая из организма беременной в организм плода, включаются в процессы формирования различных органов и систем, а также роста плода. Однако, в условиях действия стрессоров, и в особенности, хронического психоэмоционального стресса, образующиеся в организме матери избыточные количества стресс-гормонов могут проникнуть в организм плода и вызывать присущие им функционально и патологически значимые изменения в деятельности различных органов и систем плода, а в последующем и у потомства. В предыдущих главах приведены работы, указывающие на возможность подобного развития событий у беременных, переносящих стресс. И хотя эта проблема, в силу ее исключительной актуальности, интенсивно и многосторонне изучается представителями разных теоретических и клинических дисциплин, многие вопросы, связанные с выяснением возможного включения различных стресс-гормонов, и в частности, АКТГ, кортизола, соматотропного гормона и пролактина в указанные процессы, продолжают оставаться недостаточно изученными. Это и явилось основной предпосылкой, предопределившей

наш интерес к данной проблеме и к проведению соответствующих клинко-экспериментальных исследований, изложенных далее.

4.1. Содержание АКТГ, кортизола, соматотропного гормона и пролактина в крови женщин с нормально протекающей беременностью и переносящих хронический психоэмоциональный стресс перед родами и в пуповинной крови их новорожденных

Ответная реакция организма на всякое требование среды является системным приспособительным актом, реализуемым последовательной активацией нервной и эндокринной систем, причем различные гормоны с разной последовательностью и интенсивностью включаются в этот процесс. Аналогичным образом имеются особенности включения гормональной системы в ответную реакцию на острый и хронический стресс.

В этой связи исследование особенностей гормонального ответа на хронический психоэмоциональный стресс у беременных женщин представляет особый интерес.

4.1.1. Изменения в содержании АКТГ и кортизола

Как известно при стрессе вслед за активацией симпато-адреналовой системы в приспособительный процесс включается ключевое звено его реализации – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система с мобилизацией процессов синтеза и выброса кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса, адренотропного гормона гипофиза и глюкокортикоидов (кортизол, кортикостерон) надпочечных желез. Исходя из этого оценка деятельности конечного звена его реализации – системы АКТГ – глюкокортикоиды, в норме и при действии на организм различных факторов среды, позволяет судить о состоянии адаптивных реакций как на относительно ранних, так и на поздних этапах их формирования.

Результаты полученных нами данных по сравнительному исследованию уровня различных стресс-гормонов в крови женщин с нормально протекающей беременностью и

переносящих хронический психоэмоциональный стресс перед началом родовой деятельности, а также в пуповинной крови их новорожденных, представлены в таблице 2.

Прежде всего необходимо подчеркнуть еще раз, что о переносимом беременными хроническом психоэмоциональном стрессе судили по анамнестическим данным и показателям реактивной и личностной тревоги. Причем, как было отмечено в главах 2 и 3, в группу беременных, не переносящих стресс были включены женщины с низкими уровнями реактивной и личностной тревожности, а в группу беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс – женщины с высокими уровнями реактивной и личностной тревожности.

Как видно из таблицы 2, уровни низкой реактивной и личностной тревожностей у женщин с нормально протекающей беременностью составляли соответственно $23,90 \pm 0,29$ и $24,10 \pm 0,22$ баллов, а в основной группе беременных, находящихся под хроническим воздействием вредоносных факторов среды они составили соответственно $66,72 \pm 0,52$ ($p < 0,001$) и $67,32 \pm 0,77$ баллов ($p < 0,001$).

Далее было установлено, что содержание АКТГ в крови женщин с нормально протекающей беременностью составляет $14,82 \pm 0,59$ пг/мл, а в пуповинной крови их новорожденных – $13,27 \pm 0,43$ пг/мл, то есть показатели содержания гормона у матери и новорожденного находятся практически на одном уровне, что указывает на наличие определенного баланса АКТГ в крови матери и плода.

Хронический психоэмоциональный стресс беременных женщин сопровождается достоверным повышением содержания АКТГ как в крови матерей, так и в пуповинной крови их новорожденных. Как видно из таблицы 2 уровень АКТГ у матерей, переносящих стресс повысился и составил $24,55 \pm 0,90$ пг/мл ($p_2 < 0,001$). Аналогичным образом, в пуповинной крови их новорожденных обнаружено возрастание уровня АКТГ до $20,35 \pm 0,75$ пг/мл ($p_2 < 0,001$), тогда как у пренатально нестрессированных новорожденных он составлял $13,27 \pm 0,43$ пг/мл. Причем, если разница в содержании АКТГ у беременных женщин контрольной группы и у их новорожденных составила 1,55 пг/мл, у основной группы она увеличилась до 4,19 пг/мл, что свидетельствует о существенном изменении

баланса АКТГ между кровью матери и новорожденного в сторону его увеличения у новорожденных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об активации процессов образования АКТГ в крови матерей и новорожденных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, а также нарушении баланса гормона в системе мать-плод. Это укладывается в существующие представления о усилении синтеза и выброса АКТГ в условиях стресса, хотя в литературе имеются данные о понижении уровня АКТГ в крови крыс под влиянием холодового стресса (Маяхи М.Т.Д., Кличханов Н.К., 2012). Обнаруженное увеличение содержания АКТГ у новорожденных, по-видимому, есть следствие или проникновения гормона из организма беременной в организм плода, или образования АКТГ у плода. Об этом свидетельствуют и разные уровни АКТГ у матери и плода, указывающие на нарушение баланса гормона в системе мать-плод.

Функционирование системы АКТГ-кортизол, как единого целого, делает необходимым исследование у женщин с нормально протекающей беременностью и переносящих стресс, а также у их новорожденных колебаний содержания в крови кортизола.

Результаты проведенных исследований уровня кортизола показали, что также, как и в случае с АКТГ, стресс беременных приводит к более выраженному возрастанию его уровня как в крови беременных, так и в пуповинной крови их новорожденных.

Как видно из приведенных в таблице 2 данных содержание кортизола в крови женщин с нормально протекающей беременностью перед родами составляет $471,96 \pm 7,01$ нг/мл, в то время как у беременных, переносящих стресс в эти же сроки его уровень повысился и составил соответственно $610,61 \pm 8,39$ нг/мл ($p_1 < 0,001$). Эти показатели в среднем соответствуют содержанию кортизола в крови беременных женщин, определенных и другими авторами (Akinloye O. et al., 2013). Аналогичным образом у новорожденных, перенесших пренатальный стресс, содержание кортизола в пуповинной крови достоверно повысилось и составило $499,85 \pm 9,06$ нг/мл против $460,07 \pm 10,59$ нг/мл ($p_2 < 0,001$).

Так же, как и в случае АКТГ, соотношение уровней кортизола в крови матери и новорожденного еще более изменилось и составило у беременных, переносящих стресс

110,96 нг/мл, против 11,95 нг/мл в контроле. То есть и в данном случае баланс кортизола сместился в сторону очень выраженного увеличения его содержания в крови стресс-переносящих плодов (почти в 10 раз).

Таблица 2.

Содержание АКТГ (нг/мл), кортизола (нг/мл), СТГ (нг/мл) и пролактина (нг/мл) в крови, взятой перед родами у женщин с нормально протекающей беременностью (n=20) и переносящих хронический психоэмоциональный стресс (n=25) и в пуповинной крови их новорожденных

Исследуемые группы женщин		Тревожность		Гормоны			
		Реактивная	Личностная	АКТГ	Кортизол	СТГ	Пролактин
Контрольная	Женщины с нормально протекающей беременностью	23,90±0,29	24,10±0,22	14,82±0,59	471,96±7,01	17,10±0,12	110,93±0,93
	Новорожденные			13,27±0,43	460,07±10,59	16,50±0,17	111,53±2,06
Основная	Беременные, переносящие хронический психоэмоциональный стресс	66,72±0,52 p<0,001	67,32±0,77 p<0,001	24,55±0,90 p<0,001	610,61±8,39 p<0,001	18,27±0,18 p<0,001	112,47±1,02 p<0,05
	Новорожденные			20,35±0,75 p<0,001	499,85±9,06 p<0,001	13,22±0,16 p<0,001	113,13±1,65 p>0,05

p - показатели достоверности изменений реактивной и личностной тревожности у беременных

*p*₁ - показатели достоверности изменений уровней гормонов у контрольной и основной групп беременных

*p*₂ - показатели достоверности изменений уровней гормонов у контрольной и основной групп новорожденных

Полученные данные свидетельствуют о нарушении при стрессе механизмов поддержания баланса АКТГ и кортизола в системе мать-плод, что, как было отмечено, может быть следствием как проникновения гормонов из организма матери в организм плода, так и активации при стрессе беременных их образования в организме плода и новорожденного. Независимо от причин, лежащих в основе нарушения баланса АКТГ и кортизола в системе мать-плод, это чревато существенными нарушениями в деятельности различных систем организма матери и плода. Более того, возрастание уровней АКТГ и кортизола в крови новорожденных, перенесших пренатальный стресс, может стать причиной различных АКТГ и кортизол-зависимых нарушений в постнатальном периоде их развития.

4.1.2. Изменения в содержании соматотропного гормона

В реализации общего адаптационного синдрома существенную роль играет соматотропное звено, параллельная активация которого уже в фазу тревоги стресса приводит к повышению в крови содержания гормона роста. Обладая общими с глюкокортикоидами эффектами (стимуляция глюконеогенеза в печени, активация липолиза в жировой ткани, гипергликемия, гиперлипоацидемия), СТГ в противоположность стероидным гормонам усиливает синтез белка во многих тканях за счет вхождения углеводов в мышечные клетки, а также выработку антител лимфоидными клетками и стимуляцию иммуногенеза. Вместе с тем он обладает высокой провоспалительной активностью, т.е. усиливает процесс воспаления – важнейшего местного механизма защиты. В целом, полагают, что нормальное течение общего адаптационного синдрома обеспечивается не абсолютными концентрациями глюкокортикоидов и СТГ, а их оптимальным соотношением в каждый момент реализации стресса. Такое соотношение определяет адекватное осуществление ката- и анаболических процессов на различных этапах реализации стресса с соответствующим усилением или ослаблением, вызываемых ими метаболических, иммунных, воспалительных и иных эффектов.

По имеющимся данным (Шестопалов А.В. и соавт., 2011; Шульга А.С. и соавт., 2013; Geiger W. et al., 1978) во время физиологически протекающей беременности особых изменений уровня СТГ в крови не наблюдается, хотя в конце беременности его содержание несколько возрастает. Определенные изменения в содержании СТГ обнаружены у беременных крыс до и после действия на них стресса.

В свете изложенного представляет интерес исследование у беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, а также у их новорожденных, колебаний уровня СТГ в крови. Результаты этих исследований приведены в таблице 2. Приведенные данные свидетельствуют о том, что содержание СТГ в сыворотке крови женщин с нормально протекающей беременностью до начала родового акта в целом соответствует имеющимся данным (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992) и равно $17,10 \pm 0,12$ нг/мл, что практически не отличается от показателей, зарегистрированных у небеременных женщин.

Как видно из полученных нами данных, содержание СТГ в сыворотке крови беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, выше уровня гормона в норме. Так, если в норме содержание СТГ в сыворотке крови составляет $17,10 \pm 0,12$ нг/мл, у переносящих стресс беременных женщин оно соответствует $18,27 \pm 0,18$ нг/мл ($p < 0,001$).

Обращают на себя внимание данные по сравнительному изучению содержания СТГ в пуповинной крови новорожденных. Как видно из таблицы 2 содержание СТГ в пуповинной крови новорожденных стресс-группы, достоверно ниже показателей контроля. Причем, как в крови новорожденных от матерей с нормально протекающей беременностью, так, в особенности, и у новорожденных, перенесших пренатальный стресс, уровень СТГ ниже показателей, зарегистрированных у их матерей, что указывает на существование в системе мать-плод механизмов поддержания такого дисбаланса. И если разница в содержании СТГ между кровью матери и новорожденного в контроле составляет 0,6 нг/мл, у стресс-переносящих беременных она значительно выше и равна 5,09 нг/мл. То есть отмечается сдвиг в сторону значительного уменьшения СТГ в крови стресс-переносящих новорожденных. Последнее может быть связано как с трудностью

проникновения крупномолекулярного белкового гормона роста через плацентарный барьер, так и с нарушением синтеза и выброса СТГ в организме плода. Известно (Дедов И.И., Дедов В.И., 1992), что синтез гормона роста в организме плода начинается с 10-й недели беременности и достигает максимального уровня к 20-24-ой неделе, с быстрым снижением в конце беременности.

С другой стороны значительно более низкие уровни СТГ в пуповинной крови пренатально стрессированных новорожденных могут быть следствием общеизвестного конкурентного взаимодействия глюкокортикоидов и СТГ: значительное повышение уровня глюкокортикоидов в материнской и пуповинной крови при стрессе может привести к торможению процесса образования СТГ плода. Следует полагать, что именно по этой причине уровень СТГ в крови пренатально стрессированных новорожденных достоверно ниже такового, зарегистрированного у не перенесших пренатальный стресс новорожденных.

Независимо от причин, лежащих в основе колебаний уровня СТГ, понижение его содержания в организме стресс-переносящих плодов-новорожденных может привести к развитию у них соответствующих СТГ-зависимых нарушений.

Таким образом, если подвести итог исследованиям состояния стресс-реализующей системы у беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, можно прийти к следующим заключениям:

1. Уровень АКТГ и, в особенности, кортизола в крови беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, и у их новорожденных резко возрастает, со смещением баланса их содержания в сторону их повышения у плодов-новорожденных.
2. Уровень СТГ у стресс-переносящих беременных женщин также повышается, а у их новорожденных существенно понижается со смещением его баланса в системе мать-плод в сторону понижения его содержания у плода.

4.1.3. Изменения в содержании пролактина

Пролактин - белковый гормон передней доли гипофиза, содержание которого в крови перманентно возрастает в динамике развития беременности (Mermet С.С., 1988; Хворостухина Н.Ф., 2013).

Сравнение эффектов пролактина с действием АКТГ и глюкокортикоидов явилось основанием для отнесения пролактина к стресс-лимитирующей системе, противодействующей стресс-реализующей глюкокортикоидной системе (Юматов Е.А., Мещерякова О.А., 1990). Исходя из этого было интересно исследовать у женщин с нормально протекающей беременностью и переносящих хронический стресс, а также у их новорожденных возможные изменения в крови уровня пролактина и проанализировать их в контексте взаимодействия с изменениями в этих условиях содержания стрессреализующих АКТГ и кортизола.

Как показали исследования (табл.2), содержание пролактина в крови, взятой перед родами у женщин с нормально протекающей беременностью, составляет $110,93 \pm 0,93$ нг/мл, а в пуповинной крови их новорожденных оно несколько выше и составляет $111,53 \pm 2,06$ нг/мл. У беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс и у их новорожденных также наблюдается разница в уровне гормона, с таким же незначительным превалированием его содержания в крови новорожденных ($112,47 \pm 1,02$ нг/мл у матерей и $113,13 \pm 1,65$ нг/мл в пуповинной крови их новорожденных).

Сравнительный анализ показателей уровня пролактина в крови контрольной и основной групп беременных и их новорожденных свидетельствует о некотором повышении содержания гормона в крови стресспереносящей группы (табл.2). Так, если содержание пролактина в крови беременных и новорожденных контрольной группы составляет $110,93 \pm 0,93$ и $111,53 \pm 2,06$ нг/мл, то в основной группе оно повысилось и составило соответственно $112,47 \pm 1,02$ нг/мл ($p_1 > 0,05$) и $113,13 \pm 1,65$ нг/мл ($p_2 > 0,05$), что будучи статистически недостоверным, не может иметь функционально значимых последствий.

Резюмируя полученные данные, можно прийти к заключению об отсутствии существенных, изменений в содержании пролактина в крови стресспереносящих беременных и их новорожденных, а соответственно и относительной неизменности в деятельности стресслимитирующей пролактиновой системы у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс. Это является основанием для допущения о понижении у таких беременных механизмов противодействия существенно активированной в этих условиях стресс-реализующей системы.

4.2. Содержание АКТГ, кортизола, соматотропного гормона и пролактина в крови крыс с нормально протекающей беременностью и крыс, подвергнутых действию хронического психоэмоционального стресса до беременности, перед родами и их новорожденных крысят

С целью подтверждения (исключения) данных, полученных нами у беременных женщин, мы, совместно с сотрудницей кафедры физиологии ЕГМУ Сароян М.Ю. провели более подробное исследование состояния гормональных сдвигов у беременных крыс и их новорожденных в условиях нормально протекающей беременности и у беременных крыс, подвергнутых действию хронического психоэмоционального стресса.

Как показали исследования и представленные в таблице 3 данные, в динамике развития нормальной беременности и при действии на беременных крыс хронического психоэмоционального стресса происходят существенные изменения в содержании стрессреализующих и стресслимитирующих гормонов в крови. Эти изменения в целом характеризуются возрастанием содержания АКТГ и кортизола в крови в динамике развития нормально протекающей беременности. Так, если уровень АКТГ и кортизола у крыс за 1-2 дня до беременности составляет соответственно $53,55 \pm 2,09$ пг/мл и $103,5 \pm 5,23$ нг/мл, то к 20-21 дню беременности (за 1-2 дня до родов) составил $73,47 \pm 0,89$ пг/мл ($p < 0,001$) для АКТГ и $196,3 \pm 12,98$ нг/мл ($p < 0.001$) для кортизола.

Как видно из таблицы 3 у беременных крыс, подвергнутых действию хронического психоэмоционального стресса, начиная с 1-го дня беременности

Таблица 3.

Содержание АКТГ (пг/мл), кортизола (нг/мл), СТГ (нг/мл) и пролактина (нг/мл) в крови крыс с нормально протекающей беременностью и крыс, подвергнутых действию хронического психоэмоционального стресса до беременности, перед родами, а также их новорожденных крысят (в каждом из исследуемых сроков $n=10$)

Исследуемые группы		Сроки исследования и определяемые гормоны											
		До беременности и действия стресса				20-21 дни беременности (1-2 дня до родов)				3-4 дни после родов			
		АКТГ	Кортизол	СТГ	Пролактин	АКТГ	Кортизол	СТГ	Пролактин	АКТГ	Кортизол	СТГ	Пролактин
Контрольная	Крысы с нормально протекающей беременностью	53,55±2,09	103,5±5,23	0,61±0,10	2,37±0,08	73,47±0,89 $p<0,001$	196,3±12,98 $p<0,001$	0,72±0,05 $p>0,05$	2,72±0,19 $p>0,05$				
	Новорожденные крысят (3-4 дни после рождения)									126,61±3,05 $p<0,001$	16,76±1,88 $p<0,001$	0,63±0,05 $p>0,05$	2,42±0,08 $p>0,05$
Опытная	Крысы, подвергнутые хроническому стрессу с первого дня беременности	56,85±1,56	105,2±5,76	0,58±0,06	2,39±0,04	77,74±1,62 $p<0,001$ $p<0,05$	211,04±10,69 $p<0,001$ $p>0,05$	0,91±0,11 $p<0,05$ $p>0,05$	3,07±0,11 $p<0,001$ $p>0,05$				
	Новорожденные крысят (3-4 дни после рождения)									177,71±5,73 $p<0,001$ $p<0,001$	23,32±2,95 $p<0,001$ $p<0,001$	0,59±0,03 $p>0,05$ $p>0,05$	4,01±0,42 $p<0,01$ $p<0,01$

p -показатели достоверности изменений уровней гормонов у каждой из исследуемых групп крыс (до беременности и перед родами; сравнение показателей по горизонтали)

p_1 – показатели достоверности изменений уровней гормонов у контрольной и опытной групп беременных крыс до родов (сравнение показателей по вертикали)

p_2 – показатели достоверности изменений уровней гормонов у новорожденных крысят контрольной и опытной групп

p_3 – показатели достоверности изменений уровней гормонов у каждой из исследуемых групп беременных крыс до родов и их новорожденных крысят

наблюдается более выраженное увеличение содержания АКТГ и кортизола в крови в конце беременности.

Таким образом, как нормально протекающая беременность, так и, в особенности, стресс беременных сопровождаются достоверным возрастанием в конце беременности (перед родами) содержания основных стрессреализующих гормонов в крови.

Сравнительный анализ содержания АКТГ и кортизола в крови беременных крыс контрольной и опытной групп, исследованного перед родами, также показал повышение их уровня в крови стресспереносящих беременных крыс, что свидетельствует об усилении деятельности этого основного стресс-реализующего звена у беременных крыс, подвергнутых стрессу.

Дальнейшие исследования показали, что у исследованных групп крыс наблюдаются также определенные изменения в содержании стрессреализующего соматотропного гормона.

Как видно из таблицы 3 содержание СТГ в крови крыс до беременности составило $0,61 \pm 0,10$ нг/мл, а на 20-21 дни (за 1-2 дня до родов)– $0,72 \pm 0,05$ нг/мл ($p > 0,05$). То есть у крыс с нормально протекающей беременностью уровень СТГ к концу беременности недостоверно повышается.

У беременных крыс, переносящих стресс, наблюдается более выраженное и достоверное повышение содержания СТГ в крови в конце беременности (табл. 3).

Дальнейший сравнительный анализ показателей уровня СТГ в крови беременных крыс контрольной и опытной групп показал возрастание уровня СТГ в крови беременных крыс, подвергнутых стрессу. Увеличение содержания СТГ в крови в условиях действия различных стрессоров обнаружено и другими исследователями (Буланов Ю.Б., 2005; Шульга А.С. и соавт., 2011), которые полагают, что это способствует приспособлению организма к соответствующим экстремальным условиям за счет усиления синтеза белков в клетках.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что у беременных крыс, подвергнутых хроническому психоэмоциональному стрессу, активируется деятельность стрессреализующей системы с возрастанием в крови уровней

АКТГ, кортизола и СТГ. Эти данные находятся в соответствии с результатами, полученными у беременных женщин, переносящих стресс.

Известное повышение под влиянием пролактина устойчивости к эмоциональному стрессу позволило причислить его к стресслимитирующим гормонам (Юматов Е.А., Мещерякова О.А., 1990). И действительно показано, что после введения животным пролактина значительно ослабляются такие стрессорные реакции как снижение веса тимуса, гипертрофия надпочечников, а также увеличивается выживаемость животных и полностью исключается возникновение желудочных язв (Юматов Е.А., Мещерякова О.А., 1990). Показано также, что пролактин понижает порог болевой чувствительности (Riegler G.D., Meites J., 1976), усиливает защитные поведенческие акты и сопротивляемость к стрессу индуцированной гипертермии (Drago F. et al., 1985). Поэтому в свете полученных нами клинических и экспериментальных данных об активации у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, деятельности стрессреализующей системы, представляло значительный интерес изучение в указанных условиях эксперимента состояния пролактинового звена стресслимитирующей системы.

Как показали исследования (табл. 3) у крыс с нормально протекающей беременностью и у беременных крыс, подвергнутых действию хронического стресса, содержание пролактина в крови повышается. Причем, если это повышение у крыс с нормально протекающей беременностью было недостоверным, у беременных крыс, переносящих стресс, возрастание уровня гормона в крови было статистически значимым. Подобная направленность изменений уровня пролактина в условиях нормально протекающей беременности обнаружена и другими исследователями (Mermet C.C., Ganon F.G., 1988; Хворостухина Н.Ф. и соавт., 2013), что связывают со стимулирующим синтез пролактина влиянием эстрогенов, содержание которых параллельно возрастает по ходу развития беременности. Хотя эти данные и представляют определенный интерес в плане выяснения изменений, происходящих в каждой из исследованных групп, в целом для суждения о возможных последствиях этих изменений, необходимо проведение сравнительного анализа колебаний уровня пролактина между контрольной и опытной группами беременных крыс и их новорожденных. При ознакомлении с табл. 3 нетрудно заметить, что, хотя у беременных крыс, переносящих стресс, содержание пролактина

несколько выше показателей контрольной группы, оно статистически не достоверно ($3,07 \pm 0,11$ нг/мл против $2,72 \pm 0,19$ нг/мл в контроле; $p_1 > 0,05$), что свидетельствует о том, что такая незначительная активация пролактинового звена у беременных, переносящих стресс, все же недостаточна для противодействия резко возросшей у этих беременных активности стресс-реализующей системы. Это полностью соответствует данным, полученным нами у беременных женщин.

Резюмируя вышеизложенное, можно прийти к заключению, что как в условиях нормально протекающей беременности, так и беременности, отягощенной действием хронического психоэмоционального стресса, происходит усиление функциональной активности стресс-реализующей системы, причем у беременных, переносящих стресс, эти изменения значительно более выражены. В этих условиях активация стресс-лимитирующего пролактинового звена менее выражена.

В свете полученных выше данных о активации деятельности стресс-реализующих механизмов у крыс с нормально протекающей беременностью и переносящих стресс, представлял интерес сравнительный анализ в этих же условиях содержания стресс-гормонов в крови беременных крыс, взятой непосредственно перед родами и у их новорожденных крысят.

Как показал анализ полученных данных имеются некоторые общие и отличительные особенности содержания стресс-гормонов в крови беременных крыс и их новорожденных крысят (табл. 3). У крыс с нормально протекающей беременностью и их новорожденных крысят они характеризуются следующим. Так, обнаружен более высокий уровень АКТГ в крови крысят, чем у их матерей ($73,47 \pm 0,89$ пг/мл у беременных и $126,61 \pm 3,05$ пг/мл у крысят; $p_3 < 0,001$). По кортизолу соотношение обратное: значительно более высокое содержание в крови беременных по сравнению с их новорожденными крысятами ($196,3 \pm 12,98$ нг/мл у беременных и $16,76 \pm 1,88$ нг/мл у крысят; $p_3 < 0,001$). В свете представлений некоторых авторов (Прошляков Е.В., 1983; Levine S., 2002) это может быть результатом недостаточной активности надпочечников новорожденных в первые дни после рождения. Содержание СТГ у беременных крыс несколько выше их уровня у их новорожденных крысят ($0,72 \pm 0,05$ нг/мл у беременных и $0,63 \pm 0,05$ нг/мл у крысят; $p_3 > 0,05$). Уровень же пролактина в крови беременных крыс по аналогии с СТГ,

недостаточно выше его содержания у крысят ($2,72 \pm 0,19$ нг/мл против $2,42 \pm 0,08$ нг/мл; $p > 0,05$).

Как видно из таблицы 3 у беременных крыс, подвергнутых действию хронического психоэмоционального стресса, эти соотношения, в основном, сохраняются, однако в количественном отношении изменения более выражены.

В частности, при стрессе сдвиги в функционально взаимосвязанной системе таких гормонов, как АКТГ и кортизол оказались очень выраженными и составили для АКТГ в крови беременных крыс $77,74 \pm 1,62$ пг/мл, а у крысят – $177,71 \pm 5,73$ пг/мл ($p < 0,001$); по кортизолу соответственно $211,04 \pm 10,69$ нг/мл и $23,32 \pm 2,95$ нг/мл ($p < 0,001$). Как и в контроле содержание СТГ в крови стресс перенесших крыс выше, чем у их крысят, однако, если в контроле это соотношение было недостаточным ($p > 0,05$), то в данном случае изменения оказались статистически значимыми ($0,91 \pm 0,11$ нг/мл у беременных и $0,59 \pm 0,03$ нг/мл у крысят; $p < 0,05$).

Хронический стресс беременных крыс сопровождается возрастанием уровня пролактина в крови как матерей, так и у их новорожденных крысят, однако, если в контроле его содержание незначительно выше в крови матерей ($2,72 \pm 0,19$ нг/мл против $2,42 \pm 0,08$ нг/мл, $p > 0,05$), то в стресс-группе, наоборот, уровень пролактина у крысят значительно выше, чем у матерей ($4,01 \pm 0,42$ нг/мл у крысят против $3,07 \pm 0,11$ нг/мл у матерей; $p < 0,01$). Подобное повышение содержания пролактина в крови новорожденных крысят подтверждается и литературными данными (Gala R., 1990).

Таким образом, сравнительный анализ содержания различных стресс-гормонов в крови, взятой у крыс с нормально протекающей беременностью и переносящих хронический стресс непосредственно перед родами и у их новорожденных крысят позволяет прийти к заключению о наличии существенных различий в их содержании, а соответственно, и существовании самостоятельных механизмов их образования у матери и плода-новорожденного, а также соответствующих барьерных механизмов поддержания такого дисбаланса в системе мать-плод и новорожденный.

Следует особо отметить, что механизмы формирования такого дисбаланса трудно объяснимы и требуют проведения специальных исследований, что не входило в нашу задачу. Важным в наших исследованиях являлся сравнительный анализ содержания

гормонов у беременных крыс, подвергнутых и не подвергнутых действию хронического стресса и у их новорожденных.

Дальнейший сравнительный анализ показателей содержания исследованных нами стресс-гормонов у беременных крыс контрольной группы с показателями, полученными у подвергнутых действию хронического психоэмоционального стресса беременных крыс, в свою очередь подтвердил, что хронический стресс беременных в целом сопровождается выраженным усилением деятельности стресс-реализующей системы и незначительной активацией стресс-лимитирующей с соответствующим нарушением баланса гормонов у матери и новорожденного.

Как видно из таблицы 3 содержание АКТГ, кортизола, СТГ и пролактина в контроле составило $73,47 \pm 0,89$ пг/мл; $196,3 \pm 12,98$ нг/мл; $0,72 \pm 0,05$ нг/мл; $2,72 \pm 0,19$ нг/мл, а в основной группе соответственно $77,74 \pm 1,62$ пг/мл, $p_1 < 0,05$; $211,04 \pm 10,69$ нг/мл, $p_1 > 0,05$; $0,91 \pm 0,11$ нг/мл, $p_1 > 0,05$; $3,07 \pm 0,11$ нг/мл, $p_1 > 0,05$, что еще раз указывает на активацию при стрессе деятельности стресс-реализующей системы и незначительно – лимитирующей пролактиновой системы.

Сравнение показателей уровня тех же гормонов у новорожденных крысят контрольной и основной групп также показывает повышение их содержания в крови пренатально стрессированных крысят. Так, если содержание АКТГ, кортизола, СТГ и пролактина в крови крысят контрольной группы составляет соответственно $126,61 \pm 3,05$ пг/мл; $16,76 \pm 1,88$ нг/мл; $0,63 \pm 0,05$ нг/мл; $2,42 \pm 0,08$ нг/мл, то в опытной группе оно достоверно повышается для АКТГ ($177,71 \pm 5,73$, $p_2 < 0,001$), кортизола ($23,32 \pm 2,95$, $p_2 < 0,001$), пролактина ($4,01 \pm 0,42$, $p_2 < 0,01$) и недостоверно для СТГ ($0,59 \pm 0,03$, $p_2 > 0,05$).

Таким образом, исходя из вышеизложенного можно заключить, что как у беременных крыс, переносящих стресс, так и у их новорожденных крысят, наблюдается существенное возрастание в крови уровня АКТГ и кортизола. В этих условиях содержание пролактина изменяется незначительно, а уровень СТГ в крови новорожденных уменьшается.

4.3. Заключение

Изложенные в данной главе данные о нарушении баланса АКТГ, кортизола, СТГ и пролактина в крови беременных женщин и крыс, а также в пуповинной крови новорожденных детей и в крови крысят, перенесших хронический психоэмоциональный стресс, свидетельствует о том, что действие хронического стресса на беременную приводит к существенной активации деятельности стресс-реализующих механизмов и незначительной активации (относительной неизменности) стресс-лимитирующих механизмов в системе мать-плод и возможности нарушения под их действием морфо-функционального состояния различных органов и систем плода и потомства.

ГЛАВА 5.

ОСОБЕННОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД У ЖЕНЩИН С НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ПЕРЕНОСЯЩИХ ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

Несмотря на интенсивные исследования, проводимые с целью выявления возможных последствий психоэмоционального стресса на организм не только матери, но и плода, остаются малоизученными вопросы функционирования различных систем матери и плода и, в частности, особенностей кровообращения в системе мать-плод у беременных, переносящих стресс. Причем, результаты исследований, проведенных в этом направлении, неоднозначны. В отличие от большинства исследователей, обнаруживших в условиях стресса беременных, нарушения в деятельности фетоплацентарного комплекса (Teixeira J.M. et al., 1999; Ventura T. et al., 2012; Roos A. et al., 2015), некоторые (Maina G. et al., 2008) не находят изменений.

