

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

На правах рукописи

Ардт Игорь Геннадиевич

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРЕСС-ЗАВИСИМЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА И
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ КОРРЕКЦИИ**

3.3.3 - патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Попова Инга Мовлиевна

Ростов-на-Дону — 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ И ПУЭРПЕРИЯ НА ФОНЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1 Анализ факторов риска развития сопутствующей тревоги и депрессии у беременных.....	16
1.2 Плацентарные нарушения, задержка роста плода и психоэмоциональный стресс.....	26
1.3 Беременность с высоким риском и тревожные расстройства.....	28
1.4 Послеродовая депрессия.....	29
1.5 Современная профилактика и коррекция гестационных и пуэрперальных психоэмоциональных расстройств.....	36
1.6 Возможности биологического моделирования задержки роста плода.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1 Дизайн и методы клинического раздела исследования.....	42
2.2 Методы клинического исследования.....	44
2.2.1 Шкала самооценки уровня тревожности Спилбергера – Ханина (шкала реактивной и личностной тревожности).....	44
2.2.2 Методы клинического обследования.....	48
2.3 Метод создания математической модели прогноза осложнений гестации.....	51
2.4 Дизайн и методы экспериментального раздела исследования.....	53
2.5 Методики экспериментальной части исследования.....	56
2.5.1 Способ моделирования ЗРП.....	56
2.5.2 Методика применения препарата, содержащего фолиевую кислоту и йод у крыс коррекционной группы.....	57
2.5.3 Оценка адаптационных реакций у новорожденных крысят.....	58
2.5.4 Исследование гормонального статуса у крыс.....	58

2.6 Методы статистической обработки материала.....	59
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА ТРЕВОЖНОСТИ И РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА В УСЛОВИЯХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА.....	61
3.1 Клиническая характеристика ретроспективных групп.....	61
3.2 Клиническая характеристика женщин 3, 4 и 5 групп проспективного наблюдения.....	74
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ. РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗА ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ.....	85
4.1 Характеристика нейрогормональной функции при высоком уровне ситуативной и личностной тревожности у первобеременных женщин.....	85
4.2 Характеристика маточно-плацентрного кровотока у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования.....	94
4.3 Математическая модель прогноза осложненной гестации у первобеременных.....	97
ГЛАВА 5. БИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ.....	103
5.1 Результаты исследования по моделированию задержки роста плода.....	103
5.2 Результаты исследования экспериментальной коррекции задержки роста плода.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Расстройства настроения, тревожность — одни из самых распространённых состояний, возникающих во время беременности и в течение года после родов [162]. Высокая тревожность у матери связана с неблагоприятными исходами беременности (выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия) [119, 130]. При отсутствии лечения или недостаточном лечении расстройства настроения, тревожность и связанные с ними состояния в перинатальный период могут негативно влиять на благополучие и качество жизни женщин, а также на здоровье и развитие их детей и семей. Это делает выявление и лечение тревожности приоритетной задачей общественного здравоохранения.

Семейное положение (одинокие женщины) является одним из важных социально-демографических факторов, влияющих на психическое состояние, повышая уровень стресса и оказывая влияние на систему «мать — плод». Семья может оказывать значительное влияние на беременность благодаря консультациям, поддержке, дородовому уходу и эмоциональной стабильности [91]. Исследования специалистов указывают на возможную связь между удовлетворённостью браком и образом жизни. Беременные женщины, удовлетворённые браком, испытывают гораздо меньший стресс. Плохие отношения в браке являются наиболее стабильным фактором, предрасполагающим к тревожности и другим проблемам со здоровьем во время беременности [161].

Образование - еще один фактор, влияющий на психические состояние. Низкий уровень образования приводит к низкому социально-экономическому уровню. Отсутствие рабочего места, невозможность обеспечить потребности ребенка могут спровоцировать психические страдания [165]. Исследования показывают, что домохозяйки, работающие либо в частном секторе, либо без определённого места работы, испытывают более сильный стресс, чем женщины, не сталкивающиеся с этим фактором стресса [148]. Согласно литературным источникам, женщины, не имеющие поддержки со стороны партнёра, не готовы финансово справиться с жизненными трудностями и несут тяжёлое

эмоциональное бремя из-за нежелательных беременностей [97]. Некоторые психологические факторы связаны с образом жизни. Недостаточно исследована взаимосвязь психосоциальных факторов с образом жизни беременных женщин [132].

Более того, состояние тревоги до- и во время текущей беременности, психотравмирующие ситуации во время беременности, нежелательная беременность, патология текущей беременности и родов, родоразрешение методом кесарева сечения, перинатальный статус ребенка, отсутствие грудного вскармливания являются факторами риска развития депрессии в послеродовом периоде [27].

Послеродовая депрессия распространена повсеместно, её распространённость в мире составляет от 4% до 25% [95].

Это одно из самых частых осложнений, которое связано с рядом негативных последствий для женщины, её ребёнка и окружающих. Широко распространено мнение, что послеродовая депрессия частично вызвана быстрыми изменениями в уровне репродуктивных гормонов, в том числе эстрадиола и прогестерона, до и сразу после родов. Показано, что прогестерон регулирует синтез, высвобождение и транспорт нейротрансмиттеров. Хотя многие исследования на людях и животных регистрируют изменения в уровне этих гормонов и доказывают их роль в послеродовой депрессии, в нескольких исследованиях не было обнаружено значимой связи между концентрацией гормонов и симптомами послеродовой депрессии [170]. Тем не менее, роль нейроактивных стероидов в патофизиологии послеродовой депрессии побудила к исследованиям синтетических нейроактивных стероидов и их аналогов в качестве потенциальных средств для лечения этого состояния, таких как брексаналон - синтетический аллопрегнанонон [95].

Установлено, что в желчи здоровых людей определяются микромолярные количество глюкокортикоидов тетрагидрокортикостерона и тетрагидродезоксикортикостерона. Уровни этих метаболитов в желчи у беременных женщин в 5-10 раз выше [127].

До- и послеродовые тревожные расстройства во всем мире встречаются чаще, чем считалось ранее: у каждой пятой женщины в типичной выборке есть хотя бы одно расстройство, соответствующее диагностическим критериям [148]. Эти результаты подчёркивают необходимость скрининга на тревожность, обучения специалистов в области акушерства и гинекологии. Врачи акушеры-гинекологи не должны игнорировать данную проблему в своей практике. Профилактика в период беременности, включающая анализ психоэмоциональных факторов риска, контроль нейрогормональных предпосылок помогут предупредить целый ряд негативных последствий.

Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы лучше понять взаимосвязь между несколькими факторами стресса и реакцией на стресс, в том числе тревожностью, которая связана с неблагоприятными исходами беременности.

Кроме того, выявление источников стресса может помочь определить женщин с высоким риском неблагоприятных исходов и разработать более эффективные меры для уязвимых групп населения.

Степень разработанности темы. Согласно литературным источникам, наиболее распространёнными факторами стресса, являются: молодой возраст матери, низкий социально-экономический статус, низкий уровень образования (без аттестата о среднем образовании), ежедневный стресс и нежелательные беременности [147].

Беременность — это гормональная переходная фаза, во время которой женщинам приходится адаптироваться к нескольким физиологическим и психологическим изменениям. К ним относится резкое повышение уровня различных гормонов, в том числе эстрадиола (E2) и прогестерона (P4) [140].

Только во время беременности развивается дополнительный эндокринный орган - плацента. Этот орган выполняет все функции основных систем органов плода по мере их дифференциации и созревания. Также, плацента вырабатывает половые стероиды, которые важны для развития плода и поддержания беременности [80]. Взаимодействие и механизм обратной связи между плацентой и гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) системой матери приводит к

значительному повышению уровня E2 и P4 во время беременности. При родах и сопровождающем их отделении и изгнании плаценты уровень половых стероидов быстро снижается. Таким образом, женский организм подвергается сильным гормональным изменениям в течение довольно короткого периода послеродового периода, которых не наблюдается в других фазах репродуктивного цикла.

Недавнее исследование показало, что у женщин с высоким уровнем тревожности в третьем триместре беременности уровень E2 в сыворотке крови значительно выше, а уровень P4 ниже, чем у женщин с низким уровнем тревожности [72]. Однако различные исследования дали противоречивые результаты в отношении вопроса о том, какой уровень половых стероидов считается аномальным. Как недавно выяснили, концентрации гормонов, о которых сообщается в разных исследованиях, сильно различаются при сопоставимом сроке беременности и в послеродовой период [80]. Следовательно, диапазон нормы уровня половых гормонов во время беременности и после родов ещё не определён чётко, и остаётся неясным, какие уровни стероидов связаны с неблагоприятными последствиями для здоровья.

Механизмы гестационных осложнений на фоне психоэмоционального стресса дискуссионны. Не изучены вопросы психологического тестирования у беременных. Не изучено влияние стресса на нейрогормональный статус и функционирование системы «мать-плацента-плод». Нет патогенетического обоснования роли глюкокортикоидных расстройств и применения гестагенов в развитии осложнений гестации у беременных с высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности.

Цель исследования - установить патогенетическую роль социальных, нейроэндокринных и функциональных стресс-зависимых факторов в развитии осложнений гестации, родов и послеродового периода у первобеременных женщин и обосновать подходы к экспериментальной коррекции.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить особенности гестации, родов, послеродового периода у первобеременных женщин с высокими и низкими уровнями ситуативной и личностной тревожности.
2. Оценить наиболее значимые факторы риска стресс-зависимых нарушений беременности, родов и послеродового периода у первобеременных женщин и разработать модель прогноза развития осложнений гестации.
3. Определить особенности нейрогормонального статуса и маточно -плацентарного кровотока в динамике беременности у первобеременных женщин с высокими и низкими уровнями ситуативной и личностной тревожности.
4. Разработать патогенетически обоснованную экспериментальную модель задержки роста плода.
5. Изучить возможность экспериментальной коррекции задержки роста плода.

Научная новизна исследования. Впервые изучены особенности гестации, родов, послеродового периода и определены факторы риска их осложненного течения у первобеременных женщин с высокими уровнями ситуативной и личностной тревожности. Определены шансы и риски развития психогенного стресса.

Изучена взаимосвязь между высокими уровнями ситуативной и личностной тревожности у первобеременных женщин и динамическими гестационными колебаниями уровней прогестерона, кортизола (общего, свободного). Проанализированы в динамике беременности изменение концентраций нейромедиаторов, включая норадреналин, адреналин, вазоинтестинальный пептид.

Выявлены характерные взаимосвязи в функционировании маточно-плацентарного комплекса в динамике гестации у первобеременных с высокими уровнями ситуационной и личностной тревожности, включая корреляционные взаимосвязи между концентрациями прогестерона, общего и свободного кортизола и доплерометрическими показателями в маточных артериях и артерии пуповины.

Впервые показано, что механизмы развития психоэмоциональных расстройств у первобеременных с высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности связаны с динамическим гестационным ростом концентраций

прогестерона, свободного кортизола, адреналина, при снижении уровней общего кортизола, норадреналина, вазоинтестинального пептида (ВИП).

Впервые патогенетически обоснована роль гиперпрогестеронемии в развитии задержки роста плода. Разработана патогенетически обоснованная экспериментальная модель, новизна которой подтверждена патентом на изобретение RU 2808475 C1 «Способ моделирования задержки развития плода», заявка № 2023122303, приоритет изобретения от 25.08.2023, опубликовано 28.11.2023, бюлл. 34. В эксперименте обоснована коррекция с применением витаминно-минерального комплекса, содержащего фолиевую кислоту и йод, что подтверждено патентом на изобретение RU 2848241 C1 «Способ профилактики задержки развития плода в эксперименте», заявка № 2025103952, приоритет изобретения от 18.02.2025, опубликовано 16.10.2025, бюлл. 29.

