

На правах рукописи

Фабрикант Анна Дмитриевна

**Оптимизация прогнозирования и профилактики гестационного
сахарного диабета и акушерских осложнений у беременных в
зависимости от половой принадлежности плода**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара – 2022

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

**Рымашевский
Александр Николаевич**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

**Боташева
Татьяна Леонидовна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Башмакова
Надежда Васильевна**

Доктор медицинских наук, заведующий отделом акушерства и перинатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

**Капустин
Роман Викторович**

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, г. Москва

Защита состоится «__» ____ 202_ г. в 1_00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

**Жирнов
Виталий Александрович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Несмотря на объединенные усилия акушеров-гинекологов в совершенствовании методов диагностики, лечения и профилактики гестационного сахарного диабета (ГСД), а также, развивающихся на его фоне, акушерских осложнений окончательное разрешение этой чрезвычайно сложной проблемы остается в далекой перспективе: в течение последних 20 лет частота ГСД возросла в 5 раз и максимальные ее значения достигли 22% (Айламазян Э.К., 2017; Дедов И.И., 2018; Шевцова О.Г. и соавт., 2019; Радзинский В.Е. и соавт., 2020; Ахметова Е.С. и соавт., 2020; Белоцерковцева О.Д. и соавт., 2020; Мищенко О.И. и соавт., 2020; Оразмурадов А.А. и соавт., 2020; Тажетдинов Е.Х. и соавт., 2020; Абрамова Н.Е. и соавт., 2021; Матейкович Е.А., 2021; Zagarskikh E.Y.U., 2019; Lin J., 2021; Milln J., 2021; Shi P., 2021). При ГСД возникают дисфункциональные изменения практически во всех видах обменных процессов и формирование гормональных отклонений, в связи с чем, он может быть признан генетически детерминированным проявлением дезадаптации материнского организма к гестационной перестройке (Махтибекова З.А. и соавт., 2018; Дедов И.И., 2018; Оразмурадов А.А. и соавт., 2020; Ходжаева З.С. и соавт., 2020; Григорян О.Р. и соавт., 2021; Липатов И.С. и соавт., 2021; Палиева Н.В. и соавт., 2021; Chen F., 2021; Kaiser K. 2021).

В настоящее время ГСД признан предиктором целого ряда акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности (Носкова О.В. и соавт., 2018; Зинина Т.А., 2020; Курмачева Н.А. и соавт., 2020; Радзинский В.Е. и соавт., 2020; Главнова О.Б. и соавт., 2021; Капустин Р.В. 2021; Плеханова М.А. и соавт., 2021; Chu A.H.Y., 2021; Gualdani E., 2021; Shindo R., 2021). Известно, что формированию ГСД способствуют два основных механизма: инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ), однако неуклонный рост заболеваемости ГСД требует дальнейшего изучения механизмов его формирования, совершенствования стратегий прогнозирования, профилактики, диагностики и лечения (Айламазян Э.К., 2017; Капустин Р.В., Аржанова О.Н., 2017; Радзинский В.Е. и соавт., 2020; Lin J., 2021; Капустин Р.В. и соавт., 2021; Тезиков Ю.В., Липатов И.С. и соавт., 2022).

Степень научной разработанности темы.

В 2017 году в рамках Всемирного Конгресса по акушерству и перинатологии ожирение и диабет были определены как «цунами» 21 века, способствующие росту заболеваемости ГСД и, возникающих на его фоне, акушерских осложнений (Айламазян Э.К., 2017; Радзинский В.Е. и соавт., 2020). В патогенетических механизмах ГСД преобладает системность и полиорганность патологических изменений в материнском организме: его манифестация сопровождается системным воспалением, эндотелиопатией, нарушениями в балансе про- и

антикоагулянтного звеньев гемостаза (Епишкина-Минина А.А. и соавт., 2020; Капустин Р.В. и соавт., 2021; Покусаева В.Н., 2021).

Поддержание перфузионных процессов в плаценте зависит от степени выраженности и глубине инвазии трофобласта, обеспечивающей проникновение в спиральные артерии матки (Ульянина Е.В. и соавт., 2015; Погорелова Т.Н. и соавт., 2018). Для нормальной реализации этого процесса необходима оптимальная продукция сосудисто-эндотелиальных факторов (Башмакова Н.В., 2017; Капустин Р.В. с соавт., 2021). Кроме этого, в регуляции метаболических процессов и клеточного роста важную роль играют инсулиноподобные факторы роста первого и второго типов, а также транспортные белки, однако при ГСД отмечается значительное нарушение их баланса (Айламазян Э.К., 2017; Радзинский В.Е. и соавт., 2020).

При ГСД формируются выраженные нарушения гормональной функции плаценты в уже самые ранние сроки беременности, что является основой для формирования «плацентарной болезни» (Вахрушина А.С. и соавт., 2020; Кривенко А.С. и соавт., 2020; Watkins O.C., 2021), а сочетание эндотелиопатии и нарушений гемостатических процессов, приводит к развитию гестационной тромбофилии (Макацария А.Д., 2017; Капустин Р.В. и соавт., 2021), которая усиливает патологические изменения во время плацентогенеза (Ходжаева З.С. и соавт., 2020). Множественные полиморфные патологические изменения при ГСД способствуют росту репродуктивных потерь (Башмакова Н.В. и соавт., 2019; Григорян О.Р. и соавт., 2021; Липатов И.С. и соавт., 2021; Плеханова М.А., 2021; Chu A.H.Y., 2021).

ГСД характеризуется также чрезмерной активностью симпатoadреналовой системы (Смирнова В.А., 2009; Палиева Н.В., 2017; Joy S. et al., 2012; Horvath V. et al., 2013), которая сопровождается повышением уровня нейрпептида Y (НП-Y) (Боташева Т.Л. и соавт., 2020; Палиева Н.В., 2017, 2021; Боташева Т.Л. и соавт., 2021) с последующим развитием вазоспастических и пролиферативных процессов в материнском организме (Радзинский В.Е. и соавт., 2020; Frank T.S. et al., 2015).

Традиционно при изучении гестационных проблем механизмы плодo-материнского взаимодействия принято рассматривать в рамках системного подхода, воплощенного в концепцию о функциональной системе «мать-плацента-плод» (ФСМПП) (Палиева Н.В., 2017; Хлопонина А.В., 2019; Радзинский В.Е., Боташева Т.Л. 2020). Согласно ее основным положениям с самых ранних этапов гестации отмечается формирование и последующая интеграция двух подсистем - «плод» и «мать», сообщение между которыми опосредовано каналами связи. Однако, в рамках данной концепции не учитывается важный, генетически детерминированный признак, свойственный подсистеме «плод» – половая принадлежность, влияние которого, в значительной степени определяет характер

плодо-материнских отношений, специфики акушерских осложнений, в том числе и при ГСД (Хлопонина А.В.. 2019; Боташева Г.Л. и соавт., 2021).

Уже в 2014 году мужской пол плода (МПП) был признан фактором риска угрозы преждевременных родов (Di Renzo G.C. et al., 2007, 2017). МПП также чаще сопровождается большей частотой плацентарной дисфункции, что связывают с патологической инвазией трофобласта (Gonzalez T.L. et al., 2018). Для женского пола плода (ЖПП) характерна большая частота гестоза первой половины, хотя тяжелые формы преэклампсии - для беременных МПП (Del Mar Melero-Montes, M. et al., 2000). Имеются единичные факты, указывающие на большую частоту ГСД у матерей мальчиков (ММ) (Хлопонина А.В., 2019; Sheiner E. и соавт., 2004), однако, несмотря на имеющиеся исследования, указывающими на эту взаимосвязь, закономерности формирования этого влияния остаются пока малоизученными.