Исходя из этого, нами проведено сравнительное исследование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у 40 женщин с нормальным течением беременности без наличия в анамнезе стрессовых ситуаций и низкими показателями реактивной и личностной тревожности (контрольная группа) и у 63 женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс с высокими уровнями реактивной и личностной тревожности (основная группа).

5.1. Допплерометрическая оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин с нормально протекающей беременностью

Анализ психоэмоционального статуса беременных женщин контрольной группы показал, что величины реактивной и личностной тревоги составили $25,73 \pm 0,41$ и $26,55 \pm 0,41$ баллов соответственно.

Допплеровское исследование маточных артерий в последние годы стало рутинным методом оценки сосудистого сопротивления в маточно-плацентарных сосудах.

Мы исследовали кровоток в обеих маточных артериях, что отражает полное состояние маточной перфузии. Для оценки кровотока в МА использовалась как цветная, так и пульсирующая доплерометрия, что является неинвазивным и эффективным методом исследования маточных артерий (Bower S. et al., 1993; Lefebvre J. et al., 2012; Khalil A., Nicolaidis K.H., 2013).

Проведенная нами регистрация кривых скоростей кровотока (КСК) в маточных артериях женщин с нормальным течением беременности выявила двухфазные кривые с высокой диастолической скоростью кровотока, что характерно для сосудов с низким периферическим сопротивлением и является отражением морфологических изменений спиральных артерий при нормальном течении беременности (рис. 2 а).

Всеми исследователями описываются кривые скоростей кровотока в МА с высокой диастолической скоростью (Simmons L.A. et al., 2000; Ridding G. et al., 2014; Wallace A.E. et al., 2015).

Проведен качественный анализ кривых скоростей кровотока, показатели которого не зависят от диаметра сосуда и величены угла инсонации, с подсчетом индекса резистентности. Показатели ИР в МА были соответственно в пределах $0,51 \pm 0,01$ (табл. 4) и совпадали с данными других авторов (Gomez O., 2008; Lin J.H. et al., 2010). Подсчитывалось среднее значение индекса резистентности правой и левой маточной артерии. Максимальным индексом резистентности являлась максимальная цифра средних значений индексов резистентности, полученных с каждой из маточных артерий, что исходило из соответствующих рекомендаций. Так, Митьков В.В., Медведева М.В. (1996) считают, что для объективной оценки маточно-плацентарного кровотока исследования следует проводить в обеих МА с их усреднением, последнее практически исключает возможность ошибок, связанных с нарушением кровотока в одной маточной артерии (Сладкявичюс П.П., 1989; Мусаев З.М., 1989), а также различиями, выявляемыми при различном расположении плаценты (Стрижаков А.Н. и соавт., 1989; Huneke B. et al., 1995).

С целью оценки плодово-плацентарной гемодинамики проводилось исследование кровотока в артерии пуповины, в средней мозговой артерии и нисходящей аорте плода. После фокусировки доплеровского сигнала и правильного установления контрольного объема четко регистрировались кривые зубчатой формы, сопровождающиеся отрывистым

звуковым сигналом. КСК в артерии пуповины мало подвержены пульсовым изменениям, что объясняется большой удаленностью от сердца плода, нивелирующим действием эластичных стенок артериальных сосудов и большой емкостью терминальной сосудистой сети. При изучении кровотока в АП нами обнаружены кривые с высокой диастолической скоростью кровотока, что отражает уменьшение периферического сосудистого сопротивления в связи с увеличением дифференциации ворсин в плаценте, увеличением калибра сосудов, увеличением сердечного выброса (рис. 3а). Получение качественных КСК было возможно при обследовании всех беременных, что согласуется с данными Shulman H. et al. (1984).

Качественный анализ КСК в АП у женщин с нормальным течением беременности проводился с подсчетом ПИ и СДО. Мы предпочли применить ПИ для оценки КСК в АП из соображений математической точности, считая, что ПИ менее подвержен влияниям моментальных колебаний кровотока, чем ИР, так как его знаменатель больше, чем числитель. Кроме этого математическая оценка случаев нулевого диастолического кровотока возможна только с помощью ПИ (Митьков В.В., Медведева М.В., 1996).

При оценке кровотока в АП снижение диастолического компонента до нуля не отмечалось ни в одном из случаев, что означает непрерывное поступательное движение крови на протяжении всего сердечного цикла с возрастанием скорости кровотока в фазу систолы и постепенным снижением ее в фазу диастолы. В таблице 4 представлены значения ИСС в артерии пуповины при нормальном течении беременности, показатели ПИ и СДО были соответственно в пределах $0,96 \pm 0,02$ и $2,81 \pm 0,08$ и совпадали с данными других авторов (Bahlmann F. et al., 2012; Prior T. et al., 2014).

Для оценки состояния центральной гемодинамики плода исследовался кровоток в нисходящей части аорты плода. Аорта, являясь магистральным сосудом, дает начало всем артериям, формирующим большой круг кровообращения. При регистрации КСК в НА у беременных с нормальным течением был установлен спектр кровотока с двухфазной формой кривой. В начале спектра выделяется фаза акцелерации, характеризующая непрерывное, быстрое повышение скорости кровотока в первой половине систолы, а затем фаза децелерации, представляющая замедление скорости кровотока от максимальной систолической до минимальной диастолической. Выявлено также характерное

разделение фазы децелерации на два компонента: быстрый и медленный, которое графически отражается выемкой, представляющей момент закрытия полулунных клапанов аорты (рис. 4а). Частотный спектр зависит от ударного объема, сократимости сердца плода, растяжимости сосудов, вязкости крови и сопротивления расположенных ниже сосудов артериальной системы. Подобные кривые в НА получены и другими исследователями (Агеева М.И., 2004; Астафьева О.В., Поморцев А.В., 2012; Mori A. et al., 2000).

В нашем исследовании нулевых значений диастолического кровотока не наблюдалось, что также как и в АП, отражало непрерывное поступательное движение крови через НА на протяжении сердечного цикла (Tonge H.M. et al., 1984).

Первые количественные исследования кровотока в аорте плода были выполнены в середине 1980-х годов Eik-Nes S.H. и соавт. (1984) и Griffin D. (1984). Исследователи показали, что объем потока в аорте коррелирует с диаметром сосуда. Количественная оценка кровотока в аорте плода имеет определенные сложности в связи с неточной оценкой массы плода, влиянием угла инсонации на скорости потоков, а особенно-трудностью определения диаметра аорты (Erskine R.L.A., Ritchie J.W.K., 1985). На основании литературных данных о большом разбросе измерений и плохой воспроизводимости результатов измерения (Tonge H.M. et al., 1984; Marsal K. et al., 1987), мы проводили качественный анализ формы волны в нисходящей аорте, основанный на определении пульсационного индекса.

Пульсационный индекс, используемый нами для оценки сосудистой резистентности в НА, продемонстрировал значения в пределах $2,00 \pm 0,02$ (табл. 4), что также совпадает с имеющимися данными (Мерц Э., 2011; Bahlmann F. et al., 2001).

Приоритетное значение нервной системы в регуляции всех видов жизнедеятельности организма обуславливает особенности ее развития и кровоснабжения. Допплерометрическое исследование церебрального кровотока возможно во всех основных артериях большого мозга с достаточно высоким качеством доплерограммы. Впервые кровоток в общей сонной артерии плода исследовал Marsal K. et al. (1984), однако среди всех изучаемых сосудов, по методологическим и диагностическим возможностям, средняя мозговая артерия занимает особое положение - это магистральный парный сосуд

большого мозга, являющийся непосредственным продолжением внутренней сонной артерии, имеющей достаточную протяженность, наибольший диаметр, четкий анатомический ориентир расположения и выраженную модуляцию сигналов. В отличие от других сосудов мозга, доплеровский спектр средней мозговой артерии демонстрирует чрезвычайно низкую вариабельность в зависимости от увеличения двигательной активности плода (Noordam M.J. et al., 1994). В связи с этим, в своем исследовании гемодинамики головного мозга плода мы использовали именно этот сосуд (Mari G. et al., 1989; Mari G., Deter L., 1998).

Цветное доплеровское картирование позволяет визуализировать сосуды виллизиевого круга в 95% случаев по данным (Митьков В.В., Медведева М.В., 1996), в 83-94% случаев по данным (Arduini D. et al., 1992).

Исследование кровотока в СМА плода беременных с нормальным течением беременности позволило установить КСК без отрицательных значений в фазу диастолы (рис.5а), что характерно для сосудистых систем средней резистентности, к каковым относится СМА (Агеева М.И., 2004; Konje J.C. et al., 2005). Частотный спектр характеризовался быстрым систолическим подъемом с крутым постсистолическим снижением и низким диастолическим компонентом потока.

Анализ КСК в СМА плода в группе женщин с нормальным течением беременности с подсчетом ПИ составил $1,96 \pm 0,02$ (табл. 4), что совпадает с данными литературы (Mari G., Deter L., 1998; Bahlmann F. et al., 2002; Ebbing C. et al., 2007; Akolekar R. et al., 2015).

Так же оценивалось отношение доплеровских пульсационных индексов артерии пуповины и средней мозговой артерии, называемое пуповинно-мозговым отношением, которое использовалось для описания перераспределения объема крови плода и наибольшим кровоснабжением головного мозга. В группе беременных с нормальным течением беременности подсчет пуповинно-мозгового отношения $PI(АП)/PI(СМА)$ составил $0,49 \pm 0,01$ (табл. 4), что свидетельствует о наличии более высокой резистентности в сосудах головного мозга плода по сравнению с плацентой и совпадает с литературными данными (Мерц Э., 2011; Arduini D., Rezzo G., 1990).

Таким образом, сравнительный анализ КСК в маточных артериях и в сосудах плода у женщин с нормальным течением беременности с доплерограммами, описанными в литературе, свидетельствуют об идентичности полученных результатов и соответствием проведенного нами метода доплерометрии сосудов матери и плода классической методике проведения подобной регистрации.

5.2. Допплерометрическая оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс

Для оценки маточно-плацентарно-плодового кровотока в группе женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс (основная группа) исследовали кровотоки в маточных артериях беременных, а также в артерии пуповины, нисходящей аорте и средней мозговой артерии их плодов.

Анализ психоэмоционального статуса беременных женщин основной группы показал, что величины реактивной и личностной тревоги составили соответственно $57,22 \pm 1,07$ и $59,95 \pm 0,94$ баллов соответственно.

Сравнительный анализ результатов исследований кровотока в маточных артериях исследуемых групп беременных выявил достоверное повышение ИР в основной группе по сравнению с контрольной группой с $0,51 \pm 0,01$ до $0,59 \pm 0,01$ ($p < 0,001$) (табл. 4). Повышение индексов резистентности в маточных артериях были выявлены так же в исследованиях Teixeira J.M. et al. (1999), Vythilingum B. et al. (2010). В то же время некоторые исследователи не нашли взаимосвязи между состоянием тревожности беременных и повышением индексов резистентности в маточных артериях Harville E.W. et al. (2008).

Результаты проведенных доплерографических исследований в МА у беременных основной группы выявили патологические КСК. На доплерограммах отмечалось снижение диастолического компонента кровотока, а так же появление дикротической выемки (Notch) в фазу ранней диастолы (рис. 26), что является

характерным признаком патологических КСК и указывает на высокое сопротивление току крови в МА (Park Y.W. et al., 2000; Velauthar L. et al., 2014).

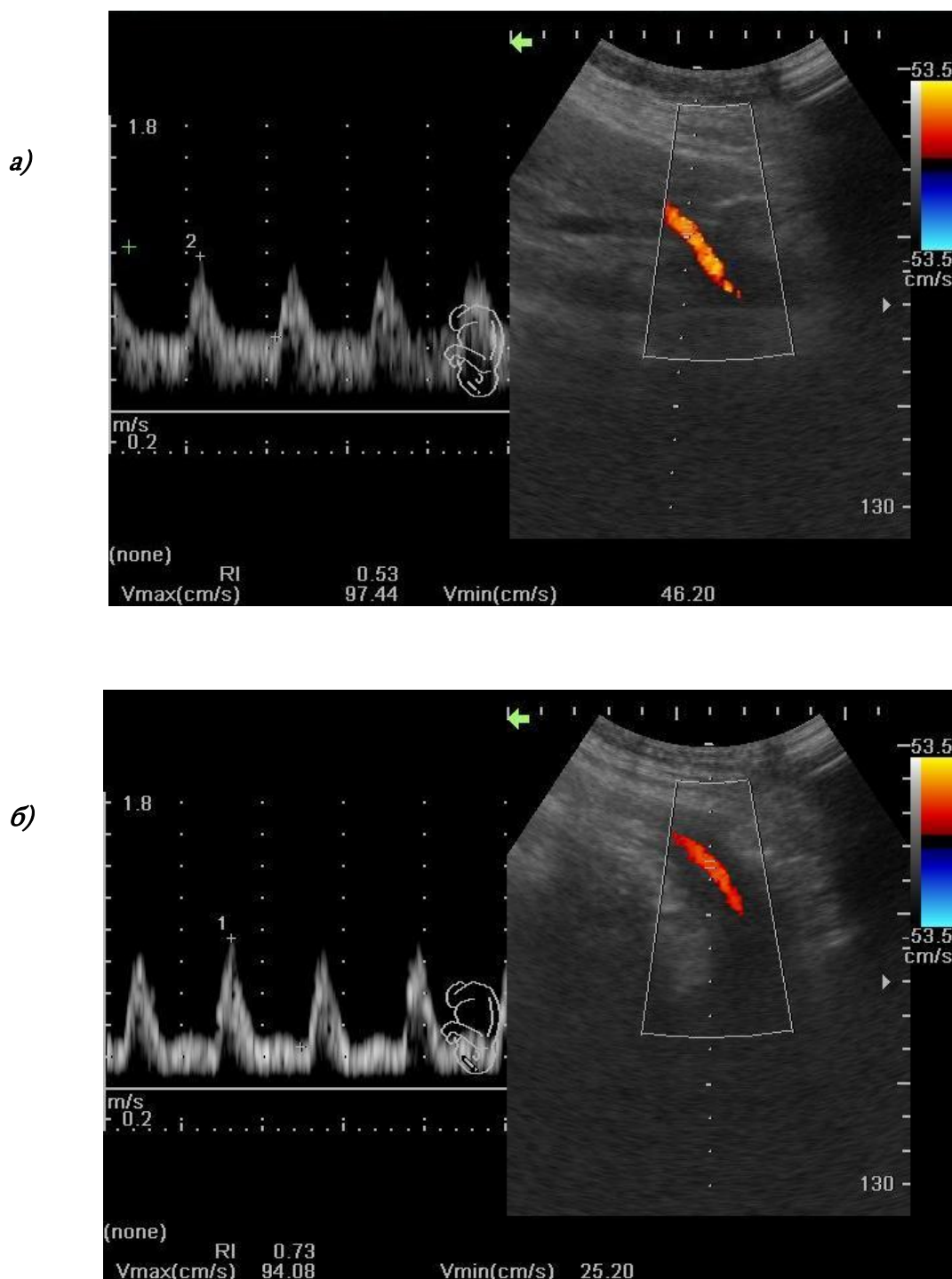


Рисунок 2. Кривые скоростей кровотока в маточных артериях у женщин с нормальным течением беременности (а) и беременных, переносящих стресс (б).

Согласно существующим представлениям, ухудшение кровотока в маточных артериях указывает на феномен неполной инвазии трофобласта в спиральные артерии на ранних сроках беременности (Lin J.H. et al., 2010; Everett T.R., Lees C.C., 2012; Park H.J., et al., 2015; Wallace A.E. et al., 2015), а патологические КСК в маточных артериях прогнозируют такие осложнения беременности, как преэклампсию и внутриутробную задержку роста плода (Chien P.F. et al., 2000; Brosens I. et al., 2011; Velauthar L. et al., 2014; Khong S.L. et al., 2015). Однако эти утверждения не исключают возможности поздних изменений в маточном кровотоке, связанном с изменениями в концентрации материнских гормонов (Jovanovic S. et al., 2000; Reynolds R.M. et al., 2013), что также показано в эксперименте на животных (Fried G. et al., 1990; Amugongo S.K., Hlusko L.J., 2014).

В исследованиях Rosenfield C.R., West J. (1976) установлено снижение маточного кровотока после введения норадреналина беременным овцам. Так же выявлено, что репродуктивная ткань, включая матку, более подвержена сосудосуживающему эффекту норадреналина, чем другие типы тканей. Исходя из этого полагают, что во время стресса мать пытается защитить себя в ущерб своему ребенку (Haig D., 1993).

Интересны также исследования, которые показали, что сосудосуживающий эффект гормонов стресса является причиной снижения плацентарного кровотока у беременных женщин (Teixeira J.M. et al., 1999; Mulder E.J. et al., 2002; Talge N.M. et al., 2007), с другой стороны повышение плацентарного кортикотропин релизинг гормона, глюкокортикоидов приводит к снижению плодово-плацентарного объемного кровотока (Majzoub J.A., 1999; Weinstock M., 2005; O'Donnell K. et al., 2012).

В исследованиях Starkman M.N. et al. (1990) показана взаимосвязь высоких концентраций норадреналина с повышенным уровнем реактивной тревоги. Sarkar P. et al. (2006) выявили в своих исследованиях повышение в крови уровня кортизола у беременных женщин, испытывающих высокую реактивную тревогу от ожидаемого амниоцентеза независимо от срока гестации и забора крови. Следовательно, изменения кровотока в МА, описанные нами, могут происходить как под воздействием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, так и норадреналина, уровень которого при стрессе возрастает (Wadwa P.D. et al., 1996; Jovanovic S. et al., 2000).

Дальнейшие наши исследования были направлены на оценку плодово-плацентарного кровотока с регистрацией кривых скоростей кровотока в артерии пуповины, нисходящей аорте и средней мозговой артерии плода, с подсчетом ИСС: пульсационного индекса и систоло-диастолического отношения. Рассчитывалось также пуповинно-мозговое отношение ПИ (АП)/ПИ (СМА).

Для оценки состояния плода наиболее информативно определение показателей гемодинамики в артерии пуповины, так как их периферическим руслом является микроваскулярная сеть плаценты.

У 6-ти беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, в артерии пуповины которых отсутствовал диастолический кровоток, систоло-диастолическое отношение не рассчитывалось и они не вошли в данные статистической обработки. Анализ результатов исследования кровотока в АП у беременных женщин, переносящих психоэмоциональный стресс, выявил достоверное повышение значений пульсационного индекса и систоло-диастолического отношения основной группы по сравнению с контрольной с $0,96 \pm 0,02$ до $1,15 \pm 0,03$ ($p < 0,001$) и с $2,81 \pm 0,08$ до $3,43 \pm 0,11$ ($p < 0,001$) (табл. 4).

Патологические формы КСК в артерии пуповины характеризовались понижением (рис. 3б) или отсутствием конечного диастолического кровотока (рис. 3в). Подобные формы волны в артерии пуповины свидетельствуют о повышении периферического сосудистого сопротивления плодовой части плаценты, указывают на нарушения состояния плода и коррелируются с увеличением частоты акушерских и неонатальных осложнений (Стрижаков А.Н., 1989; Olsen R.N. et al., 2014).

Нулевые значения диастолического кровотока или отсутствие конечного диастолического кровотока в артерии пуповины плода в нашем исследовании было выявлено у 6 беременных основной группы, и указывало на то, что периферическое сосудистое сопротивление превышает диастолическое перфузионное давление. Появление нулевых значений диастолического кровотока в артерии пуповины плода является отражением крайней степени морфофункционального нарушения в плаценте и в нашем исследовании встречалось при внутриутробной задержке роста плода, внутриутробной хронической гипоксии плода.

Таблица 4.

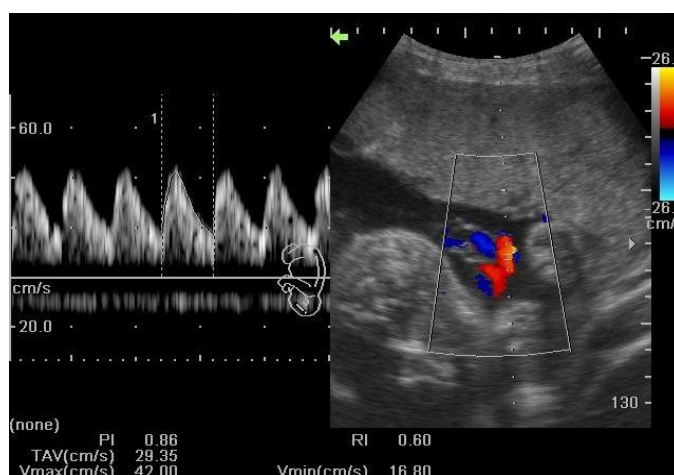
Значения индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях, в артерии пуповины, нисходящей аорте, средней мозговой артерии плодов у женщин с нормально протекающей беременностью и беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс

Наименование сосуда	Исследуемый показатель	Контрольная группа (n=40)	Основная группа (n=63)
Маточная артерия	Индекс резистентности	0,51±0,01	0,59±0,01 p<0,001
Артерия пуповины	Пульсационный индекс	0,96±0,02	1,15±0,03 p<0,001
	Систолю-диастолическое отношение	2,81±0,08	3,43±0,11 p<0,001
Нисходящая аорта	Пульсационный индекс	2,00±0,02	2,04±0,02 p>0,05
Средняя мозговая артерия	Пульсационный индекс	1,96±0,02	1,85±0,02 p<0,001
	Пуповинно-мозговое отношение ПИ(АП)/ПИ(СМА)	0,49±0,01	0,63±0,02 p<0,001

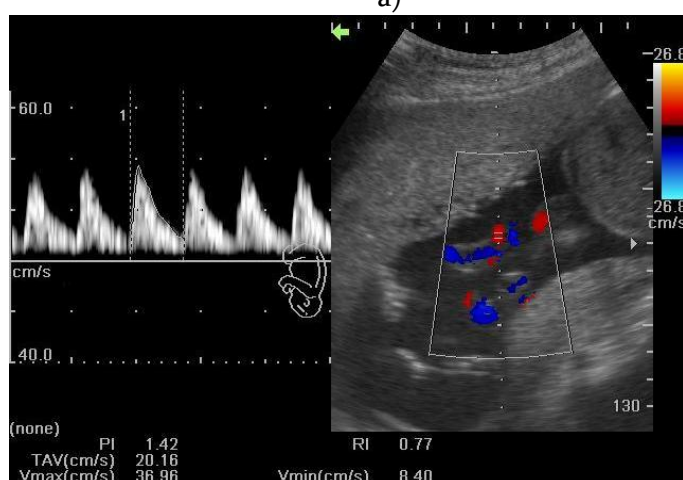
n – число исследуемых беременных

На основании данных комплексной оценки кровотока в маточных артериях и артерии пуповины плода, по классификации А.Н. Стрижакова и соавт. (1989), нами выявлены гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод в группе беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс: I(A) степени у 23 в 36,5% случаев, I(B) степени у 3 в 4,76% случаев, II-ой – у 5 в 7,9% случаев и III-ей – у 6 в 9,52% случаев.

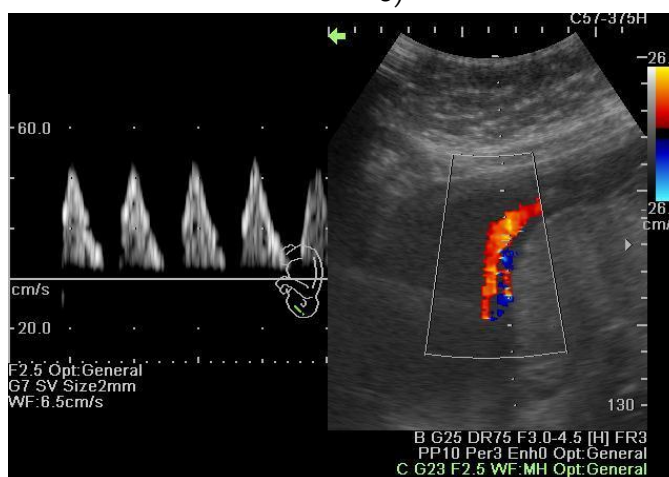
Морфологическим субстратом повышения сосудистого сопротивления плаценты являлись выявленные нами при гистологическом исследовании плацент беременных основной группы (после родов) сужение просвета и гипертрофии меди в артериях и артериолах опорных ворсин, фиброз стромы с очаговым утолщением базального слоя эпителия ворсин, очаги ишемических инфарктов и некроз эпителия ворсин.



а)



б)



в)

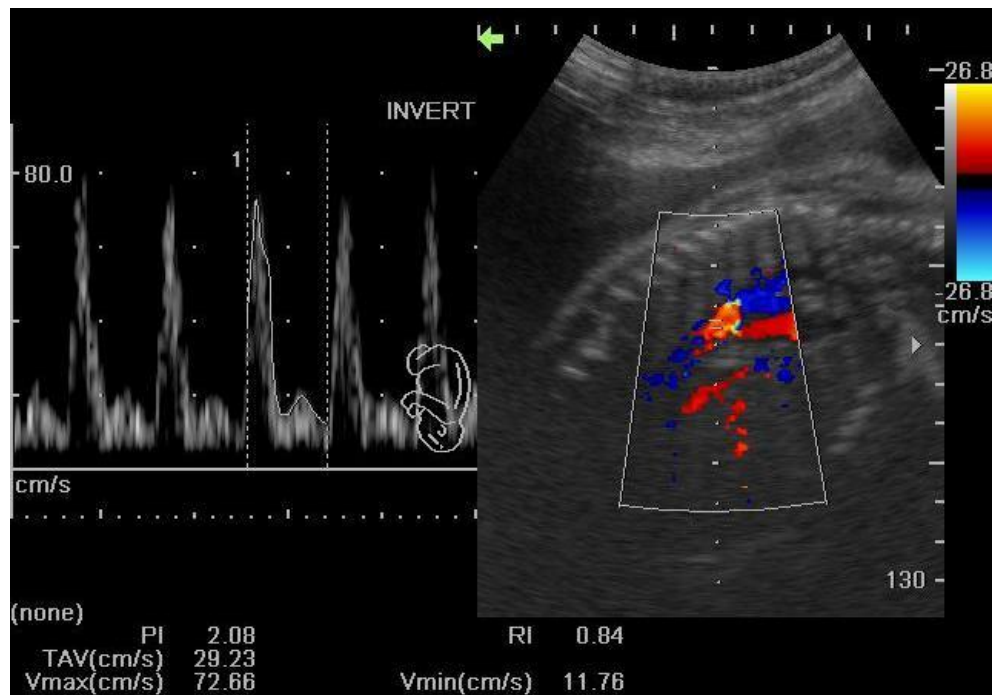
Рисунок 3. Кривые скоростей кровотока в артерии пуповины у женщин с нормальным течением беременности (а) и беременных, переносящих стресс с понижением диастолического кровотока (б) и отсутствием диастолического кровотока (в).

Выявленные изменения плодового кровотока возможно объяснить результатами наших исследований, где было установлено повышение резистентности в маточных артериях беременных, переносящих психоэмоциональный стресс. Как мы полагаем, снижение кровотока в маточных артериях может стать причиной обнаруженных нами изменений гемодинамики плода, а именно, повышением периферического сосудистого сопротивления, что проявляется повышением пульсационного индекса и систоло-диастолического отношения в артерии пуповины. Это находит подтверждение в тех исследованиях, где показаны гемодинамические нарушения плодово-плацентарного кровотока при выраженной личностной тревожности (Ventura T., 2012) и установлена перекрестная взаимосвязь между состоянием тревоги беременных и пульсационным индексом в артерии пуповины и средней мозговой артерии плодов (Sjostrom K. et al., 1997).

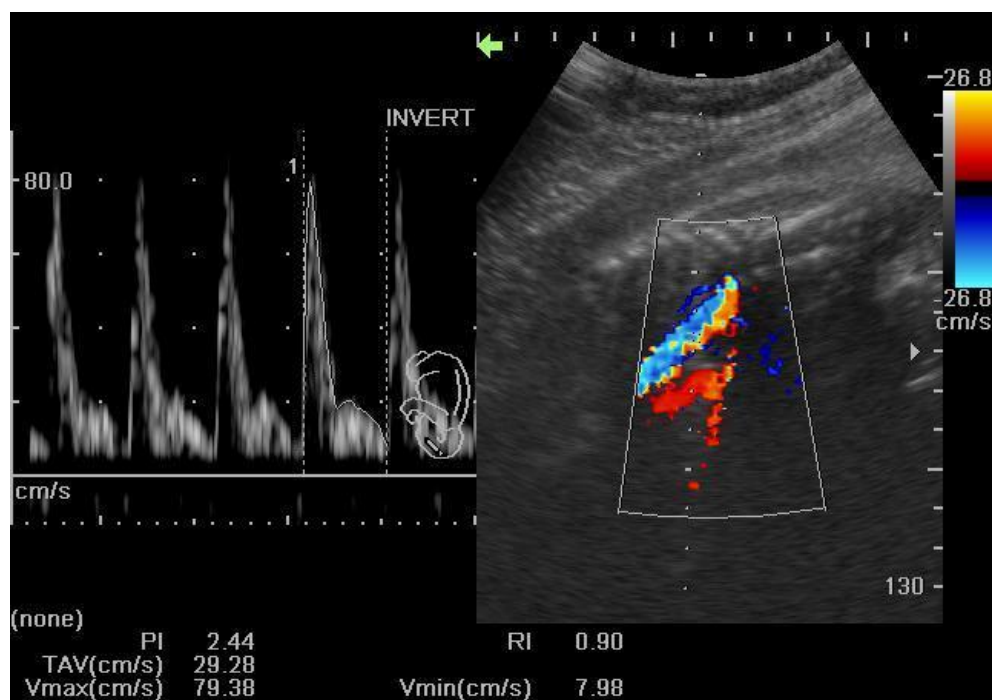
В то же время надо отметить, что наши данные не совпадают с исследованиями Maina G. et al. (2008), возможно по той причине, что авторы оценивали доплеровские значения кровотока в артерии пуповины только перцентилями и не оценивали непосредственно пульсационный индекс и индекс резистентности в указанном сосуде. С другой стороны, возрастание резистентности в артерии пуповины, а также установленное нами ранее уменьшение кровотока в маточных артериях может быть результатом усиления и длительного выброса при стрессе беременных стрессреализующих гормонов (Starkman M.N., 1990) и, в частности, катехоламинов, обладающих выраженным вазоконстрикторным эффектом. Реализация такой возможности обусловлена известным повышением уровня норадреналина в крови как беременных, переносящих стресс, так и их плодов (Ramsay M.M. et al., 1993).

Анализ КСК в нисходящей аорте плодов беременных женщин, переносящих психоэмоциональный стресс также выявил понижение конечно-диастолического кровотока (рис. 4б), но случаев с отсутствием диастолического кровотока не наблюдалось.

Сравнительный анализ результатов исследований кровотока в НА беременных выявил незначительное повышение ПИ в соответствии с $2,00 \pm 0,02$ до $2,04 \pm 0,02$ ($p > 0,05$). В литературе мы не нашли данных в отношении изменения кровотока в нисходящей аорте плодов женщин, переносящих психоэмоциональный стресс.



a)



б)

Рисунок 4. Кривые скоростей кровотока в нисходящей аорте плода у женщин с нормальным течением беременности (а) и беременных, переносящих стресс (б).

Оценка кровотока в СМА плодов проводилась с последующим анализом значений пуповинно-мозгового отношения ПИ(АП)/ПИ (СМА) у беременных женщин, переносящих психоэмоциональный стресс.

Выявлено достоверное понижение ПИ в СМА в основной группе беременных по сравнению с контрольной группой с $1,96 \pm 0,02$ до $1,85 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), а характерной особенностью КСК в СМА явилось повышение конечной диастолической скорости кровотока (рис. 5 б), что указывает на уменьшение сопротивляемости сосуда току крови (Romero R., Hernander-Andrade E., 2015) и совпадает с результатами других исследователей (Sjostrom K. et al., 1997; Roos A. et al., 2015).