Теоретическая и практическая значимость. Обобщение и анализ результатов исследования позволяет расширить существующие представления о патогенетических факторах развития осложнений гестации и задержки роста плода у первобеременных с высокой личностной и ситуативной тревожностью.

Установлено, что у первобеременных женщин с высокими уровнями ситуативной и личностной тревожности отмечаются высокая распространенность угрозы выкидыша и преждевременных родов (61,7%), преэклампсии (38,3%), плацентарной недостаточности (38,2%), задержки роста плода (25,5%), кесарева сечения (38,3%); у новорожденных отмечаются низкие оценка по шкале Апгар ($6,5 \pm 0,01$ баллов), снижение массы и длины тела. Выявлено, что осложнения беременности при высоких уровнях ситуативной и личностной тревожности развиваются при расстройствах нейрогормональной регуляции, нарушении маточно-плацентарного кровотока.

Проведена разработка прогностической математической модели с высокой точностью аппроксимации, которая позволила по бальной оценке разделить когорту беременных с риском развития осложнений гестации с учетом высоких уровней ситуационной и личностной тревожности.

Изучено патогенетическое значение нейромедиаторов, включая моноамины и ВИП, установлены корреляции с нарушениями параметров маточно-плодово-плацентарного кровообращения.

Разработана экспериментальная модель задержки развития плода и коррекция с применением витаминно-минерального комплекса.

Патогенетически обосновано применение витаминно-минерального комплекса (ВМК), содержащего фолиевую кислоту и йод, при экспериментальном моделировании задержки развития плода.

Методология и методы исследования. Комплексное, клинико-экспериментальное исследование выполнено на кафедрах патологической физиологии (зав. кафедрой – д.м.н., проф. И.М. Попова) и акушерства и гинекологии №2 (зав. кафедрой – д.м.н., проф. Ю.А. Петров) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в период 2022-2024 гг. В качестве клинической базы для проведения исследования выбрано родовое отделение ГОУ РО «Городская больница № 6» (гл. врач – д.м.н. Н.В. Кочубейник). Исследование одобрено локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 19/22 от 01. 12. 2022). Научное исследование прошло регистрацию в ФГАНУ «Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти» № НИОКР 11409154063 от 15.09.2014 г.

На первом этапе клинического рандомизированного исследования приняли участие 85 первобеременных женщин в сроке беременности более 36 недель, из них 47 - с повышенными уровнями ситуативной и личностной тревожности (ВУТ) (от 45 баллов и более по шкале ситуативной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина (шСХ)) и 38 - с низкими уровнями ситуативной и личностной тревожности (НУТ) (от 31 баллов и менее). Определение психоэмоциональных расстройств проведено с помощью беседы с использованием «Опросника тревожности» Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина. Изучены медико-социальные факторы риска. На втором этапе – обследовано 101 первобеременных, из них - 38 с ВУТ и осложненным (самопроизвольный выкидыш и преждевременные роды, преэклампсии, задержке роста плода) течением гестации

и родов (ОГ), 32 - ВУТ с физиологическим течением гестации и родов (ФГ) и 31 - НУТ с физиологическим течением гестации и родов (ФГ). Наблюдение за этими пациентками продолжалось в течение трех триместров беременности. Был проведен комплекс клинико-лабораторных исследований, включая изучение семейного, наследственного, соматического и репродуктивного анамнезов, характерных особенностей антенатального периода, течения родов, пуэрперия, у новорожденных проанализированы состояние по шкале Апгар, показатели роста и веса. В динамике 3-х триместров гестации проводили оценку определенных параметров функционирования маточно-плацентарного комплекса (МПК), включая нейрогормональный статус, маточно-плацентарное, маточно-плодово-плацентарное кровообращение. В период первого выявления высокого уровня тревожности и в вышеприведенные сроки беременности исследовали гормоны и нейромедиаторы сыворотки периферической крови с использованием иммуноферментного анализа, при помощи доплерометрии определяли показатели маточно-плацентарного кровотока.

В ходе экспериментальных работ использовано 60 первобеременных крыс-самок Wistar весом 150–200 грамм, в возрасте 5–8 месяцев.

Первый блок экспериментальной части - 30 первобеременных крыс Wistar, которые были стратифицированы на 3 группы:

1 (опытная) (воспроизведение ЗРП по способу Чеботаревой Ю.Ю., Арндт И.Г., и соавт. [26]) группа - 10 крыс;

2 (коррекционная) (ЗРП + ВМК) – 10 крыс;

3 (контрольная) – 10 крыс.

Во 2 (коррекционной) группе при моделировании ЗРП вышеуказанным способом использовали витаминно-минеральный комплекс (ВМК), содержащий 400 мкг фолиевой кислоты+200 мкг йодид калия. В 3 (контрольной) воздействиям крыс не подвергали. На 21 день гестации проводили забор плодов, последов с последующей морфометрией и гистологическим анализом.

Второй блок экспериментальной части исследования состоял в изучении в динамике гестации уровней прогестерона и кортикостерона, особенностей родов и

состояния адаптации новорожденных крысят. Эксперимент проведен на 30 крысах Wistar, разделенных на следующие группы:

4 (опытная) группа (воспроизведение ЗРП по способу Чеботаревой Ю.Ю., Арндт И.Г., и соавт. [26]) — 10 крыс;

5 (коррекционная) группа (ЗРП + ВМК) – 10 крыс;

6 (контрольная) группа – 10 крыс.

В 6 (контрольной) группе воздействиям крыс не подвергали. Применяли иммуноферментный анализ вышеуказанных гормонов.

Адаптационные реакции у крысят оценивали по способу Гаркави Л.Х и соавт. [6].

При использовании пакета статистических программ Statistica 10,0 и Excel анализировали мощность t-критерия с оценкой объема выборки. Применяли дескриптивную (описательную) статистику, вычисляли коэффициент ранговой корреляции Пирсона, проводили факторный, дисперсионный, анализы. Нормальность распределения признаков базировалась на критерии Колмогорова-Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. Стресс-зависимые нарушения приводят к увеличению риска угрозы невынашивания, включая самопроизвольный выкидыш и преждевременные роды, преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, более низким весу, длины тела плода и низких баллов по шкале Апгар.

2. У первобеременных женщин высокие уровни ситуативной и личностной тревожности сопряжены с такими факторами, как отсутствие приема витаминно-минерального комплекса [OR=36,31(9,11-55,40), $p=0,0001$], незапланированной беременностью [OR=28,87 (15,06-81,66), $p=0,0076$], отсутствием брака (включая сожительство) [OR=34,61 (21,12-79,23), $p=0,0042$]. Математическая модель прогноза развития осложнений гестации позволяет комплексно оценить прогностическую информативность факторов риска, включая высокую тревожность пациенток.

3. Осложненное течение гестации у первобеременных с стресс-зависимыми нарушениями сопровождается повышением концентраций прогестерона, свободного кортизола, адреналина, при снижении уровней общего кортизола, норадреналина, вазоинтестинального пептида. Установлены корреляционные зависимости между повышением PI в пуповинной артерии и уровнями свободного кортизола, адреналина, ВИП.

4. Экспериментальная модель демонстрирует роль гиперпрогестеронемии и глюкокортикоидной дисрегуляции в задержке роста плода, а использование патогенетически обоснованной витаминно-минеральной коррекции, содержащей фолиевую кислоту и йод, приводит к улучшению перинатальных исходов.

Степень достоверности результатов исследования. О достоверности результатов клинической и экспериментальной частей диссертационного исследования свидетельствуют общие объемы выборок в достаточном количестве (на клиническом этапе - $n=186$; экспериментальном - $n=60$) наблюдений, наличием групп контроля, применение современных статистических методов. Высокая степень достоверности результатов экспериментальной части исследования подтверждается достаточным количеством этапов, включая разработку модели задержки развития плода и метаболической коррекции, использование высокотехнологичного оборудования, современных биохимических и морфологических методов, в соответствии с поставленными целью и задачами. Сформулированные выводы обоснованы полученными результатами, которые четко представлены в таблицах и рисунках.

Апробация результатов исследования. Основные положения представлены на Межрегиональной научно-практической конференции «Новые решения актуальных проблем в акушерстве и гинекологии» (Ростов-на-Дону, 2024); IX-X Общероссийских конференц-марафонах «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2023, 2024); IX, XI Международной научно-практической конференции «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения»

(Ростов-на-Дону, 2022, 2024).

Апробация диссертации проведена на заседании Проблемной комиссии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 26 марта 2025 г.).

Публикации по теме исследования. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ в научных изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора. Диссертант лично провел анализ современных отечественных и зарубежных источников, выполнил клиническую и экспериментальную части исследования, провел статистическую обработку полученных результатов, написал и оформил рукопись. Автор самостоятельно проводил анкетирование, прегравидарные осмотры, вел роды у большинства первобеременных клинической части исследования, оформил данные первичного материала в электронную таблицу, провел статистический анализ с использованием современных программ, на основании линейной корреляционной регрессии построил уравнение прогноза осложнений гестации у первобеременных с высокими уровнями ситуативной и личностной тревожностей, внедрил результаты исследования в практику родового отделения и женской консультации. Автор разработал научную гипотезу использования прогестерона в экспериментальной модели и лично выполнил все блоки экспериментального исследования диссертационной работы. В результате проведенного клинико-экспериментального исследования автор получил новые данные о патогенезе плацентарных нарушений у первобеременных с высокими уровнями личностной и ситуативной тревожности, экстраполировал полученные результаты в клиническую практику, внедрил их в учебный процесс.

Реализация результатов исследования. Результаты, полученные при выполнении диссертации, используются в практической работе родового отделения и женской консультации ГБУ РО «Городская больница №6 г. Ростова-на-Дону». Автором разработаны учебные пособия для студентов, ординаторов. Материалы

внедрены в образовательный процесс на кафедрах патологической физиологии и акушерства и гинекологии № 2 и ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют п. 2. «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний» направлений исследований паспорта научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах. Текст диссертации включает введение, главы: обзор литературы, материал и методы исследования, 3 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, перспективы дальнейшей разработки темы. Содержит 47 таблиц, иллюстрирована 17 рисунками. Список литературы включает 171 источник, из которых 51 отечественных и 120 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ И ПУЭРПЕРИЯ НА ФОНЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Анализ факторов риска развития сопутствующей тревоги и депрессии у беременных

Беременность — это физиологическое состояние, сопровождающееся эмоциональной нестабильностью и повышенной чувствительностью к стрессам, особенно при отсутствии адекватной психосоциальной адаптации [4]. Тревожные расстройства являются широко распространёнными психическими состояниями у женщин в период беременности. По данным Всемирной организации здравоохранения (WHO, 2020), около 20% женщин испытывают высокий уровень стресса в разные периоды беременности, что существенно повышает вероятность развития психоэмоциональных расстройств и соматических заболеваний у матери. Также, согласно данным различных исследований, от 18,2% женщин на ранних сроках и до 24,6% на поздних сроках испытывают тревожность, при этом её пик приходится на третий триместр беременности [66].

И.В. Добряков разработал понятие о психологическом компоненте гестационной доминанты, который представляет собой совокупность механизмов психической саморегуляции, включающихся у женщин при возникновении беременности, направленных на сохранение гестации и создание условий для развития будущего ребенка [12]. При этом автор считает, что в антенатальном периоде имеется достаточно условий для развития неблагоприятных нарушений эмоциональной сферы.