Цель исследования: Разработка новых подходов к прогнозированию и профилактике акушерских осложнений, развивающихся на фоне гестационного сахарного диабета, путем изучения механизмов формирования плодово-материнских отношений в зависимости от половой принадлежности плода.

Задачи исследования:

1. Исследовать частоту возникновения гестационного сахарного диабета у беременных в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода.

2. Выявить особенности углеводного обмена (сахарная кривая, гликированный гемоглобин), гормонального статуса (пролактин, плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол), адаптационного потенциала, эндотелиальных факторов (ангиотензин-II, эндотелин-1, СЭФРА-1, ЭФР, ФРП), про- и контринсулярных факторов (инсулиноподобный фактор роста-1; белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1; рецептор конечных продуктов гликозилирования и ретинол-связывающий белок-4), интерлейкинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12) у беременных в зависимости от пола плода и характера течения гестации.

3. Изучить роль центральных и периферических асимметрий в механизмах формирования гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений, развивающихся на его фоне: определить характер межполушарных асимметрий и плацентарной латерализации при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода.

4. Определить особенности сократительной активности правых и левых отделов матки, кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса и параметров фетометрии при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете с учетом половой принадлежности плода.

5. Установить особенности течения беременности, исходов родов и состояния новорождённых у пациенток с ГСД в зависимости от пола плода.

6. На основе полученных результатов разработать, внедрить и оценить клиническую и экономическую эффективность новых подходов к прогнозированию и профилактике акушерских осложнений, развивающихся на фоне ГСД, в зависимости от половой принадлежности плода.

Научная новизна работы.

На основании исследований механизмов формирования плодно-материнских отношений и особенностей течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом в зависимости от пола плода впервые:

- получены результаты о взаимосвязи между половой принадлежностью вынашиваемого плода, особенностями гестационной перестройки углеводного обмена и характером плодно-материнских взаимоотношений при физиологической беременности и гестационном сахарном диабете;

- доказано, что у ММ имеется более высокая частота ГСД и, развивающихся на его фоне, акушерских осложнений, в структуре которых преобладают преждевременные роды, плацентарная недостаточность и макросомия плода, тогда как при вынашивании плодов женского пола чаще выявляется анемия беременных, незрелая шейка матки, разрывы шейки матки и дискоординация родовой деятельности.

- установлено, что ГСД, а также формирующиеся на его фоне плацентарная недостаточность и преждевременные роды, значительно чаще развивается у ММ при амбилатеральном расположении плаценты, обуславливающим активацию правого обмен-ассоциированного полушария головного мозга женщин;

- определено место и значение некоторых стресс-либерирующих и стероидных гормонов, про- и контринсулярных факторов, вазоактивных пептидов в механизмах формирования ГСД в зависимости от пола плода;

- доказано, что у беременных с ГСД, вынашивающих плодов мужского пола, в I триместре регистрируется изменение внутрисистемной интеграции между подсистемами стресс-либерирующих, стероидных и контринсулярных гормонов, отмечается увеличение продукции вазопрессорных факторов, на фоне которых потенцируются нарушения кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса, что приводит к формированию плацентарной дисфункции;

- выявлены новые закономерности гестационного системогенеза и регуляторных механизмов при ГСД, основывающиеся на половой принадлежности вынашиваемого плода и стереоизомерии морфо-функциональных процессов в ФСМПП, а также предложены новые подходы к его прогнозированию и профилактике;

- на основании проведенных исследований предложена двухэтапная система профилактики ГСД, предусматривающая регулярное использование

дозированных аэробных физических нагрузок средней мощности в течение 6 месяцев на прегравидарном этапе и латеральной гимнастики у матерей мальчиков в I-II триместрах беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Результаты проведенных исследований способствуют существенно расширению системных представлений о механизмах формирования ГСД и акушерских осложнений, возникающих на его фоне, в зависимости от пола плода. Интегральный подход к изучению характера углеводного обмена, про- и контринсулярных факторов, вазоактивных пептидов и медиаторов, особенностей гормонального и адаптационного статуса у женщин с физиологической беременностью и ГСД позволил обосновать эффективность индивидуального подхода к ведению гестации с учетом половой принадлежности плода.

Практическая значимость исследования заключается в разработке новых подходов к прогнозированию и профилактике ГСД и, развивающихся на его фоне, акушерских осложнений.

Результаты проведенных исследований расширяют представления о механизмах формирования нарушений углеводного обмена в зависимости от характера плодo-материнских отношений, модулируемых половой принадлежностью плода и стереоизомерией центропериферической интеграции в ФСМПП. Полученные результаты могут быть использованы при выявлении группы риска по развитию ГСД и, возникающих на его фоне акушерских осложнений, а также в процессе проведения упреждающих профилактических мероприятий. Материалы, полученные в результате проведенных исследований могут быть использованы в учебном процессе медицинских вузов при преподавании курсов акушерства и гинекологии, общей и репродуктивной физиологии, патофизиологии и эндокринологии.

Методология и методы исследования.

Диссертационная работа выполнена на базе клинических и научных подразделений ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России. Текст информированного согласия и протокол исследования соответствуют биоэтическим принципам, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г., дополнения – 1975, 1983, 1989, 2000 гг.).

Исследование включало в себя ретроспективный и проспективный подходы при формировании клинических групп. Для изучения частоты возникновения ГСД и акушерских осложнений, развивающихся на его фоне, ретроспективно из 3780 историй первородящих женщин с одноплодной беременностью, проходивших обследование в период с 2018 по 2021 гг., путем рандомизации с использованием программы EXCEL пакета MS OFFICE (функция «Случмежду»)

были отобраны 2048 пациентки (1114 – беременные с плодами мужского пола и 943 – беременные с плодами женского пола), они составили «0» группу.

В рамках проспективного фрагмента исследования для изучения лабораторных и функциональных показателей при помощи критериев включения и исключения из пациенток амбулаторно-поликлинического отделения НИИАП были отобраны 642 женщины в возрастном диапазоне от 18 до 28 лет со спонтанно наступившей первой одноплодной беременностью, которые вошли в I и II клинические группы. I клиническую группу составили 328 пациентки с ГСД: из них 152 - ММ (Ia группа) и 176 – МД (Iб группа). Во II клиническую (контрольную) группу вошли 314 женщины с физиологической беременностью (ФБ): из них 158 - ММ (IIa группа) и 156 - МД (IIб группа).

На этапе разработки способа профилактики ГСД в исследование были включены женщины, проходившие традиционную прегравидарную подготовку и не имевшие регулярных физических нагрузок в течение ближайшего года до планируемой беременности (3-группа, n=23); женщины, имевшие умеренные физические нагрузки средней мощности по предлагаемой методике только на прегравидарном этапе (4-группа, n=21); гестационная группа, включавшая в себя беременных, использовавших латеральные гимнастики в I-II триместрах (5-группа, n=29) и группа, в которую вошли женщины, проходившие физическую подготовку как на прегравидарном этапе, так и латеральную гимнастику в I-II триместрах беременности (6-группа, n=34). Сформированные клинические группы пациенток были сопоставимы по возрасту, гинекологическому статусу, экстрагенитальной патологии и планировали первую беременность.

Критериями включения в I клиническую группу явились: первая одноплодная спонтанная беременность; любая гипергликемия, выявленная на основании показателей глюкозы венозной крови натощак ($\geq 5,1$ ммоль/литр и $\leq 7,0$ ммоль/л), впервые обнаруженная в I триместре; ИМТ - 23-28.