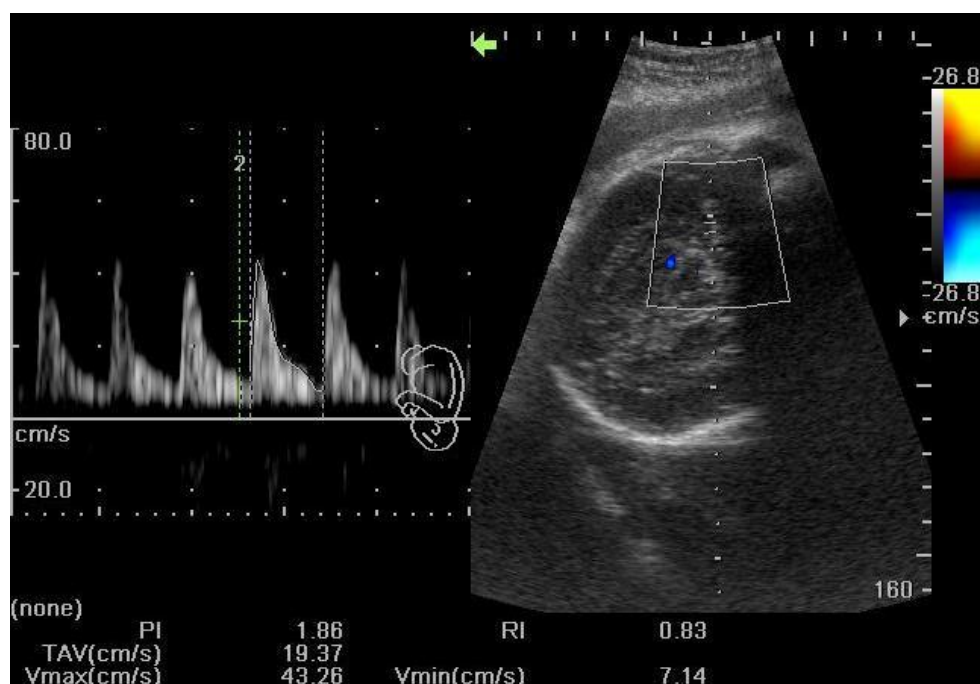
В литературе имеются многочисленные данные о возможности диагностики внутриутробной хронической гипоксии плода на основании оценки кровотока в средней мозговой артерии и в артерии пуповины плода. Однако, наиболее информативными показателями, указывающими на компенсаторную централизацию кровотока (brain sparing effect) и изменение собственно плодовой гемодинамики, являются церебро-плацентарное отношение, пуповинно-мозговое отношение, плацентарно-церебральное отношение (Мерц Э. 2011; Piazzе J. et al., 2005; Odibo A.O. et al., 2014).

Считается, что значения пуповинно-мозгового отношения больше 1.0 или понижение церебро-плацентарного отношения меньше 1.0 указывают на централизацию кровотока плода, что является лучшим признаком прогнозирования развития внутриутробной задержки роста плода, неблагоприятных перинатальных исходов и увеличения неонатальной заболеваемости (Агеева М.И., 2004; Arduini D., Rizzo G., 1992; Arias F. 1994, Piazzе J. et al., 2005; Khalil A. et al., 2014; Morales-Rosello J. Khalil A., 2015; Regan J. et al., 2015; Uma N. et al., 2015). В тоже время некоторые исследователи рекомендуют верхней границей пуповинно-мозгового отношения считать 0,86 (Souza A.S.R. et al., 2011).

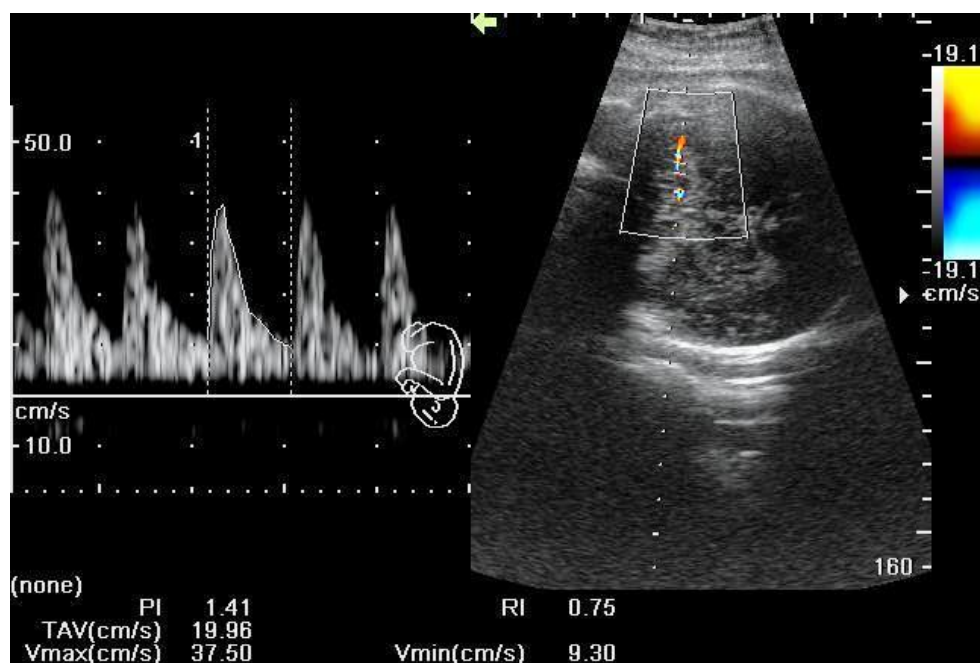
Результаты наших исследований показали, что значение пуповинно-мозгового отношения в основной группе беременных достоверно повышалось по сравнению с контрольной группой с $0,49 \pm 0,01$ до $0,63 \pm 0,02$ ($p < 0,001$).

Полученные нами значения пуповинно-мозгового отношения не доходили до вышеуказанных границ, однако несомненно указывали на тенденцию перераспределения

кровотока с наибольшим кровоснабжением головного мозга плода и совпадают с результатами других исследователей (Sjostrom K. et al., 1997).



а)



б)

Рисунок 5. Кривые скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода у женщин с нормальным течением беременности (а) и беременных, переносящих стресс (б).

Таким образом, сравнительное исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин с нормальным течением беременности, и переносящих хронический психоэмоциональный стресс показало, что отмечается повышение индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях беременных, в артерии пуповины, нисходящей аорте плодов, с понижением пульсационного индекса в средней мозговой артерии плодов беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, что указывает на повышение сопротивляемости току крови в сосудах матери и плода, ограничение поступления крови к плацентарному ложу и плоду, а соответственно на возможность развития в структурах системы мать-плацента-плод различных нарушений (гипоксии, метаболических, структурных нарушений и т.д.).

ГЛАВА 6.

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, А ТАКЖЕ СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И ПОТОМСТВА ПРИ ДЕЙСТВИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Исследования, посвященные проблеме различных осложнений у плода и потомства, перенесшего пренатальный стресс, приобретают все больший интерес в связи со значительным ростом заболеваемости населения стран, находящихся в условиях постоянного психосоциального напряжения, связанного с различными воздействиями среды (революционные преобразования, военные конфликты и связанные с ними семейные, финансовые трудности и т.д.). Исходя из этого, изучение в этих условиях особенностей структурных и функциональных нарушений в деятельности плода и потомства, а также возможных причин их развития, представляет несомненный интерес, чему и были посвящены наши дальнейшие исследования, результаты которых излагаются далее.

6.1. Особенности течения беременности и родов у женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс

Одним из фрагментов настоящего исследования явилась оценка особенностей течения беременности и родов со сравнительным изучением частоты акушерских осложнений у женщин, переносящих психоэмоциональный стресс.

Как видно из таблицы 5 спектр осложнений беременности у женщин, переносящих психоэмоциональный стресс, достаточно широкий. Наиболее частым осложнением гестации у женщин указанной группы являлась угроза прерывания беременности, которая встречалась в 61,9% случаев, в то время как у беременных с нормальным течением гестации данное осложнение встречалось у 7,5% женщин. Беременные, переносящие хронический психоэмоциональный стресс с угрозой преждевременных родов, имели определенные особенности. Женщины фиксировались на

страхе “потерять беременность”, “возникновения патологии у плода”, жаловались на интенсивные боли внизу живота, повышение напряженности в области матки, у них болевой синдром купировался в стационаре, а при выписке возникал снова. Незначительные отклонения в результатах обследований воспринимались ими как угроза прерывания беременности. Взаимосвязь психоэмоционального стресса во время беременности и повышения риска преждевременных родов установлена в исследованиях (Hedegaard M. et al., 1996; Nobel C.J. et al., 1999).

Анализ результатов наших исследований выявил преэклампсию тяжелой степени в 4,76% случаев в группе беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, в то время как у беременных контрольной группы подобного осложнения не было выявлено вообще.

Тем не менее, патогенез преэклампсии на настоящий момент еще не до конца изучен, его связывают с нарушениями процессов плацентации на ранних сроках беременности, за которыми следуют общие воспалительные процессы и прогрессирующая эндотелиальная дисфункция. В числе факторов риска развития преэклампсии, одни из которых способствуют развитию осложнения, а другие имеют непосредственное отношение к его возникновению, следует отметить хронический психоэмоциональный стресс. Гипотезу о психосоматической природе преэклампсии выдвигают многие исследователи (Klonoff-Cohen H.S. et al., 1996; Kurki T. et al., 2000; Leeners B. et al., 2007; Salvador-Moysen J. et al., 2012). В то же время Sikkema J.M. et al. (2001), Vollebregt K.C. (2008) не нашли взаимосвязи между состоянием депрессии, тревоги и гипертензивными нарушениями при беременности.

В настоящее время отмечена постоянная тенденция к увеличению количества врожденных заболеваний, детерминированных морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе, прежде всего у матерей с вредными привычками, экстрагенитальными заболеваниями и осложненным течением беременности (Хофмеер Д.Ю. и соавт., 2010).

Общепризнано, что плацентарная недостаточность (ПН) – это симптомокомплекс, сопровождающий практически все осложнения беременности (Айламазян Э.К. и соавт., 2007; Сухих Г.Т., 2010; Кабанько Т.П. и соавт., 2013). В его основе лежат патологические

изменения в фетоплацентарном комплексе, нарушения его компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях (Савельева Г.М. и соавт., 1991; 2011; Сидельникова В.М., 2007; Радзинский В.Е., 2009; 2011).

Плацентарная недостаточность и внутриутробная задержка роста плода (ВЗРП) составляют от 35 до 40% в структуре неонатальной заболеваемости и смертности, а в сочетании с другими патологиями достигает 69% (Кулаков В.И. и соавт., 2004; Khan K.S. et al., 2006; Steegers E.A. et al., 2010).

По данным Айламазян Э.К. и соавт. (2007) частота возникновения ПН практически одинакова при акушерской и экстрагенитальной патологии беременности и составляет от 22,4% до 30,6%. При угрозе прерывания беременности плацентарная недостаточность отмечается у 84%, при развитии преэклампсии – у 30%, при сахарном диабете – у 55%. По данным Айламазян Э.К. и соавт. (2007) и Лихачева В.К. (2009) при хронической плацентарной недостаточности выявлен высокий показатель перинатальной смертности, который достигает 60%, а в структуре перинатальной заболеваемости – 738-802‰. При ПН частота ВЗРП в популяции составляет от 10 до 23%.

Согласно результатам наших исследований проявления хронической плацентарной недостаточности (ХПН) у беременных основной группы выявлялись у 40 в 63,49% случаев. Как известно, основным клиническим проявлением плацентарной недостаточности является ВЗРП (Шаповаленко С.А., 2001).

В условиях ХПН при различной патологии беременности могут наблюдаться симметричная и ассиметричная формы ВЗРП. Необходимо отметить, что ассиметричная форма несет в себе угрозу рождения детей с неполноценным развитием ЦНС, менее способного к реабилитации (Милованов А.П., 1999; Карр Ф., 2005).

ВЗРП на фоне плацентарной недостаточности подтверждалась данными ультразвуковой фетометрии, плацентографии и доплерометрического исследования маточно-плацентарно-плодового кровотока. Результаты исследований в группе беременных, переносящих психоэмоциональный стресс, выявили ВЗРП в 22,2% случаев, из них 14,3 % симметричной формы, 7,9% ассиметричной формы (табл. 5), во всех случаях определялось снижение массы тела плода менее 10 перцентилей для данного срока беременности. В контрольной группе беременных ВЗРП не было выявлено.

Таблица 5.

Процентное соотношение осложнений течения беременности у женщин с нормально протекающей беременностью и беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс

Группы беременных	Число обследованных	Осложнения течения беременности							
		Угроза преждевременных родов	Тяжелая преэклампсия	ХПН	Патология плаценты	Патология амниона	ВЗРП		ВПР
							симметричная	асимметричная	
Женщины с нормально протекающей беременностью (n=40) (контрольная)	n	3	-	-	1	-	-	-	-
	%	7,5	-	-	2,5	-	-	-	-
Женщины, переносящие хронический психоэмоциональный стресс (n=63) (основная)	n	39	3	40	37	12	9	5	2
	%	61,9	4,76	63,49	58,73	19	14,3	7,9	3,17

Выявлялись также такие проявления ХПН, как патология плаценты в 58,73% случаев (табл.5), которая проявлялась изменениями структуры плаценты по типу преждевременного созревания в 55,56% случаев, непрогрессирующей преждевременной отслойки плаценты в 3,17% случаев. Анализ случаев изменения количества околоплодных вод показал, что патология амниона в 19% случаев (табл. 5) регистрировалась в форме маловодия. В контрольной группе беременных преждевременное созревание плаценты отмечалось у 1-ой беременной в 2,5% случаев.

Одной из ведущих причин, приводящей к этой патологии по мере прогрессирования беременности, являются гемодинамические нарушения в маточно-плацентарном бассейне, которые также были выявлены в наших исследованиях в группе беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс.

Вышеизложенные данные по проявлениям ХПН совпадают с результатами исследований ряда авторов (Сидельникова В.М., 2007; Чехонацкая М.Л., 2012) и говорят об осложнениях течения беременности при хроническом психоэмоциональном стрессе.

В группе беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, внутриутробные пороки развития (ВПР) плодов (лица и легких) выявлялись в 3,17% случаев (табл. 5), что согласуется с представлениями других исследователей (Carmichael S.L. et al., 2007; Liang J.Z. et al., 2013) о зависимости ВПР от перенесенного беременными психоэмоционального стресса.

Все беременные проходили объективное обследование, включающее измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления. Результаты исследований выявили существенные отклонения в показателях, характеризующих состояние гемодинамики беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, что проявлялось в достоверном учащении ЧСС, повышение систолического и диастолического артериального давления по сравнению с женщинами с нормальным течением беременности с $82,28 \pm 1,22$ до $97,43 \pm 1,71$ сокр./мин ($p < 0,001$), с $102,75 \pm 1,68$ мм рт.ст. до $110,87 \pm 1,68$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и с $65,38 \pm 1,05$ мм рт.ст. до $72,78 \pm 1,20$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) соответственно (табл. 6), что совпадает с данными Monk C. et al. (2000).

ЧСС плода в основной группе беременных также достоверно учащалась по сравнению с плодами беременных контрольной группы и составляла $142,88 \pm 1,01$ и $147,38 \pm 1,02$ сокр./мин ($p < 0,05$) соответственно (табл. 6).

Таблица 6.

Значения ЧСС (сокр./мин) матери, ЧСС (сокр./мин) плода, СД (мм рт.ст.), ДД (мм рт.ст.), у женщин с нормальным течением беременности (контрольная группа, $n=40$) и беременных, переносящих психоэмоциональный стресс (основная группа, $n=63$)

Исследуемый показатель	Контрольная группа	Основная группа
ЧСС матери	$82,28 \pm 1,22$	$97,43 \pm 1,71$ $p < 0,001$
ЧСС плода	$142,88 \pm 1,01$	$147,38 \pm 1,02$ $p < 0,05$
СД	$102,75 \pm 1,68$	$110,87 \pm 1,68$ $p < 0,001$
ДД	$65,38 \pm 1,05$	$72,78 \pm 1,20$ $p < 0,001$

Из контрольной группы беременных 5 женщин и из основной группы 6 женщин рожали в других родильных домах, ввиду чего оценка особенностей течения родов и состояния новорожденных проводилась у 35 беременных контрольной и 57 беременных основной групп беременных.

Сравнительный анализ исходов беременностей и особенностей родового акта выявил, что беременность у женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, завершалась преждевременными родами в 68,42% случаев, в то время как роды в срок регистрировались в 31,58% случаев (табл. 7). При исследовании особенностей течения родов у женщин сравниваемых групп заслуживают внимания такие осложнения как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 5,26% случаев, преждевременное излитие околоплодных вод в 21,05% случаев, аномалии родовой деятельности (по типу слабости родовой деятельности) в 14,0% случаев в группе женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс.

Результаты наших исследований совпадают с данными других авторов (Steer P., 2005; Rich-Edwards J.W., Grizzard T.A., 2005; Roy-Matton N. et al., 2011). У женщин без маркеров стресса осложнения выявлялись значительно реже и проявлялись преждевременным излитием околоплодных вод в 5,71% случаев. В этой группе обследованных отсутствовали случаи преждевременной отслойки плаценты и аномалий родовой деятельности.

У женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, оперативное родоразрешение проводилось в 40,35% случаев, из них в плановом порядке в 33,33% случаев, а в экстренном порядке в 7,02% случаев. Роды через естественные родовые пути произошли в 59,64% случаев. В контрольной группе беременных оперативное родоразрешение путем кесарева сечения проводилось у 2-х в 5,71% случаев в плановом порядке из-за высокой близорукости женщины в одном, тазовом предлежании и наличием крупного плода в другом случае (табл. 7).

Следует отметить, что значительные травмы мягких тканей родовых путей (разрывы промежности I-II степени, разрывы шейки матки) встречались чаще в группе беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс в 12,28% случаев, что, вероятно, связано с использованием родоусиления (окситоцином) при слабости родовой деятельности, а также нарушением поведения женщин в родах, в то время как при нормальном течении беременности из указанных осложнений отмечались разрывы шейки матки.

Таким образом, проведенные исследования позволили заключить, что хронический психоэмоциональный стресс осложняет течение и исходы беременностей. При этом чаще регистрировались хроническая плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка роста плода, внутриутробные пороки развития плода, патология амниона, а также гемодинамические нарушения в маточно-плацентарно-плодовом русле. Выявленные осложнения, приводящие к развитию перинатальной патологии матери и плода, требуют разработки принципов их профилактики и лечения.

Таблица 7.

Процентное соотношение исходов беременностей и особенностей родового акта у женщин с нормально протекающей беременностью и беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс

Группы беременных		Исходы родов		Особенности родоразрешения				
		Срочные роды	Преждевременные роды	Преждевременное излитие околоплодных вод	Преждевременная отслойка плаценты	Аномалии родовой деятельности	Кесарево сечение (плановое)	Кесарево сечение (экстренное)
Женщины с нормально протекающей беременностью (n=35) (контрольная)	n	35	-	2	-	-	2	-
	%	100	-	5,71	-	-	5,71	-
Женщины, переносящие хронический психоэмоциональный стресс (n=57) (основная)	n	18	39	12	3	8	19	4
	%	31,58	68,42	21,05	5,26	14,0	33,33	7,02

6.2. Особенности состояния новорожденных, родившихся от беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс

Анализ особенностей течения, частоты акушерских осложнений выявил преобладание гестационных осложнений у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, по сравнению с беременными без маркеров стресса, что, безусловно, отразилось на состоянии новорожденных.

В таблице 8 представлены результаты, характеризующие состояние новорожденных в раннем неонатальном периоде (первый день раннего неонатального периода) в изучаемых группах матерей. Согласно полученным результатам, наибольшее количество здоровых детей было зарегистрировано у матерей, не переносящих хронический психоэмоциональный стресс, тогда как наименее благоприятные исходы обнаружены у женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс.

Особый интерес представляли результаты, характеризующие состояние новорожденных на основании средних оценок по шкале Апгар в обследуемых группах (табл.8). Средние значения оценок по шкале Апгар у новорожденных матерей, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, на первой и пятой минуте достоверно понижались по сравнению с новорожденными контрольной группы, соответственно с $7,40 \pm 0,08$ до $6,38 \pm 0,19$ баллов ($p < 0,001$) и с $8,40 \pm 0,08$ до $7,53 \pm 0,13$ баллов ($p < 0,001$). Два новорожденных родились мертвыми. В одном случае плод умер внутриутробно, а в другом – интранатально. Исходя из этого, статистическая обработка данных оценок по шкале Апгар проводилась у 55 новорожденных основной группы беременных.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что дети, рожденные от женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, родились в более тяжелом состоянии, чем от матерей без маркеров стресса, что говорит о нарушении процессов ранней адаптации после родов.

Среди новорожденных, матери которых переносили хронический психоэмоциональный стресс, у 13 в 23,63% случаев выявлялась хроническая внутриутробная гипоксия, у 2 в 3,63% случаев выявлялась острая гипоксия.

Таблица 8.

Показатели состояния новорожденных, родившихся от женщин с нормально протекающей беременностью и от беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс

Группы женщин	Число обследованных новорожденных	Показатели состояния новорожденных			
		Средняя масса (в граммах)	Средний рост (в см)	Средняя оценка по Апгар на 1 мин (в баллах)	Средняя оценка по Апгар на 5 мин (в баллах)
Женщины с нормально протекающей беременностью (контрольная группа)	n=35	3264,86±64,23	51,0±0,31	7,40±0,08	8,40±0,08
Женщины, переносящие хронический психоэмоциональный стресс (основная группа)	n=57	2635,44±111,76 p<0,001	46,89±0,81 p<0,001	6,38± 0,19 p<0,001	7,53±0,13 p<0,001

Нами проанализированы росто-весовые показатели детей после рождения в обследуемых группах, где наиболее низкие показатели регистрировались в группе пациентов с маркерами переносимого стресса в период беременности. Так, проведенные исследования выявили достоверное понижение средней массы и роста новорожденных группы беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс по сравнению с новорожденными контрольной группы, соответственно с 3264,86±64,23 гр. до 2635,44±111,76 гр. (p<0,001) и с 51,0±0,31см до 46,89±0,81 см (p<0,001) (табл. 8).

В группе женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, зарегистрировано рождение детей с гипотрофией в 33,33% случаев, тогда как у женщин без маркеров стресса гипотрофичных детей не было.

У новорожденных, матери которых в период беременности переносили хронический психоэмоциональный стресс, выявлялись пороки развития в 3,50% случаев.

6.3. Ретроспективный анализ состояния психоэмоционального статуса беременных женщин с пороками развития плода

В наших исследованиях показано неблагоприятное влияние хронического психоэмоционального стресса на течение беременности, родов, развитие плода и состояние новорожденных. Некоторыми авторами установлена роль психосоциальных факторов в возникновении пороков развития плода (Дегтярев Ю.Г., 2014; Liang J.Z., 2013). Исходя из вышеизложенного отдельный фрагмент нашей работы был посвящен оценке уровня реактивной и личностной тревожности, а соответственно, и степени переносимого стресса у беременных с пороками развития плода и определение, тем самым, возможной зависимости пороков развития плода от состояния тревожности и перенесенного беременными хронического стресса.

Было обследовано 60 беременных женщин. Контрольную группу составили 20 женщин с нормальным течением беременности без каких-либо нарушений в развитии плода и отсутствием в анамнезе стрессовых ситуаций.

Основная группа – 40 женщин с пороками развития плода, наличием в анамнезе длительных стрессовых ситуаций различной природы (смерть близких родственников, постоянные семейные конфликты, безработица, финансовые трудности, проживание в конфликтной приграничной зоне и др.), начиная с ранних сроков развития беременности. При выборе исследуемых особое внимание обращали на отсутствие экстрагенитальной патологии, острых и хронических инфекционных болезней, генетических и эндокринных заболеваний.

С целью исключения у беременных возможного повышения тревожности за счет переживаний от установленного диагноза о наличии порока, им сообщали лишь после оценки у них показателей тревожности и сборе анамнестических данных в отношении перенесенных стрессовых ситуаций.

Исследование психоэмоционального статуса беременных контрольной группы с помощью опросника Спилбергера позволило выявить низкий уровень РТ в 75% (n=15), умеренный – в 15% (n=3) и высокий – в 10% случаев (n=2). При этом уровень ЛТ соответствовал низкому в 60% (n=12), умеренному – в 30% (n=6) и высокому – в 10% случаев (n=2).

В основной группе установлено различное процентное соотношение пороков развития разных органов и систем плода. Так, пороки развития сердца плода выявлены у 29 (72,5%) обследованных, из них у 5% - тетрада Фалло, у 5% - транспозиция магистральных сосудов, у 12,5% - гипоплазия левых отделов сердца, 10% - гипоплазия правого желудочка, у 12,5% - дефект межжелудочковой перегородки, у 12,5% - единственный желудочек, у 2,5% - фиброэластоз эндокарда, у 10% - стеноз легочной артерии, у 2,5% - стеноз аорты. При анализе показателей РТ и ЛТ у женщин с пороками развития сердца плода установлены их высокие уровни. В частности, у 18 (62,07%) из 29 женщин выявлен высокий уровень РТ, у 6 (20,7%) – умеренный и у 5 (17,24%) - низкий. Показатели ЛТ также отличались от таковых контрольной группы. Они оказались высокими у 18 (62,07%), умеренными – у 8 (27,6%) и низкими – у 3 (10,34%) беременных.

В основной группе беременных пороки развития центральной нервной системы плода были выявлены в 5 (12%) случаях, спинномозговая грыжа – в 1 случае. Высокий и умеренный уровень РТ был обнаружен у 2 и 3 беременных соответственно, а низкий не был установлен ни у кого, в то время как уровень ЛТ был высоким у 4 женщин и умеренным – у 1. Низкие уровни и РТ и ЛТ не выявлены ни в одном случае.

Пороки развития лица (расщелина верхней губы и твердого неба) плода диагностированы у 4 (10%) беременных основной группы, из которых по 2 женщины имели высокий и умеренный уровень РТ. Высокий уровень ЛТ имел место у 3 беременных, умеренный – у 1.

Остальные пороки развития плода были представлены следующими случаями; в одном (2,5%) – кистозно-аденоматозным пороком развития правого легкого, в другом (2,5%) – пороком развития конечностей (косолапость). Показатели РТ и ЛТ в этих случаях также соответствовали высокому уровню тревожности.

В целом сравнительный анализ состояния психоэмоционального статуса беременных обеих групп показал значительное повышение уровня РТ и ЛТ в основной группе женщин по сравнению с контрольной. Так, если у беременных контрольной группы уровень РТ был низким в 75%, умеренным – в 15% и высоким – в 10% случаев, то из общего числа обследованных женщин основной группы высокий уровень РТ зафиксирован в 60%, умеренный – в 27,5%, низкий – в 12,5% случаев. Показатели ЛТ

также возросли. Если в контрольной группе низкий уровень ЛТ зарегистрирован у 60% беременных, умеренный – у 30%, высокий – у 10%, то в основной показатели составили 7,5%, 25% и 67,5% соответственно.

По результатам статистической обработки данных, уровни РТ и ЛТ в основной группе женщин по сравнению с контрольной в среднем возрасли с $30,80 \pm 1,47$ до $48,13 \pm 3,84$ баллов ($p < 0,01$) и с $32,35 \pm 1,45$ до $50,25 \pm 3,40$ баллов ($p < 0,001$) балла соответственно (рис. 6).

Прежде всего необходимо отметить, что по существующим представлениям, высокие показатели тревожности, определяемые по Спилбергеру, являются психологическим маркером стресса и коррелируют с содержанием кортизола в плазме крови и амниотической жидкости беременных (Sarkar P. et al., 2006; Glover V. et al., 2009).

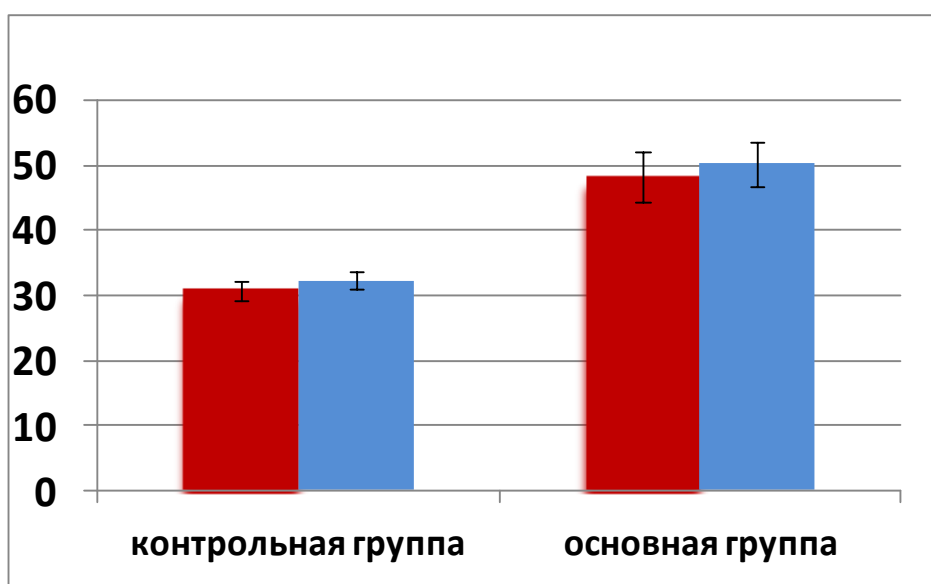


Рисунок 6. Показатели уровней реактивной и личностной тревожностей (в баллах) у беременных без (контрольная группа) и с пороками развития (основная группа) плода.

■ РТ, ■ ЛТ

Полученные нами данные соответствуют представлениями ряда авторов (Suarez L. et al., 2003; Carmichael S.L. et al., 2007; Liang J.Z. et al., 2013;) о зависимости пороков развития плода от перенесенного матерями стресса в основном на ранних этапах развития беременности. Конкретные механизмы развития подобных пороков при стрессе

беременных не исследованы, однако на основании полученных нами и некоторыми исследователями данных в качестве таковых могут выступать нарушения гормональных механизмов регуляции и метаболизма у беременных, переносящих хронический стресс. Обращает на себя внимание то, что у 10% обследованных нами беременных контрольной группы при высоких степенях РТ и ЛТ пороков развития плода не обнаружено, точно так же, как их наличие отмечено у некоторых беременных с низким и умеренным уровнями РТ и ЛТ. Это указывает на то, что причины их развития сложны и могут иметь в своей основе нарушения генетического характера, кровотока в системе мать - плацента - плод, дифференциации тканей в эмбриональном периоде развития и пр. Исходя из этого можно допустить, что возникающие при высокой тревожности и стрессе беременных существенные нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции функций и, в частности, гормонального баланса в системе мать-плод могут выступать, с одной стороны, в качестве пусковых, провоцирующих факторов развития различных патологических проявлений у плода, а, с другой, с учетом общеизвестного морфогенетического действия гормонов, проникновение избыточных концентраций стресс-гормонов из организма матери в организм плода может привести к нарушению процессов дифференциации и роста различных тканей плода с пороками их развития. В проведенных нами экспериментальных и клинических исследованиях установлено нарушение баланса различных стресс-гормонов, кровотока в системе мать-плод, а также морфофункционального состояния плаценты у беременных, переносящих стресс, на что указывают и другие исследователи (Dipietro J.A., 2012; O'Donnell J.K. et al., 2012).

6.4. Сравнительный анализ содержания стресс-гормонов в крови, а также состояние приспособительных реакций у не перенесших и перенесших пренатальный стресс взрослых крысят

Несмотря на наличие работ (Резников А.Г. и соавт., 2006; Отеллин В.А. и соавт., 2007; Meerlo P. et al., 2001) о нарушении деятельности различных органов и систем у животных и лиц, перенесших пренатальный стресс, вопросы, связанные с возможностью влияния пренатального стресса на состояние гормонального статуса, стресс-реактивности

и приспособительной способности таких лиц и животных, не изучены. Исходя из этого мы провели сравнительное исследование у перенесших и не перенесших пренатальный стресс 6-ти месячных крысят содержания в крови уровня АКТГ, кортизола и пролактина, а также особенностей реализации общего адаптационного синдрома и ранних приспособительных реакций в ответ на их иммобилизацию.