В настоящее время нередко зачатие, беременность и роды происходят на фоне психосоциального стресса, при этом у 1/3 беременных есть его клинические признаки [13]. Современные реалии связаны с тем, что психологический стресс у

беременной может быть связан с физическими и эмоциональными нагрузками, напряженным ритмом жизни, неопределенностью, сложными взаимоотношениями в семье и на работе, нереализованными потребностями, низкой самооценкой, конфликтами, ятрогенными проблемами, связанными с агрессивным акушерством [34, 35]. В период пандемии COVID-19 показатель стрессорных расстройств у беременных превысил 50% [75]. Именно поэтому адаптация к гестационному периоду является важным аспектом современного акушерства [24]. Физиологические, гормональные и психологические изменения, происходящие в организме беременной, способствуют усилению тревожности по мере приближения родов [77]. Адаптационные процессы организма матери, направленные на удовлетворение потребностей плода в росте и развитии, включая колебания уровня гормонов, влияют на восприятие будущей социальной роли матери, что может вызывать стресс и усиливать страх перед родами [56]. Установлено, что беременные часто испытывают хронический стресс, что приводит к нарушению гестационной доминант, которая обеспечивает нормальное функционирование маточно-плацентарного комплекса (МПК). Поражение МПК происходит в следствии соматизации стресса, т.е. процесса эпигенетической дисрегуляции и срыва адаптационных механизмов [19].

Ранее внимание исследователей в основном было сосредоточено на послеродовой депрессии, однако в последние годы тревожность стала рассматриваться как не менее значимое «непсихотическое психическое» расстройство перинатального периода [128, 162]. Установлено, что тревожные состояния у беременных выражены сильнее, чем у населения в целом, и могут впервые проявиться во время беременности либо усилиться при наличии тревожных расстройств в анамнезе [53]. Во время беременности могут одновременно наблюдаться несколько психических расстройств, такие как депрессия и тревожность, которые могут способствовать развитию послеродового психического расстройства, тем самым увеличивая бремя болезни для матери в перинатальный период. Симптоматика стресса, именно симптомы тревожности, раздражительности, нарушения сна, хронической усталости, головные боли

аналогичны с клиническими признаками раннего токсикоза и преэклампсии. Также продолжительный психологический стресс у беременных может вызвать обострение экстрагенитальных заболеваний, включая гипертензивные расстройства, а также способствует развитию и прогрессированию клинической депрессии [13].

Присутствие тревожности способно усугублять соматические состояния и оказывать негативное влияние на исход беременности, здоровье матери и ребёнка [94]. Хотя взаимосвязь между стрессом и осложнениями беременности остаётся спорной, доказано, что особенно тяжёлые психотравмирующие события, значительно повышают риски неблагоприятных перинатальных прогнозов [13]. Но практически каждая беременность связана с повышением показателей нервно-психического напряжения, при этом беременные нуждаются в специальной психодиагностике и психологической помощи по преодолению психологического стресса [24]. Частота встречаемости тревожности и депрессии у беременных достигает 30–58% [53].

Психоэмоциональные расстройства, такие как тревожность и депрессия, могут значительно повлиять на развитие ребёнка, увеличивая риск преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, а также нарушения в развитии нервной системы новорожденных [142]. Некоторые авторы указывают, что депрессия и тревожность в перинатальный период могут привести к нарушениям в поведении ребёнка в раннем возрасте, включая проблемы с привязанностью, агрессивностью и социальной адаптацией [102].

Перинатальная психология сосредотачивается на исследовании психологических процессов, происходящих в антенатальный период [12, 36]. Это область психологии, которая ориентирована на материнство и направлена на поддержание психоэмоционального состояния женщины в период беременности [12]. Беременность часто сопровождается увеличением уровня нервно-психического напряжения, что требует особого внимания. В связи с этим, женщины в период вынашивания ребёнка часто нуждаются в специализированной

психодиагностике и психологической поддержке для успешного преодоления стрессовых состояний [24].

Важно понимать, что помимо беременности с высоким риском и родов, существуют и иные факторы риска тревожных расстройств, которые могут включать в себя экологические, физические, биологические, социальные и психологические детерминанты, предрасполагающие женщин к развитию тревожного расстройства в дородовой, интранатальный или послеродовой периоды [117], даже если беременность была запланированной [42].

Одним из главных стрессоров является беспокойство о течении беременности и родов [12], что может быть причиной развития тревожно-фобических расстройств и депрессии [12, 36], особенно в случае многоплодной беременности, при этом клинические признаки стресса доминируют в динамике гестации [121]. Важную роль играют и факторы окружающей среды — повседневные стрессовые ситуации, связанные с домашними или профессиональными обязанностями [92, 160]. Кроме того, на развитие тревожных расстройств оказывает влияние уровень «социальной заботы». Отсутствие поддержки со стороны близких является значимым предиктором тревожности, тогда как сильная социальная поддержка выступает в качестве защитного фактора, особенно при наличии дополнительных рисков, таких как курение и хронический дистресс, что иллюстрируется выводами о меньшем количестве осложнений беременности и сопоставимых весов при рождении между курильщицами (3571 ± 409 г) и некурящими (3542 ± 503 г) у женщин с высокой социальной поддержкой [4].

Симптомы тревоги повышают перинатальный риск, включая невынашивание и задержку роста плода [131]. В популяционном исследовании, проведенном в Дании на 1 303 660 клинически подтвержденных беременностей с контролем генетических и эпигентических факторов, выявлено более сильное влияние тяжелого стресса, когда мать потеряла ребенка или когда смерть была неожиданной. Это указывало, что только тяжелые стрессовые ситуации повышают риск невынашивания беременности [131]. При невынашивании тревога имеет место в 37 – 45% случаев.

К факторам риска относят снижение социального и образовательного статусов, а также ранний или поздний репродуктивный возраст [23, 45, 48, 96]. Согласно данным исследований Е.С. Михайлина [21], по результатам 8-цветового теста Люшера было установлено, что беременность у несовершеннолетних сопровождается достоверно более высокими уровнями тревожности, чем беременность у женщин среднего репродуктивного возраста, что связано с трудностями взаимодействия с окружающими, заниженной самооценкой, стремлением к одобрению поступков близкими людьми, низким уровнем бытовых проблем и отсутствием перспективы развития. Другие факторы, такие как социально-экономический статус (доход, занятость и образование), также влияют на вероятность развития тревожных расстройств во время беременности [150].

Отрицательные эмоции влияют на психологическое и физиологическое здоровье беременных [82] и оказывают значительное воздействие на исход беременности, здоровье матери и ребёнка [89]. Даже изолированное влияние одного из этих факторов может повысить вероятность развития тревожного расстройства. [92, 160]. Тревожность, которая является проявлением психоэмоциональной дезадаптации, способствует росту частоты преждевременных родов и аномалий родовой деятельности. Родоразрешение женщин со средним и высоким уровнем тревожности свидетельствует о преобладании задержки роста плода (ЗРП), недоношенности, дистресса плода в родах. При психоэмоциональном стрессе часто возникает внутриутробная гипоксия, имеют место преждевременные роды и низкая масса тела новорожденного [13]. Учитывая влияние тревожности на гестационные осложнения, частоту оперативных вмешательств и перинатальные исходы, именно диагностика и коррекция психоэмоциональных нарушений у беременных может стать резервом их снижения [42]. Исследования показали, что пренатальный стресс и психологические проблемы матери пагубно влияют на рост и развитие плода, приводя к неблагоприятным последствиям во время беременности, родов и акушерских процедур [141]. Это потенциально может повысить вероятность развития неинфекционных заболеваний в будущем, в том числе психических расстройств.

Считают, что изменения концентрации гестагенов, имеющих биологическую активность прогестерона, не влияют на нейрональные реакции, но конкурируют с нейрональными эффектами эстрогенов, включая эстрадиол [68]. Также предполагают, что гестагены конкурентно замещают рецепторы минералокортикоидов, снижая активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, при этом реализуются тканевой и центральный антистрессовые механизмы [115]. Для подтверждения последнего, необходимы дополнительные исследования.

Прогестагены, в том числе прогестерон и синтетические прогестины, составляют один из трёх классов половых стероидов наряду с эстрогенами и андрогенами. Половые стероиды являются частью более широкого семейства стероидных гормонов, в которое также входят кортикостероиды, а именно глюкокортикоиды и минералокортикоиды, а также витамин D [126]. Прогестерон является ключевым стероидным предшественником для синтеза эстрогенов и андрогенов, а также глюкокортикоидов и минералокортикоидов. После синтеза в митохондриях яичников, плаценты и надпочечников у женщин прогестерон может легко проникать через гематоэнцефалический барьер благодаря своей высокой липофильности и поэтому может накапливаться в мозге. Будучи нейростероидом, он также синтезируется локально в нервной системе [163]. Прогестагены могут влиять на активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) системы посредством механизмов обратной связи и модуляции вышестоящих компонентов ГГГ [100], например, оказывая негативное воздействие на гипоталамус и гипофиз, подавляя секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Некоторые эффекты прогестерона могут быть обусловлены его нейроактивным метаболитом аллопрегнаноном (ALLO), также известным как 3α -тетрагидропрогестерон.

Острая стрессовая реакция — это адаптивная реакция на реальные или предполагаемые угрозы, в то время как хронический стресс может иметь негативные нейробиологические, физиологические и психологические

последствия, потенциально приводящие к различным физическим и психологическим расстройствам [145]. Была доказана двусторонняя связь между ГГГ (гипоталамо-гипофизарно-гонадной) и ГГН (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой) системой, при этом доказано, что выработка половых стероидных гормонов и гормонов стресса (глюкокортикоидов) взаимно влияет друг на друга [135]. Примечательно, что в ответ на стресс надпочечники как у животных, так и у людей выделяют прогестерон вместе с соответствующими первичными глюкокортикоидами: кортикостероном у многих видов животных и кортизолом у людей [84]. Кроме того, на активность оси ГГГ, по-видимому, влияют изменения в выработке гормонов, зависящие от менструального цикла. В лютеиновой фазе реакция слюнных желез на острый стресс была более выраженной, чем в фолликулярной [149], что указывает на влияние прогестерона. В соответствии с этим было обнаружено, что вегетативная нервная система (ВНС) демонстрирует преобладание симпатической нервной системы в лютеиновой фазе менструального цикла [81]. Это отражает адаптацию организма к потенциальной беременности и потребности в энергии на этой фазе цикла. Повышенная активность симпатической ветви вегетативной нервной системы влияет на такие физиологические параметры, как частота сердечных сокращений и артериальное давление [88].

Кроме того, прогестерон влияет на реакцию стресс также через свой нейроактивный метаболит ALLO. У женщин ALLO синтезируется из прогестерона в яичниках, надпочечниках, плаценте и нервной системе [116]. Этот нейростероид играет важную регуляторную роль в реакции на острый стресс, усиливая действие ГАМК-эргической системы, и его уровень снижается при хроническом стрессе. Являясь основным тормозным нейромедиатором в мозге, ГАМК помогает поддерживать гомеостаз и предотвращает чрезмерную стимуляцию нервной системы, подавляя чрезмерную нейронную активность во время стресса [151]. Хронический стресс связан с подавлением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также с изменением уровня АЛЛО, что может способствовать развитию расстройств, связанных со стрессом [57]. Эти характеристики позволяют предположить, что ALLO является потенциальным

биомаркером расстройств, связанных со стрессом, сопровождающихся чувствительностью к гормонам не только в отношении колебаний половых стероидов, но и в отношении реакции на механизмы регуляции стресса [151].

Обсуждаемые взаимодействия между эндогенным прогестероном, ALLO и стрессом подтверждают предположение о том, что синтетические прогестины также влияют на системы, отвечающие за стресс. Примечательно, что в большинстве исследований участвовали женщины, принимавшие комбинированные оральные контрацептивы, поэтому неясно, какие из наблюдаемых эффектов связаны с прогестинами, эстрогенами и/или их взаимодействием [100].