Критериями включения во II клиническую группу явились: первая одноплодная спонтанная беременность; отсутствие акушерских осложнений на основании клинических, гормональных, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических исследований; правый поведенческий профиль асимметрий; ИМТ - 23-28.

К критериям исключения были отнесены: сахарный диабет 1-го и 2 типа; повторные беременности и роды; любые виды инсулинотерапии, врожденные пороки развития и хромосомные аномалии у плода; программы вспомогательных репродуктивных технологий; декомпенсированные формы экстрагенитальной патологии; врожденные пороки развития у женщин; ожирение, имевшееся до наступления беременности, отказ женщины от участия в исследовании; левый поведенческий профиль асимметрий.

Основные этапы исследования.

На первом этапе проводили сравнительную клиническую характеристику пациенток с ФБ и ГСД (анализировали возрастные параметры, характер менструальной функции, структуру гинекологических и экстрагенитальных заболеваний).

На втором этапе оценивали частоту встречаемости ГСД у матерей мальчиков и матерей девочек, а также определяли показатели глюкозы венозной крови натощак (ГКН) в 11-13 и 28-30 недель.

На третьем этапе осуществляли определение уровней гормонов, про-, контринсулярных, вазоактивных, и эндометриальных факторов, некоторых факторов роста и цитокинового баланса у беременных I и II клинических групп в 11-13, 20-22 и 30-32 недели гестации.

На четвертом этапе исследования проводилось изучение функциональных особенностей маточно-плацентарно-плодового комплекса: оценка показателей фетометрии и показателей кровотока в правой и левой маточных, пуповинной и средней мозговой артериях плода, выявление функциональной активности правых и левых отделов матки, адаптационного ресурса материнского организма и функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) головного мозга беременных I и II клинических групп с учетом половой принадлежности плода. Беременные I клинической группы с ГСД, проходившие обследование на лабораторном и функционально-диагностическом (первом – четвертом) этапах не имели тяжелой акушерской патологии.

Пятый этап предусматривал изучение характера течения гестационного периода и исходов родов, течения послеродового периода и состояния новорожденных в зависимости от пола плода на основании ретроспективного анализа 2048 историй болезни беременных с гестационным сахарным диабетом («0» группа).

На шестом этапе осуществлялась разработка способа профилактики ГСД и, возникающих на его фоне, акушерских осложнений при помощи дозированных физических нагрузок средней мощности, используемых в течение 6 месяцев на прегравидарном этапе и латеральной гимнастики - в I триместре беременности.

Все беременные проходили обследование, включавшее в себя общеклинические методы (общий осмотр, контроль веса, измерение величины окружности живота и высоты стояния дна матки по общепринятому протоколу, наружное акушерское и бимануальное исследования).

Обследование новорожденных предусматривало оценку состояния ребенка при рождении с учетом особенностей соматического, дыхательного и неврологического статуса по шкале Апгар. При наличии недоношенности оценка дыхательной функции проводилась по шкале Сильвермана.

Для оценки состояния морфо-функционального состояния маточно-плацентарного комплекса были использованы ультразвуковое и доплерометрическое исследование («Siemens Sonoline G 50» (Германия), 3,5 МГц, с цветным доплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2009/1686)); кардиотоко- и механогистерография с применением двух кардиотокографов «Сономед-200» (Россия, по реестру центра сертификации медицинских изделий ВНИИМП ТУ №9442-042-31322051-2006).

Изучение адаптационного статуса женщин проводили при помощи индекса функциональных изменений (ИФИ) по А.П. Берсеновой. Латеральный поведенческий профиль асимметрий определяли с помощью теста Аннет (Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А., 1988) (Приложение 6).

Для оценки функционального состояния головного мозга у беременных проводили электроэнцефалографию (программно-аппаратный комплекс ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» (Россия, г. Таганрог). Регистрация ЭЭГ осуществлялась в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 15 минут в полосе частот 0,1-30 Гц и частотой дискретизации аналоговых сигналов 160 Гц по каждому из 14 каналов.

Изучение особенностей углеводного обмена предусматривало определение базальных уровней глюкозы в плазме венозной крови натощак (фотометрический метод, набор «Глюкоза», Biosystems, Испания) и гликированного гемоглобина (ИФА, «DRG Insulin ELISA EIA-2935», Германия).

Оценка уровней гормонов про-, контринсулярных, вазоактивных и эндометриальных факторов проводилась при помощи метода ИФА: определяли уровень эндотелина-1; ангиотензина II; сосудисто-эндотелиального фактора роста-А (СЭФР-А); фактора роста плаценты (ФРП); фактора некроза опухоли- α (ФНО- α); эпидермального фактора роста (ЭФР); инсулиноподобного фактора роста-1; белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1; рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE); ретинол-связывающий белок (RBP4); нейропептид Y (NPY) (нг/мл); уровень пролактина (нг/мл); кортизол; АКТГ; прогестерон; свободный эстриол; плацентарный лактоген; содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-12. Обсчет результатов проводился на фотометре TECAN SUNRISE (Австрия). Уровень мелатонина определяли экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT). Количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина (Hb), гематокрит (Ht), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли с помощью автоматического гематологического анализатора «CellacF» МЕК – 8222 J/K – Япония. Оценка показателей свертывающей системы крови – активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, международное нормализованное отношение, растворимые фибринмономерные комплексы проводилась наборами фирмы «Siemens» на автоматизированном

коагулометре «Sysmex» СА-1500. Инсулинорезистентность устанавливалась по индексу предложенному Matthews D.R. et al. (1985) - гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – HOMA-IR.

При проведении исследований соблюдались условия кратности, последовательности и времени их проведения. Забор проб крови у беременных осуществлялся до проведения лечебных мероприятий.

Положения, выносимые на защиту:

1. Половая принадлежность вынашиваемого плода в рамках функциональной системы «мать-плацента-плод» обуславливает значимые отличия в характере плод-материнских отношений в динамике гестации: при вынашивании плодов мужского пола чаще возникают обмен-ассоциированные нарушения функциональных процессов в организме беременных с более высокой частотой развития гестационного сахарного диабета, который чаще осложняется плацентарной недостаточностью и преждевременными родами, тогда как при вынашивании плодов женского пола у матерей с ГСД чаще выявляется анемия беременных.

2. В случае мужского пола плода значимо чаще возникает дисфункция периферических регуляторных подсистем материнского организма (про- и контринсулярных факторов, вазоактивных пептидов, гормональных подсистем, адаптационного статуса), способствующая формированию инсулинорезистентности, ГСД и плацентарной недостаточности.

3. У беременных с ГСД, вынашивающих плодов мужского пола, преобладает амбилатеральное расположение плаценты, обуславливающее активацию контрлатерального правого обмен-ассоциированного полушария головного мозга, что сопровождается нарушением гомеостатического равновесия в материнском организме с усилением анаболических и вазопрессорных процессов, формированием симметрии функциональных процессов в матке, повышением уровня генерализованной маточной активности и развитием преждевременных родов.

4. Использование умеренных физических нагрузок средней мощности у женщин в рамках программы прегравидарной подготовки, а также латеральной гимнастики в I-II триместрах у беременных с мужским полом плода являются дополнительным безопасным и эффективным способом профилактики гестационного сахарного диабета и, развивающихся на его фоне, акушерских осложнений за счет усиления правоориентированных центр-периферических связей, нормализации функции гормональных подсистем, метаболических процессов, а также повышения стресс-устойчивости женского организма.