При сравнительном анализе данных, полученных у крыс контрольной и опытной групп (табл.9), нетрудно заметить достоверное понижение (в 2 и более раз) содержания АКТГ в крови пренатально стрессированных крысят ($29,09 \pm 2,32$ пг/мл против $61,19 \pm 4,35$ пг/мл в контроле, $p_2 < 0,001$) после рождения. Как видно из той же таблицы содержание кортизола в крови крыс, перенесших пренатальный стресс, также значительно (в 1,5-2 раза) понижается и составляет $60,3 \pm 5,72$ нг/мл против $104,26 \pm 8,95$ нг/мл в контроле ($p_2 < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о подавлении у животных, перенесших пренатальный стресс, функционального состояния клеточных элементов ГГНС, ответственных за образование стрессреализующих АКТГ и кортизола.

Дальнейший сравнительный анализ показателей уровня пролактина у контрольной группы крыс и крыс, перенесших пренатальный стресс, показал активацию у последних механизмов функционирования и стресслимитирующей системы. Так, по сравнению с контрольной группой, у крыс, перенесших пренатальный стресс, содержание пролактина достоверно повышается и составляет $1,19 \pm 0,07$ нг/мл и $1,71 \pm 0,23$ нг/мл ($p_2 < 0,005$).

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что у взрослых 6-ти месячных крыс, перенесших пренатальный стресс, по сравнению с таковыми, не перенесшими во внутриутробном периоде развития стресс, исходные показатели функциональной активности стрессреализующей системы АКТГ-кортизол понижены, а стресслимитирующей пролактиновой сохранены и даже повышены.

В связи с этим было интересно выяснить характер гормонально обусловленной приспособительной способности таких крыс. С этой целью провели сравнительное исследование у исследуемых групп крысят изменений уровня АКТГ и кортизола в различные сроки их иммобилизации. Результаты показали (табл. 9) более чем 2-х кратное понижение уровней АКТГ и кортизола через 5ч и 24ч после иммобилизации и особо

Таблица 9.

Сравнительные данные по содержанию стресс-реализующих (АКТГ, кортизол) и стресс-лимитирующих (пролактин) гормонов в крови не перенесших (контроль) и перенесших (опыт) пренатальный стресс 6-ти месячных крысят до и после их иммобилизации

Гормоны	Группы крыс	Содержание гормонов до и после иммобилизации			
		До иммобилизации	Через 5ч после иммобилизации	Через 24ч после иммобилизации	Через 48ч после иммобилизации
АКТГ пг/мл	Контроль	61,19±4,35	87,19±7,06 $p < 0,01$	104,94±12,48 $p < 0,01$	83,11±4,35 $p < 0,01$
	Опыт	29,09±2,32	42,78±4,37 $p_1 < 0,01$	34,42±4,25 $p_1 > 0,05$	13,56±1,71 $p_1 < 0,001$
		$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$
Кортизол нг/мл	Контроль	104,26±8,95	140,15±20,51 $p > 0,05$	179,26±21,14 $p < 0,01$	343,96±47,29 $p < 0,001$
	Опыт	60,3±5,72	121,08±19,62 $p_1 < 0,01$	136,11±10,65 $p_1 < 0,001$	145,87±17,55 $p_1 < 0,001$
		$p_2 < 0,001$	$p_2 > 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,01$
Пролактин нг/мл	Контроль	1,19±0,07	1,31±0,12 $p > 0,05$	1,33±0,09 $p > 0,05$	1,63±0,19 $p < 0,05$
	Опыт	1,71±0,23	1,75±0,14 $p_1 > 0,05$	1,61±0,08 $p_1 > 0,05$	1,29±0,11 $p_1 > 0,05$
		$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 > 0,05$

Обозначение: p и p_1 – сравнение данных каждой группы до и после иммобилизации

p_2 – сравнение данных контрольной и опытной групп

n – в контроле и опыте по 12

выраженное через 48 часов (в 6 и более раз для АКТГ и в 2,5 раза для кортизола). Так, если содержание гормонов в контроле через 5ч., 24ч. и 48 часов после иммобилизации составило для АКТГ $87,19 \pm 7,06$ пг/мл, $104,94 \pm 12,48$ пг/мл и $83,11 \pm 4,35$ пг/мл, а кортизола – $140,15 \pm 20,51$ нг/мл, $179,26 \pm 21,14$ нг/мл и $343,96 \pm 47,29$ нг/мл, то в опытной группе, в те же сроки уровни АКТГ резко понизились и составили соответственно $42,78 \pm 4,37$ пг/мл, $34,42 \pm 4,25$ пг/мл и $13,56 \pm 1,76$ пг/мл, а для кортизола – $121,08 \pm 19,2$ нг/мл, $136,11 \pm 10,55$ нг/мл и $145,87 \pm 17,55$ нг/мл.

Сравнение данных контрольной и опытной групп крысят показывает выраженное подавление ответной реакции стресспереносящих крысят, как по силе, так и по времени протекания адаптивной реакции. То есть, по сути, можно считать, что имеет место смещение фаз течения общего адаптационного синдрома с укорочением длительности их протекания и, в особенности, силы проявления. Интересно, что исходный уровень пролактина в крови пренатально стрессированных крысят был выше его содержания у не стрессированных ($1,71 \pm 0,23$ нг/мл против $1,19 \pm 0,07$ нг/мл; $p < 0,005$). Однако, и в данном случае ответная реакция таких крыс на иммобилизацию, особенно в поздние ее сроки, была слабо выраженной по сравнению с контролем. Это, в свою очередь, указывает на относительную ареактивность пролактинового звена стресс-защиты у пренатально стрессированных крысят.

Необходимо также отметить на установленное в наших совместных исследованиях с Сароян М.Ю. ослабление ранних приспособительных реакций с уменьшением величины систолического, диастолического давлений и частоты сердечных сокращений у пренатально стрессированных крысят до и после иммобилизации (Худавердян А.Д., Сароян М.Ю., Худавердян Д.Н., 2015), что коррелирует с приведенными данными по содержанию и колебаниям уровня стресс-гормонов.

На основании вышеизложенного можно заключить, что стресс, перенесенный животными (и людьми) во время внутриутробного развития, может привести к подавлению деятельности стресс-реализующей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, механизмов образования АКТГ и кортизола, а также стресс-реактивности в постнатальном периоде их развития. Причем, принципиально важными следует признать состояние процессов, предопределяющих эти изменения. Не вызывает

сомнений, что они формируются во внутриутробном периоде развития, как результат нарушений при стрессе беременных кровообращения и гормонального баланса в системе мать-плод.

6.5. Заключение

Резюмируя приведенные в данной главе данные, можно прийти к заключению о существенном нарушении у беременных женщин, перенесших хронический психоэмоциональный стресс течения беременности и родов, с увеличением характеризующих их показателей. Важным представляется выявленный факт превалирования у беременных, перенесших хронический психоэмоциональный стресс различных пороков развития плода и нарушения деятельности различных органов и систем у потомства, перенесшего пренатальный стресс.

Основой для их развития следует признать обнаруженные у беременных женщин и крыс, перенесших хронический психоэмоциональный стресс, нарушений гормонального баланса, стресс-реактивности и ослабление приспособительных реакций.

ГЛАВА 7.

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

Как известно, “плацентарный барьер” как слоистая мембрана между маточно-плацентарным и плацентарно-плодным кровотоком является индикатором для маточно-плацентарного кровообращения при различных патологических состояниях, в том числе и при остром и при хроническом психоэмоциональном стрессе, перенесенных беременными женщинами. В функциональном отношении маточно-плацентарное кровообращение подразделяется на три звена:

1) артериальное звено- это концевые отделы артериальной системы матки, представленные зияющими устьями маточно-плацентарных артерий;

2) капиллярное звено – большая часть межворсинчатого пространства, т.е. этоместилище, куда поступает артериальная кровь матери из маточно-плацентарных артерий;

3) венозное звено – небольшая часть межворсинчатого пространства плаценты у краевых синусов, собирающие оттекающую кровь в венозную систему матки.

Известно, что плацента человека относится к гемохориальному типу и характеризуется тем, что третичные ворсинки ветвистого хориона при помощи протеолитических ферментов трофобласта последовательно разрушают эпителий эндометрия матки, соединительную ткань и полностью стенку кровеносных сосудов. В результате этого в эндометрии образуются углубления – лакуны, в которые изливается кровь из разрушенных артерий. Благодаря этому третичные ворсинки омываются материнской кровью.

Плацента состоит из двух частей: плодной и маточной. При гистологическом исследовании плодной части обнаруживаются ворсины ветвистого хориона, которые погружены в базальную оболочку эндометрия матки- углубления в виде лакун, в которой циркулирует материнская кровь. В плодной части определяется хориальная пластинка,

амниотическая оболочка покрытая цито-и синцитиотрофобластом, а также третичные ворсины.

Соединительнотканная строма представлена фибробластами, волокнами, капиллярами. В маточной части плаценты обнаруживается базальная пластинка, от которой отходят перегородки, отделяющие лакуны друг от друга. В базальной пластинке определяются децидуальные клетки, имеющие овальную форму, слабо оксифильную цитоплазму, четкие границы. Обнаруживаются также в базальной пластинке клетки периферического цитотрофобласта ворсин, отличающиеся выраженной базофилией.

Местами на месте синцитиотрофобласта обнаруживается фибриноидная ткань, которая образуется за счет плазмы крови и продуктов трофобласта. В лакунах базальной пластинки плаценты циркулирует материнская кровь. Эта кровь поступает через разрушенные ворсинами артерии, омывает ворсины и через зияющие отверстия разрушенных вен возвращается в кровеносную систему матки.

При этом, периферическая часть базальной оболочки маточной части плаценты прочно срастается с гладким хорионом. В результате образуется замыкательная пластинка, которая препятствует излиянию крови из лакун плаценты.

Таким образом, артериальное звено маточно-плацентарного кровообращения обеспечивает ритмичные пульсации материнской крови, богатой кислородом и другими питательными веществами, в межворсинчатое пространство плаценты. По характеру происходящих диффузионных процессов межворсинчатое пространство плаценты функционально похоже на капиллярное русло. Вены плацентарного ложа постепенно расширяются, достигая в конце беременности диаметра 700-800 мкм.

Исходя из вышеизложенного, необходимо отметить, что при различных патологических состояниях беременных женщин (техногенные катастрофы, семейные кризисы, психотравмирующие потери и др.) обнаруживаются морфологические признаки плацентарной недостаточности, которая является ключевой проблемой акушерства, неонатологии, так как функциональная несостоятельность этого органа приводит к невынашиванию беременности, замедленному росту и развитию плода, либо к его гибели.

При психоэмоциональном стрессе, как наиболее часто встречающемся в акушерской практике, отмечаются морфологические признаки плацентарной недостаточности. Согласно литературным данным (Мальгина Г.Б., 2003), на основании изучения течения беременности у женщин из зоны катастрофы было выявлено три временных отрезка, на каждом из которых требуется особая тактика организации акушерской помощи в соответствии с возникающими задачами.

Первые 7-10 дней после экстремальной ситуации следует считать острой стадией стресса, так как в этот период, согласно литературным данным, продолжается стадия тревоги общего адаптационного синдрома, а клинически зарегистрировано наибольшее число прерываний беременности, острых нервно-психических расстройств и других угрожающих состояний.

В следующий отрезок времени (несколько месяцев) психо-эмоциональная напряженность несколько уменьшается, поэтому появляется возможность оказания беременным женщинам квалифицированной медицинской помощи.

Исходя из вышеизложенного, определенный интерес представляет морфо-функциональная характеристика плаценты при остром и хроническом психоэмоциональном стрессе беременных.

Исследование всех структурных элементов “плацентарного барьера” при остром и хроническом психоэмоциональном стрессе у беременных женщин и явилось нашей дальнейшей задачей.

При гистологическом исследовании плаценты (материнская и плодная часть) рожениц после введения дексаметазона, были выявлены слабо выраженные признаки патологической незрелости. При этом, в частности, обнаруживаются беспорядочные ветвления мелких ворсин без терминальных ветвей, образующие плотные скопления или сетчатые структуры (рис.7). Другим отличительным признаком является гиповаскуляризация этих ворсин, так как в них обнаруживаются лишь единичные, узкие капилляры, часто пустые, без плодных эритроцитов (рис. 8). Они как бы сдавлены избытком соединительной ткани в строме. Следовательно, под влиянием острого стресса происходит формирование мелких ворсин за счет доминирования стромального

компонента и отставания развития капиллярного русла, а также эпителиального покрова ворсин.

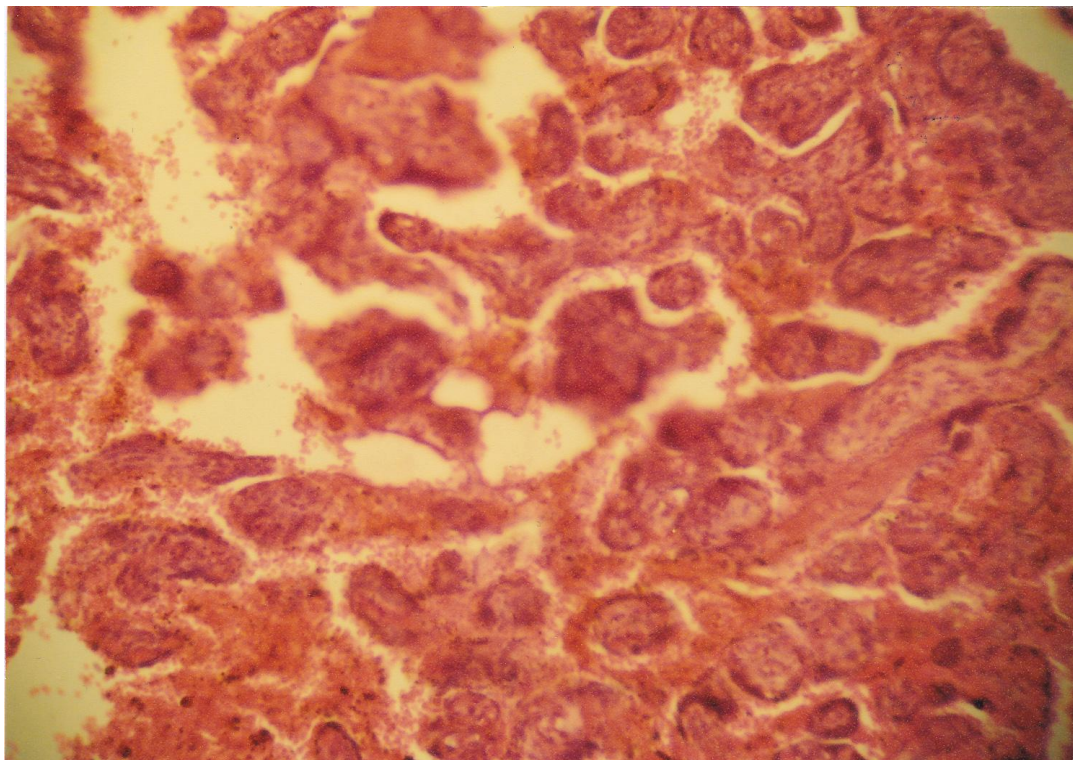


Рисунок 7. Плотное скопление мелких ворсин.
Окраска гематоксилин – эозином, ув. X 200

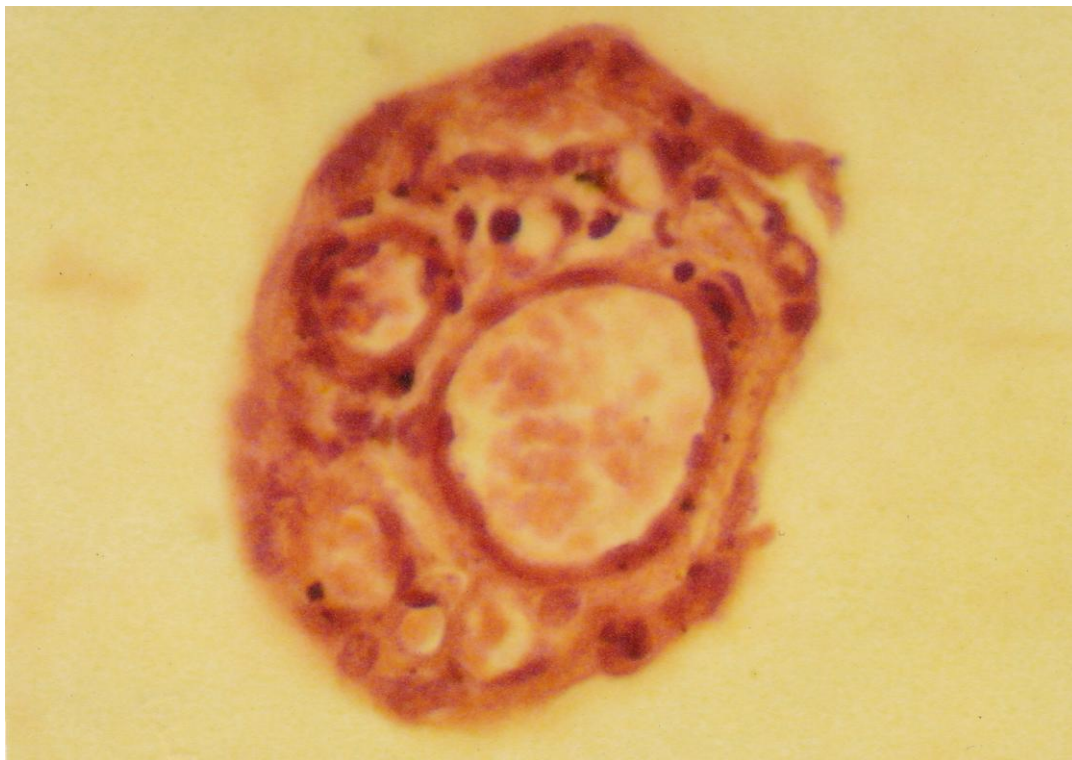


Рисунок 8. Сужение капилляров.
Окраска гематоксилин – эозином, ув. X 400

Кроме того, при остром стрессе в плаценте выявлялись признаки воспаления - как местная реакция организма на внешнее раздражение. При этом обнаруживались плацентарные макрофаги-клетки Кащенко-Гофбауэра, которые выявлялись также в строме ворсин, где имеются каналы для циркуляции плацентарных макрофагов (рис. 9). Эти стромальные каналы считаются своеобразным аналогом лимфатических коллекторов для ворсинчатого дерева. Наряду с этим, так же выявлено полнокровие в артериях опорных ворсин (рис. 10).

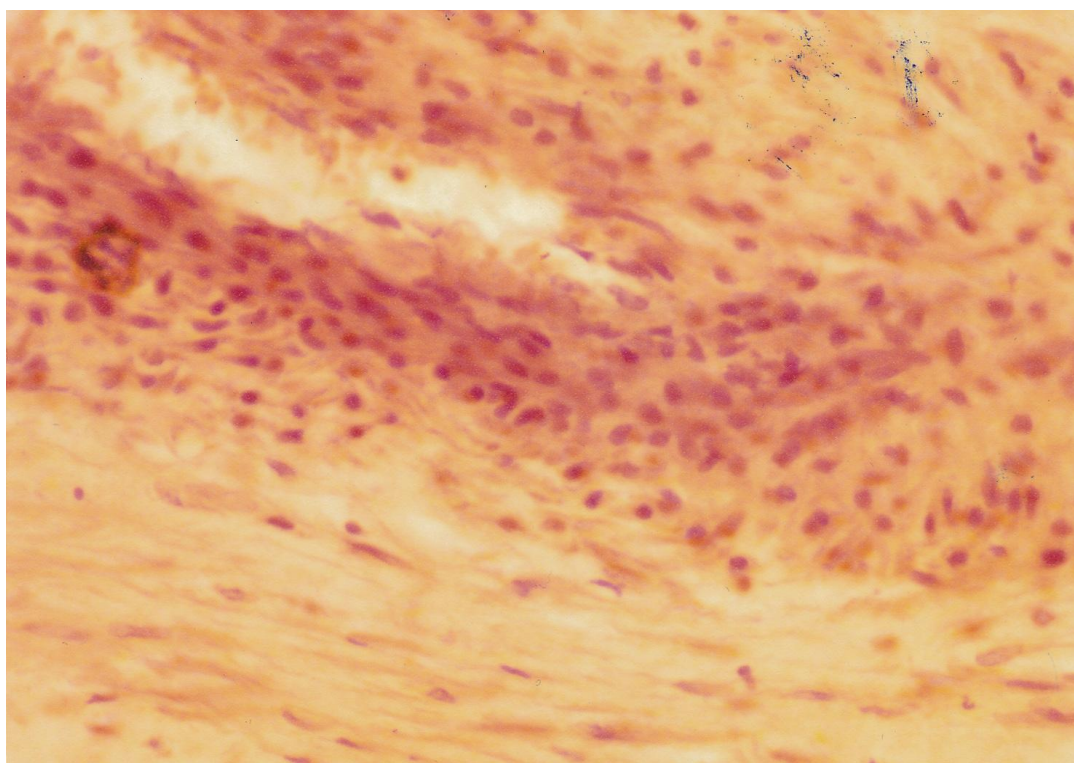


Рисунок 9 . Плацентарные макрофаги, клетки Кащенко-Гофбауэра.
Окраска гематоксилин – эозином, ув. X 200

При хроническом психоэмоциональном стрессе в плаценте было выявлено много фактов, свидетельствующих о важной патогенетической роли состояния ворсин плаценты, влияющее на нормальный рост плода. Важную роль играет основное вещество соединительной ткани или экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) – комплекса макромолекул, окружающего клетки стромы и образующего базальные слои сосудов и всех видов эпителия. ЭЦМ обеспечивает взаимодействие структурных элементов на всех уровнях – от молекулярного до тканевого. Как отмечает Милованов А.П. (1999), межклеточное вещество является по своей сути информационной системой, которая

генетически запрограммирована на определенную молекулярную структуру компонентов ЭЦМ и их особую, последовательную трансформацию в онтогенезе.

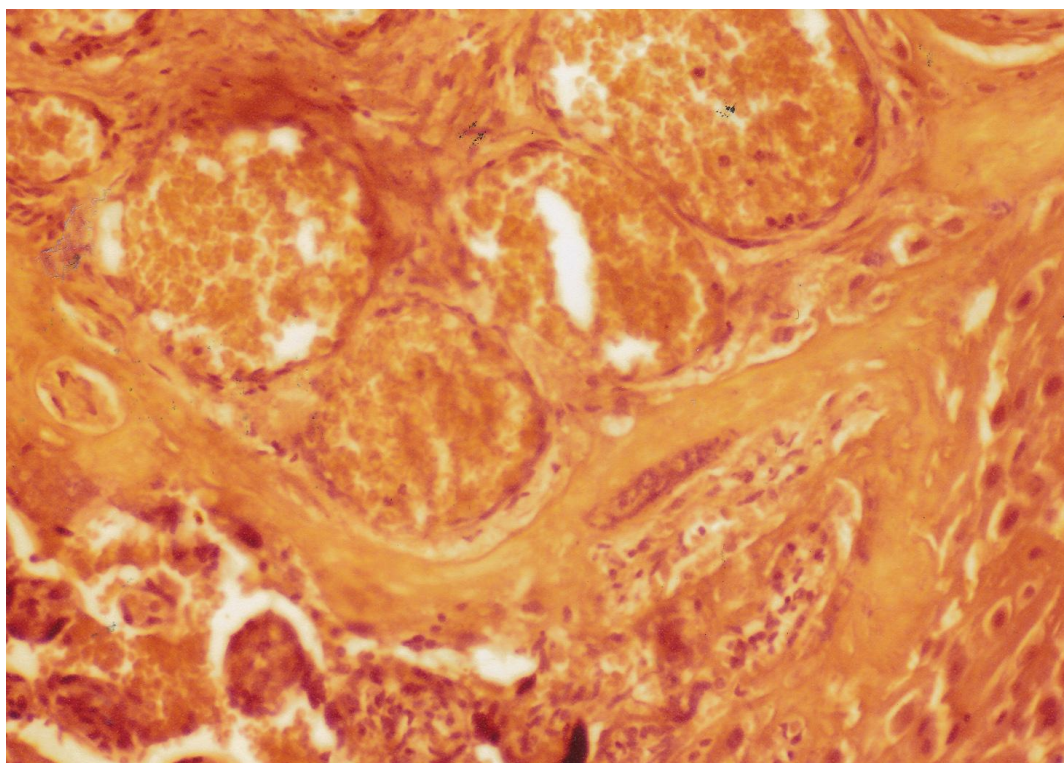


Рисунок 10. Полнокровие в артериях опорных ворсин.
Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, ув. X 400

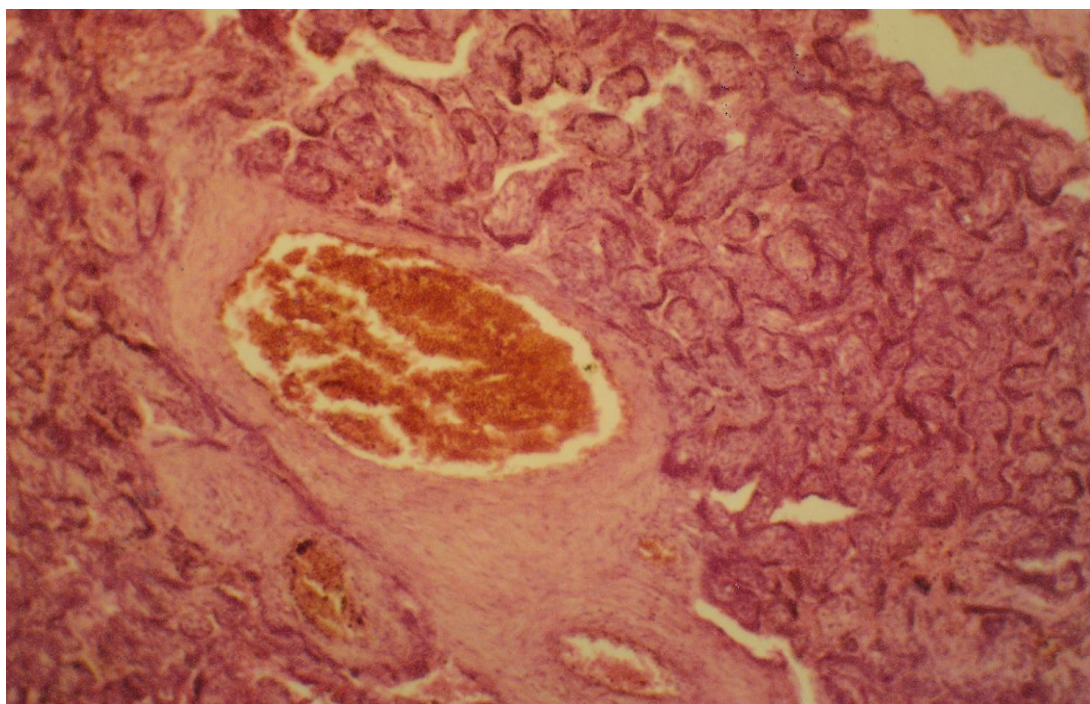


Рисунок 11. Тромбоз в капилляре. Плотное скопление ворсин. Фиброз соединительной ткани.
Окраска гематоксилин – эозином, ув. X 200

При хронически протекающем психоэмоциональном стрессе обнаруживаются склеротические процессы в ворсинах плаценты, которые характеризуются избыточным разрастанием плотной соединительной ткани за счет пролиферации фибробластов и усиленного биосинтеза ими различных типов коллагена, гликозаминогликанов.

Наиболее ярко фиброз стромы терминальных ворсин при хроническом стрессе обнаруживается при патологической незрелости плаценты – варианты хаотичных, склеротических ворсин, когда фиброз приводит к сдавлению плодных капилляров, их тромбозу и резкому сокращению поверхности диффузии газов и питательных веществ между матерью и плодом (рис. 11, 12).

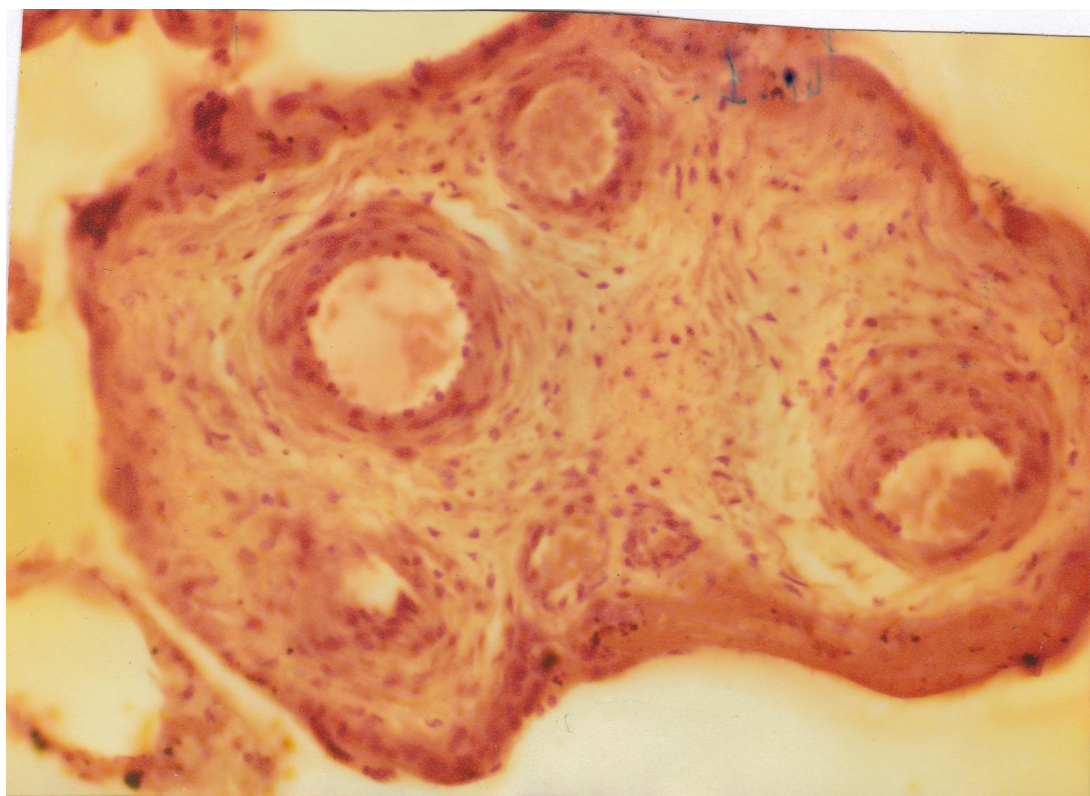


Рисунок 12. Фиброз стенки сосудов и стромы ворсин.
Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, ув. X 400

Фиброз стромы в некоторых наблюдениях сопровождается очаговым утолщением базального слоя эпителия (рис. 13). Видны также небольшие очаги некроза, незрелые ворсины (рис. 14). При такой морфологической картине в зависимости от объема поражения может нарушиться кровообращение в системе мать-плацента-плод с гипоксией плода, задержкой его роста и т.д.