Исследования показали более высокие показатели стресса и депрессии, а также повышенный уровень кортизола и С-реактивного белка в плазме крови у женщин, использующих гормональные контрацептивы, по сравнению с женщинами с естественным менструальным циклом, а также измененная активность оси ГГН и реактивность нервной системы [84, 106, 124]. Интересно, что прогестины могут влиять на показатели стресса и настроения в зависимости от уровня андрогенов [84], поскольку в некоторых исследованиях сообщалось о негативном влиянии на стресс и настроение противозачаточных таблеток с андрогенными прогестинами. Эмоциональные эффекты прогестинов, входящих в состав противозачаточных средств, по-видимому, связаны с 1) изменениями в серотонинергической системе, 2) прямой/косвенной модуляцией ингибирующей ГАМК-ергической передачи сигналов посредством воздействия на содержание аллопрегнанола в мозге, которое различается у андрогенных и антиандрогенных прогестинов [136].

Исследований, посвящённых только прогестагенным методам контрацепции и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, очень мало. Одно исследование, проведённое Aleknaviciute J. et al. [114], предоставляет первоначальные доказательства, указывающие на связь между внутриматочной спиралью с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ) и повышенной реакцией на стресс как в стандартных лабораторных условиях, так и в естественных условиях. У

пользователей внутриматочной системы LNG-IUD наблюдался повышенный уровень кортизола в слюне и учащенное сердцебиение в ответ на социальный стресс-тест, а также повышенный уровень кортизола в волосах (как показатель длительного воздействия стресса) по сравнению с пользователями пероральных препаратов этинилэстрадиола/левоноргестрела и контрольной группой с регулярным менструальным циклом. Кроме того, у женщин, принимавших внутриматочную спираль с левоноргестрелом и этинилэстрадиолом, по сравнению с контрольной группой, наблюдалась сниженная реакция уровня кортизола в слюне на введение адренокортикотропного гормона [114]. С другой стороны, в проспективном когортном исследовании не было обнаружено различий в уровне кортизола в волосах у женщин, принимавших внутриматочную спираль с левоноргестрелом и медную внутриматочную спираль [71].

Роль прогестагенов в реакции на стресс может иметь важное значение для риска развития нервно-психических заболеваний и устойчивости к ним на протяжении всей жизни.

Кроме того, когда беременная подвергается стрессу, активируется её симпатическая нервная система, что приводит к повышенной секреции катехоламинов. Это приводит к повышению кровяного давления, снижению притока крови к плоду через плаценту, а также может вызывать нерегулярные сокращения матки и усиливать боль [85]. Стресс во время беременности явился наиболее значимым фактором. Анемия, вызывая гипоксию, и дефицит железа, за счет увеличения концентрации в сыворотке крови норадреналина, могут вызывать у матери и плода стресс, который стимулирует синтез кортикотропин-рилизинг-гормон. Его повышенные концентрации являются основным фактором риска для преждевременных родов и преэклампсии, а также ведет к увеличению производства кортизола, что может препятствовать росту плода [5]. Возможно, перенесенный задолго до наступления беременности стресс, например, в подростковом и юношеском возрасте, может влиять на потомство. Также считают N.K. Moog et al. [158], которые показали, что жестокое обращение с будущей матерью в детстве

коррелирует с существенно большей (в среднем на 25%) выработкой кортикотропного рилизинг-гормона во время беременности.

Беременные, перенесшие вспомогательные репродуктивные технологии оказались более уязвимыми к стрессу, чем женщины спонтанно забеременевшие [13].

Также тревожность во время беременности является фактором риска развития послеродовой депрессии [156].

Некоторые исследования показали, что тревожные расстройства во время беременности оказывают большее влияние на физическое и психическое здоровье женщины и ее ребенка, чем тревожные или депрессивные расстройства вне беременности [73]. Тревожные расстройства стали важной проблемой в области общественного здравоохранения и смежных областях [83]. Необходимость психологического тестирования во время беременности и послеродовом периоде связана с высокой частотой психологических проблем, включая послеродовую депрессию и суицидальную опасность [153]. Выявление потенциальных факторов, влияющих на развитие тревожных расстройств во время беременности, имеет решающее значение для снижения их распространенности.

Таким образом, низкие уровни адаптации к беременности и стрессоустойчивости, не распознанные негативные стрессовые раздражители в начале беременности и отсутствие элементарных методов тестирования в руках врача акушера-гинеколога создают условия для неблагоприятных перинатальных исходов. Все вышеперечисленное свидетельствует о многогранности и актуальности проблемы изучения механизмов развития осложненного течения гестации у первобеременных с повышенным уровнем тревожности. Это позволит патогенетически обосновать профилактику и коррекцию нарушений функционирования МПК.

1.2 Плацентарные нарушения, задержка роста плода и психоэмоциональный стресс

Обоснование особенностей влияния психологического стресса на развитие плацентарных нарушений базируется на трудах А.А. Ухтомского [44] о доминирующем принципе нервных центров. Приоритетный очаг активации перераспределяет энергетические ресурсы в свою пользу, в то время как остальные отделы снижают функциональный потенциал, что приводит к нарушению регуляторной деятельности центральной нервной системы. Хронический стресс нарушает гестационную доминанту, обеспечивающую нормальное функционирование маточно-плацентарного кровотока. Кроме того, согласно теории функциональных систем, стрессор формирует функциональную систему, которая поддерживает гомеостаз, но вызывает декомпенсацию или истощение ресурсов [1].

В трудах С. А. Салехова описано неблагоприятное воздействие стресса на процессы органогенез и плацентации в I триместре [37]. Не маловажную роль играет общий адаптационный синдром, который развивается вне зависимости от специфичности стрессора. На фоне симпатoadреналовой активации повышается уровень моноаминов, в результате чего возникает микроциркуляционный сосудистый спазм, ишемия, гипоксия органов, анаэробный катаболизм. Образовавшиеся промежуточные продукты метаболизма — эндотоксины, приводят к развитию эндотоксикоза у матери и плода. Спазм сосудов маточно-плацентарного комплекса (МПК) нарушает механизмы цитотрофобластической инвазии и органогенез. В результате снижаются функциональные ресурсы МПК, что в свою очередь ведет к неправильной закладке различных органов - наиболее уязвимых для негативных воздействий. Кроме того, существуют наблюдения что формируется «порочный круг», когда повышение стрессорных гормонов ведет к психосоматическим расстройствам. Однако вопросы влияния психоэмоционального стресса на осложненное течение беременности и нарушения МПК остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

Общепризнанно, что стресс влияет на внутриутробное развитие плода, снижая его адаптационные возможности [13]. Лонгитюдные исследования показали, что пренатальные расстройства настроения влияют на внутриутробное развитие плода и повышают риск внутриутробной гибели, пороков развития, низкой массы тела при рождении и преждевременных родов [74, 167]. Также они негативно влияют на рост и развитие ребенка до подросткового возраста [63]. Возможной причиной этих осложнений является уровень кортизола у матери. В физиологических условиях фермент 11- β -гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа (11- β -HSD2) инактивирует материнский кортизол, снижая тем самым уровень глюкокортикоидов в плаценте. Пренатальное воздействие стресса, приводит к подавлению этого фермента.

Результаты Zhang W. et al. [58] показали, что стресс во время беременности, социальная поддержка, знания о течении беременности, удовлетворённость отношениями в паре, род занятий являются факторами, влияющими на развитие сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности. Кроме того, на нейрогенез плода, влияет плацентарный кортикотропин-рилизинг-гормон. Генетическое метилирование во время беременности на фоне стресса вызывает восприимчивость к психосоматическим, кардиометаболическим расстройствам в дальнейших периодах онтогенеза. Отмечают, что потомство имеет шансы развития врожденных пороков сердца [103].

Таким образом, поддержание хорошего психического здоровья во время беременности также имеет важные последствия для здоровья матери и будущего ребенка. Влияние стрессорных факторов на прегравидарном и антенатальном этапах неблагоприятно влияет на состояние МПК, вызывая нарушения плодового нейрогенеза, его физические кондиции, а в долгосрочной перспективе, влияя на метаболические, кардиологические, психосоматические риски.

1.3 Беременность с высоким риском и тревожные расстройства

От 15-20% беременностей относятся к группе высокого риска, когда беременность осложняется одним или несколькими серьезными состояниями, способными повлиять на здоровье матери и / или плода. По результатам исследований Abrar A. et al. [61] женщины с осложнённым течением беременности демонстрируют более высокий уровень тревожности по сравнению с женщинами, чья беременность протекает без осложнений. Несмотря на то, что в результате указанного метаанализа стандартизированная средняя разница между группами тревожных и не тревожных беременных составила 1,34 [0,05, 2,64], авторы рекомендуют относиться к этому результату с осторожностью. В связи с тем, что в этой области проведено мало исследований, доверительный интервал результатов широк, а оцениваемые медицинские состояния, показатели тревожных расстройств и качество включённых исследований сильно различаются, нельзя быть уверенным в величине разницы. Необходимы дополнительные исследования, чтобы можно было с уверенностью говорить о том, в какой степени женщины, у которых беременность протекает с осложнениями, испытывают дополнительную тревогу по сравнению с теми, у кого беременность протекает без осложнений.

В обзорном исследовании, посвящённом влиянию тревожности и депрессии на беременность, отмечается, что наличие тревожности во время беременности также связано с усилением таких симптомов, как тошнота и рвота, длительным больничным, более частыми визитами к врачу, запланированным кесаревым сечением и более частым применением обезболивающих во время родов [128]. Доказано, что стресс во время беременности влияет на исход родов, развитие преэклампсии, более низкий вес ребёнка при рождении, более ранние роды и меньшую окружность головы при рождении [120]. Считают, что задержка роста плода (ЗРП) чаще формируется у женщин на фоне неблагоприятных социально-экономических факторов и психоэмоционального стресса [17].

Осложнения беременности, проблемы со здоровьем, частые госпитализации, многочисленные медицинские вмешательства и лечение, неопределённость

прогноза в отношении здоровья ребенка и ограничение самостоятельности могут способствовать повышению уровня тревожности [107]. Тревожные расстройства также способствуют изменению поведенческих реакций женщины: снижается её приверженность к вынашиванию беременности, увеличивается риск вредных привычек, снижается участие в программах поддержки грудного вскармливания [139]. Биологические механизмы, лежащие в основе этого явления, всё ещё изучаются, но уже выявлены возможные посредствующие факторы. Дальнейшие исследования тревожных расстройств в перинатальный период на местном уровне могут помочь в разработке и внедрении эффективных национальных стратегий, направленных на решение этой чрезвычайно важной проблемы здравоохранения. Считается, что неблагоприятное воздействие гестационного психологического стресса на организмы матери и ребенка сохраняются до 10 лет [122].

Медицинские работники должны оценивать уровень тревожности у беременных, применять стратегии для борьбы с ней и направлять их к эффективным механизмам преодоления стресса, чтобы способствовать психическому благополучию во время беременности и снизить вероятность возникновения проблем с психическим здоровьем после родов. Особенно важно оказывать помощь на поздних сроках беременности [109].

1.4 Послеродовая депрессия

Необходимость и актуальность изучения вопроса о влиянии стресса на беременность связана с высокой частотой психоэмоциональных нарушений, включая послеродовую депрессию (ПРД), приводящую нередко к суициду [9], следовательно депрессивное настроение во время беременности может быть предиктором послеродового депрессивного настроения. ПРД поражает 1 из 7 женщин, имеет негативные последствия для психического здоровья матери и долгосрочные неблагоприятные последствия как для новорожденного, так и для ребенка в разные возрастные периоды [28, 104]. Частота ПРД зависит от уровня жизни, доходов, экономического благосостояния населения, поэтому ее

распространенность от 6,5 до 15% в индустриально развитых странах, в 2–3 раза превышая процент в развивающихся странах [28, 130, 133]. ПРД поражает около 500000 женщин ежегодно в США и является одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности [104].