Степень достоверности и апробации результатов работы.

При обработке данных оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%); статистическая значимость результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%; для сравнения межгрупповых различий использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (при уровне значимости 0,05), для сравнения трех зависимых групп при отсутствии нормального распределения применялся непараметрический метод Фридмана. Для выявленных статистически значимых различий проводится апостериорный анализ с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони; степень выраженности связей между изучаемыми факторами определяли при помощи непараметрического корреляционного анализа по Спирмену (рассматривались коэффициенты корреляции при уровне значимости 0,05); для определения иерархии значимости изучаемых признаков использовался многофакторный анализ «Деревья решений». Сравнивались относительные показатели (частоты, доли, проценты) между группами с помощью критерия хи-квадрат или точный критерий Фишера. Статистическая обработка данных велась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, EXCEL 2010, IBM SPSS 24.0.

Основные положения диссертационной работы обсуждены и доложены на 14-м общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии – контраверсии» (2020, г. Сочи); на XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (2020, Московская область, г. Красногорск); на заседании координационного совета ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ (2022, Ростов-на-Дону).

Личный вклад автора. Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные положения, представленные в диссертационном исследовании, получены автором лично. Автором самостоятельно проведен отбор пациенток для исследования, их тестирование, клиническое, инструментальное и лабораторное обследование беременных. Лично диссертантом проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цель, задачи, этапы и методы исследования, определены научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, а также самостоятельно осуществлено математико-статистическое обоснование обобщенного материала.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты проведенных исследований используются в работе амбулаторно-консультативного отделения, отделения патологии беременных и учебного центра послевузовского профессионального образования ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, в процессе обучения

врачей ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедрах акушерства и гинекологии, нормальной физиологии, в лечебном процессе МБУЗ «ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону», МБУЗ «ЦГБ» г. Батайска РО, МБУЗ «Родильный дом № 5» г. Ростова-на-Дону.

Публикации. Основные результаты диссертации изложены в 8 научных работах, из них 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура работы. Материалы диссертационной работы изложены на 192 страницах машинописного текста, включает основные главы: введение, обзор литературы, пять глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы, приложения. В диссертации содержатся 32 таблицы и 12 рисунков. Список библиографических ссылок включает 451 источник: 277 – отечественных и 174 иностранных автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ возрастных параметров, характера менструальной функции и экстрагенитальных заболеваний не выявил значимых отличий между пациентками с ГСД и ФБ. Характерным для пациенток с ГСД было преобладание в структуре гинекологических заболеваний воспалительных заболеваний гениталий, различных форм генитального эндометриоза и доброкачественных опухолей яичников, которые являются триггерами репродуктивных потерь.

С целью выяснения частоты возникновения ГСД в зависимости от пола вынашиваемого плода ретроспективно на основании анализа 2048 историй болезни («0» группа) было установлено, что у матерей мальчиков (ММ) данная патология регистрировалась в 2,1 раза чаще по сравнению матерями девочек (МД) (219/1114 (19,7%) у ММ по сравнению с 88/934 (9,4%) у МД, $p=0,03$).

Оценка уровня глюкозы венозной крови натощак у женщин I и II клинических групп, проведенная на втором этапе исследования, не выявила статистически значимых отличий в зависимости от половой принадлежности плода ($p>0,05$).

При определении уровней про- и контринсулярных факторов (IGFBP-1, IGF-1, RBP4 и RAGE) обнаружено, что при ГСД у ММ во II триместре регистрировались значимо более высокие уровни RBP4 и IGF-1 (на 24,1% и 42,5% соответственно), что свидетельствовало о формировании у этой категории беременных патологической формы инсулинорезистентности. При этом продукция RAGE у ММ была ниже в I, так и III триместрах ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно) по сравнению с МД. Такое соотношение данных косвенно

свидетельствовало о более выраженных проявлениях оксидативного стресса и более высоком уровне продуктов избыточного гликозилирования белков у ММ.

В процесс изучения гормонального статуса у беременных в зависимости от половой принадлежности плода были включены 6-сульфатоксимелатонин, прогестерон, свободный эстриол, плацентарный лактоген, АКТГ и кортизол.

При ФБ у матерей девочек обнаружены более высокие показатели 6-COMT во II и III триместрах, АКТГ - в I триместре, прогестерона - в III триместре и плацентарного лактогена – во II триместре. Как в I, так и во II клинических группах у МД регистрировались более высокие показатели 6-COMT во II и III триместрах, более высокий уровень АКТГ в I триместре и свободного эстриола - в I и III триместрах. У ММ обнаружены статистически значимые более высокие значения кортизола в III триместре (Таблица 1).

Таблица-1 Показатели гормонального профиля у пациенток с гестационным сахарным диабетом в зависимости от пола плода

Срок гестации	I триместр		II триместр		III триместр	
	МД n=176	ММ n=152	МД n=176	ММ n=152	МД n=176	ММ n=152
Мелатонин	10,5 [8,5 – 16,5]	10,5 [7,0 – 16,0]	15,0 [11,0 – 18,0] ▲ p=0,04	13,0 [10,0 – 16,0] ▲ p=0,0427	14,4 [10,0 – 17,0]	12,5 [11,0 – 17,0] * p=0,0337
АКТГ, пг/мл	39,0 [22,0 – 44,0]	25,5 [19,5 – 31,0] * p=0,0127	30,0 [24,0 – 41,0]	30,0 [19,0 – 43,0]	23,0 [18,0 – 39,0]	32,0 [22,0 – 43,5] * p=0,04
Кортизол, нмоль/л	321,0 [298,5 – 327,0]	344,5 [281,0 – 356,0]	512,0 [478,0 – 520,5]	517,0 [498,0 – 526,0]	645,0 [544,0 – 669,0]	655,0 [640,0 – 697,0]
Прогестеро н, нмоль/л	48,8 [30,4 – 61,1]	59,5 [27,8 – 65,9]	60,9 [41,8 – 73,6]	58,2 [41,4 – 73,8]	124,9 [101,7 – 140,7]	115,8 [101,5 – 133,8] * p=0,03
Эстриол свободный, нмоль/л	7,7 [5,3 – 8,3]	3,6 [2,8 – 5,4] * p=0,0479	34,7 [23,3 – 45,4]	15,9 [10,8 – 25,5]	62,0 [55,2 – 69,0]	31,3 [27,7 – 36,3] * p=0,01
Плацентар ный лактоген, мкг/л	8,3 [1,1 – 10,8]	6,7 [1,0 – 9,5] * p=0,02	5,3 [3,0 – 6,9]	5,5 [3,2 – 7,2]	9,7 [8,4 – 11,4]	9,8 [8,3 – 11,3]

Примечание: * – статистическая значимость отличий показателей уровней гормонов у плодов с разным полом в рамках одного триместра; ▲ – статистическая значимость отличий показателей уровней гормонов у плодов одного пола в I и II триместрах; ● – статистическая значимость отличий одноименных показателей уровней гормонов у плодов одного пола в I и III триместрах; ММ – матери мальчиков; МД – матери девочек.

При изучении механизмов формирования ГСД большое значение имеет нейропептид-У (НПУ), являющийся стабилизатором α -адренорецепторов, обеспечивающий активацию чувства голода и пищевого поведения, а также пролиферацию липоцитов, однако его уровни в зависимости от пола плода значимо не отличались ($p > 0,05$). Уровни пролактина в I триместре беременности

при ФБ он был в 3 раза выше у ММ ($p=0,01$), тогда как при ГСД – в 2 раза выше у МД ($p=0,03$).