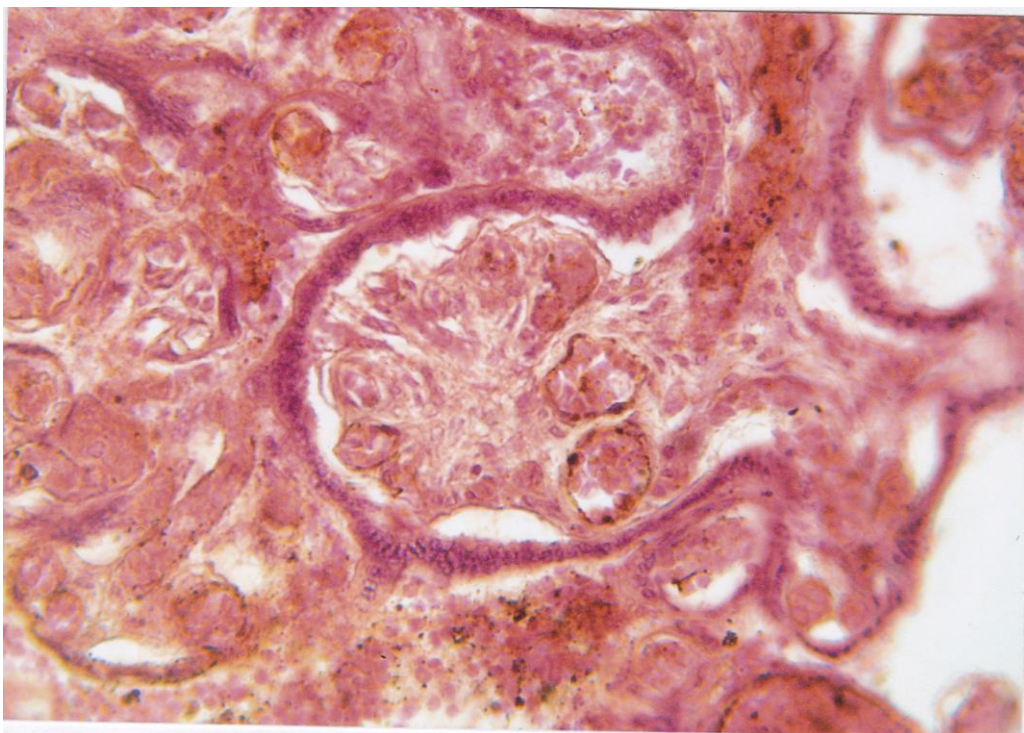


Рисунок 13. Утолщение базального слоя эпителия.
Окраска гематоксилин – эозином,ув. X 400

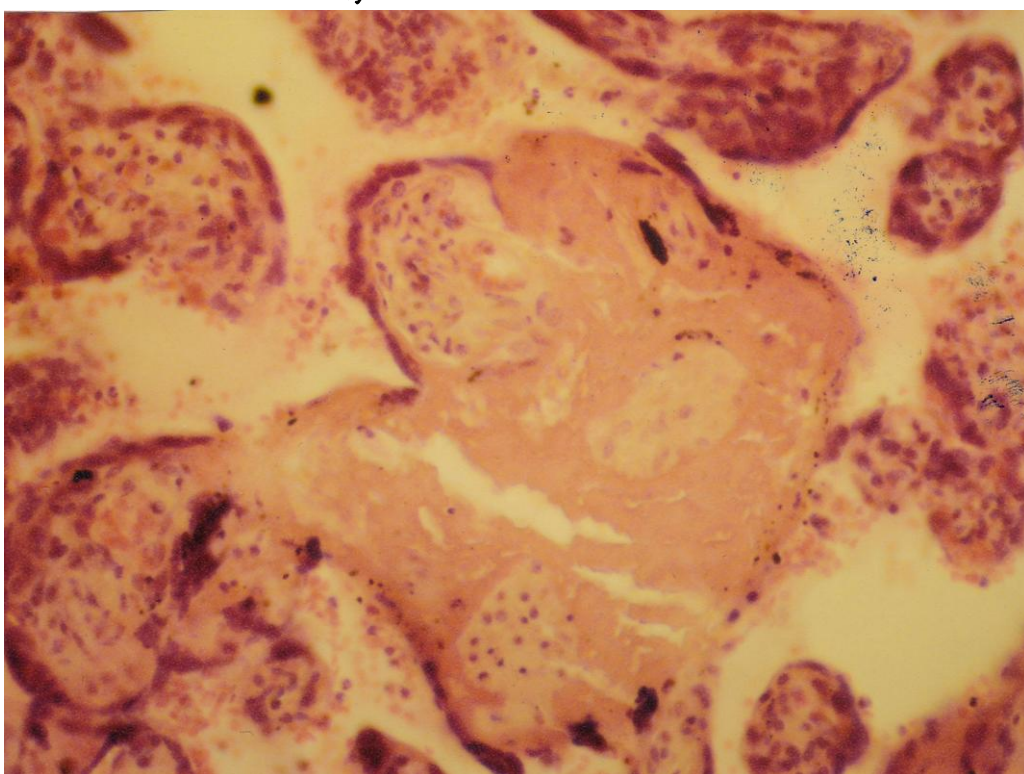


Рисунок 14. Некроз эпителия ворсин.
Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, ув. X 200

Особую роль при остром и хроническом психоэмоциональном стрессе играет состояние маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, нарушения

которого могут проявиться в виде острой или хронической плацентарной недостаточности.

Плацентарная недостаточность при хроническом психоэмоциональном стрессе протекает долго и, как известно, диагностируется с помощью доплерометрического исследования в виде нарушений кровотока в маточных артериях беременных женщин и сосудах плода. Наиболее яркими гистологическими признаками оказались очаги ишемических инфарктов – это свежие некрозы эпителия ворсин с кровоизлиянием в межворсинчатом пространстве (рис. 14). Весьма характерный вид имеют сближенные ворсины, которые напоминают гроздья винограда, по ходу опорной ворсины (рис. 15).

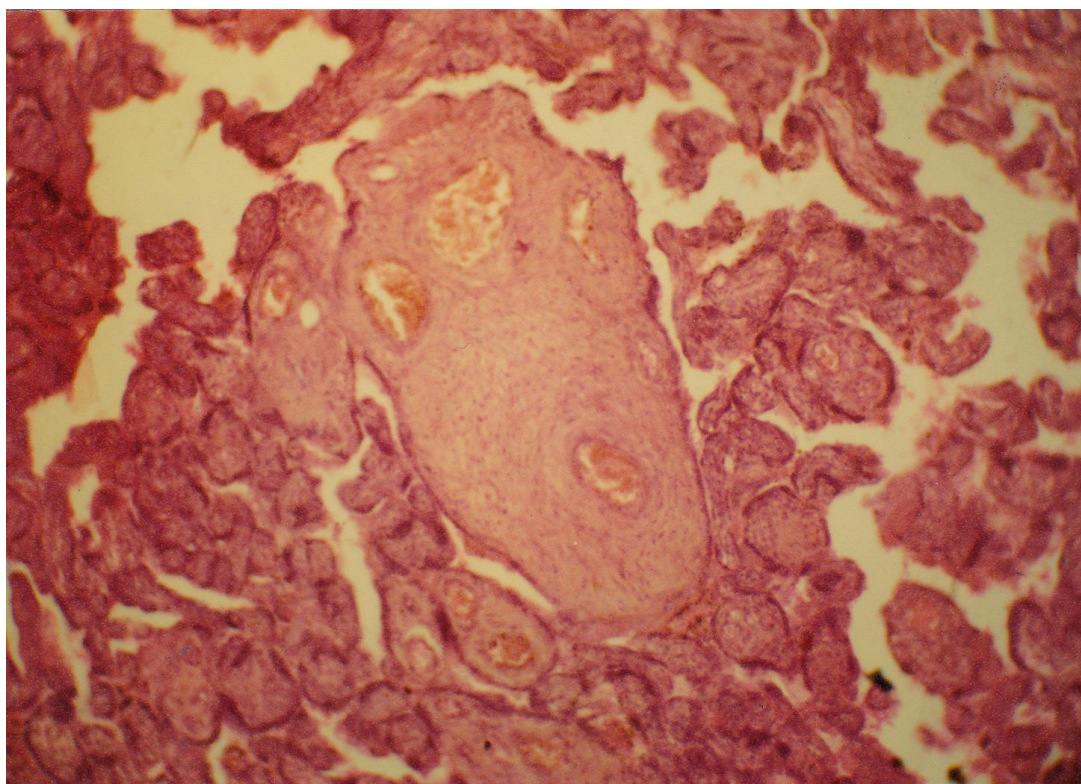


Рисунок 15. Сближенные ворсины. Сужения просвета артериол и капилляров.

Окраска гематоксилин – эозином, ув. X 200

Гистологически при хроническом стрессе в плаценте выявлялась картина нарушения синхронного развития соединительной ткани и капиллярного русла. При этом, в ворсинах сохранились стромальные каналы с клетками Кащенко и примитивными узкими капиллярами в центре. В склерозированных ворсинах преобладали фибробласты и множественные коллагеновые волокна. Встречались участки свежих и

старых тромбов в межворсинчатом пространстве. Основной структурный признак при хронической форме плацентарной недостаточности, которая чаще всего выявлялась – это выраженная тенденция к сужению просвета и гипертрофии меди, которая выявлялась в артериях и артериолах опорных ворсин (рис. 15). В отдельных опорных ворсинах отмечалась облитерация артерий и артериол.

Таким образом, при хроническом психоэмоциональном стрессе доминирующим признаком плацентарной недостаточности является нарушение кровотока в хориальной пластинке и опорных ворсинах, подтвержденные облитерационной ангиопатией. Из этого следует важный практический вывод: лекарственное воздействие должно быть направлено против артериоспазма, а также на ликвидацию тромбообразования.

По современным представлениям, основными причинами нарушений циркуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве и описанных изменений в маточно-плацентарной системе являются сочетание местных сдвигов гемостаза на поверхности ворсинчатого дерева и нарастающая облитерационная патология спиральных артерий матки.

Результаты гистологического исследования плацент беременных, получавших в лечебных целях малые дозы дексаметазона (клиническая модель острого стресса) свидетельствуют о незначительных сосудисто-стромальных и гемодинамических изменениях.

При хроническом психоэмоциональном стрессе выявлялись структурные изменения в ворсинах, вплоть до их некроза, а также грубые изменения в сосудах, проявляющиеся сужением их просвета, тромбозами и инфарктами.

Таким образом, сравнительная гистологическая характеристика плацентарного барьера при остром и хроническом стрессе имеет соответствующие морфологические признаки. При остром стрессе эти изменения характеризуются наличием очаговых гематом, реактивной гиперемией плодных сосудов, дистрофией эпителия ворсин, что не может иметь существенного функционально значимого влияния на состояние плода.

При хроническом психоэмоциональном стрессе в плаценте обнаруживаются очаги некроза, незрелые ворсины, а также диффузный фиброз стромы ворсин. Наиболее яркими признаками плацентарной недостаточности при хроническом стрессе оказались

очаги ишемических инфарктов, свежие некрозы эпителия ворсин на фоне свежих и старых тромбов в межворсинчатом пространстве. Важным признаком хронической плацентарной недостаточности является также выраженная тенденция сужения просвета в артериях и артериолах опорных ворсин. Описанные изменения могут явиться основой нарушения кровотока в системе мать-плод и патологических проявлений развития плода у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс.

ГЛАВА 8.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многочисленные факты, свидетельствующие о важной роли пренатального стресса в патологии плода и потомства, вопросы, связанные с механизмом их развития, в силу практической невозможности забора материала у плода в динамике развития беременности и его изучения, а также по этическим соображениям, во многом, остаются неразрешенными. Не вызывало сомнений, что их решение в значительной мере могло оказаться возможным при комплексном изучении у беременных, переносящих стресс, механизмов функционирования системы мать-плацента-плод и, в частности, системы кровообращения и гормонального баланса, определяющих возможность нормального развития плода и рождение здорового потомства. В соответствии с этим нашей первой и принципиально важной задачей был правильный, основанный на объективных данных, выбор контингента женщин с нормально протекающей беременностью и переносящих хронический психоэмоциональный стресс. Это исходило, в том числе, и из того, что одним из существенных недостатков в проведенных в этом направлении исследований как раз и явилось то, что в подавляющем большинстве из них отсутствовали четкие количественные критерии о перенесенном стрессе. Используемый в нашей работе метод количественной оценки у исследованных женщин психоэмоционального состояния по Спилбергеру (Spilberger Ch.D., 1972) позволил в каждом конкретном случае определить уровни реактивной и личностной тревожностей, а соответственно и степени переносимого стресса и провести соответствующие сравнительные исследования с контингентом разного уровня их проявлений. В дополнение к этому о наличии у исследуемых хронического стресса судили путем обязательной оценки анамнестических данных с помощью составленных нами специальных карт-опросников, которые позволяли определить продолжительность нахождения беременных в тех или иных стрессовых ситуациях. Использование подобного подхода на первом этапе наших исследований позволило провести сравнительный анализ уровней реактивной и личностной тревожностей, а соответственно и психоэмоционального напряжения у не беременных и беременных женщин, что дало

возможность оценить общие и отличительные особенности их психоэмоционального статуса, что представляет несомненный и самостоятельный социологический интерес.

Проведенные исследования позволили, прежде всего, придти к важному заключению о существенном изменении психоэмоционального состояния у женщин с нормально протекающей беременностью и без наличия в анамнезе стрессовых ситуаций. Установлено, в частности, что у них, по сравнению с небеременными женщинами, тревожность усиливается, что выражается существенным изменением в соотношении различных уровней тревожностей с уменьшением числа беременных с низкой и умеренной тревожностью и возрастанием числа беременных с высокими уровнями реактивной и личностной тревожностей. Далее было установлено, что у беременных с наличием в анамнезе стрессовых ситуаций долговременного характера, тревожность еще более усиливается, что проявилось подавляющим числом беременных с высокими уровнями тревожностей. Практическое значение установленного факта повышения тревожности у практически здоровых, не находившихся по анамнестическим данным под влиянием стрессовых ситуаций беременных женщин заключается в выделении их в группу “риска”, подверженному действию различных стресс-факторов среды и необходимости принятия мер по их ограждению от таких воздействий, чреватых различными осложнениями как у матери, так и плода.

Для решения вопроса о возможной роли наблюдаемых при пренатальном стрессе нейроэндокринных расстройств в развитии различных нарушений у плода и потомства следующим из запланированных нами поэтапных задач явилось изучение у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, состояния гормонального баланса в системе мать-плацента – плод. С этой целью был применен методологический подход, при котором кровь на исследование забиралась из вены беременной до начала родов и из пуповины ее новорожденного, что позволило судить о балансе исследуемых стресс-гормонов у матери и плода. Сравнительные исследования уровней стресс-реализующих (АКТГ, кортизол, СТГ) и стресс-лимитирующего (пролактин) гормонов в крови беременных и в пуповинной крови их новорожденных в условиях нормально протекающей беременности и хронического психоэмоционального стресса беременных показал существенное нарушение как в содержании, так и в балансе этих гормонов в

системе мать-плод при стрессе. Установлено, в частности, достоверное повышение в крови беременных, переносящих стресс, содержание АКТГ и кортизола, что полностью укладывается в существующие представления о механизме развития стресса в норме и в различных условиях и подтверждается исследованиями (Гузов И.М., 2003; Сидельникова В.М., 2010; Galucci W.T. et al., 1993; Hill E.E., 2008), выявившими увеличение при стрессе беременных содержания АКТГ и кортизола в крови. Интересным представляется то, что повышение уровней АКТГ и кортизола выявлено и в пуповинной крови новорожденных, перенесших пренатальный стресс, что указывает на то, что эндокринная функция АКТГ-продуцирующих структур гипофиза и кортизол-продуцирующих клеток надпочечных желез плода – новорожденного полностью сформирована и способна реагировать на воздействие окружающей среды. Это подтверждается литературными данными (Скебельская Ю.Б., 1964), свидетельствующими о начале продукции АКТГ гипофизом плода, начиная с 7-10 недели внутриутробного развития и окончательном его “взрослении” после 34 недель беременности. Секреторная активность надпочечников также начинает проявляться на ранних сроках внутриутробного развития, а секреция кортизола у плода обнаруживается на 7-8 неделе беременности с его значительным возрастанием после 30 недели и таким же уровнем как и у взрослых на первой неделе после рождения (Михайлов А.В. и соавт., 2001). Однако, принципиально важным в полученных нами данных является выявленная способность АКТГ и кортизол-продуцирующих структур плода-новорожденного так же реагировать на стресс, как и организм стресс-переносящих матерей. Это, как будет отмечено далее, относится и к другим исследованным нами стресс-гормонам. К сожалению, ни наши данные, ни данные литературы не позволяют указать причины такого ответа. Можно лишь предположить, что хронический психоэмоциональный стресс, переносимый беременной передается плоду какими-то гуморальными факторами, поскольку структурных основ нервных механизмов передачи психоэмоционального напряжения матери плоду не имеется. Не исключено, что катехоламины и кортизол в избытке продуцируемые в организме стресспереносящих матерей могут проникать в организм плода и индуцировать усиленный выброс АКТГ и кортизола у плода. Такая возможность вполне вероятна, поскольку известно (Татарчук

Т.Ф., 2006) свободное проникновение катехоламинов и кортизола через гемато-плацентарный барьер.

Дальнейший анализ полученных нами данных позволил прийти к заключению о повышении в крови беременных, переносящих стресс, и соматотропного гормона, а также понижении его содержания в пуповинной крови их новорожденных. В условиях хронического стресса содержание СТГ в крови беременных и плодов-новорожденных должно было увеличиться, поскольку общеизвестно, что выработка СТГ, как одного из стресс-реализующих гормонов, в условиях стрессогенных воздействий, повышается вслед за АКТГ и кортизолом, хотя в литературе имеются данные о понижении уровня СТГ в крови беременных, переносящих стресс (Гусейнов Н.И., 1992). Обнаруженное нами возрастание уровня СТГ в крови стресс-переносящих беременных женщин с существенным понижением уровня СТГ в пуповинной крови новорожденных свидетельствуют не об активации (как это следовало ожидать при стрессе), а об ослаблении процессов его образования гипофизом плода-новорожденного. Это, как мы полагаем, может быть следствием глюкокортикоид-зависимого торможения синтеза и выброса СТГ соматофилами гипофиза плода, что находит свое подтверждение в исследованиях (Татарчук Т.Ф., 2006), показавших блокирующее влияние глюкокортикоидных гормонов и, в частности, кортизола, на процессы образования СТГ в гипофизе. Подавление продукции гормона роста у плодов-новорожденных, переносящих стресс, может стать причиной нарушения их развития и рождения у беременных, переносящих стресс, детей с малым весом и ростом, что подтверждается клиническими исследованиями (Druckmann R., Druckmann M.A., 2005; Riecher-Rossler A., Steiner M., 2005).

Таким образом, выявленные нами у беременных женщин и их новорожденных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, значительные колебания в содержании стресс-реализующих гормонов в крови, позволяют заключить о повреждении при стрессе беременных приспособительных процессов в организме как матери, так и плода с возможным развитием различных осложнений у плода и потомства.

Установив таким образом значительное нарушение при стрессе беременных механизмов функционирования стресс-реализующей системы и возможные его

последствия для матери, плода и новорожденного, дальнейшие наши действия были направлены на анализ функционирования в этих условиях и стресс-лимитирующей системы. Как известно, одним из основных стресс-лимитирующих гормонов является пролактин (Юматов Е.А., Мещерякова О.А., 1990; Riegler G.D., Meites J., 1976; Drago F. et al., 1985; El-Feki A., Sakly M., 1988), содержание которого в процессе нормально протекающей беременности значительно повышается (Тарасова М.А., Шапавалова К.А., 2011; Ehara Y. et al., 1976; Chrousos G.P. et al., 1998), обеспечивая, таким образом, нормальное течение беременности. Получается, что организм женщины в процессе эволюции выработал определенный физиологический механизм, который, с одной стороны, способствует нормальному течению беременности, а с другой, предохраняет материнский организм и плод от воздействия различных вредоносных стресс-факторов окружающей среды. Исходя из этого, следовало полагать, усиление у стресс переносящих беременных женщин механизмов пролактиновой стресс-защиты. И действительно, полученные нами данные показали некоторое, недостоверное повышение уровня пролактина в крови стресс-переносящих беременных женщин и их новорожденных. Последнее, конечно, следует рассматривать как определенный защитный механизм, поскольку установлено, что функциональная гиперпролактинемия, наблюдаемая при стрессе, может подавлять репродуктивную функцию и стресс-реакцию на различных уровнях (Bauman R.A., Kant G.J., 2000; Татарчук Т.Ф., 2006). Однако, такая незначительная активация при стрессе беременных пролактинового звена стресс-защиты, как мы полагаем, не в состоянии блокировать резко выраженную в этих условиях активацию стресс-реализующей системы.

Дальнейшие экспериментальные исследования, проведенные на крысах в целом подтвердили результаты клинических исследований, хотя и с различной степенью их проявлений. Ознакомление с экспериментальными данными, изложенными выше показывает, что хронический психоэмоциональный стресс беременных крыс, индуцированный перманентным действием на них сочетанного светового и звукового раздражений, в целом сопровождается аналогично направленным увеличением в крови беременных крыс непосредственно перед родами и их новорожденных крысят содержания АКТГ, кортизола и СТГ. Причем, как и у беременных женщин и их

новорожденных, уровень пролактина в крови стресс-переносящих беременных крыс и у их новорожденных крысят обнаруживал несущественное повышение.

Интересным представляется отдельный сравнительный анализ уровня этих гормонов в крови женщин перед родами и их новорожденных, а также готовых к родоразрешению беременных крыс и их крысят. Ознокомление с полученными данными показывает значительную их разницу в женском и крысинном организмах. Так, если у женщин и их новорожденных уровни исследованных гормонов в целом близки, у крыс и их крысят они в значительной мере разнятся, причем эти различия в основном касаются АКТГ и кортизола: АКТГ в крови крысят намного больше, чем у их матерей, а кортизола – наоборот. Однако, в целом, у беременных женщин и, в особенности, у крыс существует определенный баланс между содержанием стресс-гормонов в крови беременных и их новорожденных, который в значительной мере нарушается при стрессе. Это может указывать на определенные различия в процессе развития и окончательного созревания системы АКТГ-кортизол в человеческом и крысинном организмах, а соответственно и механизмов формирования их стресс-реактивности на различных этапах пре- и постнатального онтогенеза. Общеизвестно, что тиреоидные гормоны активно включаются в стресс-реакции (Селятицкая В.Г., Обухова Л.А., 2001; Терпугова О.В., 2002; Тапбергенов С.О., Ганн В., 2013), а тироидная ось, вместе с кортикоидной и соматотропной осями составляет общую стресс-реализующую систему, поэтапно включающуюся в стресс-реакции в условиях острого и хронического стресса. Исходя из этого, исследование возможного включения тиреоидной оси в механизмы реализации хронического психоэмоционального стресса беременных могло дополнить представления о роли стресс-реализующей системы в этом процессе. Вообще, известно значительное возрастание содержания тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) в организме беременных и их активное проникновение через гемато-плацентарный барьер (Савельева Г.М. и соавт., 2010). Однако, имеющиеся в литературе данные о роли тиреоидных гормонов при стрессе крайне противоречивы (Косаревич С.Б., 2002; Акмаев И.Г., 2003; Судаков К.В., 2005; Maralcan G. et al., 2008). Причем, одни считают, что стресс вызывает ингибирование выработки тиреоидных гормонов, а другие – активацию. Одной из причин этих противоречий считается чрезвычайно выраженная чувствительность щитовидной железы

к изменениям окружающей среды. Но, в целом, принято считать, что для поддержания гомеостаза при стрессах, важное значение имеет стресс-ассоциированная модуляция функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (Акмаев И.Г., 2003; Судаков К.В., 2005). И все же на основании исследований, проведенных на беременных крысах, подвергнутых стрессу (Сароян М.Ю., 2015) мы склонны полагать, что хронический психоэмоциональный стресс беременных сопровождается активацией и тиреоидной оси стресс-реализующей системы.

Таким образом, подводя итог вышеизложенным исследованиям, можно заключить, что одним из характерных проявлений хронического психоэмоционального стресса, переносимого беременными женщинами и крысами является существенное повреждение механизмов образования и поддержания баланса различных стресс-гормонов в системе мать-плод со значительным усилением деятельности стресс-реализующей и не выраженной активацией стресс-лимитирующей систем.

Как будет постулировано далее, эти изменения могут стать причиной различных нарушений в течении беременности, родов, развитии плода и у потомства.

Дальнейшие исследования показали, что стресс беременных характеризуется не только нарушением гормональных механизмов функционирования организмов матери и плода, но также и повреждением системы кровоснабжения плода.

Проведенные при стрессе беременных доплерометрические исследования особенностей кровотока в маточных артериях, обеспечивающих поступление крови к плоду, а также в сосудах плода позволили установить такие нарушения, анализ последствий воздействия которых позволил приблизиться к пониманию патогенетических механизмов становления различных осложнений у плода и потомства, перенесшего пренатальный стресс. Прежде всего эти нарушения проявляются повышением сопротивления току крови в основных сосудах, обеспечивающих поступление крови к органам плода. Основной причиной этого следует признать характерное для хронического психоэмоционального стресса перманентное поступление в организм плода повышенных концентраций катехоламинов, окситоцина, вазопрессина и других вазоактивных веществ. Они, обладая выраженным вазоконстрикторным эффектом, уменьшают ток крови к плоду со всеми, характерными для этого последствиями

(ограничение поступления к плоду кислорода, питательных веществ и избыточное поступление продуктов перекисления липидов и т.д.). Возможность подобного развития событий обосновывается, в том числе и тем, что указанные вазоактивные вещества, будучи низкомолекулярными веществами, свободно проникают через гематоплацентарный барьер и могут вызывать, наряду с вазомоторными, различные, свойственные им, метаболические и иные эффекты. Наши представления находят подтверждение в исследованиях, проведенных другими авторами (Teixeira J.A. et al., 1999; Ridding G. et al., 2014; Wallace A.E. et al., 2015). В литературе достаточно сведений о возможности диагностики хронической гипоксии плода на основании исследований кровотока в его сосудах. Так, обнаруженные нами повышенные показатели пуповинно-мозгового отношения находятся в полном соответствии с данными литературы (Arduini D., Rizzo G. et al., 1992; Arias F., 1994; Piazzze J. et al., 2005; Khalil A. et al., 2014; Regan J. et al., 2015; Uma N. et al., 2015) и свидетельствуют о централизации кровотока плода, которое признается предвестником внутриутробной задержки роста плода, неблагоприятных перинатальных исходов и неонатальной заболеваемости.

Установив, таким образом, существенное нарушение гемодинамики и гормонального баланса в системе мать-плод у беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, следовало далее выяснить пути их возможного включения в патогенетические механизмы наблюдаемых в этих условиях расстройств в деятельности различных систем организма плода и потомства.

Необходимо отметить, что приведенные выше многочисленные факты различных нарушений и заболеваний у плода и потомства явились основанием для предположения о их причинной обусловленности от процессов, происходящих в организме стресс-переносящих беременных и образующихся при этом факторов. По существующим представлениям в качестве таковых могут выступать образующиеся в организме стресс-переносящих беременных излишки гормонов, различных метаболитов, эндоперекисей, хотя общеизвестно, что многие из этих веществ и, в частности, вещества с большим молекулярным весом (белки, полипептиды и гормоны с такой структурой) не проникают через гемато-плацентарный барьер. Исходя из этого становится понятным, что реализация эффектов избыточного содержания стресс-гормонов и нарушения кровотока в маточных

артериях на плод может быть осуществлена только при повреждении у женщин, переносящих стресс, плацентарного барьера, состояние которого при стрессе не исследовано.

В проведенных нами гистологических исследованиях структур плацентарного барьера у рожениц, перенесших острый (беременные, которым по акушерским показаниям был введен стресс-гормон - дексаметазон) и, в особенности, хронический психоэмоциональный стресс, выявлены признаки острой и хронической плацентарной недостаточности. Причем, изменения, обнаруженные при однократном введении дексаметазона, хотя и характеризовались реактивной гиперемией плодных сосудов, изменениями в целостности эпителиального покрова ворсинчатого аппарата, не могли иметь функционально значимого влияния на барьерную функцию плаценты и плода. Видимо, надо с определенной издержкой подойти к однократному введению дексаметазона, как модели острого стресса, поскольку, согласно имеющимся данным в условиях резко выраженного острого стресса, зарегистрировано большое число нервно-психических расстройств и прерываний беременности. Обстоятельства существенно изменяются в условиях действия на беременных хронического психоэмоционального стресса. При этом на уровне основной структуры барьера – ворсин хориона – обнаружены такие морфологические изменения, которые считаются доминирующими признаками хронической плацентарной недостаточности. К таковым, в частности, относятся обнаруженные очаги некрозов эпителия ворсин с кровоизлияниями в межворсинчатое пространство, выраженная гипертрофия медики артериол и капилляров опорных ворсин с сужением (облитерацией) их просвета, нарушение кровотока в хориальной пластинке и ворсинчатом древе. Не вызывает сомнений то обстоятельство, что подобное повреждение при хроническом психоэмоциональном стрессе практически всех гистоструктур, составляющих основу гемато-плацентарного барьера, может стать основой повышения его проницаемости для различных веществ. Это подтверждается исследованиями (Милованов А.П., 1995; 1999), в которых указанный характер гистоструктурных нарушений принимается в качестве основы для повышения проницаемости плацентарного барьера для различных веществ. Подобное в полной мере относится и к образующимся в организме стресс-переносящих беременных избыточных количеств стресс-гормонов и

других гуморально активных факторов, которые могут проникнуть в организм плода и индуцировать у него развитие различных, свойственных этим веществам, морфогенетических и метаболически-зависимых функциональных и патологических нарушений. Проведенные в этом направлении дальнейшие исследования, их анализ и сопоставление с результатами выполненных нами клинико-экспериментальных исследований, а также с данными литературы позволили с современных позиций обосновать правомерность этих соображений.

Так, полученные нами данные о значительном возрастании у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, различных осложнений в течении беременности, родов и у новорожденных согласуются с литературными данными (Пшеничникова М.Г., 2000; Рафиева З.Х., 2010; Gallucci P. et al., 1993; Sabri Y. et al., 2015), где, в основном, констатируется факт возможности таких нарушений при стрессе, без конкретного анализа причинно-следственной их обусловленности от процессов, развивающихся в организме стресс-переносящих беременных. Между тем, обнаруженное нами нарушение кровообращения и гормонального баланса в функциональной системе мать-плод имеет непосредственное этиопатогенетическое значение для этих нарушений. В частности, установленное нами повышение у беременных, переносящих стресс, случаев преждевременных родов, гипертензивных и других гемодинамических расстройств может быть, в первую очередь, следствием избыточной активации при стрессе симпатoadrenalовой системы и действия его медиаторов на кровоток в системе мать-плод. Это подтверждается исследованиями (Starkman M.N. et al., 1990; Mulder E.J. et al., 2002; Talge N.M. et al., 2007), в которых показано повреждающее действие образующихся при стрессе избытков катехоламинов (норадреналин, адреналин, дофамин) на сосуды матери и плода. Длительное сокращение под их влиянием маточных артерий и сосудов плода с повышением сопротивления току крови и ограничением ее поступления к матке и плоду – феномен во многом определяющий развитие вышеуказанных гемодинамических и связанных с ними осложнений. Этому могут способствовать также высокие уровни кортизола, поскольку установлена (Jovanovic S. et al., 2000; Reynolds R.M. et al., 2013) возможность его опосредованного, через активацию вазоконстрикторных механизмов, действия на маточно-плацентарное кровообращение. Подобное нарушение кровотока, а

также выявленные нами дистрофические, некротические и другие повреждения практически всех структур плацентарного барьера являются основой гипоксии плода в условиях стресса, что также обосновывается соответствующими литературными данными (Sjostrom K., 1997; Roos A. et al., 2015).

Интересен анализ показателей нарушений развития плода и осложнений у потомства стресс-переносящих беременных женщин. Как было отмечено, к числу таких осложнений относятся внутриутробная задержка роста плода, а также малый вес и рост новорожденных. Согласно нашим представлениям, что подтверждается и литературными данными (Teixeira J.M. et al., 1999; Ventura T. et al., 2012), причиной таких осложнений могут быть как выявленные в наших исследованиях гемодинамические нарушения и гипоксия плода, так и, что очень важно, уменьшение в крови плодов-новорожденных, переносящих хронический стресс, соматотропного гормона. В целом, общее состояние новорожденных, перенесших пренатальный стресс, было более тяжелым, чем у стресс не перенесших, что подтвердилось более низким показателем средних его оценок по шкале Апгар.

Заслуживают внимания результаты ретроспективного анализа уровней тревожностей, а соответственно и степени переносимого стресса у беременных с пороками развития плода. При этом установлено, что в подавляющем большинстве случаев у женщин с пороками развития плода констатируются высокие уровни личностной и реактивной тревожностей, указывающие на переносимый ими стресс. Причем, оценка уровней тревожностей у таких беременных была проведена до сообщения им об обнаруженном пороке у плода, что исключало возможность повышения тревожностей от полученной отрицательной стресснесущей информации. Это, в свою очередь, подтверждает выдвигаемое нами положение о зависимости развивающихся у плода и новорожденных функционально- и патологически-значимых нарушений от переносимого ими хронического пренатального стресса.