Послеродовая депрессия (ПРД) — это частое, но зачастую нераспознанное психическое расстройство, возникающее у 10–15% женщин после родов, которое оказывает значительное влияние на физическое и психическое здоровье матери, а также на физическое, когнитивное и эмоциональное развитие ребенка, что представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), ПРД описывается в разделе F53 – «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с послеродовым периодом, не классифицированные в других рубриках». Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание, Американской психиатрической ассоциации, 2013 г. (DSM-5) не включает его в качестве независимого диагноза, но указывает его как спецификатор «Большое депрессивное расстройство с началом в послеродовом периоде». Тревожные симптомы сразу после родов являются частыми, но преходящими проявлениями, связанными, вероятно, с материнским блюзом или атипичной депрессией, тогда как наличие депрессивной симптоматики предполагает более высокий риск поздних депрессивных расстройств [134].

Пуэриперий (синоним - послеродовой период) дебютирует с окончанием родов, при этом, при координации центральной нервной системы, в течение 6-8 недель реализуются инволютивные изменения органов и систем. ПРД обычно возникает в течение 4–6 недель после родов, хотя в некоторых случаях ее проявления могут сохраняться в течение одного года после родов. Также отмечают, что проблемы, связанные с послеродовой депрессией, возникают не только после 4 недели пуэриперия, но и через 3 - 6 месяцев, а иногда через 1 год после родов [28]. Этиопатогенез ПРД остается неизученным. Среди вероятных причин можно выделить большую чувствительность к гормональным колебаниям (внезапное падение эстрогена, прогестерона и кортизола в первые 48 часов после родов),

изменения в сывороточных уровнях цитокинов, жирных кислот, окситоцина и аргинина/ вазопрессина, а также воздействие на серотонинергический путь [168]. Однако, связь окситоцина как потенциального регулятора транскрипционных различий не была установлена и нет доказательств того, что гормоны регулируют специфические транскрипционные различия [104].

Клинические признаки проявляются в виде снижения интереса к любой деятельности, снижения физической активности, проблем с весом, бессонницы, сонливости, психомоторного возбуждения или заторможенности, усталости, чрезмерного ощущения чувства вины, мыслей о смерти, нарушения взаимоотношений «мать-ребенок», снижения лактации [98]. Из женщин, у которых развилась послеродовая тревога, 75% сообщили о чувстве гнева, страха или эмоциональной отстраненности во время родов. Для диагностики ПРД необходимо учитывать не менее 2 клинических признаков. Отмечают, что ПРД через 4 недели после родов может быть не диагностирована из-за не достаточного количества признаков [129]. По данным некоторых исследований ПРД не диагностируется у 80% женщин [137]. Важная роль в процессе выявления данного состояния отводится не только акушерам-гинекологам стационаров, но и женской консультации, как первичному звену здравоохранения [7].

Факторы риска развития ПРД не специфичны и включают: возраст матери менее 20 лет, особенности темперамента, наличие семейного или личного анамнеза психических заболеваний (тревожность, депрессия, расстройства личности и т.д.), историю неадекватно леченной депрессии, злоупотребление психоактивными веществами, стрессовые события во время беременности или в течение предшествующих 12 месяцев, супружеский конфликт, безработица, историю депрессии у партнера, размышления об аборте, предыдущую потерю ребенка, плохие отношения между беременной и ее матерью, кесарево сечение, отсутствие грудного вскармливания, проживание без партнера, отсутствие эмоциональной и экономической поддержки, акушерские осложнения, новорожденный ребенок (NBI) с врожденными пороками развития или недоношенность особенно при менее 34 недель беременности [70, 125]. Эндокринные и метаболические нарушения

могут быть факторами, предрасполагающими к ПРД. Так, по данным различных исследований гипотиреоз [16] и ожирение [60] являются фактором риска развития ПРД. Общетранскриптомное ассоциативное исследование послеродовой депрессии показало измененную активацию В-клеток и резистентность к инсулину. Однако показано, что гестация увеличивает риск развития диабета 2 типа после родов, при этом предродовой или гестационный диабет независимо ассоциируется с перинатальной депрессией, включая новое начало ПРД [104]. На развитие ПРД влияют иммунные нарушения. Так, санация острых и хронических очагов инфекции при гестации значительно снижает риски развития ПРД [28]. К биологическим факторам ПРД относят генетический риск и чувствительность к изменениям гормонального статуса в перинатальный и послеродовой периоды [99].

К факторам риска ПРД относят эпизодические случаи тревожности до и во время текущей гестации, психотравмирующие события, нежелательная, осложненная беременность, искусственное вскармливание [27]. Опыт практической работы, а также данные, представленные в современной научной литературе, позволяют предполагать, что один из важных факторов, который необходимо учитывать в психопрофилактике ПРД, – это способ родоразрешения (естественное или оперативное родоразрешение). Показано, что женщины, перенесшие операцию кесарева сечения, более подвержены развитию ПРД в послеродовом периоде (по сравнению с родами через естественные родовые пути) [32].

Иногда ПРД может быть первым проявлением биполярного расстройства или шизофрении [54]. В 3-10 % случаев отмечают тяжелую ПРД, сопровождающуюся тоской, апатией, психомоторной ажитацией, суицидальными мыслями [115, 152]. Наличие тревоги, раздражительности, инсомнии при общей неглубокой тяжести депрессии, объясняется как признак «скрытой биполярности» депрессивного синдрома [118].

Следует обратить внимание на наличие в пуэртии посттравматического стрессового расстройства, возникающего из-за психологической травмы во время родов с угрозой для жизни матери или ребенка. В отличие от ПРД, так называемая

послеродовая хандра (baby blues), напротив представляет собой переходящее, самостоятельно проходящее и не требующее медицинского вмешательства состояние, которое встречается у 15%-85% женщин в первые 10 дней после родов. Она связана с перепадами настроения, раздражительностью, усталостью, спутанностью сознания и тенденцией к плачу. Факторы риска включают пренатальную депрессию или депрессию, не связанную с беременностью, а также предменструальное дисфорическое расстройство. Но распознавание послеродовой хандры чрезвычайно важно, так как является фактором риска развития ПРД [69]. Исследование Polachek S. et al. [52] было направлено на изучение распространенности и возможных дородовых факторов риска полного и частичного посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) среди женщин с осложненной беременностью и определение прогностической модели послеродового ПТСР в этой популяции. Показатели распространенности послеродового ПТСР (9,9%) и частичного ПТСР (11,9%) были относительно высокими. ПТСР и частичное ПТСР были связаны с грустью или тревожностью в акушерском анамнезе, связанной с болезненными родами. Послеродовое ПТСР чрезвычайно распространено после осложненной беременности, поэтому на современном этапе психологический контроль после родов крайне необходим. Однако проводить оценку базового эмоционального фона рекомендуют на 4–6 неделе пуэрперия, а не в течение первого года.

Стоит отметить, что, несмотря на относительно низкую распространенность попыток самоубийства у беременных и женщин в послеродовом периоде, имеющийся уровень самоубийств, связанных с беременностью, зависит в основном от отсутствия брачных отношений, вдовства и развода [3]. Некоторые авторы отмечают наличие связи кесарева сечения и ПРД, включая попытки суицида [138]. Хотелось бы отметить, что частота материнской смертности не зависит от снижения данного статистического показателя в результате самоубийств, при этом 3-7% материнской смертности являются результатом суицида [154, 164]. Суицидальные мысли дебютируют при гестации, часто реализуются в пуэрперии, при этом к факторам риска относят оперативное родоразрешение, суицидальные попытки,

одинокое семейное положение [157]. Кроме того, беременные склонны к суицидальному поведению больше, чем небеременные, при этом у родильниц чаще отмечается суицид по сравнению с беременными [90, 153].

Специализированная акушерско-гинекологическая помощь должна сочетаться с ранней диагностикой клинических признаков психологического стресса, при этом своевременная психокоррекция возникших состояний позволит профилактировать акушерские осложнения и неблагоприятные перинатальные исходы.

Перинатальная психология изучает психологические аспекты антенатального периода и включает в себя психологию материнства, стабилизирующую психоэмоциональное состояние беременной [12, 36]. Психологическая оценка и поддержка в динамике гестации и пуэрперия в значительной степени профилактируют ПРД [8, 39, 40, 169].

Современные исследования предлагают использовать Эдинбургскую Шкалу Послеродовой Депрессии (EPDS) в качестве метода скрининга, которая представляет собой тест из 10-ти вопросов (касающихся таких симптомов как, чувство грусти, беспомощности, тревоги, нарушения сна, отсутствие удовольствия от повседневной деятельности), которые оценивают различные аспекты эмоционального состояния женщины в течение последних семи дней. Тестирование может быть реализовано в телефонном режиме (ориентировочно за 5 минут) и имеет простой метод подсчета баллов, что помогает идентифицировать женщин, которые нуждаются в более глубоком обследовании и лечении, обеспечивая ранее вмешательство в случае выявления депрессивных симптомов [123].

Во время гестации степень тревожности рекомендуют оценивать с помощью «опросника тревожности», разработанного Ч. Д. Спилбергером и адаптированным Ю. Л. Ханиным (шкала реактивной и личностной тревожности Спилберга, тест Спилберга-Ханина) [43]. Он состоит из 20-ти высказываний в каждой из двух частей, которые предлагается оценить по шкале от 1 до 4 (где 4 – совершенно верно). Считается, что тест является надежным и информативным способом

самооценки уровня тревожности в данный момент (ситуативная тревожность) и личностной тревожностью (предрасположенность к тревоге с учетом характеристики личности) [2].

В послеродовом периоде необходимо наряду со стандартными клиническими признаками пуэриперия оценивать состояние сна, как важного составляющего восстановления организма после родов. Проблемы со сном, такие как бессонница или поверхностный сон, могут быть связаны с депрессией, тревожностью и другими психоэмоциональными расстройствами, что требует своевременного выявления и коррекции. Доказано, что нормализация сна может способствовать улучшению общего самочувствия, снижению уровня стресса, поддержанию гормонального баланса и восстановлению энергетических ресурсов [7].

Таким образом, для эффективного решения вопросов, связанных с восстановлением женщины в послеродовом периоде, необходим целостный, экологический и профилактический подход, который учитывает не только физиологические, но и психоэмоциональные аспекты состояния роженицы. Особенно важен междисциплинарный подход, объединяющий усилия врачей, психологов, социальных работников и других специалистов. Особое внимание необходимо уделить матерям из уязвимых слоев населения, которые могут быть подвержены большему риску развития послеродовых осложнений, как физического, так и психоэмоционального характера. Важно не только выявить эти риски, но и принять меры для их устранения, обеспечив женщин необходимой поддержкой и ресурсами. Эффективная профилактика и комплексная помощь таким женщинам способны существенно снизить вероятность возникновения серьезных последствий и способствуют успешному восстановлению и полноценному уходу за ребенком [108].

1.5 Современная профилактика и коррекция гестационных и пуэрперальных психоэмоциональных расстройств

Современная профилактика и коррекция психоэмоциональных расстройств в период беременности и послеродовом периоде требует комплексного подхода, который учитывает индивидуальные особенности каждой женщины и различные факторы, влияющие на её здоровье. Это включает соматическое и психическое благополучие, факторы риска, особенности родоразрешения, а также социальные и культурные обстоятельства [32]. Важно подчеркнуть, что профилактика и лечение должны быть ориентированы не только на устранение симптомов тревожности, но и на создание условий для поддержания общего благополучия женщины.

Для коррекции тревожности у беременных применяются фармакологические и нефармакологические методы, однако предпочтение отдается последним в связи с потенциальной тератогенностью многих психотропных препаратов.

Одним из видов нефармакологической терапии является физическая активность, в частности, специальные упражнения для беременных [155]. Такие упражнения, как правило, легкие, обладают расслабляющим эффектом, снижают уровень тревожности, улучшают эмоциональное состояние и физическую подготовленность к родам, посредством влияния на сократительную способность матки. В исследовании, проведенном Argiani D. et al. [62] было установлено, что существует значительная разница в показателях тревожности ($p < 0,05$) между первородящими, которые занимались спортом во время беременности (средний показатель тревожности составил 14 баллов), и первородящими, которые не занимались спортом во время беременности (средний показатель тревожности составил 24 балла).