В зависимости от пола плода при ФБ обнаружены более высокие показатели эстриола во II триместре у МД. При ГСД его уровень был значимо выше в I и III триместрах также преимущественно у беременных с плодами женского пола. Аналогичное распределение данных отмечалось и при оценке уровней плацентарного лактогена: его значения были выше у МД как в случае ФБ в I триместре, так и при ГСД во II триместре.

С целью изучения характера интеграции между различными звеньями гормональной системы проведен корреляционный анализ. При анализе корреляционных матриц гормонального профиля у беременных с ГСД в случае мужского пола плода в I триместре выявлены положительные корреляции средней силы только между половыми гормонами, тогда как у матерей девочек в эти же сроки выявлено большое количество значимых сильных связей между мелатонином, стресс-либерирующими, половыми и контринсулярными гормонами, что было подтверждено также результатами многофакторного анализа «Дерева решений».

В процессе изучения продукции сосудисто-эндотелиальных факторов установлено значимое преобладание синтеза ангиотензина-II и эндотелина-1 у беременных с ГСД в случае мужского пола плода ($p=0,03$ и $0,04$). Абсолютные значения уровней СЭФР-А как во II, так и в III триместрах были значимо выше у ММ в 4,6 раза ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно), также как и абсолютные значения ЭФР в случае ФБ были также значимо выше у ММ ($p=0,03$ для II триместра и $p=0,04$ для III триместра). У женщин с ГСД при сравнении подгрупп с разным полом плода абсолютные значения ФРП были значимо выше у ММ. При оценке ФНО- α в случае ФБ регистрировалось значимое более высокие его показатели у ММ.

В процессе анализа показателей ИЛ-1 β как при ФБ, так и при ГСД было установлено его снижение к окончанию гестационного срока у МД ($p=0,04$ и $0,03$), тогда как у ММ, напротив, выявлялось его значимое повышение ($p=0,02$). Наибольшие абсолютные уровни ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 регистрировались во II триместре у ММё ($p=0,044$; $p=0,02$; $p=0,001$).

Данные литературы свидетельствуют о большом значении стереоизомерии женского организма в поддержании метаболического гомеостаза (Палиева Н.В., 2017), в связи с чем, на следующем этапе исследований исследовали характер центральных и периферических асимметрий в ФСМПП в норме и при ГСД. Анализ особенностей плацентарной латерализации у беременных клинических групп позволил установить, что у беременных с плодами мужского пола, как при ФБ, так и при ГСД, наиболее часто выявляли амбилатеральное расположение плаценты (58,09% и 62,4%, $p=0,02$, $p=0,03$), в то время как у МД, чаще

обнаруживали правостороннюю плацентарную латерализацию (47,21% и 42,8%, $p=0,02$, $p=0,01$). Доминирование амбилатерального расположения плаценты у ММ свидетельствует о преобладании процессов анатомо-функциональной симметрии в матке во время гестации, что влечет за собой риски угрожающих преждевременных родов, тогда как для МД более характерна функциональная асимметрия в миометрии, обусловленная преобладанием в Ia группе правосторонней латерализацией плаценты.

Исследование сократительной активности правых и левых отделов матки у женщин в динамике II и III триместров гестации свидетельствовало о преобладании правосторонних маточных контракций у всех обследованных, независимо от характера течения беременности и половой принадлежности вынашиваемого плода. В процессе оценке суммарной активности, включавшей все формы контракций, было установлено, что наибольшие ее показатели регистрировались у ММ. При ГСД отмечалось значительное увеличение числа женщин с отсутствием каких либо форм маточных контракций (48,6%) и двусторонними формами маточной активности (28,6%), свидетельствующей о преобладании процессов функциональной симметрии в матке. Именно двусторонний паттерн маточной активности способствует динамике со стороны шейки матки за счет повышения внутриматочного давления в условиях одновременных сокращений в правых и левых отделах матки, что характерно как для срочных, так и для преждевременных родов. В процессе определения силы влияния градации «половая принадлежность плода» на характеристики межполушарного распределения частот биоэлектрической активности мозга установлено, что при ГСД у ММ наблюдалось изменение межполушарной асимметрии активационных процессов в мозге относительно расположения плаценты, преимущественно у женщин с Апл с их преобладанием в правой недоминантной обмен-ассоциированной гемисфере.

Анализ частоты возникновения осложнений беременности в «0» группе позволил обнаружить, что у беременных, вынашивающих мальчиков чаще регистрировалась плацентарная недостаточность (363/1114 (32,6%) по сравнению с 181/934 (19,4%) у МД, $p=0,001$). У беременных, вынашивающих девочек, гестация чаще осложнялась анемией легкой степени (270/934 (28,9%) по сравнению с 163/1114 (14,6%) у ММ, $p=0,001$).

Роды через естественные родовые пути в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода в Ia и Ib группах значимо не отличались (674/934 (72,2%) у МД и 807/1114 (72,4%) у ММ, $p=0,93$); частота родоразрешения при помощи операции кесарева сечения также значимо не отличалась в подгруппах с разным полом плода (260/934 (27,8%) у МД и 307/1114 (27,6 %) у ММ, $p=0,96$). Анализ сроков родов показал, что более высокая частота преждевременных родов при ГСД была в группах матерей,

вынашивающих мальчиков (325/1114 (29,2%) в сравнении с 118/934 12,6% у МД, $p=0,001$). У МД значимо чаще регистрировалась незрелая шейка матки (164/934 (17,6%) по сравнению с 80/1114 (9,7%) у ММ, $p=0,03$) и аномалии родовой деятельности (155/934 (16,6%) в сравнении с 77/1114 (6,9%) у ММ, $p=0,04$).

При анализе осложнений последового и раннего послеродового периодов у ММ были установлены более частые случаи плотного прикрепления плаценты и задержки в полости матки плацентарной ткани, послеродовых гипотонических кровотечений, что приводило к более высокой (в 1,6 раза) частоте применения нерадикальных методов гемостаза. При анализе травм мягких тканей родовых путей было установлено, что у рожениц детьми женского пола значимо чаще по сравнению с ММ выявлялись разрывы шейки матки (148/934 (15,8%) у МД в сравнении с 52/1114 (4,7%) у ММ, $p=0,04$), разрывы промежности I-II степени чаще выявлялись у ММ (118/1114 (10,6%) в сравнении с 26/934 (2,8%) у МД, $p=0,03$), что, что, по-видимому, связано с более крупными плодами у ММ по сравнению МД (макросомия плода: 437/1114 (39,2%) у ММ против 250/934 (26,8%) у МД, $p=0,001$).

Состояние новорожденных по шкале Апгар при ГСД в зависимости от половой принадлежности плода также свидетельствовало о более низких (7 и ниже баллов) показателях на 1-й минуте после рождения преимущественно у новорожденных мужского пола (241/1114 (21,6%) против 90/934 (9,6%), $p=0,001$).

Результаты проведенных исследований позволили установить, что именно в случае мужского пола вынашиваемого плода отмечается значимо более высокая частота развития ГСД у беременных, манифестация которого отмечается преимущественно во II триместре беременности. Проведенные исследования явились основанием для разработки профилактической стратегии, основанной на двух (вновь обнаруженных) патогенетических механизмах: именно у ММ в I и III триместрах беременности отмечается нарушение внутрисистемной интеграции в гормональной системе между стресс-либерирующей подсистемой, подсистемой стероидогенеза и контринсулярных гормонов в отличие от МД. Это свидетельствует о качественно иной гормональной аранжировке гестационного диабета у матерей мальчиков с проявлениями снижения стресс-устойчивости и адаптивности материнского организма, что подтверждено показателями ИФИ в процессе исследования адаптационного потенциала. Второй механизм заключается в преобладании амбилатерального расположения плаценты у ММ, что связано с большими гемодинамическими потребностями ФСМП при вынашивании плодов мужского пола. В результате преобладания симметричной формы стереоизомерии морфо-функциональных процессов в матке, обуславливающей афферентацию в контрлатеральное правое недоминантное обмен-ассоциированное полушарие и его гестационную активацию, отмечается изменение характера обмена и потенцируется развитие ГСД (Рисунок 1).