И, наконец, фактом важной патогенетической значимости, в свою очередь, определяющим возможность нарушения механизмов нормального жизнеобеспечения плода при стрессе может служить незначительное повышение уровня стресс-лимитирующего пролактина в крови матери и плода, свидетельствующая об

относительной ареактивности стресслимитирующей пролактиновой системы у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс и ее не способности в полной мере противодействовать резко выраженным в этих условиях стресс-реализуемым механизмам.

Параллельно проведенные экспериментальные исследования на 6-ти месячных крысятах, перенесших хронический психоэмоциональный пренатальный стресс, показали существенное нарушение стресс-реактивности и приспособительных реакций, что нашло свое выражение как в срыве гормональных механизмов реализаций общего адаптационного синдрома, так и в ослаблении у таких животных реактивности сердечно-сосудистой системы. Это полностью подтверждает вышеизложенные клинические данные и представления о повреждающем влиянии пренатального стресса не только на развивающийся плод, но и на процессы, обеспечивающие функционирование жизненно-важных органов и систем у потомства.

Таким образом на основании проведенного комплексного исследования состояния гормонального баланса и кровообращения в единой функциональной системе мать-плод, а также - состояния плацентарного барьера у беременных женщин и крыс, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, можно предложить следующую последовательность развития процессов, лежащих в основе наблюдаемых при этом нарушений у плода и потомства:

- непрерывное возбуждение в условиях стресса высших стресс-центров – среднего мозга и гипоталамуса
- активация симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем
- усиление выброса в кровь беременной норадреналина, адреналина, АКТГ, глюкокортикоидов, СТГ, тиреоидных гормонов с увеличением их содержания в крови
- спазм под влиянием различных гормонов и медиаторов сосудов матери и плода, с повышением сопротивления току крови и ограничением ее поступления к плоду
- повреждение структур плацентарного барьера (ишемия, дистрофия, инфаркты и некрозы)

- развитие хронической плацентарной недостаточности с повышением проницаемости гемато-плацентарного барьера и проникновением избытка стресс-гормонов (АКТГ, кортизол, норадреналин, адреналин и др.), продуктов ПОЛ и других физиологически активных веществ и метаболитов в организме плода
- морфогенетическое и функциональное действие гормонов и указанных веществ на различные структуры развивающегося плода
- развитие различных функциональных и патологически-значимых нарушений у матери, плода и потомства.

Исходя из этого, все профилактические и лечебные мероприятия при стрессе беременных должны быть патогенетически обоснованы и направлены на коррекцию указанных звеньев патогенеза стресс-зависимых нарушений.

Таким образом, анализ результатов проведенных исследований позволяет отнести хронический психоэмоциональный стресс беременных женщин к числу важнейших патогенных воздействий, вызывающих каскад функциональных и патологических изменений в деятельности различных органов и систем матери, плода и потомства. Причем, последовательность развертывания в этих условиях событий, начиная от действия стресса, последующих нарушений кровообращения, гормонального баланса в системе мать-плацента-плод и до обусловленных ими функционально- и патологически-значимых нарушений в деятельности органов и систем плода и потомства строго детерминирована.

Вся последовательность причинно-следственно обусловленных процессов, лежащих в основе выдвигаемого нами положения о важной роли пренатального стресса в патогенезе различных нарушений у матери, плода и потомства в обобщенном виде представлена на рисунке 16.

Таким образом, вышеприведенный анализ результатов проведенных исследований позволяет отнести хронический психоэмоциональный стресс беременных к числу важнейших патогенных воздействий, вызывающих каскад функциональных и патологических изменений в деятельности различных органов и систем плода и потомства. Причем, последовательность развертывания в этих условиях событий, начиная от действия стресса, последующих нарушений кровообращения и гормонального баланса

Рисунок 16. Схема последовательности развития процессов в системе мать-плацента-плод у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс.

в системе мать-плацента-плод и до обусловленных последними функционально и патологически-значимыми нарушениями в деятельности органов и систем плода и потомства строго детерминированы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- У всех беременных для выявления переносимого стресса, провести оценку уровней тревожности по Спилбергеру, а также сбор анамнестических данных по специально подготовленному нами опроснику;
- Произвести определение в крови беременных уровня основного стресс-реализующего маркера- кортизола;
- После установления факта переносимого стресса осуществить следующие действия этиопатогенетической направленности:
 - а) оградить беременную от постоянного воздействия установленных стресс-факторов (на работе, в быту и т.д.);
 - б) обеспечить постоянный эхоскопический и доплерометрический контроль состояния фетоплацентарного комплекса в течение всей беременности;
 - в) провести коррекцию психоэмоционального состояния беременной специалистом – психологом;
 - г) в каждом конкретном случае и с учетом проявлений стресса, провести их немедикаментозную (различные методы психокоррекции и др.) и медикаментозную (назначение седативных препаратов, антигипоксантов, витаминов, антиоксидантов и т.д.) коррекцию.

ВЫВОДЫ

1. Установлено различное распределение уровней реактивной и личностной тревожностей среди беременных и небеременных женщин с относительно высокими их уровнями у женщин с нормально протекающей беременностью и, в особенности, у беременных с наличием в анамнезе постоянно действующих стресс-факторов и низкими – у небеременных, что свидетельствует о стрессированности и более выраженной предрасположенности беременных женщин к действию различных факторов окружающей среды.
2. Хронический психоэмоциональный стресс беременных женщин и крыс приводит к значительному увеличению содержания стресс-реализующих (АКТГ, кортизол, СТГ) и незначительному стресс-лимитирующего (пролактин) гормонов в крови как матерей, так и плодов-новорожденных. Содержание СТГ в крови новорожденных в этих условиях понижается.
3. Хронический психоэмоциональный стресс беременных женщин вызывает нарушение кровообращения в функциональной системе мать-плацента-плод с повышением показателей индексов резистентности в маточных артериях, систоло-диастолического отношения в артерии пуповины и в нисходящей аорте плода, пуповино-мозгового отношения, что указывает на повышение сопротивляемости току крови в сосудах матери и плода, ограничение поступления крови к плацентарному ложу и плоду, а соответственно и на возможность развития у матери, плода и новорожденного различных нарушений.
4. При остром стрессе отмечается функционально незначимая реактивная гиперемия плодных сосудов, признаки дистрофии эпителия ворсин, активация макрофагальных клеток плаценты, а при хроническом – фиброз стромы ворсин, диффузное сужение просвета артериол, наличие ишемических инфарктов, очагов некроза, являющихся основой развития стресс-зависимой плацентарной недостаточности и повышения проницаемости гематоплацентарного барьера для стресс-гормонов, метаболитов, продуктов ПОЛ и др.
5. Системное нарушение при хроническом психоэмоциональном стрессе кровообращения, гормонального баланса, а также структурных основ их поддержания в

функциональной системе мать-плацента-плод является причиной развития различных нарушений в течении беременности, родов, а также осложнений у плода и потомства.

6. У беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, установлено возрастание частоты угрожающих преждевременных родов, хронической плацентарной недостаточности, внутриутробной задержки роста плода, а также уменьшение росто-весовых показателей их новорожденных.
7. Обнаружено подавление стресс-реактивности и приспособительной способности у перенесших пренатальный стресс крыс, что обосновывает существующие представления о зависимости значительного роста заболеваемости населения от все возрастающего психологического напряжения общества и переносимого стресса.
8. Установленные у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, нарушения в различных звеньях единой функциональной системы мать-плацента-плод являются основой для разработки и рекомендации соответствующих профилактических и лечебных мероприятий по их устранению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В. В. Современные методы подготовки беременных к родам. - С-Пб - 1991.-256 с.
2. Абрамченко В. В., Моисеев В. Н., Саркисян И. К. Основные показатели гемодинамики у беременных и рожениц в норме и при позднем токсикозе беременных. //Акуш. и гин. - 1992. - № 3. - С. 17-18.
3. Абрамченко В.В. Психосоматическое акушерство. - СПб.: СОИС. 2001.- 311с.
4. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Бересенова А.П.//Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины.-Л. 1991.-С.7-11.
5. Агаджанян Н.А. Проблемы адаптации и учение о здоровье - М: Изд-во РУДН, 2006.-284 с.
6. Агеева М.И. Характер развития и нормативные параметры артериальной гемодинамики плода// Ультр. и функц. диагност., 2004, - N3. С.44-52.
7. Ажипа Я. И. Трофическая функция нервной системы. - М.: Наука. - 1990. - 672 с.
8. Айзенк Г.Дж., Вильсон Г. Как измерить личность.- М.: Когито-Центр, 2000. – 284 с.
9. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. - С-Пб. - 1993. - 281 с.
10. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР – Медиа. 2007. – 1200 с.
11. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика. – М.: МЕД пресс-информ., 2008. – 272 с.
12. Акмаев И.Г., Волкова О.В.,Гриневич А.В. Эволюционные аспекты стрессорной реакции // Вестн. Рос. Академии наук. — 2002. — №6. — С. 104-115.
13. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития// Успехи физиологических наук. 2003, т.4. – С. 4-15.
14. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства.: - Руководство для врачей /- М.: Медицина, 1993.-400 с.
15. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства. -Ростов-на-Дону. - 1997. - 576 с.

16. Александровский Ю.А. Чрезвычайные ситуации и психогенные расстройства. / Ю.А. Александровский// Современная психиатрия. –1998. – N 1. – С. 5-8.
17. Алиев М. Г., Рзаева Л. В., Рыбакова О. И. Влияние хронического стресса в период беременности на тиреоидный статус матери и потомства. //Пробл. эндокринол. - 1987. - № 5. - С. 74 - 78.
18. Алипов В. И., Архангельский А. Е. Патология нервной системы и беременность. //Вопр. охр. материн, и дет. - 1979. - Т. 24. - № 3. - С.73 - 74.
19. Амосов Н.М., Палец Б.Л., Аганов Б.Г. и др. Теоретические исследования физиологи-ческих систем. Математическое моделирование. - Киев: Наукова думка, 1977. - 245 с.
20. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем.//М.: Медицина, 1975.-447 с.
21. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем. - М.: Медицина, 1992. - 196 с.
22. Аракелов Г.Г. Изменение вызванных потенциалов и динамика гормонов стрессовой реакции человека. // Г.Г. Аракелов, Е.А. Федоровская, О.Ю. Свергун. Психол. журн. – 1994. – Т. 15. – N 1. – С.87-96.
23. Аракелов Г.Г. Стресс и его механизмы// Вести. Моск. Унта. - сер. 14, Психология. - 1995. №4. - С. 45-54.
24. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. - Пер. с англ. - М.:Медицина.- 1989.- 655 с.
25. Аршавский И. А. Доминанта беременности и проблема физиологически полноценного онтогенеза. // В кн.: Труды научно-исслед. Института биологии.- Харьков,- 1956.- Т. 24.-С. 161-182.
26. Астафьева О.В., Поморцев А.В. Допплерометрический критерий оценки центральной и церебральной гемодинамики плодов с диабетической фетопатией//Russian electronic journal of radiology. – 2012.-V. 2. – N3. – р. 61-66.
27. Ахметов Т. И. Психоэмоциональный стресс и тип реагирования личности. //В кн.: Тезисы докл. 2-го съезда физиологов. - Кишинев. - 1980.-С. 51.

28. Балицкий К.П. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей. К.П. Балицкий, Ю.П. Шмалько. – Киев: Наук. Думка, 1987. – 248 с.
29. Бахов Н.И. Нейтрофилы. Теория клеточных мессенджеров.//Н.И. Бахов, Л.З. Александрова, В.М. Антропов. – Липецк, 1995. – С. 1-40.
30. Бодров В.А. Психологический стресс: развитие учения и современное состояние проблемы. В.А. Бодров. – М.: Изд-во “Институт психологии РАН”, 1995. – 136 с.
31. Бодров В.А. Информационный стресс: Учебное пособие для вузов. В.А. Бодров. – М.: ПЕР СЭ, 2000. – 352 с.
32. Бройтган В. Психосоматическая медицина: Кратк. учебн. В. Бройтган, П. Кристиан, М.Рад. Пер. с нем. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 376 с.
33. Брутман В.И. Нежеланная беременность у жертв сексуального насилия (психолого-психиатрические аспекты проблемы). В.И. Брутман, С.Н. Ениколопов, М.С. Радионова. // Вопр. психол. – 1995. – N 1. – С. 33-40.
34. Буланов Ю.Б. Анаболизм без лекарств. - Тверь: ГУПТО. 2005. -145с.
35. Бураковский В.И., Лищук В.А., Стороженко И.Н., Мироненко В.И. Клинико-математический подход к изучению острых расстройств кровообращения после операций на сердце. Применение математических моделей в клинике сердечно-сосудистой хирургии. //М., 1980. - С. 93-120.
36. Бухсбаум Г. Дж. Травмы при беременности. Пер. с англ. - М.: Медицина. -1982.- 376 с.
37. Бюллетень ВОЗ. Глобальные факторы риска для здоровья: прогресс и проблемы.//2009, вып. 87, N9. – С. 646-676.
38. Ватаева Л.А., Тюлькова Е.И. Влияние пренатальной гипобарической гипоксии на развитие соматических и сенсомоторных характеристик и способности крыс к обучению// Сборник трудов Российско-Польского рабочего симпозиума, посвященного 50-летию со- трудничества. - 2009. - С. 120-123.
39. Вегетативная нервная система. Под ред. П. И. Лобко. - Минск: Высшая школа.- 1988. - 271 с.

40. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. Под ред. А. М. Вейна. - М.: МИА. - 1998. - 752 с.
41. Ведяев Ф. П., Воробьева Т. М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. - Киев: Здоров'я. - 1993. - 136 с.
42. Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 847 с.
43. Воронин К. В., Полтавец В. И., Акимова К. В. Прогнозирование развития гестозов с учетом психофизиологической индивидуальности беременных. // Акуш. и гин. - 1989. - № 12. - С. 26 - 27.
44. Газазян М. Г. Некоторые особенности вегетативной нервной системы у беременных накануне физиологических родов. //Акуш. и гин.- 1989.-№ 5.-С. 59-63.
45. Гармашева И. Л., Константинова И. Н. Патологические основы охраны внутриутробного развития человека.- Л.: Медицина.- 1985.-160 с.
46. Гельгорн Э., Луфборроу Дж. Эмоции и эмоциональные расстройства. Пер. с англ. - М.: Мир. - 1986. - 519 с.
47. Гримак Л. П. Резервы человеческой психики. - М. - 1987. - 286 с.
48. Гузов И.И. Иммунобиология и иммунопатология беременности.//Новости прикладной иммунологии и аллергологии. 2003, №7. – С. 3-6.
49. Гусейнов Н.И. Влияние хронического стресса при беременности на становление гормональной и иммунологической реактивности потомства в постнатальном онтогенезе. //Автореф. Дисс... к.б.н., 1992. – 19 с.
50. Дашичев В. В., Охапкин М. Б., Афанасьев В. А. Клинические и специальные методы обследования плода и новорожденного. Практическое руководство для врачей. - Ярославль. - 1990. - 138с.
51. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. - М.:”Медицина”, 1992. – 256 с.
52. Дегтярев Ю .Г. Факторы риска в возникновении врожденных пороков развития//Обзоры и лекции. 2014. – С. 4-10.
53. Заболевания вегетативной нервной системы. Под ред. А. М. Вейна. - М.: Медицина. - 1991. - 624 с.

54. Зарубина Е. И., Лисицина Н. Е., Кожевникова Г. М. Состояние новорожденных от матерей группы риска по дистрессу плода в зависимости от метода родоразрешения //Акуш. и гин. - 1995. - №6. - С. 26-28.
55. Захарченко Г. Б., Полстяная Г. Н. Перинатальная охрана плода у беременных, страдающих неврозами. // XIV Всесоюз. съезд акуш.- гин. - М. - 1983. - С. 475-476.
56. Ингель Ф.И. Длительный психоэмоциональный стресс как мутогенный фактор и модификатор мутогенеза / Ф.И. Ингель, Н.М. Геворкян, Б.И. Лейтина// Тез. докл. I Росс. съезда мед. генетиков. – М., 1994. – С. 104-105.
57. Исаев Д.С. Методология управления медико-социальной профилактикой младенческой смертности. Автореф. дисс. к.м.н. - М. - 1993. - 42 с.
58. Кабанько Т.П., Джоджуа Т.В., Бернадинер Е.А. Алгоритм оказания помощи при тяжелой преэклампсии и эклампсии.// Сб. статей. - Донецк: Світ книги, 2013. – С. 154-162.
59. Казначеев В. П., Казначеев С. В. Адаптация и конституция человека. -Новосибирск: Наука. - 1986. - 120 с.
60. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. В 2 т. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1998. – 528 с.
61. Карелин А.А. Психологические тесты. – М.: “Владос”, 2001. – 312 с.
62. Карр Ф. Акушерство, гинекология и здоровье женщины. Карр Ф. – М.: МЕ Дпресс информ. – 2005. – 176 с.
63. Китаев-Смык Л.А. Психология стресса . Л.А. Китаев – Смык. - М.: Наука, 1983. – 368 с.
64. Китаев-Смык Л.А. Стресс и психологическая экология //Л.А. Китаев – Смык. - Природа, 1989. – С. 98-105.
65. Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А. Перинатальная эндокринология. - М. -1986. -312 с.
66. Кожевников В.А., Кожевникова Т.А., Костарева О.В. Новый лечебно-диагностический подход реабилитации беременных женщин с невротическими расстройствами.//Роль новых перинатальных технологий в снижении репродуктивных потерь. - Екатеринбург, 2001.- С.195-197.

67. Козинец Г.И. Физиологические системы организма человека, основные показатели. - М.: "Триада-Х", 2000.- 336 с.
68. Косареви́ч С.Б. Постнатальное развитие яичников крыс при гипо- и гиперфункции щитовидной железы. //Морфология. 2002, №2-3. – С.76-79.
69. Коханевич Е.В. Актуальные вопросы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. - М.: Триада-Х. 2006.- 480с.
70. Кулаков В. И., Серов В. Н. и соавт. Обезболивание родов. - М. - 1998.-160 с.
71. Кулаков В.И. Преждевременные роды . В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко. - М.: Медицина, 2002. – 176 с.
72. Кулаков В.И. Плацентарная недостаточность и инфекции. - Руководство для врачей. В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. – М., 2004. – 494 с.
73. Лебедев А.А., Саблина Г.В., Стеценко В.П., Марков С.В., Воейков И.В., Т.А. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Яковлева О.А., Мещеров Ш.К., Шабанов П.Д. Модуляция центральных механизмов стресса в раннем онтогенезе введением кортиколиберина и белков теплового шока 70 кДа меняет поведенческие эффекты ноопепта и дилепта у половозрелых крыс.//Психофармакология и биол. наркология. 2006, т.6, №3.- С.1284-1291.
74. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы. И.Н. Лейдерман. // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – N2. – С. 8-13.
75. Леонова А.Б. Психопрофилактики стрессов. А.Б. Леонова, А.С. Кузнецова – М.: Из-во Моск. ун-та, 1993. – 123 с.
76. Лицев А. Э. Роль перинатальной патологии в генезе минимальных мозговых дисфункций у детей раннего возраста. Автореф. дисс. к.м.н. -М.- 1995.- 21 с.
77. Лихачев В.К. Особенности функционирования фетоплацентарного комплекса в условиях плацентарной недостаточности.//Проблемы достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. КГМУ им. С.И. Георгиевского. – Симферополь. 2009. – т. 145. ч. III. – С. 151-155.
78. Лищук В.А. Математическая теория кровообращения/ В.А. Лищук.- М.: Медицина, 1991. – 256 с.

79. Лобода М.В., Бабов К.Д., Стеблюк В.В. Хвороби дезадаптації в практиці відновлювальної медицини.- К.: НАУ. 2004. – 199 с.
80. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: Новейший справочник/ М.: Изд-во ЭКСМО: Спб.: Сова, 2003. – 928 с.
81. Мальгина Г.Б. Патогенез, профилактика и коррекция перинатальных осложнений при психоэмоциональном стрессе в период беременности. - Дисс... д.м.н., Акушерство и гинекология, 14.00.01, Екатеринбург, 2003. – 349 с.
82. Маяхи М.Т.Д., Кличханов Н.К. Влияние даларгина на содержание гормонов гипофизарно-надпочечникового и гипофизарно-тиреоидного эндокринного комплексов в крови крыс при гипотермии. Вопросы общей биологии.//Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012, т. 14, N5. – С. 273-277.
83. Медведев В.И. Компоненты адаптационного процесса. В. И. Медведев. – Л.: Наука, 1984.– 224 с.
84. Медведев О.И. Эмоциональное напряжение и стресс/ О. И. Медведев//Физиология кровообращения. – М.: Медицина, 1986. – С. 507-525.
85. Медведев В. И. Компоненты адаптационного процесса. // Л: Наука.- 1994. - 108 с.
86. Медвинский И.Д. Генетическая детерминанта развития синдрома полиорганной недостаточности в акушерской практике. И.Д. Медвинский, Л.Н. Юрченко, А.Д. Мазуров // Сборник VII Всеросс. Съезда анестезиологов-реаниматологов. – СПб., 2000. – С. 179.
87. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. Ф.З. Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
88. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 253 с.
89. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии, в 2 т., пер. с англ. под общей ред. проф. А.И. Гуса. - М., 2011, т. 1.- 720 с.

90. Милованов А.П. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности/ А.Г. Милованов, Фокин Е.И., Рогова Е.В.// Архив патологии. – 1995. – N4. – С. 11-16.
91. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей. Медицина, 1999. – 446 с.
92. Митьков В.В., Медведева М.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. –Москва, Изд.-во: ВИДАР. 1996. - т. 2. – 448 с.
93. Михайлов А.В., Опарина Т.И., Бородина З.Л., Шелаева Е.В. Особенности функционального состояния коры надпочечников плода при беременности, осложненной инсулинзависимым сахарным диабетом.//Журнал акушерства и женских болезней, 2001, N2. – С. 80-84.
94. Морозов В.Н., Гусак Ю.К., Лазарев Ю.В. Особенности психонейроиммунологических механизмов адаптации женщин с нарушенным репродуктивным циклом// Вестн. новых медицинских технологий. – 2000. – Т. VII.- N.2. – С. 100-105.
95. Мурашев А.Н. Разработка и оценка адекватности *in vivo* моделей для исследования сердечно-сосудистой системы. - Автореф. дисс. д.б.н. - М.: 2007. - 43с.
96. Мурашко Л. Е., Бадоева Ф. С, Асымбекова Г. У., Павлович С. В. Перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности. // Акуш. и гин. - 1996. - № 4. - С. 43-45.
97. Мусаев З.М. Клинико-диагностическое значение исследования маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у беременных с гестозом.- Дисс... к.м.н. – М.: 1989. – 153 с.
98. Мухамадиев И.М. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин, перенесших экстремальные психотравмирующие ситуации.- Дисс... к.м.н., Душанбе, 2004. - 120 с.
99. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской тактике. / Под ред. Э. К. Айламазяна. - Н. Новгород.: НГМА. - 1995.- 284 с.

100. Никонов В.В. Стресс. Современный патофизиологический подход к лечению. — М., 2002. — 314 с.
101. Орлова В. С. Материнская смертность в регионе с высокой рождаемостью и пути ее снижения.- Автореф. дисс. д.м.н.-М. - 1997. -44 с.
102. Отева Э. А., Николаева Е. И., Николаева А. А. Оценка состояния здоровья беременных в Новосибирском научном центре - соматические и психологические аспекты.// Акуш. и гин. - 1994.- № 3. - С. 25 - 27.
103. Отеллин В.А., Хожай Л.И., Ордян Н.Э. Пренатальные стрессорные воздействия и развивающийся головной мозг. Адаптивные механизмы, непосредственные и отсроченные эффекты. /СПб: Деятка. 2007. - 256с.
104. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса./ Л.Е. Панин. – Новосибирск, Наука, 1983. – 233 с.
105. Пасман Н.М. Клинико-морфологическая характеристика адаптационных реакций при беременности. - Автореф. дисс.... д.м.н./ Н.М. Пасман. – Новосибирск, 1996. – 50 с.
106. Пасман Н.М. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция / Н.М. Пасман, И.П. Верещагин // Вест. Интенсивной терапии. – 1999. – N 2. – С. 23-28.
107. Пестрикова Т. Ю. Преждевременные роды и проблемы перинатальной медицины. // Дальневост. мед. журн. - 1996. - № 1. - С . 62 - 65.
108. Петренко В.М., Петренко Е.В. Компенсаторные реакции в лимфатических узлах после пренатального воздействия индометацина // Ж. Морфология.- 2001.- Т. 119.- №1.- С. 37-40.
109. Прошлякова Е.В. Исследование роли гипоталамо-гипофизарной системы в регуляции адренокортикальной функции в пренатальном периоде развития крысы. - Дисс. к.б.н. Москва. 1983. - 135с.
110. Пшеничникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2000. — №3. – С. 55-89.

111. Радзинский В.Е. Акушерский риск: максимум информации – минимум опасности для матери и младенца/ В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин – М.: Изд. Эксмо. – 2009. – 288 с.
112. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия/ В.Е. Радзинский. – М.: Медиабюро Статус презенс, 2011. – 688 с.
113. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие. – Самара: Изд. Дом “БАХРАХ- М”. 2001. – 672 с.
114. Рафиева З.Х. Особенности репродуктивного здоровья женщин при воздействии психотравмирующих факторов. - Дисс... д.м.н., Душанбе, 2010. - 287 с.
115. Резников А.Г. Половые особенности нейроэндокринных эффектов пренатального воздействия экзогенных глюкокортикоидов.//Российский физиологический журнал. 2006, т.92, №2. – С. 238-248.
116. Родштат И. В., Люкова Г. М. Анализ механизмов эмоционального стресса при неврозах. / В кн.: Роль эмоционального стресса в генезе нервно-психических и соматических заболеваний. - М. - 1977. - С.101 - 104.
117. Рыкунова А.Я. Изменение светового режима как стрессовый фактор, влияющий на экскреторную функцию почек крыс. Алтайский государственный медицинский университет, «Здоровье и образование в XXI веке». 2012. - Т.14. - №1ю –С. 42-43.
118. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. – М.: Медицина. – 1991. – 276 с.
119. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А. / Акушерство. (Электронный ресурс): учебник. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2010. – 656 с.
120. Савельева Г.М. Эклампсия в современном акушерстве.// Акуш. и гинек. 2011. - Т. 6. - С.4-9.
121. Савченко Ю. И., Белкин Н. Г. Роль положительных эмоций и эмоционально-позитивных структур мозга в регуляции гестационного процесса. //Акуш. и гин. - 1986. - № 12. - С. 11 - 14.

122. Сапин М.Р. Иммунная система и иммунодефицит // Клин. мед.- 1999.- Т.77.- №1.- С. 5-11.
123. Сапин М.Р., Коплик Е.В., Никитюк Д.Б. Брыжеечные лимфатические узлы крыс при действии эмоционального стресса// Ж. Морфология.- 2001.- Т. 119.- №1.- С. 48-51.
124. Сароян М.Ю. Состояние баланса стресс-гормонов в крови беременных крыс, переносящих хронический стресс, и у их потомства в различные периоды развития и иммобилизации. - Дисс... к.м.н., 2015. – 121 с.
125. Сашков В.А., Сельверова Н.Б., Джандарова Т.И. Нейроактивные стероиды мозга и ранние формы поведения у крыс. Вестник новых медицинских технологий. 2009.- Т.16, №2. – С. 20-23.
126. Секоян И.Э. Корреляционный и факторный анализ эмоционально-личностных характеристик: Онтогенетические аспекты трансформации. Мед. наука Армении НАН РА. 2008, N3. – С. 87-98.
127. Селяницкая В.Г., Обухова Л.А. Эндокринно-лимфоидные отношения в динамике адаптивных процессов. Новосибирск: СО РАМН. 2001. - 168с.
128. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С. А. Руководство по практическому акушерству. М. "МИА". - 1997. - 424 с.
129. Серов В.Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии/ под. Ред. В.Н. Серова. – М.: Изд. ГЭО ТАР – Медиа, 2008. – 345 с.
130. Серова Л.В. Влияние неблагоприятных факторов среды на систему мать-плод.// Успехи физиол. наук. 1999. - Т.30, №3. – С. 62-72.
131. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности. - М. : Медицина. -1986.- 176с.
132. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии/ Сидельникова В.М. – М.: МЕ Дпресс информ. – 2007. – 352 с.
133. Сидельникова В.М. Глюкокортикоиды в акушерской практике – за и против.// Акуш. и гинек. 2010, №1. – С. 3-6.

134. Сидорова И. С, Макаров И. О. Акушерские факторы гипоксических повреждений плода и тактика родоразрешения. // Рос. вестн. перинат. и педиатр. - 1995. - Т. 40. - № 2.-С. 25-31.
135. Симоков Я.В. Созидающий мозг. Нейробиологические основы творчества/ Я.В. Симоков. – М.: Наука, 1993. – 111 с.
136. Симонов П.В. Эмоциональный мозг/ П.В. Симонов. – М.: Наука, 1981. – 215 с.
137. Скебельская Ю.Б. Адренокортикотропная активность гипофиза человека на ранних стадиях эмбрионального развития. “Становление эндокринных функций в онтогенезе”. (Матер. симп.). Отв. ред. А.И. Авцин. М., 1964. -С.58-61.
138. Сладкявичус П.П. Измерение методом ультразвуковой доплерометрии характеристик кровотока в системе мать-плацента-плод при нормальном и патологическом течении беременности: Автореф. дисс... к.м.н.: 14.00.01 – Вильнюс, 1989.- 26 с.
139. Стрижаков А.Н., Медведев М.В., Горбунов А.Л. Клиническое значение антенатальной доплерометрии. НПО”Союзмединформ”. – 1989. – 68 с.
140. Судаков К.В. Информативные принципы работы мозга/К.В. Судаков//Психол. журнал . – 1996. – Т17. – N 1. – С. 110-127.
141. Судаков К.В. Стресс как экологическая проблема научно-технического прогресса/ К.В.Судаков// Физиология человека. – 1996. – Т. 22. – N 4. – С. 73-78.
142. Судаков К.В. Психоэмоциональный стресс: профилактика и реабилитация./ К.В. Судаков// Терапевтический архив. – 1997. – N 1. – С. 70-73.
143. Судаков К.В. Функциональные системы организма в динамике патологических состояний / К.В. Судаков// Клиническая медицина. – 1997. – N10. –С. 4-11.
144. Судаков К.В. Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу / К.В. Судаков. – М.: Медицина, 1998. – 268 с.
145. Судаков К.В. Индивидуальность эмоционального стресса.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005, т.105, №2: 4-12.
146. Сухих Г.Т. Кокрановское руководство. Беременность и роды/ Г.Т. Сухих. – М.: 2010. – 412 с.

147. Сырица А. О. Влияние нервно-психического напряжения на течение беременности и родов. // В кн.: Материалы Всесоюз. школы-семина. Молодых ученых "Новое в гинекологии, акушерстве и перинатологии". -Кишинев.: "Тимул". -1990.-С.56-58.
148. Тапбергенов С.О., Ганн В. Сравнительная оценка эффектов физиологических доз тироксина на активность некоторых ферментов митохондрий при нейрогенном и радиационном стрессе.// Успехи современного естествознания. 2013, №5. – С. 51-53.
149. Тарасова М.А., Шаповалова К.А. Физиология лактации, фертильность и контрацепция после родов. //Гинекология. СПб. 2011. - Т.13, №4. – С. 66-69.
150. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины// Международный эндокринологический журнал, 2006, 3(5). – С.13-17.
151. Тембай Т.В., Губарева Л.Н., Тимченко Л.Д. Влияние хронического стресса на репродуктивную систему потомства матерей, страдавших гиперкортицизмом. Физиологические проблемы адаптации. //Мат. межрегион. конференции. Ставрополь. 2003. – С. 164-165.
152. Терпугова О.В. К вопросу об этиопатогенезе и патофизиологической сущности зубной трансформации. Сибирский консилиум. 2002, №1 (25). – С. 58-66.
153. Тополянский В.Д. Психосоматические расстройства/ В.Д. Тополянский, М.В. Струковская. – М.: Медицина, 1986. – 348 с.
154. Ткаченко Н. М., Петухова О. К. Характер психовегетативных нарушений у беременных с привычным невынашиванием нейроэндокринного генеза. //Акуш. и гин. - 1996. - № 6. - С. 27 - 31.
155. Фетоплацентарная система с учетом характера предлежания плода. // Под ред. Ю. И. Ишпахтина. - Владивосток: Изд-во Дальн. ун-та. -1994. - 102с.
156. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва. 2005.- 827с.