Некоторые исследования показывают, что совокупность практик релаксации, таких как медитация, дыхательные упражнения и йога [94], а также когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), признанная наиболее эффективным методом лечения тревожных расстройств [171], могут помочь снизить уровень тревожности и улучшить самочувствие женщин в период беременности и после родов. Немало

важную роль относят полноценному сбалансированному питанию, балансу отдыха и активности, режиму сна и социальной поддержке [33].

Некоторое повышение уровня тревоги и возникновение страхов, отмечающиеся у беременных женщин (как будет протекать беременность, идти развитие пренейта, каким образом и с каким результатом произойдет родоразрешение), считается допустимым. Поэтому к основным направлениям профилактики стресса у беременных относят: раннюю диагностику нарушений физиологического течения беременности; избавление женщин от ложных отрицательных эмоций, связанных с беременностью и родами; ознакомление женщин с основными закономерностями течения беременности и родов; обучение активному поведению в родах, приемам, способствующим физиологическому родоразрешению; изменение представлений о неизбежности страданий в родах [12].

Л. М. Литнарвич [33] предлагает ряд рекомендаций по организации образа жизни и поведения в период беременности и после родов, как профилактику тревожных расстройств во время беременности и развития послеродовой депрессии, которые включают в себя уход за собой; активный образ жизни, в том числе занятия спортом; общение с близкими и друзьями; занятия любимыми увлечениями; стремление к разнообразию повседневной жизни; поддержание интимной сферы жизни.

Что касается медикаментозной терапии, то эффективность в снижении тревожности показало применение витаминов группы В, благодаря их кофакторному эффекту в синтезе нейротрансмиттеров. Применение витаминно-минеральных комплексов на базе витаминов группы В, фолиевой кислоты и омега-3 жирных кислот может быть полезным при лечении тревожных расстройств у женщин в период беременности. Пробиотики, в свою очередь, оказывают положительное влияние на метаболические процессы, что также способствует снижению уровня тревожности и рекомендуется в качестве профилактики [144].

Важным аспектом в послеродовом периоде является контрацепция, направленная на поддержание соматического и репродуктивного здоровья

женщины. Однако уровень применения прогрессивных методов контрацепции в России остается низким, что связано с недоверием к возможным побочным эффектам и мифами о гормональной контрацепции [29, 41]. Тем не менее, современные средства контрацепции обладают высоким профилем безопасности и эффективности, а при правильном применении могут значительно снизить риски нежелательной беременности и улучшить физическое состояние женщин в послеродовом периоде. В то же время исследования подтверждают, что использование левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы (ВМС) и чистых гестагенов может снизить риск послеродовых расстройств и улучшить физическое состояние женщин на 35–44% [166]. Кроме того, применение гормональных контрацептивов с чистыми гестагенами в послеродовом периоде не оказывает негативного воздействия на грудное вскармливание, если их начинать применять не в первые 48 часов после родов, поскольку понижение концентрации прогестерона связано с патогенезом лактогенеза, а после 6 недель пуэрперия [30, 111]. Адаптивные эффекты блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) связаны с их способностью не только регулировать основные физиологические функции организма, но и оказывать влияние на процессы адаптации организма к стрессам и изменениям внешней среды. Гестагены, несмотря на свою основную роль в репродуктивной функции, также проявляют ряд адаптогенных свойств, которые помогают организму адаптироваться к различным стрессовым ситуациям. Это связано с их способностью воздействовать на гормональный баланс, нервную систему и различные физиологические механизмы, поддерживающие общий гомеостаз [38, 55]. В ряде исследований было доказано, что гестаген дросперинон, являющийся синтетическим аналогом прогестерона, оказывает действие на дисфорические расстройства, а его лечебный эффект объясняется способностью модулировать уровень гормонов и нейротрансмиттеров, что способствует улучшению настроения и снижению проявлений депрессии и тревожности [31].

Хотелось бы обратить внимание на применение витаминов и минералов. Фолиевая кислота участвует в создании и поддержания здоровья новых клеток,

поэтому её достаточная концентрация необходима в периоды быстрого развития организма — на стадии раннего внутриутробного развития и в раннем детстве. Процесс репликации ДНК требует участия фолиевой кислоты. Снижение или отсутствие фолиевой кислоты приводит к развитию рака [145]. Также недостаток фолиевой кислоты приводит к мегалобластной анемии. Убедительно доказана роль фолиевой кислоты в профилактике патологий развития нервной трубки плода [101].

Йод относится к группе эссенциальных (жизненно необходимых) микроэлементов. Йод участвует в синтезе гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина), опосредованно он влияет на: рост и развитие организма; рост и дифференцировку тканей; скорость протекания многих биохимических реакций; белковый, жировой, водно-электролитный обмены; потребление тканями кислорода.

Согласно статистике, около 80% беременных женщин испытывают недостаток йода. Это связано с тем, что, начиная с первых недель беременности, щитовидная железа работает в интенсивном режиме. Эмбрион на начальном этапе своего развития требует большое количество тиреоидных гормонов, в состав которых входит йод - тироксина и трийодтиронина, которые он может получить только из материнского организма. Кроме того, повышенное количество этих гормонов необходимо самой беременной, так как в период ожидания ребенка все процессы в ее организме проходят более активно.

Нехватка йода при беременности нередко становится причиной разных патологий. Чаще всего она приводит к следующим состояниям и заболеваниям: угроза выкидыша в первые 12 недель беременности; дефекты развития плода; нарушение обмена веществ у беременной и плода; врожденная патология щитовидной железы у ребенка; слабость, головокружение, переутомление, токсикоз, преэклампсия у беременной [110].

Таким образом, современная профилактика и коррекция психоэмоциональных расстройств у женщин в период беременности и послеродовом периоде должна включать в себя как нефармакологические, так и фармакологические методы, ориентированные на индивидуальные особенности

здоровья каждой женщины. Раннее выявление тревожных расстройств и использование активных методов терапии, таких как физическая активность, когнитивно-поведенческая терапия и релаксация, способствуют значительному улучшению психоэмоционального состояния.

1.6 Возможности биологического моделирования задержки роста плода

Задержка роста плода (ЗРП) — одно из распространенных осложнений беременности, сопряженное с различными неблагоприятными перинатальными исходами, такими как высокая частота неонатальной смертности, гипоксия и патология развития органов [45], которое следует рассматривать как результат плацентарной недостаточности, при которой плод и новорожденный имеют более высокий риск перинатальной и неонатальной смертности по сравнению с плодом и новорожденным того же гестационного возраста, но с нормальным развитием [14, 112]. Актуальность изучения патогенеза, профилактики и коррекции задержки роста плода (ЗРП) в контексте биологического моделирования в настоящее время крайне высока [25, 46, 47, 48, 49], однако среди существующих экспериментальных моделей ЗРП с использованием крыс линии Wistar такие исследования практически отсутствуют. Плацентарная недостаточность приводит к различным патофизиологическим изменениям, включая нарушение кровообращения и гипоксию. Эти факторы оказывают влияние на обмен веществ и рост плода, что в конечном итоге приводит к ЗРП. Несмотря на то, что животные модели стали основой для понимания работы плаценты млекопитающих, они не способны точно воспроизвести молекулярный, биологический и геномный состав человеческой плаценты [105].

Изучение патофизиологических механизмов ЗРП и разработка патогенетических методов его коррекции возможны с использованием биологических моделей [46]. В настоящее время существует ряд методов моделирования ЗРП. Так, например, моделирование теплового стресса у беременных овец предполагает создание циклов гипертермии, при которых овцы

подвергаются температурным колебаниям (40°C в течение 12 ч, затем 35°C еще 12 ч) в последние месяцы гестации [65, 166]. Однако, несмотря на свою популярность, этот метод вызывает снижение массы плаценты и может не точно отражать хроническую плацентарную недостаточность, при которой наблюдается гипертрофия плаценты с изменениями в гипоксия-индуцибельном факторе-1 и сосудистом эндотелиальном факторе роста – А [22]. Кроме того, тепловой стресс может вызвать не только гипогликемию, но и серьезную гипоксию плода, что существенно влияет на его состояние и может привести к антенатальной гибели. Другой метод – перевязка 25-30 % маточно-плацентарных сосудов у кроликов в последние недели гестации, используется для имитации гипоксимических состояний [67], но не всегда может приводить к точно воспроизводимым результатам и требует дополнительных усовершенствований. Метод введения раствора сапонин-колларгола беременным крольчихам, позволяющий моделировать определенные аспекты плацентарной недостаточности [78], может быть ограничен специфическими реакциями организма на данные вещества. Маточно-плацентарная эмболизация у овец [76] ограничена своей трудоемкостью и сложностью воспроизведения клинической картины ЗРП, а моделирование дефицита питательных веществ у морских свинок [158] не дает полноценной картины проявлений ЗРП, связанных с сосудистой дисфункцией и гипоксией. Следовательно, все перечисленные методы имеют определенные ограничения, такие как трудоемкость, низкая воспроизводимость клинических признаков ЗРП и трудности в полном воспроизведении молекулярных и биологических изменений, которые происходят при данной патологии в реальной практике.

Таким образом, существует необходимость в разработке новых методов моделирования ЗРП, которые бы обеспечивали максимально точное воспроизведение клинической картины заболевания. Разработка новых методов моделирования имеет ключевое значение для исследования патогенеза, совершенствования диагностики и лечения, что делает эту задачу крайне актуальной для современной экспериментальной медицины.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и материалы клинического раздела исследования

В основу клинического раздела исследования положены данные о 186 первобеременных женщин, получавших помощь в родовом отделении ГБУ РО «Городская больница №6» г. Ростов-на-Дону, в 2022-2024 гг. были проанализированы обменные карты (учетная форма N 113/у-20.) и истории родов (учетная форма N 096/у-20).

На I этапе исследование было ретроспективное (рандомизированное, «случай-контроль» исследование). В исследуемые группы вошли 85 первобеременных женщин в 3 триместре гестации (после 36 недель). С помощью «Опросника тревожности» Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина (шСХ) [43] были протестированы 424 женщины и отобраны 47 беременных с высоким уровнем личностной и ситуативной тревожности (ВУТ, от 45 баллов и более, 1 группа) и 38 беременных с низким уровнем личностной и ситуативной тревожности (НУТ, 31 балл и менее, 2 группа).

Критериями включения были: первая одноплодная беременность, уровни ситуативной и личностной тревожностей после 36 недель.

Критерии невключения в обеих группах: резус-конфликтная гестация, инфекции, эндокринопатии, генетические проблемы, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, психиатрические заболевания, многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода.

Критерии исключения – отсутствие информированного согласия на участие.

Изучали особенности гестации и родов, включая медико-социальные факторы перинатального риска.

Второй этап клинического раздела исследования заключался в проведении проспективного рандомизированного «случай-контроль» исследования у

первобеременных женщин с высоким и низким уровнями тревожности в перинатальном периоде.

101 первобеременная были разделены на следующие группы:

3 группа (n=38) - ВУТ с осложненным течением беременности и родов, включая задержку роста плода (ЗРП), плацентарные нарушения (ПН), невынашивание;

4 группа (n=32) - ВУТ с физиологическим течением беременности и родов (ФГ);

5 группа (n=31) - НУТ с физиологическим течением беременности и родов (ФГ).

Критерии включения в исследование пациенток 3 группы: первая одноплодная беременность, высокий уровень как ситуативной, так и личностной тревожности по шкале самооценки Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина, впервые выявленный до 12 недель беременности, гестационные осложнения (задержку роста плода (ЗРП), плацентарные нарушения (ПН), невынашивание).