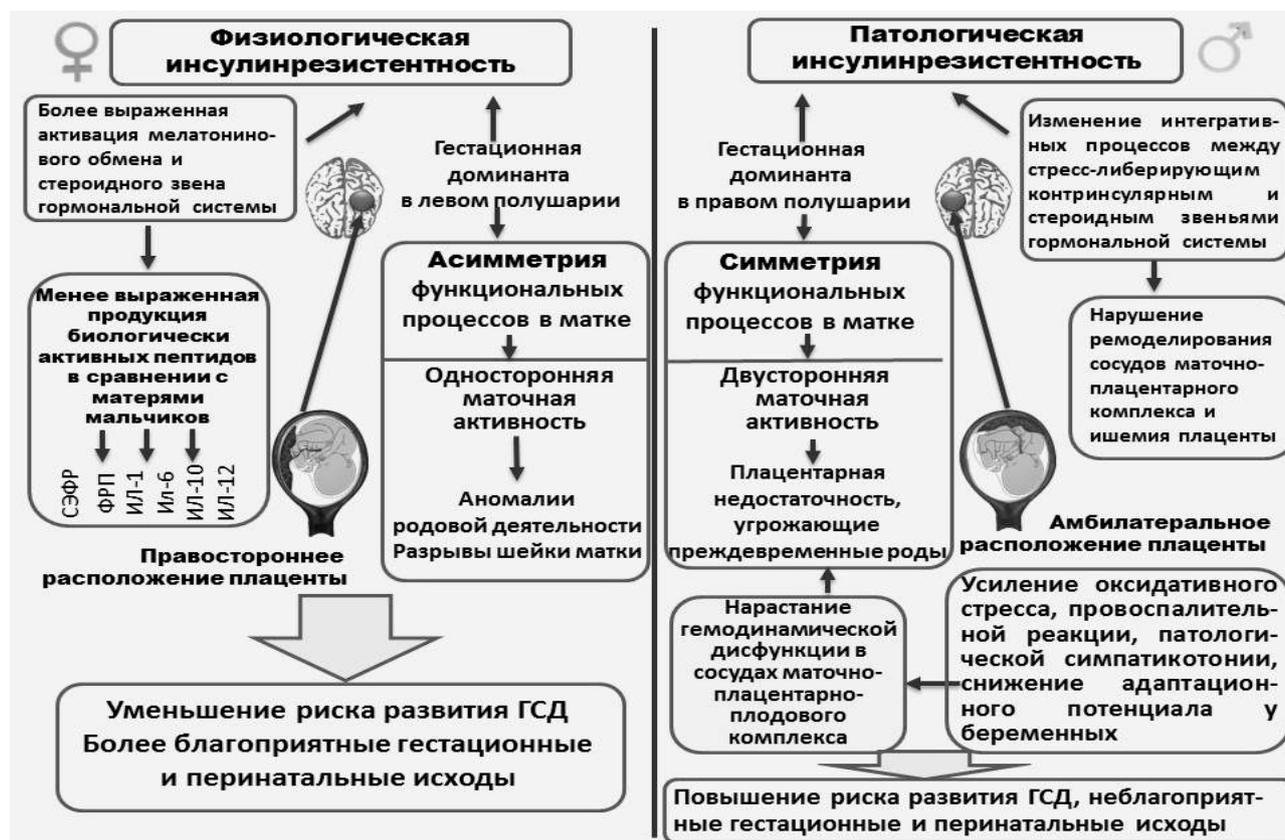
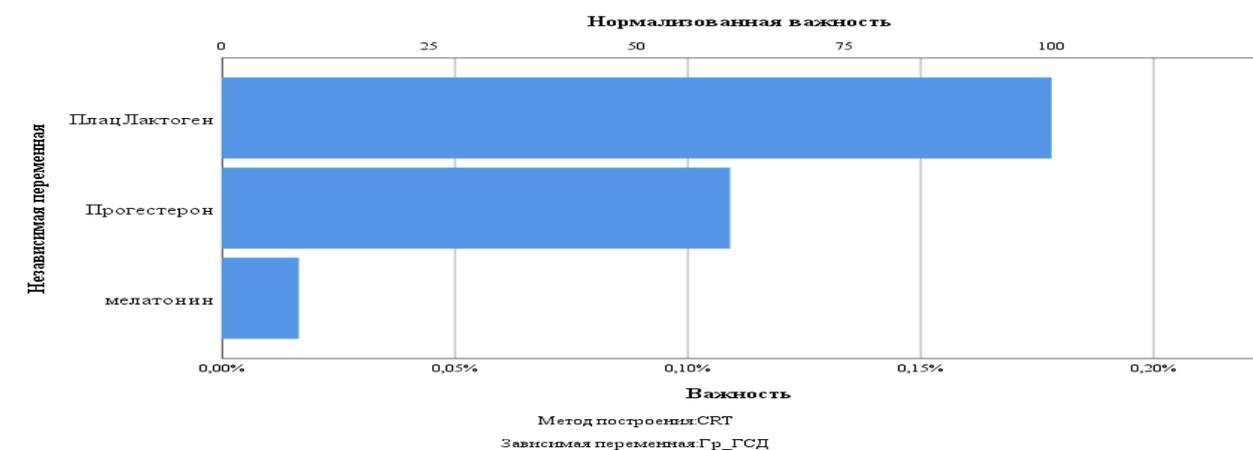


Рисунок - 1 – Патогенетические аспекты формирования гестационного сахарного диабета у беременных в зависимости от половой принадлежности плода и стереоизомерии функциональных процессов в системе «мать-плацента-плод»