157. Хворостухина Н.Ф., Салов И.А., Столярова У.В. Влияние стрессорного гормона пролактина на течение беременности после хирургической травмы. Международный научно-исследовательский журнал. 2013. - Т.13, №6. – С. 63-65.
158. Хитров Н.К. Системные механизмы опережающие отражение вероятных событий в условиях патологии / Н.К. Хитров // Вестн Росс. АМН. – 1998. – N2. – С. 25-30.
159. Хофмеер Д.Ю., Нейлсон Д.П., Алфирович З., под общ. Ред. Сухих Г.Т.; перевод с англ. Кандора В.И., Еремина О.В. – Беременность и роды: Кокрановское руководство. – М.: Логосфера. 2010. – 440. с.
160. Худавердян А.Д., Сароян М. Ю., Худавердян Д.Н. Реактивность сердечно-сосудистой системы пренатально стрессированных крыс в позднем периоде их онтогенеза// Мед. новости Грузии, Тбилиси-Нью-Йорк, 2015. - N9 (246)- с.91-94.
161. Худавердян А.Д., Абрамян А.С. Перспективы использования математической модели для оценки состояния кровообращения в системе мать-плацента-плод.// “Вопросы теоретической и клинической медицины” научно-практ. журнал, Ереван, 2016. -Т.19, N2(105). – стр. 42-44.
162. Четвертаков В. В., Каструбин Э. М., Соколов А. К., Левина О. Е. Роль эмоционального напряжения в возникновении осложнений в акушерской практике. //Акуш. и гин. - 1988. - № 4. - С. 17 - 20.
163. Чехонацкая М.Л. Особенности психоэмоционального статуса у беременных с фетоплацентарной недостаточностью // Саратовский научно-медицинский журнал – 2012.- Т.8. N2. – С. 541-547.
164. Шаповаленко С.А. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации// Вестник. Рос. ассоц. акуш. гинек. – 2001. N2. – С.43-47.
165. Шемякина О.О. Анализ причин стресса и методы его профилактики// Ж. “Психология и право”, 2012, N2. – С. 1-10.
166. Шестопалов А.В., Бутенко Е.В., Александрова А.А., Гутникова Л.В., Самсонов А.Е., Келлер О.В., Трофименко О.В., Шульга А.С., Рымашевский А.Н., Шкурят Т.П.

- Уровень гормонов метаболического баланса в сыворотке крови беременных женщин.// Журнал акушерства и женских болезней. 2011. - Т.LX, №2. – С. 68-72.
167. Шехтман М. М., Елохина Т. Б. Некоторые методы прогнозирования позднего токсикоза у беременных //Акуш. и гин. - 1996. - № 3. - С. 3-6.
168. Шульга А.С., Бутенко Е.В., Цыганок Р.Е. Определение уровней лептина и инсулина в материнской и пуповинной крови при беременности физиологической и осложненной гипоксией плода.// Мат. 65-й итоговой научной конференции молодых ученых РостГМУ. Ростов-на-Дону. 2011. – С. 405-406.
169. Шульга А.С., Бутенко Е.В., Александрова А.А., Гутникова Л.В., Рымашевский А.А., Шестопалов А.В., Шкурят Т.П. Оценка изменений уровней грелина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1, инсулина, лептина, тиреоидных гормонов в материнской и пуповинной крови при физиологической беременности с нормосомией и макросомией плода.// Клиническая лаб. диагностика. 2013, №2. – С. 16-18.
170. Щукина Е.Г., Соловьева С.Л. Самоорганизация системы «мать — дитя» под влиянием стресса.// Мир психологии. 2008, №4. – С. 112-120.
171. Юматов Е.А., Мещерякова О.А. Бюллетень экспер. Биологии и медицины. 1990, т. 110, 10. – 346 с.
172. Aardema M.W., Saro M. C., Lander M., DeWolf B.T., Oosterhof H., Aarnoudse J.G. Second trimester Doppler ultrasound screening of the uterine arteries differentiates between subsequent normal and poor outcomes of hypertensive pregnancy: two different pathophysiological entities? //Clin Sci (Lond) 2004; 106: 377–382.
173. Ackerman M.H. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis and nutritional support/ M.H. Ackerman, N.Evans, M.M. Ecklund// Critical care nursing clinics of North America. – 1994; V.6, N 2: 321-340.
174. Adamson S.L., Morrow R.J., Bascom P.A., Mo L.Y., Ritchie J.W. Effect of placental resistance, arterial diameter, and blood pressure on the uterine arterial velocity waveform: a computer modeling approach.// Ultrasound Med Biol 1989; 15: 437–442.

175. Akinloye O.I., Obikoya O.M., Jegede A.I., Oparinde D.P., Arowojolu A.O. Cortisol plays central role in biochemical changes during pregnancy.// *Int. J. Med. Biomed. Res.* 2013; V.2, 1: 3-12.
176. Akolekar R., Sazno L., Wright A., Wright K.H. Nicolaides. Fetal middle cerebral artery and umbilical artery pulsatility index: effects of maternal characteristics and medical history.// *Ultrasound Obstet Gyn.* 2015; 45:402-408.
177. Amugongo S.K., Hlusko L.J. Impact of maternal prenatal stress on growth of the offspring.// *Aging and Dis.* 2014; 5(1): 1-16.
178. Anderson P., Doyle L.W., Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s.// *Journal of the American Medical Association.* 2003; 289 (24): 3264–3272.
179. Arduini D., Rizzo G. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross sectional study on 1556 healthy fetuses. // *J. Perinat. Med.* 1990; 18: 165-172.
180. Arduini D. Rizzo G. Prediction of fetal outcome in small for gestation age fetuses: comparison of Doppler measurement obtained from different fetal vessels.// *J. Perinat. Med.* 1992; 20(1): 29-38.
181. Arias F. Accuracy of the middle-cerebral-to-umbilical-artery resistance index ratios in the prediction of neonatal outcome in patients at high risk for fetal and neonatal complications.// *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 1541-1545.
182. Arresin L., Eicher W., Labchard G. Psychosomatisch aspekt der EPHgestos. Ergebnisse einer international Arbeits-gruppe in rahmen der organisation Gestosis. // *Fortschz. Med.* 1985; V. 93, № 18:926 -928.
183. Bahlmann F., Wellek S., Reinbard I., Krummenauer F., Merz E., Welter C. Reference values of fetal aortic flow velocity waveforms and associated intra-observer reliability in normal pregnancies.// *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001; 17: 42-49.
184. Bahlmann F., Reinhardt I., Krummenaurer F., Neubert S., Macchiella D., Wellek S. Blood flow velocity waveforms of the fetal middle cerebral artery in a normal population: reference values from 18 weeks to 42 weeks of gestation. // *J. Perinat. Med.* 2002;30: 490-501.

185. Bahlmann F., Fittschen M., Reinhardt I., Wellek S., Puhl A.: Blood flow velocity waveforms of the umbilical artery in a normal population: reference velocity from 18 weeks to 42 weeks of gestation.// *Ultraschall Med.* 2012; 33: 80-87.
186. Balkwill F. Cytokine amplification and inhibition on immune and inflammatory responses/ F. Balkwill// *J. Viral Hepatitis*. 1997;N 4, suppl. 2: 6-15
187. Bartha J.L, Comino-Delgado R., Gonzalez-Mena C., Lopez I., Arrabal J. Umbilical blood flow and neonatal morphometry: a multivariate analysis.// *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 79: 27–33.
188. Baue A.E. Multiple organ failure-introduction./ A.E. Baue // *World J.Surg.* – 1996; V. 20, suppl 1: 408.
189. Bauman R.A., Kant G.J. Chronic sustained stress increases levels of anterior pituitary prolactin mRNA .// *Pharmacol Biochem Behav.* 2000; 67: 423-31.
190. Baumann R. The influence of acute psychic stresses situation on biochemical and vegetative parameters of essential hypertensives the disease. // *Psychoter. Psychosom.* – 1996;V. 22, № 5: 131 - 140.
191. Beal F.L. Multiple organ failure syndrome in the 1990s: System inflammatory response and organ dysfunction. / A.L. Beal, F.B. Cerra. – *JAMA.* 1999; V. 279: 226-280.
192. Beck A.T. Depression: causes and treatment./ Philadelphia: University of Pennsylvania Press. 1972: 370.
193. Bone R. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS ./ R.Bone//*JAMA.*1992; V. 268, N24:3452-3455.
194. Bone R. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. / R.Bone//*Critical Care Medicine.* 1996; V. 24,N1:163-172.
195. Boorse G. C., Denver R. J., Acceleration of *Ambystoma tigrinum* metamorphosis by corticotropin-releasing hormone.// *Journal of Experimental Zoology.* 2002; 293 (1): 94–98.

196. Bower S., Schuchter K., Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation.// Brit. J. Obstet. Gynaecol., 1993, 100: 989-994.
197. Bower S., Bewley S., Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries and color Doppler imaging. //Obstet. Gynecol. 1993: 82:78-83.
198. Brown S., Yelland J., Sutherland G., Baghurst P., Robinson J. Stressful life events. Social health issues and low birthweight in an Australian population based birth cohort: challenger and opportunities in antenatal care. //BMC Public. Health. 2011;N11: 196-202.
199. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation .// Am. J. Obstet. Gynecol. 2011;204(3):193-201.
200. Buchman T. Multiple organ failure./ T. Buchman // Curr. Opin. Gen. – Surg. 1993: 26-31.
201. Buss C., Davis E., Hobel C. Maternal pregnancy-specific anxiety is associated with child executive functioning at 6-9 years age. //Stress. 2011; 14:665-676.
202. Bustamante C., Bilbao P., Contreras W, Martínez M., Mendoza A., Reyes A., Pascual R. Effects of prenatal stress and exercise on dentate granule cells maturation and spatial memory in adolescent mice.//International journal of Developmental Neuroscience.2010; Nov;28(7):605-609.
203. Butkevich I.P., Vershinina E.A. Effect of Prenatal Stress on Tonic Pain in Rats. //Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2001. - V. 131, June, 6: 515-517.
204. Carmichael S.L., Shaw G.M., Yang W., Abrams B., Lammer E.J. Maternal stressful events and risks of birth defects. //Epidemiology. 2007; 18(3): 356-361.
205. Chalmes B. Social support in pregnancy te puerperium amongst Pedi women./ B. Chalmes// J. Psychosom. Obstet. Gynecol. 1987; V. 7, N1: 63-70.

206. Chan C.Y., Lee A.M., Lam S.K., Lee C.P., Leung K.Y., Koh Y.W. Antenatal anxiety in the first trimester. Risk factors and effects on anxiety and depression in the third trimester. // Open Journal of Psychiatry. 2013; V. 3: 301-310.
207. Checkley S. Neuroendocrine mechanisms and the precipitation of depression by life events. // Br. J. Psychiatry. 1992; 160 (15): 7-17.
208. Chen M.D., O'Byrne K.T., Chiappini S.E., Hotchkiss J., Knobil E. Hypoglycemic «stress» and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey: role of the ovary // Neuroendocrinology, 1992; 56: 666-673.
209. Chien P.F., Arnott N., Gordon A. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? On overview // BJOG. 2000; V. 107, N2: 196-208.
210. Chitrit Y., Caubel P., Herrero R. Effect of maternal dexametazon administration on fetal Doppler flow velocity waveforms. // BJOG. 2000; 107 (4): 501-507.
211. Chow C.K., Jolly S., Rao-Melacini P., Fox K.A., Anand S.S., Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. // Circulation. 2010; 121 (6): 750-758.
212. Chrousos G.P., Torpy D.J., Gold P.W. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. // Ann. Intern. Med. 1998; V. 129: 229-240.
213. Coe C.L., Lubach G.R., Karaszewski J.W. Prenatal stress and immune recognition of self and nonself in the primate neonate. // Biol Neonate. 1999; 76 (5): 301-310.
214. Coe C.L., Crispen H.R. Social stress in pregnant squirrel monkeys (*Saimiri boliviensis peruviansis*) differentially affects placental transfer of maternal antibody to male and female infants. // Health Psychol. 2000; 19(6): 554-559.
215. Coe C.L., Lubach G.R. Prenatal origins of individual variation in behavior and immunity. // Neurosci Biobehav Rev. 2005; 29(1): 39-49.
216. Conzales de Dios J., Moya M., Merino G. Diferencias perinatales en relation con et peso del recién nacido. // Clin. invest ginecol. obstet. 1997; V. 24, Nº7: 287-292.

217. Conzales de Dios J., Moya M., Carratala Marco F. Diferencias perinatales en relacion con la severidad de la asfixia perinatal. //An esp. pediat. 1997; V. 47, Nº 1: 46-53.
218. Costa C , Mahzione M. Aspetti psicologici riscontrabili im gravidanza. //Rass. in. din. Teri. – 1983; V. 63, Nº 27:1614 - 1617.
219. Couret D., Jamin A., Kuntz-Simon G., Prunier A., Merlot E. Maternal stress during late gestation has moderate but long-lasting effects on the immune system of the piglets.// Vet Immunol Immunopathol. 2009; 131(1-2):17-24.
220. Couret D., Prunier A., Mounier A.M., Thomas F., Oswald I.P., Merlot E. Comparative effects of a prenatal stress occurring during early or late gestation on pig immune response.// Physiol Behav. 2009; 98 (4):498-504.
221. Coussons-Read M.E., Okun M.L., Nettles C.D. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. //Brain Behav Immun. 2007; 21(3): 343-50.
222. Crespi E. J., Denver R. J. Ancient origins of human developmental plasticity.// American Journal of Human Biology. 2005; 17 (1):44–54.
223. Csaba G, Tekes K, Pállinger E. Influence of perinatal stress on the hormone content in immune cells of adult rats: dominance of ACTH. Horm Metab Res. 2009; 41(8):617-620.
224. Davis E., Sandman C. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development.//Child Dev. 2010; V. 81:131-148.
225. Davis E. P., Buss C., Muftuler T. Children’s brain development benefits from longer gestation.// Frontiers in Psychology. 2011; 2: 1–7.
226. Denver R. J. Environmental stress as a developmental cue: corticotropin- releasing hormone is a proximate mediator of adaptive phenotypic plasticity in amphibian metamorphosis. //Hormones and Behavior. 1997; 31 (2): 169–179.
227. Denver R. J. Evolution of the corticotropin-releasing hormone signaling system and its role in stress-induced phenotypic plasticity. //Annals of the New York Academy of Sciences. 1999; 897: 46–53.

228. Devoe L. D., Ruedrich D. A., Searie R. S. Value of observation of fetal breathing activity in antenatal assessment of high-risk pregnancy. //Amer. J. Obstet. Gynecol. 1989; V. 160, № 1: 166 - 171.
229. DiPietro J.A. Maternal stress in pregnancy: considerations for fetal development. //J. Adoles Health., 2012; 51: 3-8.
230. Dodic M., Peers A., Coghlan J.P., Wintour M. Can excess glucocorticoid, in utero, predispose to cardiovascular and metabolic disease in middle Age?// Trends in Endocrinology & Metabolism. 1999; V.10, 3: 86-91.
231. Dodic M, Moritz K, Wintour EM. Prenatal exposure to glucocorticoids and adult disease.// Arch Physiol Biochem 2003; 111: 61–69.
232. Drago F., Amir S., Continella G., Alloro M.C., Scapagnini U. Effects of endogenous hyperprolactinemia on adaptive responses to stress. Prolactin, Basic and Clinical Correlates/ Ed. by R.M. MacLeod, M.O. Thorner, U. Scapagnini.// Padova : Liviana Press. 1985: 609-614.
233. Druckmann R., Druckmann M.A. Progesterone and immunology of pregnancy. // J. Steroid Biochem Mol. Biol, 2005; 97(5): 389-96.
234. Ebbing C., Rasmussen S., Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements.// Ultrasound Obstet Gyn. 2007; 30: 287-296.
235. Ehara Y., Siler T.M., Yen S.S. Effects of large doses of estrogen on prolactin and growth hormone release. //Am. J. Obstet. Gynecol. 1976; V.125, 4: 455–458.
236. Ehrenkranz R.A. Inhaled nitric oxide and treatment of hypoxic respiratory failure. // Acta pharmacol. sin. 1997; V. 18, № 6: 546 - 547.
237. Eik-Nes S.H., Marsal K., Kristoffersen K.: Methodology and basic problems related to blood flow studies in the human fetus.// Ultrasound Med. Biol. 1984;10: 329-334.
238. El-Feki A., Sakly M. Impairment of stress-induced secretion of prolactin during development: effects of adrenalectomy, TRH and sulpiride. //J. Physiol. 1988; V.83: 36-42.

239. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease.// Trends Endocrinol Metab. 1999; 10(9):359–368.
240. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity .// Ann N.Y. Acad Sci, 2002; 966: 290-303.
241. Elenkov I.J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. /Ann N Y Acad Sci. 2004; 1024:138–146.
242. Entringer S., Kumsta R., Nelson E.L., Hellhammer D.H., Wadhwa P.D., Wüst S. Influence of prenatal psychosocial stress on cytokine production in adult women.//Dev Psychobiol. 2008; 50(6):579-587.
243. Entringer S., Epel E.S., Kumsta R., Lin J., Hellhammer D.H., Blackburn E.H., Wüst S., Wadhwa P.D. Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. //Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(33):E513-518.
244. Entringer S., Buss C., Wadhwa P.D. Prenatal stress, development health and disease risk: a psychological perspective.// Curt Richter Award Paper. Psychoneuroendocrinology. 2015; 62: 366-375.
245. Erskine R.L.A., Ritchie J.W.K. Quantitative measurement of fetal blood flow using Doppler ultrasound. //Brit. J. Obstet. Gynecol. 1985; V.92, N171: 605-610.
246. Escudero C., Bertoglia P., Muñoz F., Roberts,J.M. Uric acid and purine plasma levels as plausible markers for placental dysfunction in pre-eclampsia.// Rev. Med. Chil. 2013, 141, 895–902.
247. Everett T.R., Lees C.C., Beyond the placental bed placental and systemic determinants of the uterine artery Doppler waveform. //Placenta. 2012; 33(11): 893-901.
248. Florio P, Severi FM, Fiore G, Micheli L, Bocchi C, Nencini C, Pezzani I, Giorgi G, Petraglia F. Impaired uterine artery blood flow at mid-gestation and low levels of maternal plasma corticotropin-releasing factor. //J Soc Gynecol Investig 2003; 10: 294–297.

249. Fried G., Thoresen M. Effects of neuropeptide Y and noradrenaline on uterine artery blood pressure and blood flow velocity in the pregnant quinea pig. //Regul. Pept. 1990; 28: 1-9.
250. Fox L. P. A return to maternal mortality states: A necessary effort. // Amer. J. Obstet. Gynec. 1995; V. 152., № 4: 479 - 486.
251. Fox S., Khong T. Lack of innervation of human umbilical cord. //An immune histological and histochemical study. Placenta.1990; 11: 59–62.
252. Gala R. The physiology and mechanisms of stress-induced changes in prolactin secretion in the rat.// Life Sci. 1990; V.46: 1407-1420.
253. Gautam M., Shen Y., Thirkill T., Douglas G., Barakat A. Flow- activated chloride channels in vascular endothelium. Shear stress sensitivity, desensitization dynamics and physiological implications.// J. Biol.Chem. 2006; 281:36492–36500.
254. Gallucci W.T., Baum A., Laue L., Rabin D.S., Chrousos G.P., Gold P.W. Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.// Health Psychol, 1993; 12: 420-428.
255. Geiger W., Künzig H.J., Kaiser R. Hormonal status of women after hysterectomy compared with controls.// Arch. Gynecol. 1978; V.226, 4: 363-368.
256. Giles W.B., McLean M., Davies J.J., Smith R. Abnormal umbilical artery Doppler waveforms and cord blood corticotropinreleasing hormone. //Obstet Gynecol 1996; 87: 107–111.
257. Gitau R., Cameron A., Fisk N., Glover V. Fetal exposure to maternal cortisol. //Lancet. 1998; V. 352: 707-708.
258. Glaser R., MacCallum R.C., Laskowski B.F, Malarkey W.B., Sheridan J.F., Kiecolt-Glaser J.K. Evidence for a shift in the Th-1 to Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging.//J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56(8):M477–482.
259. Glover V., Bergman K., Sarkar P., O'Connor T.G. Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety.// Psychoneuroendocrinology. 2009; 34(3): p. 430-435.

260. Glover V. Prenatal stress and its effects on the fetus and child: possible underlying biological mechanisms. //Adv. Neurobiol. 2015; 10:269-83.
261. Gluckman P. D., Hanson M. A. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. //Science. 2000; 305(5691):1733–1736.
262. Gomez O., Fiqueras F., Fernandez S. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 14-41 weeks of gestation.// Ultrasound in Obstet and Gyn. 2008;32(2): 128-132.
263. Götz A.A., Wittlinger S., Stefanski V. Maternal social stress during pregnancy alters immune function and immune cell numbers in adult male Long-Evans rat offspring during stressful life-events.//J Neuroimmunol. 2007;185(1-2):95-102.
264. Götz A.A., Wolf M., Stefanski V. Psychosocial maternal stress during pregnancy: effects on reproduction for F0 and F1 generation laboratory rats. //Physiol Behav. 2008; 93(4-5):1055-60.
265. Griffin D., Cohen-Overbeek T., Campbell S. Fetal and utero-placental blood flow. //Clin. Obstet. Gynaecol. 1983; V. 10: 565-566.
266. Griffin D., Bilaro K., Masini L. Doppler blood flow waveforms in the descending thoracic aorta of the human fetus.// Brit. J. Obstet. Gynecol., 1984; 91: 997-1006.
267. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. //Q. Rev. Biol. 1993; 68: 495-512.
268. Harris A., Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease.// Horm. Behav. 2011; V. 59, N3: 279-289.
269. Harville E.W., Savitz D.A., Dole N., Herring A.H., Thorp J.M., Light KC. Stress and placental resistance measured by Doppler ultrasound in early and mid-pregnancy.// Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32: 23–30.
270. Harville E.W., Savitz D.A., Dole N., Herring A.H., Thorp J.M. Stress questionnaires and stress biomarkers during pregnancy.// J. Women Health. 2009; V18: 1425-1433.
271. Hedegaard M., Henriksen T.B., Secher N.J., Hatch M.C., Sabroe S. Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery? //Epidemiology. 1996; 7: 339-345.

272. Helbig A., Kaasen A., Malt U.F., Haugen G. Psychological distress after recent detection of fetal malformation: short-term effect on second-trimester uteroplacental and fetoplacental circulation. //BJOG. 2011;118(13):1653-1657.
273. Helbig A., Kaasen A., Malt U.F., Haugen G. Does antenatal maternal psychological distress affect placental circulation in the third trimester? // PLOS ONE 2013; 8(2): e57071: 1-7.
274. Heran B., Chen J., Ebrahim S., Moxham T., Oldridge N., Rees K. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. //Cochrane Database Syst.Rev. 2011; 7:CD001800.
275. Herranz B., Marquez S., Guijarro B., Aracil E., Aicart-Ramos C., Rodriguez-Crespo I. Integrin-linked kinase regulates vasomotor function by preventing endothelial nitric oxide synthase uncoupling. Role in atherosclerosis. //Circ.Res. 2012; 110:439–449.
276. Hill E.E., Zack E., Battaglini C., Viru M., Viru A., Hackney A.C. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. //J. Endocrinol. Invest. 2008, V.31, 7: 587-591.
277. Hirst J.J., Walker D.W., Yawno T., Palliser H.K. Stress in pregnancy: a role for neuroactive steroids in protecting the fetal and neonatal brain. //Developmental Neuroscience. 2009; 31(5):363-77.
278. Ho J. T., Lewis J. G., O'Loughlin P. Reduced maternal corticosteroid-binding globulin and cortisol levels in pre-eclampsia and gamete recipient pregnancies. // Clinical Endocrinology. 2007; 66(6): 869–877.
279. Hobel C.J., Dunkel-Schetter C., Roesh S.C., Castro L.C., Arora C.P. Maternal plasma corticotrophin releasing hormone associated, with stress at 20 weeks gestation in pregnancies ending in preterm delivery. //Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 180: 487-490.
280. Hodyl N.A., Krivanek K.M., Lawrence E., Clifton V.L., Hodgson D.M. Prenatal exposure to a pro-inflammatory stimulus causes delays in the development of the innate immune response to LPS in the offspring. //J Neuroimmunol. 2007; 190(1-2): 61-71.

281. Holsboer F. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system./In Handbook of Affective Disorders. E. S. Paykel, editor. Churchill Livingstone/ Edinburgh. 1992: 267-287.
282. Hudlicka O., Brown M. Adaptation of skeletal muscle microvasculature to increased or decreased blood flow role of shear stress, nitric oxide and vascular endothelial growth factor. *J. Vasc.Res.* 2009; 46: 504–512.
283. Huneke B., Holst A., Schroder H.J., Carstensen M.H. Normal values for relative Doppler indices A/B ratio, resistance index and pulsatility index of the uterine artery and umbilical artery in normal pregnancy. A longitudinal study.// *Geburtshilfe – Frauenheilkd.* 1995; V. 55, N11: 616-622.
284. Jacob M., Rehm M., Loetsch M., Paul J.O., Bruegger D., Welsch U. The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress- induced, nitric oxide- mediated coronary dilatation. // *J. Vasc.Res.* 2007; 44: 435–443.
285. Johnson B., Mather K., Wallace J. Mechano transduction of shear stress in the endothelium: basic studies and clinical implications. // *Vasc.Med.* 2011; 16: 365–377.
286. Jovanovic S., Grbovic L., Jovanovic A. Pregnancy is associated with altered response to neuropeptide Y in uterine artery. // *Mol. Hum. Repod.* 2000; 6(4): 352-60.
287. Kaasen A, Helbig A, Malt UF, Naes T, Skari H, Haugen G. Acute maternal social dysfunction, health perception and psychological distress after ultrasonographic detection of a fetal structural anomaly. // *BJOG* 2010;117:1127–1138.
288. Kay G., Tarcic N., Poltyrev T., Weinstock M. Prenatal stress depresses immune function in rats. // *Physiol Behav.* 1998; 63(3):397–402.
289. Kent A, Hughes P, Ormerod L, Jones G, Thilaganathan B. Uterine artery resistance and anxiety in the second trimester of pregnancy. // *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 177–179.
290. Kicia M., Skurzak A., Wiktor K., Iwanowicz-Palus G., Wiktor H. Anxiety and stress in miscarriage Pol. // *J. Public Health.* 2015; 123(3): 162-165.

291. King B. R., Smith R., Nicholson R. C. Novel glucocorticoid and cAMP interactions on the CRH gene promoter. //Molecular and Cellular Endocrinology. 2002; 194(1-2):19–28.
292. King N., Chambers J., O'Donnell K., Jayaweera S., Williamson C., Glover V. Anxiety, depression and saliva cortisol in women with a medical disorder during pregnancy. //Arch. Womens Ment Health. 2010, V. 13: p.339-345.
293. King C., Ilic A., Koelsch K., Sarvetnick N. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity.// Cell, 2004; 117: 265-77.
294. Kinney D.K, Munir K.M., Crowley D.J., Miller A.M. Prenatal stress and risk of Autism.// Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2008, Oct; 32(8): 1519–1532.
295. Khalil A., Nicolaides K.H. How to record uterine artery Doppler in the first trimester.// Ultrasound in Obstetrics and Gyn. 2013; 42(4): 478-479.
296. Khalil A., Morales-Rosselo J., Morlando M., Hannan H., Bhide A., Papageorgiou A., Thilaganathan B. Is fetal cerebro-placental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? //Am. J. Obstet. Gynecol. 2014 ; V. 213 (1): 54. e1-10.
297. Khan K.S., Wojdyla D., Say L., Gulmezoglu A.M., Van Look P.F. WHO analysis of causes of maternal death, a systematic review. //Lancet. 2006; Apr. 1; 367 (9516): 1066-1074.
298. Khong S.L., Kane S.C., Brennecke S.P., Costa F.S. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications.//Disease Markers. 2015. Article ID 679730, 10 p.
299. Klein S.L., Rager D.R. Prenatal stress alters immune function in the offspring of rats. //Dev Psychobiol. 1995; 28(6):321–336.
300. Klonoff-Cohen H.S., Cross J.L., Pieper C.E.: Job stress and preeclampsia. //Epidemiology. 1996; 7: 245-249.
301. Kochenour N.K. Doppler velocimetry in pregnancy.// Semin Ultrasound CT MR 1993; 14: 249–266.

302. Kohle K. Funktionelle syndrome psychosomatische gestchspake.//Nuch. Med. Wschr. – 1985; V. 127, № 11: 252 - 254.
303. Kohno H., Furuhashi N., Fukaya T., Tachibana Y., Shinkawa O., Suzuki M. Serum Cortisol levels of maternal vein, umbilical artery and umbilical Vein Classified by Mode of Delivery.// Gynrcol. Obstet Invest. 1984; 17: 301-308.
304. Konje J.C., Abrams K.R., Taylor D.J. Normative values of Doppler velocimetry of five major fetal arteries as determined by color power angiography. //Acta Obstet. Gyn. Scand. 2005; 84(3): 230-237.
305. Kopp W. Role of high-insulinogenic nutrition in the etiology of gestational diabetes mellitus. //Med. Hypotheses 2005; 64 (1): 101–103.
306. Kozlov S., Balachonova T., Machmudova H., Tripoten M., Andreevskaya M., Rogoza A. Carotid atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffness in young and middle-aged men with coronary artery disease. //Int. J. Vasc.Med. 2012 :95-130.
307. Kraus F.T., Acheen V.I. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. //Hum. Pathol. 1999; V. 30, N7: 759-769.
308. Kumagai R., Lu X., Kassab G.S. Role of glycocalyx in flow-induced production of nitric oxide and reactive oxygen species. //Free Radic. Biol. Med. 2009; 47: 600–607.
309. Kurki T., Hiilesmaa V., Raitasalo R., Mattila H., Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. // Obstet. Gynecol. 2000; 95: 487-90.
310. Kuzawa C. W. Fetal origins of developmental plasticity: are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? //American Journal of Human Biology. 2005; 17(1): 5–21.
311. Lacinova Z., Hajek Z., Srp B. Biochemicke monofaravani fetaplacentami jednafky tehαιhe zeny S. hypotraflickyn problem. // CsGynacol. – 1990; V. 55, № 2: 81-87.
312. Lapple M., Zikesch H. Psychiche und psychosoziale faktoren vovil relevante theratantisch mabnahmen, bei sponta-aborten und rezidiweren den sponan-aborten bzw. habituellen aborten. // Zbl. Gynacol. 1993; V. 110, №19:1185-1194.