Критерии включения в 4 группе: первая одноплодная беременность, высокие уровни как ситуативной, так и личностной тревожности, впервые выявленные до 12 недель гестации, физиологическая гестация и физиологические роды.

Критерии включения в 5 группе: первая одноплодная беременность, низкий уровень как ситуативной, так и личностной тревожности, выявленный впервые до 12 недель антенатального периода ($ШСХ \leq 30$ баллов), физиологические роды.

Критерии невключения в группах: резус-конфликтная гестация, экстрагенитальная патология (инфекции, эндокринопатии, генетические проблемы), наличие антифосфолипидного синдрома, аутоиммунные заболевания, многоплодная беременность, психиатрические заболевания.

Критерии исключения: беременные, которые пропустили хотя бы одно из обследований и не предоставили информированное согласие на участие в исследовании; в 3 и 4 группах, если баллы по шкале Спилбергера-Ханина снижались менее 31 балла в динамике беременности, женщина исключалась из

обследования; в 5 группе – если баллы по шкале Спилбергера-Ханина повышались более 30 баллов в динамике беременности, женщина исключалась из обследования.

Исследование одобрено локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 19/22 от 01. 12. 2022).

С соблюдением требований ст. 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», получали информированное добровольное согласие на включение женщины в исследование. Последним в доступной для усвоения форме были донесены основные сведения, включая цели и направления, проводимого автором исследования. С учетом этико-деонтологических принципов работы акушера-гинеколога, беременной обоснована необходимость проведения запланированных обследований и роль проведения данного исследования в профилактике перинатальных нарушений. Изучение медико-социального анамнеза и обследование осуществляли с письменного согласия женщины в соответствии с действующим законодательством и этико-деонтологическими принципами. При отказе от проведения одного из запланированных исследований беременную из него исключали.

2.2 Методы клинического исследования

2.2.1 Шкала самооценки уровня тревожности Спилбергера – Ханина (шкала реактивной и личностной тревожности)

Методика, предложенная Ч.Д. Спилбергером и адаптированная на русском языке Ю.Л. Ханиным, позволяет дифференцированно измерять тревожность и как личное свойство, и как состояние [43].

Личностная тревожность – это индивидуальное свойство восприятия значительного числа событий в качестве, угрожающих с реагированием на них состоянием тревоги.

Реактивная тревожность обусловлена ситуацией в данный момент времени, она характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью в конкретной обстановке. Следует отметить, что тревожность является естественной и обязательной особенностью активной личности. Существует даже, так называемый, оптимальный уровень «полезной» тревоги. В то же время чрезмерное повышение уровня тревожности ведет к развитию негативных последствий.

Тестирование по методике Спилбергера - Ханина проводится с применением двух бланков: один бланк для измерения показателей ситуативной тревожности, а второй измерения уровня личностной тревожности.

При анализе результатов надо иметь в виду, что общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной). При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – низкая, 1-44 балла – умеренная; 45 и более баллов – высокая.

Бланк 1. Шкала ситуативной тревожности

Ф.И.О. _____ Дата _____

Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете в ДАННЫЙ МОМЕНТ. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет. Обычно первый ответ, который приходит в голову, является наиболее правильным, адекватным Вашему состоянию.

Утверждения	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
Я спокоен	1	2	3	4
Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
Я испытываю сожаление	1	2	3	4
Я чувствую себя спокойно	1	2	3	4
Я расстроен	1	2	3	4
Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4

Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
Я встревожен	1	2	3	4
Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
Я уверен в себе	1	2	3	4
Я нервничаю	1	2	3	4
Я не нахожу себе места	1	2	3	4
Я взвинчен	1	2	3	4
Я не чувствую скованности, напряжённости	1	2	3	4
Я доволен	1	2	3	4
Я озабочен	1	2	3	4
Я слишком возбуждён и мне не по себе	1	2	3	4
Мне радостно	1	2	3	4
Мне приятно	1	2	3	4

Бланк 2. Шкала личностной тревожности

Ф.И.О. _____ Дата _____

Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете ОБЫЧНО.

Утверждения	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
Я обычно устаю	1	2	3	4
Я легко могу заплакать	1	2	3	4
Я хотел бы быть таким счастливым, как и другие	1	2	3	4
Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	1	2	3	4
Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
Я вполне счастлив	1	2	3	4
Я принимаю всё слишком близко к сердцу	1	2	3	4
Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4

Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
У меня бывает хандра	1	2	3	4
Я доволен	1	2	3	4
Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	1	2	3	4
Я уравновешенный человек	1	2	3	4
Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Ключ

Ситуационная тревожность					Личностная тревожность				
СТ	Ответы				ЛТ	Ответы			
№	1	2	3	4	№	1	2	3	4
1	4	3	2	1	1	4	3	2	1
2	4	3	2	1	2	1	2	3	4
3	1	2	3	4	3	1	2	3	4
4	1	2	3	4	4	1	2	3	4
5	4	3	2	1	5	1	2	3	4
6	1	2	3	4	6	4	3	2	1
7	1	2	3	4	7	4	3	2	1
8	4	3	2	1	8	1	2	3	4
9	1	2	3	4	9	1	2	3	4
10	4	3	2	1	10	4	3	2	1
11	4	3	2	1	11	1	2	3	4
12	1	2	3	4	12	1	2	3	4
13	1	2	3	4	13	1	2	3	4
14	1	2	3	4	14	1	2	3	4
15	4	3	2	1	15	1	2	3	4
16	4	3	2	1	16	4	3	2	1
17	1	2	3	4	17	1	2	3	4
18	1	2	3	4	18	1	2	3	4
19	4	3	2	1	19	4	3	2	1
20	4	3	2	1	20	1	2	3	4

Личности, относимые к категории высокотревожных, склонны воспринимать угрозу своей самооценке и жизнедеятельности в обширном диапазоне ситуаций и реагировать весьма выраженным состоянием тревожности. Если психологический тест выражает у испытуемого высокий показатель личностной тревожности, то это дает основание предполагать у него появление состояния тревожности в разнообразных ситуациях, особенно когда они касаются оценки его компетенции и престижа.

Лицам с высокой оценкой тревожности следует формировать чувство уверенности и успеха. Им необходимо смещать акцент с внешней требовательности, категоричности, высокой значимости в постановке задач на содержательное осмысление деятельности и конкретное планирование по подзадачам.

Для низкотревожных людей, напротив, требуется пробуждение активности, подчеркивание мотивационных компонентов деятельности, возбуждение заинтересованности, высвечивание чувства ответственности в решении тех или иных задач. Сопоставление результатов по обеим подшкалам дает возможность оценить индивидуальную значимость стрессовой ситуации для испытуемого. Шкала Спилбергера в силу своей относительной простоты и эффективности широко применяется в клинике с различными целями: определение выраженности тревожных переживаний, оценка состояния в динамике и др. [43].

2.2.2 Методы клинического обследования

Были изучены особенности биологического, медико-социального анамнезов, представлена общая картина гестации, характеристика родов, раннего пуэрперия, оценка состояния новорожденных. В определенные периоды беременности, включая 12-13 недель, 20-22 недели, 31–32 недели определяли параметры функционирования МПК, включая определение нейрогормонального статуса и скорость маточно-плацентарного, маточно-плодово-плацентарного кровотока.

Была разработана специальная карта, куда заносились полученные результаты.

Проводилась оценка телосложения: с использованием вертикального ростомера измеряли рост, электронных весов - массу тела.

При УЗИ и доплерометрии МПК использовали аппарат для ультразвуковых исследований «РуСкан 65М» с мультислотными конвексными трансабдоминальным (1,8-5,0 МГц) и трансвагинальным (8,0 МГц) датчиками проводили измерение основных параметров плода, включая бипариетальный

размер головки, окружность живота, длину бедренной кости, кроме того - толщины плаценты. Оценивали структурную морфологию и степень зрелости плаценты.

Измеряли скорости маточно-плацентарного в 12-13 недель гестации, маточно-плодово-плацентарного кровотоков в 20-22 недель и 31–32 недели, при этом использовали цветное доплеровское картирование и спектральный доплер. Определяли пульсовой индекс (PI) по следующей формуле: $PI = \frac{\text{Максимальная систолическая скорость кровотока} - \text{Конечная диастолическая скорость кровотока}}{\text{Средняя скорость кровотока за сердечный цикл}}$ [20, 45] (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Показатели пульсационного индекса в динамике гестации по данным литературы

Значение	12-13 недель	20-22 недели	31-32 недели
PI a. uterina	1,63±0,01	0,84±0,01	0,51-0,95
PI a. umbilicalis	-	0,64±0,04	0,71-0,99
PI aorta fetus	-	1,68±0,01	1,52-2,28
PI a. cerebri media	-	2,14±0,02	1,51-2,43

Кардиотокографию проводили на аппарате «Сономед-200». Оценивали в баллах по Fisher при использовании программы «Oxford Sonicaid Team Care».

Нейрогормональный статус, включая функционирование МПК, был изучен в 12-13 недель, 20-22 недели, 31–32 недели гестации при иммуноферментном анализе (ИФА), включая концентрации в сыворотке крови прогестерона, эстриола, общего кортизола, адреналина (А), норадреналина (НА), вазоинтестинального пептида (ВИП). Количество исследований представлено в таблице 2.2. Кровь забирали с учетом стандартного базового спектра методов диагностики по приказу 1130-н МЗРФ, приложение №5, рубрики А1, А2, А3.

Таблица 2.2 - Количество проведенных исследований нейрогормонального профиля в клинической части диссертационной работы

Показатель	3 группа n = 38			4 группа n = 32			5 группа n = 31		
	12-13 нед	22-23 нед	31-32 нед	12-13 нед	22-23 нед	31-32 нед	12-13 нед	22-23 нед	31-32 нед
Прогестерон	38	38	38	32	32	32	31	31	31
Эстриол	38	38	38	32	32	32	31	31	31
Общий кортизол	38	38	38	32	32	32	31	31	31
Свободный кортизол в слюне	38	38	38	32	32	32	31	31	31
ПРЛ	38	38	38	32	32	32	31	31	31
А	38	38	38	32	32	32	31	31	31
НА	38	38	38	32	32	32	31	31	31
ВИП	38	38	38	32	32	32	31	31	31

На иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100 с использованием тест-систем ИФА «Вектор-Бест-Юг» определяли гормоны (прогестерон, эстрадиол, общий кортизол, пролактин), DRG International, Inc., IBL (HAMBURG) - норадrenalин, адреналин, ЗАО «БиоХимМак» - вазоинтестинальный пептид. В 08.00 утра, натощак проводили забор крови.

Для определения свободного кортизола в слюне перед забором биоматериала проводилась предварительная подготовка. У обследуемой женщины за 1-2 дня отсутствовала психоэмоциональная и физическая нагрузка, сбор слюны проводили через 3 часа после приема пищи. В день сбора респондентки не чистили зубы, не пользовались зубными нитями, зубочистками и у них отсутствовало повреждение десны.

Кортизол (син. гидрокортизон, свободный гидрокортизон; cortisol, hydrocortisone, salivary cortisol (hydrocortisone, Compound F)) в слюне определяли при помощи электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA). Тип биоматериала: слюна. Единицы измерения: нмоль/л.

Слюну пациента собирали в стерильный контейнер и отправляли в лабораторию. При сборе биоматериала учитывали биоритмы, поэтому сбор образца

слюны проводили в промежутке 22-24 часа. Набирали в контейнер не менее 1 мл слюны.

Пробирку с биоматериалом хранили в холодильнике при $t=+2^{\circ} - +8^{\circ}$ С. Транспортировку в лабораторию осуществляли в термосе с кубиками льда или хладагентами.