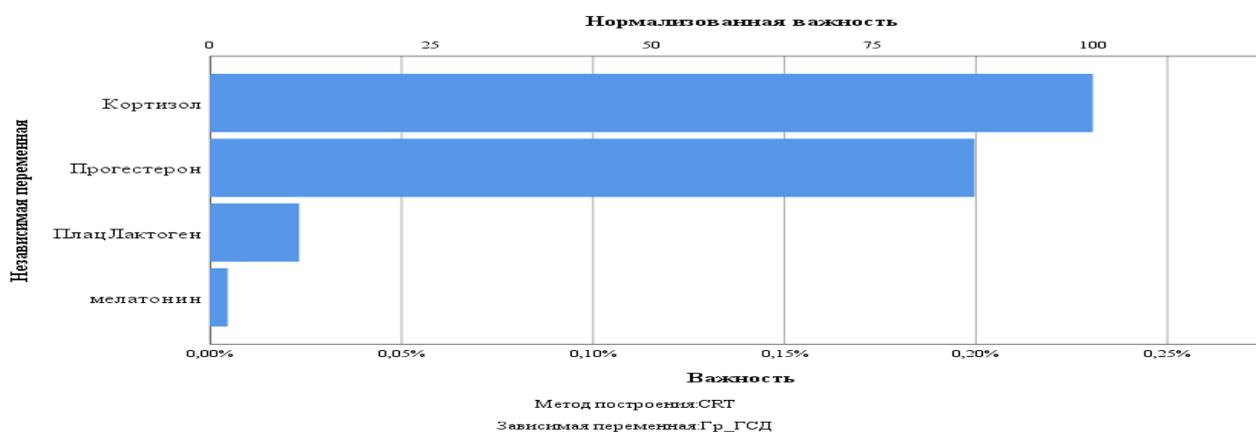
Данные литературы свидетельствуют о терапевтическом влиянии дозированных физических нагрузок на гормональный статус, которые способствуют не только нормализации уровня гормонов, но и улучшению их модуляторной пластичности (Мякотных В.В. с соавт., 2009 - 2019; Бердичевская Е.М. с соавт., 2019; Шаханова А.В. с соавт., 2019). В связи с этим, для разработки профилактической стратегии были выбраны два этапа: прегравидарный, во время которых решалась задача по нормализации интегративных процессов в различных звеньях гормональной системы и усилению стресс-устойчивости женского организма еще до наступления беременности, а также собственно гравидарный этап, позволяющий при уже установленной половой принадлежности плода у ММ профилактировать избыточную активацию правополушарных структур головного мозга. Для прегравидарного этапа была выбрана методика дозированных аэробных физических нагрузок средней и малой мощности, предусматривающая ходьбу в среднем темпе в течение 60 минут утром и вечером в течение 6 месяцев до планируемой беременности. Для собственно гравидарного этапа, после установления пола плода при помощи неинвазивного теста в I триместре беременности, выбрана латеральная гимнастика (Боташева Т.Л. с соавт., 2008), позволяющая активизировать афферентно-эфферентную функциональную ось

«правые отделы матки - левополушарные структуры головного мозга» и способствующая снижению риска метаболической дисфункции.

Оценка эффективности используемых профилактических стратегий осуществлялась в четырех группах испытуемых. В зависимости от пола вынашиваемого плода у ММ после использования стандартной и 2-х этапной профилактической стратегии при наступлении беременности в иерархии признаков нормализованной важности обнаруживались стресс-гормоны и стероидные гормоны, отсутствующие у представительниц стандартного подхода (Рисунок 2).



I



II

Рисунок – 2 – Иерархия значимости показателей гормонального профиля в I триместре беременности при использовании стандартной (I) и 2-х этапной (II) профилактических стратегий (многофакторный анализ «Дерева решений»)

«Дерева решений» - метод CRT «Дерева классификации и регрессии», где зависимая переменная «группа ГСД»; независимые переменные: «мелатонин, АКТГ, кортизол, прогестерон, эстриол свободный, плацентарный лактоген».

Учитывая результаты сравнительного анализа эффективности различных профилактических стратегий была доказана наибольшая эффективность 2-х этапной профилактической стратегии. Дополнительное применение латеральной

гимнастики во I-II триместрах беременности способствовало уменьшению случаев активации правого обмен-ассоциированного полушария, профилактики метаболических нарушений и вазопрессорных эффектов, что позволило снизить вероятность развития ГСД возникновения ГСД на 34,5%, плацентарной недостаточности на - 37,2%, преждевременных родов в 1,8 раза, повысить долю новорожденных с высокими показателями здоровья в 1,2 раза. Эффективность предложенной двухэтапной программы профилактики составила 2,4. Это также сопровождалось экономическим превосходством программы сочетанной коррекционной стратегии, сокращением числа повторных курсов терапии ГСД в 1,5 раза, их продолжительности, снижением фармакологической нагрузки на организм матери и плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты способствуют расширению научных представлений о закономерностях формирования ГСД, способов его прогнозирования и профилактики в зависимости от пола плода и морфо-функциональной стереоизомерии в ФСМП. Характер плодo-материнских отношений при вынашивании плодов разного пола определяется спецификой нервных, биохимических, гормональных сигналов, которыми обменивается подсистема «мать» и подсистема «плод» с самых ранних этапов гестационного взаимодействия. В результате проведенных исследований установлено, что у ММ формируются предпосылки для более частого в 2,1 раза (по сравнению с МД) развития ГСД. К числу уже установленных ранее механизмов формирования ГСД необходимо добавить нарушение внутрисистемной интеграции половых, стресс-либерирующих, стероидных и контринсулярных гормонов в рамках целостной эндокринной системы матери в I триместре беременности, преобладающих преимущественно у матерей мальчиков. Отсутствие адекватной интеграции этих гормональных подсистем на ранних этапах гестационного процесса способствует развитию инсулинрезистентности, снижению стресс-устойчивости и адаптивности организма беременных при данном виде полового диморфизма. Формированию метаболических «срывов» в виде ГСД способствует также стереоспецифика центрo-периферических отношений, характеризующаяся более частым амбилатеральным расположением плаценты у матерей мальчиков. При таком варианте плацентарной латерализации усиливается афферентация из участка плацентации в недоминантное правое обмен-ассоциированное полушарие головного мозга, в результате чего потенцируется нарушение метаболического гомеостаза, усиление вазопрессорных процессов и снижение адаптационного потенциала женского организма.

Для профилактики ГСД в рамках прегравидарной подготовки предложены дозированные аэробные физические нагрузки средней мощности, способствующие нормализации интегративных процессов в гормональном статусе, повышению стресс-устойчивости и улучшению метаболизма в женском организме, а также

латеральная гимнастика в I триместре беременности, которая направлена на активацию доминантного левого полушария и профилактику метаболической дисфункции. Предложенная дополнительная немедикаментозная профилактическая стратегия высоко эффективна, безопасна, способствует снижению риска возникновения акушерской патологии и повторных госпитализаций, медикаментозной нагрузки на организм матери и плода.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Мужской пол плода в сочетании с амбилатеральным расположением плаценты являются факторами, опосредующими при беременности более частое развитие гестационного сахарного диабета (в 2,1 раза), плацентарной недостаточности (в 1,6 раза) и преждевременных родов (в 1,8 раза).

2. В случае мужского пола плода в материнском организме уже в I триместре беременности отмечается нарушение функциональной пластичности гормональной системы, проявляющееся в ослабление процессов внутрисистемной интеграции между подсистемами стресс-либерирующих (АКТГ и кортизол), стероидных (прогестерон, эстриол) и контринсулярных (пролактин) гормонов, модулируемое левоориентированным типом стереоизомерии функциональных процессов в ФСМПП и способствующее манифестации ГСД.

3. При ГСД у беременных с мужским полом плода отмечается более высокая продукция сосудисто-эндотелиальных факторов (СЭФР-А, эндотелина-1, ЭФР) и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12), а также регистрируются более низкие показатели свободного эстриола (на 32,6%), прогестерона (на 24,8%) и плацентарного лактогена (на 19,7%) в сравнении с матерями девочек, что сопровождается менее благоприятными показателями адаптационного потенциала женского организма в условиях метаболических нарушений.

4. В центральных механизмах регуляции при ГСД преимущественно у беременных с плодами мужского пола выявлено изменение характера межполушарной асимметрии головного мозга: отмечается преобладание активационных процессов в правой обмен-ассоциированной гемисфере за счет доминирующего амбилатерального расположения плаценты (47,4%), тогда как при правосторонней плацентации, чаще встречающейся у беременных с плодами женского пола (59,2%), регистрируется увеличение активации в передней зоне левого полушария. Преобладание активационных процессов справа сопровождается усилением как функциональной симметрии в головном мозге, так и функциональной симметрии в матке, потенцирующей развитие преждевременных родов.