313. Lazarus R.S. Psychological stress and coping process./ R.S. Lazarus. - New-York. M. Graw-Hill, 1966:36.
314. Lazarus R.S. Stress appraisal and coping. / R.S. Lazarus, S. Folkman. – N-Y.: Spring, 1984: 929.
315. Lay C.H. An assessment of appraisal, anxiety, coping and procrastination during examination period/ C.H. Lay// Europ. J. Pers. 1989; V. 3(3): 195-208.
316. Leeners B., Neumaier-Wagner P., Kuse S., Stiller R., Rath W. Emotional stress and the risk to develop hypertensive diseases in pregnancy. //Hypertens Pregnancy. 2007;26: 211-216.
317. Lefebvre J., Demers S., Bujold E. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11-13 weeks. //Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2012; 40(3): 288-292.
318. Levin J. Maternal stress and pregnancy outcomes: A review of the psychosocial literature. / J. Levin, R.S. De Frank// J. Psychosom. Obstet. Gynecol. 1988; V9,N 1: 3-16.
319. Levine S. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the neonatal rat: the role of maternal behavior.// Neurotox Res. 2002; V.4, 5-6: 557-564.
320. Liang J.Z., Olsen J., Toff H.S., Jiong Li, Nohr E.A., Obel C., Vestergaard M. Prenatal maternal bereavement and congenital heart defects in offspring: A registry Based Study. //Pediatrics. 2013; 131, 4: 1225-1230.
321. Li Y., Zheng J., Bird I., Magness R. Effects of pulsatile shear stress on signaling mechanisms controlling nitric oxide production, endothelial nitric oxide synthase phosphorylation, and expression in ovine fetoplacental artery endothelial cells. //Endothelium, 2005; 12: 21–39.
322. Liliecreutz C., Laren J., Sydsjo G., Josefsson A. Effect of maternal stress during pregnancy on the risk for preterm birth. //BMC Pregnancy and childbirth. 2016; T:16, N1: 1.
323. Li J, Vestergaard M, Obel C, Precht DH, Christensen J, Lu M, Olsen J. Prenatal stress and epilepsy in later life: a nation wide follow-up study in Denmark.// Epilepsy Research. 2008; Sep; 81(1):52-57.

324. Lin C.C., Su S. J., River L. P. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric retardation. // Amer. J. Obstet.Gynecol. – 1991; V. 164, №6: 1534- 1541.
325. Lin J.H., Liang A.J., Lin Q.D., Liu X.H., Sun L.Z., Zhang W.Y., Zou L. A multi-center study to evaluate the dynamic changes of uterine artery and umbilical artery flow in a normal pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy.// Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2010; 45(8): 583-587.
326. Leung T.N., Chung T.K.H., Madsen G., McLean M., Chabg A.M.Z., Smith R. Elevated mid-trimester maternal corticotrophin releasing hormone levels in pregnancies that delivered before 34 weeks.// Br. J. Obstet. Gyn. 1999; 106: 1041 -1046.
327. Llorente E., Brito M.L., Machado P., Gonzalez M.C. Effect of prenatal stress on the hormonal response to acute and chronic stress and on immune parameters in the offspring. //J Physiol Biochem. 2002; 58(3):143–149.
328. Lowry P. J. Corticotropin-releasing factor and its binding protein in human plasma. /In Proceedings of the Ciba Foundation Symposium. 1993; 172: 108–115.
329. Lurbe E., Redon J., Tacons J. Current and birth weights exert independent influences on nocturnal pressure-natriuresis relationships in normotensive children. //Hypertension. 1998. V. 31,(1Pt. 2): 546-551.
330. Ma X. H., Wu W. X., Nathanielsz P. W. Gestationrelated and betamethasone-induced changes in 11 β - hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in the baboon placenta. //American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2003; 188(1):13–21.
331. Maina G. Saracco P., Giolito M.R., Danelon D., Bogetto F., Todros T. Impact of maternal psychological distress on fetal weight, prematurity and intrauterine growth retardation.// J. Affect Disord. 2008; V. 111: 214-20.
332. Majzoub J.A., Karalis K.P. Placental corticotropine-releasing hormone: Function and regulation. // Am. J. Obstet. Gynecol., 1999; 180: 242-246.
333. Maralcan G., Erkol H., Erkol Z., Yanar F., Plevin R. The effects of low thyroid hormone levels on the formation of stress gastritis: an experimental study on the rats. //Ulus. Travma Acil. Cerrahi Derg. 2008, V.14 , 2: 96-102.

334. Mari G., Moise K.J., Deter R.L., Kirshon B., Carpenter R.J., Hutha J.C. Doppler assessment of the pulsatility index in the cerebral circulation of the human fetus. //Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 160: 698-703.
335. Mari G., Deter L.R. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestation age fetuses.// Am. J. Obstet. Gynec. 1998; V. 166: 1262-1270.
336. Marsal K., Lingman G., Gilles W. Proceedings from society for study of fetal physiology.//Evaluation of the Carotid, Aortic and Umbilical blood velocity waveforms in the human fetus. Abstract C 33. 11th Annual Conference of the Society for the Study of fetal Physiology. Oxford. 1984.
337. Marsal K., Laurin J., Lindblad A., Lingman C. Blood flow in the fetal descending aorta.// Sem. Perinat. 1987; 11: 322-334.
338. Mclean M. A., Davies B.J., Woods R., Lowry P., Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. //NatureMedicine. 1995; 1(5): 460-463.
339. Meerlo P., Horvath K.M., Luiten P.G., Angelucci L., Catalani A., Koolhaas J.M. Increased maternal corticosterone levels in rats: effects on brain 5-HT_{1A} receptors and behavioral coping with stress in adult offspring. //Behav. Neurosci. 2001; V.115, 5: 1111-1117.
340. Mermet C.C., Gonon F.G. Ether stress stimulates noradrenaline release in the hypothalamic paraventricular nucleus. //J. Neuroendocrinology.1988; V.47: 75-82.
341. Morales-Rossello J., Khalil A. Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size.// Ultrasound Obstet Gyn. 2015; 46: 385-388.
342. Morgenstem J., Buzzik C, Sofike U. Estimation of birth weight. //J. Perinat. Med. 1996; V. 14, №3: 147- 161.
343. Mori A., Iwabuchi M., Makino T. Fetal haemodynamic changes in fetuses during fetal development evaluated by arterial pressure pulse and blood flow velocity waveforms.//BJOG. 2000; V. 107, N5: 669-677.
344. Monk C., Fiter W.P., Myers M.M., Sloan R.P., Trien L., Hurtado A. Maternal stress responses and anxiety during pregnancy: effects on fetal heart rate. //Dev. Psychobiol. 2000; 36(1): 67-77.

345. McTernan C.L., Draper N., Nicholson M., Kibly M.D, Stewart P.M. Reduced Placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in Human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: An analysis of possible mechanisms. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001; 86: 4979-4983.
346. Mulder E.J., Robles de Medina P.G., Huizink A.C., Van den Bergh B.R. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the child. //Early Hum Dev. 2002; 70: 3-14.
347. Munck A., Guyre P. M., Holbrook N. J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. //Endocr. Rev. 1984; 5: 25-44.
348. Murphy V. E., Clifton V. L. Alterations in human placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 with gestational age and labour.// Placenta. 2003; 24(7): 739-744.
349. Myatt L. Control of vascular resistance in the human placenta.// Placenta. 1992; 13: 329-341.
350. Nilius B., Broogmans G. Ion channels and their functional role in vascular endothelium.// Physiol. Rev. 2001; 81: 1415-1459.
351. Noordam M.J., Hoekstra F.M.E., Hop W.C.J., Wladimiroff J.W. Doppler colour flow imaging of fetal intracerebral arteries relative to fetal behavioural states in normal pregnancy.// Early Hum. Dev. 1994; 39: 49-56.
352. Nosarti C., Al-Asady M. H. S., Frangou S., Stewart A. L., Rifkin L. Murray R. M. Adolescents who were born very preterm have decreased brain volume. //Brain. 2002; 125(7): 1616-1623.
353. Obel C., Hedegaard M., Henriksen T., Secher N., Olsen J., Levine S. Stress and salivary cortisol during pregnancy. //Psychoneuro endocrinology. 2005; V. 30: 647-656.
354. O'Connor T.G., Ben-Shlomo Y., Heron J., Golding J., Adams D., Glover V. Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in preadolescent children.// Biol. Psychiatry. 2005; V. 58(3): 211-217.

355. O'Donnell J.K., Jensen B.A., Freeman L., Khalife N., Thomas G.O., Clover V. Maternal prenatal anxiety and down regulation of placental 11 β HSD₂.// Psychoneuroendocrinology. 2012; 37(6): 818-826.
356. Odibo A.O., Goetzinger K.R., Mascones G.A. Combined sonographic testing index and prediction of adverse outcome in preterm fetal growth restriction. //Am. J. Perinatol., 2014; 31(2): 139-144.
357. Olsen R.N., Shepherd J., Katheria A. Postnatal systemic blood flow in neonates with abnormal fetal umbilical artery Doppler. //ISRN Obstetrics and Gynecology. 2014; Article ID 957180, P. 1-6.
358. Paarlberg KM, Vingerhoets AJ, Passchier J, Dekker GA, Heinen AG, Van Geijn HP. Psychosocial predictors of low birthweight: a prospective study. //Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 834–841.
359. Pacak K., Palkovits M. Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders. // Endocrine Reviews, 2001; 22 (4): 502-548.
360. Pan A., Malik V.S., Hu F.B. Exporting diabetes mellitus to Asia: the impact of Western-style fast food.// Circulation 2012; 126: 163–165.
361. Park Y.W., Cho J.S., Choi H.M. Clinical Significans of early diastolic notch depth: uterine artery Doppler velocimetry in the third trimmest.//Am. J. Obstet. Gynecol. 2000;182(5): 1204-1209.
362. Park H.J., Shim S.S., Cha D.H. Combined screening for early Detection of Preeclampsia.// Int. J. Mol. Sci. 2015; 16(8): 17952-17974.
363. Peterson B. S., Vohr B., Staib L. H. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants.// Journal of the American Medical Association. 2000; 284(15): 1939–1947.
364. Peterson B. S, Anderson A. W., Ehrenkranz R. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. //Pediatrics. 2003; 111(5): 939–948.

365. Petraglia F., Hatch M., Lapinski R., Stomati M., Reis F., Cobellis L., Berkowitz G. Lack of effect of psychosocial stress on maternal corticotrophin –releasing factor and catecholamine levels at 28 weeks gestation.// J. Soc. Gynecol. Investig. 2001; V. 8: 83-88.
366. Piazzze J., Padula F., Cerekja A., Cosmi E.V., Anceschi M.M. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. //Int. J. Gynaecol. Obstet. 2005; 91(3): 233-7.
367. Pike I. L. Maternal stress and fetal responses: evolutionary perspectives on preterm delivery. //American Journal of Human Biology. 2005; 17(1): 55–65.
368. Pincus-Knackstedt M.K., Joachim R.A., Blois S.M., Douglas A.J., Orsal A.S., Klapp B.F., Wahn U., Hamelmann E., Arck P.C. Prenatal stress enhances susceptibility of murine adult offspring toward airway inflammation. //J Immunol. 2006; 177(12):8484-92.
369. Pouta A, Hartikainen A, Sovio U, Gissler M, Laitinen J, McCarthy MI, Ruukonen A, Elliott P, Jarvelin M. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy.// Hypertension 2004; 43: 825–831.
370. Prior T., Mullins E., Bennett P., Kumar S. Influence of parity on fetal hemodynamics and amniotic fluid volume at term. //Ultrasound Obstet Gynecol. 2014; 44: 688-692.
371. Qian H., Chi Y. Aging-shifted prostaglandin profile in endothelium as a factor in cardiovascular disorders. //J. AgingRes. 2012:121390.
372. Quyton A.C., Hall J., Coleman T., Manning R. The dominant role of the kidneys in the long-term regulation of arterial pressure in normal and hypertensive states. // Hypertension, pathophysiology, diagnosis, and management/ Ed. by Laragh, B. Brenner.-N.-Y: Raven Press. – 1990: 1029- 1052.
373. Ramsay M.M., Pipkin F.B., Rubin P.G. Pressor heard and plasma catecholamine response to noradrenaline in pregnant and nonpregnant women. //British J. of Obstetrics and Gynecology. 1993; V. 100, N2: 170-176.
374. Regan J., Masters H., Warshak C.R. Estimation of the growth rate in fetus with an abnormal cerebro-placental ratio compared to those with suspected growth restriction

- without evidence of centralization of blood flow. //J. Ultrasound Med. 2015; V. 34, (5): 837-842.
375. Reynolds R.M. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis – 2012 Curt Richter Award Winner. //Psychoneuroendocrinology. 2013; 38(1): 1-11.
 376. Reul J.M., Stec I., Wiegers G.J., Labeur M.S., Linthorst A.C., Arzt E., Holsboer F. Prenatal immune challenge alters the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in adult rats.// J Clin Invest. 1994; 93(6):2600-2607.
 377. Rice F., Harold G. T., Boivin J., M. Van den Bree, Hay D. F., Thapar A. The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences. //Psychological Medicine. 2010; 40(2): 335–345.
 378. Rich-Edwards J.W., Grizzard T.A. Psychosocial stress and neuroendocrine mechanisms in preterm delivery. //Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 192 (5 Suppl.): 30-35.
 379. Ridding G., Schluter P.J., Hyett J.A., McLennan A.C. Uterine artery pulsatility index assessment at 11-13 weeks, gestation. //Fetal Diagn. Ther. 2014; 36(4): 299-304.
 380. Riecher-Rossler A., Steiner M. Perinatal Stress, Mood and Anxiety Disorders. From Bench to Bedside . Bibl Psychiatr. Basel. Karger./ 2005; 173: 6-27.
 381. Riegler G.D., Meites J. The effect of stress on serum prolactin in the female rat.// Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1976; V.152: 441-448.
 382. Rivest S., Rivier C. The role of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions. // Endocr. Rev., 1995; 16: 177-99.
 383. Rizvi N.H. A critique of the models to study stress./N.H. Rizvi//Journal Social Sien and Human. 1985; V. 1-2: 103-123.
 384. Robson J.N. Storage and shelf life. Proc. R. Soc. Lond. B. //Biol. Sci. 1975; V.191, 1102: 185-191.

385. Robson S.C., Mc Phail, Rodeck C. World Congress of Hypertension and pregnancy, 7-th. – 1990: 156.
386. Robert M., Sapolsky L., Romero M., Munck A.U. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory and Preparative Actions . // Endocrine Reviews, 2000; 21 (1): 55-89.
387. Rolland-Chachera M. T., Deheeger M. Mesures anthropométriques chez enfant: influence des facteurs nutritionnels. //Can. Anthropol. et Biom. Hum. 1996;V. 1, № 1-2: 381 - 388.
388. Roos A., Geerts L., Koen N., Faure S.C., Vythilingum B., Stein D.J. Psychosocial predictors of feto-placental blood flow during pregnancy. //Comprehensive Psychiatry. 2015;V. 57: 125-131.
389. Romero R., Hernander-Andrade E. Doppler of the middle cerebral artery for the assessment of fetal well-being. //American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015; 213(1):1.
390. Rosenfield C.R., West J. Circulatory response to systemic infusion of norepinephrine in the pregnant ewe. //Am. J. Obstet Gynecol. 1976; 127: 376-383.
391. Rothenberger S.E., Resch F., Doszpool N., Moehler E. Prenatal stress and infant affective reactivity at five months of age. //Early Hum. Dev. 2011; V. 87 (2): 129-136.
392. Roy-Matton N., Moutquin J., Brown C., Carrier N., Bell I. The impact of perceived maternal stress and other psychosocial risk factors on pregnancy complication.// J. Obstet. Gynaecol Can. 2011; 33(4): 344-352.
393. Sabri Y., Nabel H. The impact of anxiety and depression during pregnancy on fetal growth and the birth outcome.// Egypt Journal of Psychiatry. 2015; V. 36, Issue 2: 95-100.
394. Said N., Lakehayli S., Battas O., Hakkou F., Tazi A. Effects of prenatal stress on anxiety-like behavior and nociceptive response in rats. //Journal of Integrative Neuroscience. 2015;14(2):223-34.

395. Salvador-Moysen J., Ramirez –Aranda J., Martinez-Lopez Y., Aquiler-Duran M. Salivary cortisol levels as a predictor of preeclampsia in adolescents. //Colombia Medica. 2012; V.43, N1: 46-53.
396. Sandman C. A., Wadhwa P. D., Chicz-DeMet A., Porto M., Garite T. J. Maternal corticotropin-releasing hormone and habituation in the human fetus.//Developmental Psychobiology. 1999; 34(3): 163–173.
397. Sandman C.A., Glynn L., Schetter C., Wadwha P., Garite T., Chicz-DeMet A., Hobel C. Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental clock.// Peptides. 2006; V. 27: p.1457-1463.
398. Sandman C. A., Davis E. P. Gestational stress influences cognition and behavior.//Future Neurology. 2010; 5(5): 675–690.
399. Sandman C.A., Davis E.P., Buss C., Glynn L.M. Exposure to Prenatal Psychobiological Stress Exerts Programming Influences on the Mother and Her Fetus.// Neuroendocrinology. 2012; 95(1):7-21.
400. Sano Y., Doi T., Kikuchi S., Kawai K., Tanaka M. Correlations beetwen stress hormone levels in umbilical cord blood and duration of delivery. //J. Pac. Med. Assoc. 2015; 65 (7): 782-784.
401. Sarkar P., Bergman K., Fisk N.M., Glover V. Maternal anxiety at amniocentesis and plasma cortisol.// Prenat. Diagn. 2006; 26(6): 505-509.
402. Savoia C., Sada L., Zezza L., Pucci L., Lauri F.M., Befani A., Alonzo A., Volpe M. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension.//Int. J. Hypertens. 2011; 2011: 281240.
403. Sawyer R., Hendrickx A., Osburn B., Terrell T., Anderson J. Abnormal morphology of the fetal monkey (Macaca mulatta) thymus exposed to a corticosteroid.//J Med Primatol. 1977; 6(3):145–150.
404. Seals D., Jablonski K. Donato A. Aging and vascular endothelial function in humans.//Clin. Sci. Lond., 2011; 120: 357–375.

405. Seasholtz A. F., Valverde R. A., Denver R. J. Corticotropin-releasing hormone-binding protein: biochemistry and function from fishes to mammals. //Journal of Endocrinology. 2002; 175(1): 89–97.
406. Seckl J.R., Nyirenda M.J., Walker B.R., Chapman K.E. Glucocorticoids and Fetal Programming.//Biochem. Soc. Trans. 1999; 27: 74-78.
407. Selye H. The stress of life. / H.Selye.-NewYork: McGraw-Hill, 1956:1622
408. Selye H. The stress without distress. / H.Selye.- Philadelphia: Lippincott, 1974:17-18.
409. Seneviratne S.N., Parry G.K., McCowan L.M., Ekeroma A., Jiang Y., Gusso S., Peres G., Rodriques R.O. //BMC Pregnancy Childbirth. 2014; V. 14:148.
410. Sibai B. M., Villar M. A., Mabic B. C. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis thirty one consecutive. //Amer. J. Obstet. Gynecol. 1990;V. 162, №3: 777-783.
411. Sibai. B. M. Eclampsia maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. //Amer. J. Obstet. Gynecol. 1990; V. 163, № 5: 1049 -1054.
412. Sikkema J.M., Robles de Medina P.G., Schaad R.R., Mulder E.J., Bruinse H.W., Buitelaar J.K., Visser G.H., Franx A. Salivary cortisol levels and anxiety are not increased in women destined to develop preeclampsia. //J. Psychosom Res., 2001; Jan: 50(1): 45-49.
413. Simmons L.A., Hennessy A., Gillin A.G, Jeremy R.W. Uteroplacental blood flow and placental vascular endothelial growth factor in normotensive and preeclamptic pregnancy.//BJOG. 2000; V. 107, N5: 678-685.
414. Shmans S. M., Sirkin M., Dery C. Amniotic fluid index: An appropriate predictor of perinatal, outcome.// Am. J. Perinatol. 1990;V.7, № 3: 266 - 269.
415. Shulman H., Fleisher A., Stern E. Umbilical velocity wave ratios in human pregnancy.//Am. J. Obstet. Gynec. 1984; V. 148, N7: 985-990.
416. Sjostrom K, Valentin L, Thelin T, Marsal K. Maternal anxiety in late pregnancy and fetal hemodynamics. //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997;74:149–55.
417. Smith R. The timing of birth. //Scientific American. 1999; 280(3): 68–75.

418. Smith R., Mesiano S., McGrath S. Hormone trajectories leading to human birth.// *Regulatory Peptides*. 2002; 108(2- 3): 159–164.
419. Soares M.J. The prolactin and growth hormone families: pregnancy-specific hormones/cytokines at the maternal-fetal interface.// *Reprod. Biol. Endocr.* 2004; V.2: 51-65.
420. Sobrevia L., González M. A role for insulin on L-arginine transport in fetal endothelial dysfunction in hyperglycaemia.//*Curr.Vasc.Pharmacol.* 2009; 7:467–474.
421. Souza A.S.R., Neto M.J.V., Cunha A.S.C., Monteiro E.F.C., Amorim M.M.R. Comparison of Doppler indexes to predict small infants for gestational age in pregnant women with hypertensive syndrome. //*Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2011; V 33(4): 157-163.
422. Spielberger Ch.D. The effects and methodological issues in anxiety research. – In: *Anxiety , current trends in therapy and research.* (ed Ch. D. Spielberger). /New York-London, 1972; V. 21: 482.
423. Staneva A., Bogossian F., Pritchard M., Wittkowski A. The effect of maternal depression, anxiety and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systemic review. //*Women and Birth.* 2015; V.28, N3: 179-193.
424. Steer P. The epidemiology of preterm labour.// *BJOG.* 2005; Mar. 112, Suppl. 1: 1-3.
425. Steegers E.A., Von Dadelszen P., Duveko J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia. //*Lancet.* 2010; 21, 376(9741): 631-644.
426. Stefanski V., Raabe C., Schulte M. Pregnancy and social stress in female rats: influences on blood leukocytes and corticosterone concentrations. //*J Neuroimmunol.* 2005; 162(1-2):81-88.
427. Starckman M.N., Cameron O.G., Nesse R.M., Zelnik T. Peripheral catecholamine levels and symptoms of anxiety in patients with and without pheochromocytoma.// *Psychosom Med.* 1990; 52: 129-142.
428. Suarez L., Cardarelli K., Hendricks K. Maternal stress social support and risk of neural defects among Mexican Americans *Epidemiology*.//*Ann. Epidemiol.* 2003; 13(2): 81-88.

429. Sukharev S., Sachs F.J. Molecular force transduction by ion channels: diversity and unifying principles. // J. Cell.Sci. 2012; V.125: 3075–3083.
430. Sun K., Adamson S. L., Yang K., and Challis J. R. G. Interconversion of cortisol and cortisone by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases type 1 and 2 in the perfused human placenta. //Placenta. 1999; 20(1): 13–19.
431. Talge N.M., Neal C., Glover V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? //J. Child Psychol. Psychiatry. 2007; 48: 245–261.
432. Teixeira J.M., Fisk N.M., Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. //BMJ 1999; 318: 153–157.
433. Teague M.J., Willson K., Battye C.K. A combined Ultrasonic linear array scanner and pulsed Doppler velocimeter for the measurement of blood flow in the fetus, and adult abdomen. I Technical Aspects. //Ultrasound Med. Biol. 1985; N2: 27–28.
434. Tonge H.M., Struijk P.C., Wladimiroff J.W. Blood flow measurements in the fetal descending aorta: technique and clinics. //Clin. Cardiol. 1984; 7: 323–327.
435. Torricelli M., Petraglia F. Placental hormones and identification of pregnancy at risk. //Gynecol. Endocrinol. 2010; V.26, 10: 705–707.
436. Tuchscherer M., Kanitz E., Otten W., Tuchscherer A. Effects of prenatal stress on cellular and humoral immune responses in neonatal pigs. //Vet Immunol Immunopathol. 2002; 86(3–4):195–203.
437. Uma N., Devi D.H., Usba P., Jyotsna D., Lakshmi B.A. Study of relationship of Doppler indices to perinatal outcome in high risk pregnancies. //Journal of Evidence based Medicine and Healthcare: 2015; V. 2(6): 705–713.
438. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. //Int.J.Biochem.CellBiol. 2007;39: 44–84.

439. Van den Bergh B.R., Van Calster B., Smits T., Van Huffel S., Lagae L. Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. //Neuropsychopharmacology. 2008; V. 33(3): 536-545.
440. Vanbesien-Mailliot C.C., Wolowczuk I., Mairesse J., Viltart O., Delacre M., Khalife J., Chartier-Harlin M.C., Maccari S. Prenatal stress has pro-inflammatory consequences on the immune system in adult rats.//Psychoneuroendocrinology. 2007; 32(2):114-24.
441. Velauthar L., Plana M.N., Kalidini M., Zamora J. Thilaganathan B., Illanes S.E., Khan K.S., Aquilina J., Thangarajinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. //Ultrasound Obstet Gynecol. 2014; 43(5): 500-507.
442. Ventura T., Gomes M., Carreira T. Cortisol and anxiety response to a relaxing intervention on pregnant women awaiting amniocentesis.// Psychoneuroendocrinology. 2012;V. 37: 148-156.
443. Voegtline K.M., Costigan K.A., Kivlighan K.T., Laudenslager M.L., Henderson J.L., Dipietro J.A.// Arch. Womens Ment. Health. 2013; V. 16 (2): 101-108.
444. Vollebregt K.C., Van der Wal M.F., Wolf H., Vrijkotte T.G.M., Boer K., Bonsel G.J. Is psychosocial stress in first ongoing pregnancies associated with preeclampsia and gestational hypertension? //BJOG. 2008; 115: 607-615.
445. Vythilingum B, Geerts L, Fincham D, Roos A, Faure S, Jonkers J. Association between antenatal distress and uterine artery pulsatility index. //Arch Womens Ment Health 2010;13:359–364.
446. Wadwa P.D., Dunkel – Schetter C., Chiciz-DeMet A., Porto M., Sandman C.A. Prenatal psychosocial factors and the neuroendocrine axis in human pregnancy. //Psychosom. Med., 1996; 58: 432-446.
447. Wadwa P.D., Garite T.J., Porto M., Glyn L. Placental CRG, spontaneous preterm birth and fetal growth restriction: A prospective investigation.// Am. J. Obstet. Gynecol., 2004; 191: 1063-1069.

448. Wallace A.E., Whitley G.S., Thilaganathan B., Cartwright J.E. Decidual natural killer cell receptor expression is altered in pregnancies with impaired vascular remodeling and a higher risk of preeclampsia. //Journal of Leucocyte Biology. 2015; V. 97: 79-86.
449. Wainstock T., Lerner-Geva L., Glasser S., Shohamvardi I., Anteby E.Y. Prenatal stress and risk of Spontaneous abortion. 2013;75(3): 228-235.
450. Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring.// Brain. Behav. Immun. 2005;19(4): 296-308.
451. Weinstock M. Gender differences in the effects of prenatal stress on brain development and behaviour . //Neurochemical Research. 2007; 32(10):1730-1740.
452. Weiner H. Psychobiology and Human Disease./ H. Weiner.–Elsevier, New-York, 1977: 495
453. Willis T. The anatomy of the brain and nerves. Feindel W. ed. Facsimile of the English edition by Samuel Pordage (1681), V.II, Figura la, Montreal: McGill University Press: pp. 82. 1965.
454. Wenderlein J. M. Gestose und psychosomatik.// Zbl. Gynak. 1983; V. 103: 1457 - 1467.
455. Werny T. The Inner Work of Pregnancy./ T. Werny, P. Weintraub, R. Klimek. Prenatal and Perinatal Psycho-Medicine. Cracov: DreAM, 2000: 293-320.
456. Wirth M.M, Meier E.A., Fredrickson B.L., Schultheiss O.C. Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans.// Biol. Psychol. 2006; Aug: 97-102.
457. Woo J.K., Liang S.T., Lo R.S., Chan F.Y. Middle cerebral artery Doppler flow velocity waveforms.// Obstet Gynecol. 1987; V.70: 617-621.
458. Wolkinsod S. Pre-natal emotional stress. // Amer. J. Psychol. 1987; V. 54, №23: 34 - 45.
459. Wright R.J., Visness C.M., Calatroni A., Grayson M.H., Gold D.R., Sandel M.T., Lee-Parritz A., Wood R.A., Kattan M., Bloomberg G.R., Burger M., Togias A., Witter F.R., Sperling R.S., Sadovsky Y., Gern JE. Prenatal maternal stress and cord blood innate and adaptive cytokine responses in an inner-city cohort. //Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182(1):25-33.

460. Wyrwoll CS, Holmes MC. Prenatal Excess Glucocorticoid Exposure and Adult Affective Disorders: A Role for Serotonergic and Catecholamine Pathways. //Neuroendocrinology. 2012; 95(1):47-55.
461. Yu J., Bergaya S., Murata T., Alp I.F., Bauer M.P., Lin, M.I. Direct evidence for the role of caveolin-1 and caveolae in mechano transduction and remodeling of blood vessels.//J. Clin. Invest. 2006; 116: 1284–1291.
462. Zhang C., Ning Y. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence.//Am.J.Clin.Nutr. 2011; 94: 1975–1979.
463. Zoumakis E., Makrigiannakis A., Margioris A., Stournaras C. Corticotropine releasing hormone (CRG) in normal and pregnant uterus: physiological implications.// Frontiers in Bioscience 1996;1-1: e 1-8: 48-54.

ТЕСТ СПИЛБЕРГЕРА

Реактивная тревожность

Приложение 1

N	Содержание утверждений	Ответ N1	Ответ N 2	Ответ N 3	Ответ N 4
		Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1.	Я спокоен				
2.	Мне ничего не угрожает				
3.	Я нахожусь в напряжении				
4.	Я испытываю сожаление				
5.	Я чувствую себя свободно				
6.	Я расстроен				
7.	Меня волнуют возможные неудачи				
8.	Я чувствую себя отдохнувшим				
9.	Я встревожен				
10.	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения				
11.	Я уверен в себе				
12.	Я нервничаю				
13.	Я не нахожу себе места				
14.	Я взвинчен				
15.	Я не чувствую скованности, напряженности				
16.	Я доволен				
17.	Я озабочен				
18.	Я слишком возбужден и мне не по себе				
19.	Мне радостно				
20.	Мне приятно				

Реактивная тревожность (РТ)	Ответ N1	Ответ N2	Ответ N 3	Ответ N4
№				
1.	4	3	2	1
2.	4	3	2	1
3.	1	2	3	4
4.	1	2	3	4
5.	4	3	2	1
6.	1	2	3	4
7.	1	2	3	4
8.	4	3	2	1
9.	1	2	3	4
10.	4	3	2	1
11.	4	3	2	1
12.	1	2	3	4
13.	1	2	3	4
14.	1	2	3	4
15.	4	3	2	1
16.	4	3	2	1
17.	1	2	3	4
18.	1	2	3	4
19.	4	3	2	1
20.	4	3	2	1

Диапазон от 20 до 80

От 20 до 30 баллов – низкая тревожность

От 31 до 45 – умеренная тревожность

От 46 до 80 – высокая тревожность

Личностная тревожность

	Содержание утверждений	Ответ N1	Ответ N 2	Ответ N 3	Ответ N 4
		Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1.	У меня бывает приподнятое настроение				
2.	Я бываю раздражительным				
3.	Я легко могу расстроиться				
4.	Я хотел бы быть таким же удачливым, как другие				
5.	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть				
6.	Я чувствую прилив сил, желание работать				
7.	Я спокоен, хладнокровен и собран				
8.	Меня тревожат возможные трудности				
9.	Я слишком переживаю из-за пустяков				
10.	Я бываю вполне счастлив				
11.	Я все принимаю близко к сердцу				
12.	Мне не хватает уверенности в себе				
13.	Я чувствую себя беззащитным				
14.	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей				
15.	У меня бывает хандра				
16.	Я бываю доволен				
17.	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня				
18.	Бывает, что я чувствую себя неудачником				
19.	Я уравновешенный человек				
20.	Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах				

Личностная тревожность (ЛТ)	Ответ N1	Ответ N2	Ответ N3	Ответ N4
№	4	3	2	1
1.	1	2	3	4
2.	1	2	3	4
3.	1	2	3	4
4.	1	2	3	4
5.	1	2	3	4
6.	4	3	2	1
7.	4	3	2	1
8.	1	2	3	4
9.	1	2	3	4
10.	4	3	2	1
11.	1	2	3	4
12.	1	2	3	4
13.	1	2	3	4
14.	1	2	3	4
15.	1	2	3	4
16.	4	3	2	1
17.	1	2	3	4
18.	1	2	3	4
19.	4	3	2	1
20.	1	2	3	4

Диапазон от 20 до 80

От 20 до 30 баллов – низкая тревожность

От 31 до 45 – умеренная тревожность

От 46 до 80 – высокая тревожность