5. При вынашивании плодов мужского пола у беременных с ГСД на фоне доминирующего (в 1,8 раза) амбилатерального расположения плаценты в 2,3 раза чаще (по сравнению с беременными, вынашивающими плодов женского пола) обнаруживаются двусторонние маточные сокращения, что обуславливает более выраженный вазоспазм сосудов маточно-плацентарного комплекса (повышение

показателей КСК в маточных и пуповинной артерии у 57,2% беременных), способствующие развитию плацентарной недостаточности.

6. Половая принадлежность плода при ГСД опосредует отличия по следующим акушерским осложнениям и состоянию новорожденных: у матерей мальчиков в 1,4 раза чаще регистрируется преждевременная отслойка плаценты, в 1,8 раза чаще – умеренная преэклампсия, тогда как у матерей девочек – в 2 раза чаще выявляется анемия легкой степени, в 1,5 раза - незрелая шейка матки, в 2,3 раза чаще – разрывы шейки матки и аномалии родовой деятельности. Состояние новорожденных по шкале Апгар свидетельствует о более низких (7 и ниже баллов) показателях на 1-й минуте после рождения преимущественно у новорожденных мужского пола.

7. На основе проведенных исследований разработана двухэтапная система профилактики гестационного сахарного диабета, включающая в себя прегравидарный этап (с использованием умеренных аэробных физических нагрузок средней мощности) и собственно гравидарный этап (с дополнительным применением латеральной гимнастики в I триместре). Программа направлена на улучшение регуляции метаболических процессов, адекватную активацию гестационно-аранжирующих гормональных подсистем, повышение стресс-устойчивости женского организма, что позволило снизить риск возникновения ГСД на 34,5%, плацентарной недостаточности на - 37,2%, преждевременных родов в 1,8 раза, повысить долю новорожденных с высокими показателями здоровья в 1,2 раза.

Практические рекомендации.

1. Беременность обуславливает перестройку метаболических процессов в женском организме по типу «физиологического метаболического синдрома», что сопровождается повышением вероятности возникновения метаболической дисфункции, вплоть до метаболического «срыва» в виде гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений, в связи с чем, с целью их профилактики всем женщинам рекомендуется в программу прегравидарной подготовки дополнительно включить анаэробные физические нагрузки средней мощности (ходьба в среднем темпе 30 минут утром и 30 минут вечером ежедневно в течение 6 месяцев до наступления планируемой беременности).

2. На этапе уже наступившей беременности в I триместре при помощи неинвазивного теста необходимо установить пол плода и, в случае его мужской принадлежности, отнести беременную в группу риска по развитию ГСД, усилить профилактические мероприятия в отношении гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности и преждевременных родов согласно «Клиническим рекомендациям РФ» по данным патологиям. Дополнительно рекомендуется ежедневное проведение комплекса упражнений («Латеральная гимнастика», «Приложение» 1).

3. У беременных с мужским полом плода с I триместра необходимо осуществлять регулярный контроль уровня глюкозы в плазме венозной крови

натошак, в 24-28 недель проводить глюкозотолерантный тест и определять уровень гликированного гемоглобина.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Необходимо дальнейшее проведение исследований по выявлению особенностей плодo-материнских отношений с учетом половой принадлежности плода с последующей разработкой индивидуальных подходов к прогнозированию, профилактике и диагностике гестационных осложнений при ГСД, что будет способствовать улучшению оказания качества медицинской помощи беременным женщинам. Дальнейшие исследования позволят создавать индивидуализированные программы гестационного сопровождения в зависимости не только при ГСД, но и других акушерских осложнениях. Предложенные способы прогноза и профилактики могут быть рекомендованы для использования в работе медицинских подразделений акушерско-гинекологического профиля, что будет способствовать снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Фабрикант, А.Д. Продукция некоторых ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической и осложнённой беременности в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский, А.Ф. Михельсон, А.Д. Фабрикант, А.В. Хлопонина, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 195-200.
2. Фабрикант, А.Д. Суточная периодичность родов при физиологической и осложнённой беременности в зависимости от пола плода / Т.Л. Боташева, В.О. Андреева, Е.Ю. Лебеденко, А.Д. Фабрикант, А.В. Хлопонина, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12, №1. – С. 46-53.
3. Фабрикант, А.Д. Значимость половой принадлежности плода в структуре акушерской патологии у беременных с гестационным сахарным диабетом / А.Д. Фабрикант, Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский, А.Ю. Петров, Н.В. Палиева, Л.В. Каушанская, А.В. Хлопонина // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – №4. – С. 20-26.
4. Фабрикант, А.Д. Особенности гликемического статуса, про- и контринсулярных факторов у беременных с гестационным сахарным диабетом в зависимости от половой принадлежности плода / Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский, А.Д. Фабрикант, А.Ю. Петров, Н.В. Палиева, В.О. Андреева, Е.Ю. Лебеденко, А.В. Хлопонина // Главный врач Юга России. – 2022. – №1(82). – С. 6-9.

Работы опубликованные в других изданиях.

5. Фабрикант, А.Д. Половая принадлежность плода в продукции некоторых регуляторов пищевого поведения в организме беременных с гестационным сахарным диабетом / А.Д. Фабрикант // 14-й общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии-контраверсии» 5-8 сентября 2020 года, г. Сочи. – С. 80-81.
6. Фабрикант, А.Д. Пол плода и функциональные особенности вазоконстрикторных подсистем у беременных с гестационным сахарным диабетом / А.Д. Фабрикант, Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский, В.О. Андреева, Н.В. Палиева, О.П. Заводнов // 14-й

общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии-контраверсии» 5-8 сентября 2020 года, г. Сочи. – С. 81-82.

7. Фабрикант, А.Д. Влияние пола плода на продукцию некоторых регуляторов пищевого поведения у беременных с гестационным сахарным диабетом / А.Д. Фабрикант, Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский // XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» 28-29 сентября 2020 года, Московская область, г. Красногорск. – 2020. – С. 45.

8. Фабрикант, А.Д. Пол плода в регуляции вазоконстрикторных процессов у беременных с гестационным сахарным диабетом / А.Д. Фабрикант, Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский, В.О. Андреева, Н.В. Палиева, О.П. Заводнов, Е.В. Железнякова // XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» 28-29 сентября 2020 года, Московская область, г. Красногорск. – 2020. – С. 46.

Результаты интеллектуальной деятельности

1. Фабрикант, А.Д. Способ прогнозирования преэклампсии у беременных с гестационным сахарным диабетом / А.Н. Рымашевский, Т.Л. Боташева, А.Д. Фабрикант, Н.В. Палиева, В.О. Андреева, Е.В. Железнякова, О.П. Заводнов, В.В. Авруцкая // Патент на изобретение №2740852 Опубликовано 21.01.2021г., Бюл. №3.

Список сокращений.

ГСД – гестационный сахарный диабет

ИР – инсулинорезистентность

ГИ – гиперинсулинизм

НП-У – уровень нейропептида У

ФСМПП – функциональная система «мать-плацента-плод»

СЭФР-1 – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

ЭФР – эпидермальный фактор роста

ФРП – фактор роста плаценты

ФНО – фактор некроза опухоли

ИЛ – интерлейкины

ФБ – физиологическая беременность

НОМА-IR – индекс резистентности к инсулину

ФМА – функциональная межполушарная асимметрия

ИФИ – индекс функциональных состояний

6 СОМТ – 6-оксисульфатмелатонин

ММ – матери мальчиков

МД – матери девочек

Апл – амбилатеральное расположение плаценты

Лпл – левостороннее расположение плаценты

Ппл – правостороннее расположение плаценты