Образцы слюны вносили в лунки лабораторного планшета и добавляли реагент, в который входили антигены, меченные флуоресцентной меткой и реагент с магнитными частицами. Для проведения калибровочной пробы имелись контрольные образцы. Планшет устанавливали в инкубатор, чтобы сформировать иммунные комплексы. Пропуская световые лучи, полуавтоматический анализатор просвечивал раствор слюны и реагентов, фиксируя иммунные комплексы по флуоресцентным меткам, выявляя концентрацию кортизола.

Пределы нормы: вечер – не более 6,94 нмоль/л; ночь – максимальная концентрация 7,56 нмоль/л.

2.3 Метод создания математической модели прогноза осложнений гестации

Оценка взаимосвязей между различными показателями осуществлялась с помощью метода построения таблиц сопряженности. Статистическую значимость сопряжения оценивали по критерию Хи квадрат Пирсона с поправкой Мантеля-Хензеля на правдоподобие.

Оценку чувствительности, специфичности и прогностической информативности выявления каждого признака для прогнозирования осложнений гестации проводили на основании составленной матрицы решения (таблица 2.3) и соответствующих формул.

Чувствительность (sensitivity) – вероятность выявления осложнения гестации при выявлении признака, определялась как $Se=a/(a+c)*100\%$. Специфичность (specificity) – вероятность отсутствия признака у здоровых лиц, определялась как $Sp =d/(b+d)*100\%$.

Таблица 2.3 - Макет матрицы решения для определения диагностической чувствительности и специфичности

Осложнение	Фактор риска	
	Есть	Нет
Есть	a	c
Нет	b	d

Диагностическую ценность признаков определяли методом неоднородной последовательной процедуры путём вычисления прогностических коэффициентов. Разработка прогностической шкалы по этой методике состоит из нескольких этапов. На первом этапе вычисляются прогностические коэффициенты для каждого предиктора. Затем прогностические коэффициенты суммируются для каждого пациента для комплекса факторов. Далее методом ROC анализа выбираются пороговые значения, определяющие зону высокого риска осложнения.

Прогностические коэффициенты для факторов риска рассчитывали по данным из таблиц сопряженности.

Прогностический коэффициент при наличии фактора определяется по формуле (2) и является положительным числом:

$$ПК(+)=3\ln\left(\frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}\right) \quad (2)$$

Прогностический коэффициент при отсутствии фактора определяется по формуле (3) и является отрицательным числом.

$$ПК(-)=3\ln\left(\frac{\frac{c}{a+c}}{\frac{d}{b+d}}\right) \quad (3)$$

Таким образом для каждого фактора мы имеем два числа - ПК(+) и ПК(-).

Исходя из значений чувствительности и специфичности, нами было использовано построение характеристической кривой (ROC-кривая или Receiver Operator Characteristic curve) с помощью ROC анализа для расчета дифференциальной точки разделения (cut-off) итоговой суммы ПК. ROC-кривая показывает зависимость количества верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных положительных случаев. Порог отсечения нужен для того, чтобы применять модель на практике: относить новые примеры к одному из двух классов в зависимости от соотношения величины показателя с точкой cut-off. Порог отсечения соответствует максимальной диагностической чувствительности и специфичности метода.

Кроме того, с помощью анализа ROC – кривых проводили оценку диагностической эффективности модели путем определения площади под ROC – кривой (AUC или Area Under Curve). Чем больше значение AUC, тем «лучше» способность диагностического теста распознавать наличие и отсутствие осложнения.

2.4 Дизайн и методы экспериментального раздела исследования

Экспериментальный раздел исследования был проведен на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (зав. каф. проф. Попова И.М.). Исследование одобрено локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 19/22 от 01. 12. 2022).

В качестве лабораторных животных было использовано 60 самок крыс линии Wistar в возрасте 5–8 месяцев, весом 150–200 г. Критерии включения: возраст 5-8 месяцев, первобеременные, вес 150-200 грамм. Критерии исключения: избыток или недостаток веса, возраст животного менее 5 и более 8 месяцев.

Крыс содержали, соблюдая требования, изложенные в приказе Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Крысу размещали в персональной клетке со свободным доступом к корму и воде. Питалось животное специализированным кормом для мелких грызунов Sultan BIO Appetite

(Россия, Технология успеха). Это инновационная, сбалансированная смесь для грызунов суперпремиум класса. Основные компоненты корма составляли кукуруза, семена подсолнечника и тыквы. Пищевая ценность: белки-11%, клетчатка 18%, жир 3,5 %, зола 10 %, влажность 10 %, кальций 0,3 %, фосфор 0,2 %. Для спаривания брали самца линии Wistar, подсаживали к нему две самки, в первой половине эструса, выявленной при кольпоцитологии вагинального секрета при наличии во влагалище поверхностных (ороговевших, чешуйчатых клеток). Наличие при микроскопии сперматозоидов в вагинальном мазке свидетельствовало о первом дне гестации [51].

Экспериментальный раздел исследования состоял из 2 блоков. В ходе 1 блока было использовано 30 первобеременных крыс Wistar, возраст - 5-8 месяцев, вес - 150-200 грамм, которые были стратифицированы на следующие группы:

1 (опытная) группа (n=10) – первобеременные крысы с экспериментальным биологическим моделированием задержки роста плода по способу Чеботаревой Ю.Ю., и соавт. [26];

2 (коррекционная) группа (n=10) – первобеременные крысы, которым было проведено биологическое моделирование ЗРП на фоне применения препарата, содержащего фолиевую кислоту и йод (ЗРП+ВМК);

3 (контрольная) группа (n=10) – первобеременные крысы, у которых никаких воздействий не производили (рисунок 2.1).

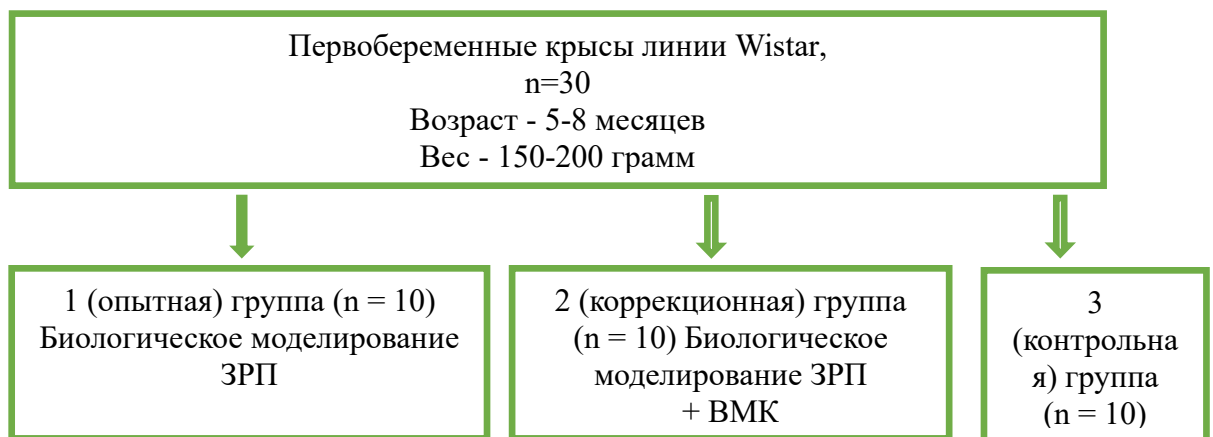


Рисунок 2.1. - Первый блок экспериментального раздела исследования

Наблюдали за течением гестации. На 21-й день гестации производили забор маточно-фетоплацентарного комплекса с последующим анализом количества, морфологических изменений плодов (вес, длина) и последа.

Во 2 блоке экспериментальной части диссертационного исследования были использованы 30 первобеременных крыс Wistar, возраст - 5-8 месяцев, вес - 150-200 грамм, которые были, в свою очередь, разделены на следующие группы:

4 (опытная) группа (n=10) - первобеременные крысы, которым было проведено биологическое моделирование ЗРП по способу Чеботаревой Ю.Ю. и соавт. [26];

5 (коррекционная) группа (n=10) - первобеременные крысы, которым было проведено биологическое моделирование ЗРП на фоне применения препарата, содержащего фолиевую кислоту и йод (ВМК);

6 (контрольная) группа (n=10) - первобеременные крысы, у которых никаких воздействий не производили (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2. - Второй блок экспериментального раздела исследования

Анализировали динамику концентраций кортикостерона и прогестерона, особенности гестации, родов, количество новорожденных крысят, их вес, рост, врожденные пороки развития, адаптационные реакции.

2.5 Методики экспериментальной части исследования

2.5.1 Способ моделирования ЗРП

В качестве экспериментальных животных отбирали первобеременных самок крыс линии Wistar в возрасте 5-8 месяцев, массой 150-200 грамм. Начиная с 1-го дня беременности крысу кормили два раза в день, утром и вечером. С первого дня эксперимента крысе давали утром и вечером по 15 г сухого корма для грызунов. Первые 14 дней эксперимента утром и вечером кормили дополнительно 2 раза в день смесью, содержащей 0,5 мг дидрогестерона и 10 грамм манной крупы.

В качестве источника дидрогестерона использовали лекарственный препарат Дюфастон® (Duphaston®) ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО(Россия)., рег. №: П N011987/01 от 02.03.10 – бессрочно, дата перерегистрации: 27.12.21. Код АТХ: G03DB01 (Дидрогестерон) который содержит активное вещество: дидрогестерон (dydrogesterone). Rec.INN зарегистрированное ВОЗ. Лекарственная форма таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. Клинико-фармакологическая группа: гестаген. Фармакотерапевтическая группа: Гестаген. Дюфастон® (дидрогестерон) — это прогестаген, активный при приеме внутрь (описание основано на официальной инструкции по применению препарата, утверждено компанией-производителем и подготовлено для печатного издания справочника Видаль 2023 года. Дата обновления: 2022.12.27; https://www.vidal.ru/drugs/duphaston__1048).

Первобеременную самку крысы линии Wistar в возрасте в возрасте 5-8 месяцев, массой 150-200 грамм помещали в клетку на время всего эксперимента со свободным доступом к воде. Все манипуляции с экспериментальным животным выполняли в соответствии с принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

Крысу кормили два раза в день утром и вечером по 15 г сухого корма для грызунов, используя специализированный корм для мелких грызунов «Султан», производства компании «Технология успеха», г. Ростов-на-Дону. С 1 по 14 день

эксперимента крысу кормили дополнительно: утром и вечером - смесью, содержащей 0,5 мг порошка препарата «Дюфастон» и 10 грамм манной крупы. Смесью получали следующим образом: одну таблетку препарата Дюфастон, содержащую 10 мг активного вещества дидрогестерон, растирали и получали порошок. Дозу 0,5 мг порошка препарата «Дюфастон» отмеряли путем взвешивания на аналитических весах. Затем 0,5 мг порошка препарата «Дюфастон» тщательно перемешивали с 10 грамм манной крупы.

Эвтаназию осуществляли на 21 день гестации, перед процедурой крыса была анестезирована внутрибрюшинным введением 0,2 мл нембутала. Проведены забор плодов, последов для изучения морфологических изменений. Определяли количество, вес и рост плодов. Последы помещали в 4% раствор формальдегида. Затем из них сделали гистологические препараты с окраской гематоксилин-эозином. Отсутствие в последах клеток Кащенко – Гофбауэра (плацентарные макрофаги) свидетельствовало о нарушениях в функционировании плаценты. Наличие низких параметров веса (менее 30 грамм) и роста плодов (менее 30 мм), отсутствие в последах клеток Кащенко-Гофбауэра свидетельствует о развитии задержки роста плода, что подтверждает реализацию модели.

2.5.2 Методика применения препарата, содержащего фолиевую кислоту и йод у крыс коррекционной группы

Во 2 (коррекционной) группе на фоне моделирования ЗРП вышеуказанным способом использовали препарат, содержащий фолиевую кислоту и йод (FoLio). Препарат FoLio, содержащий 400 мкг фолиевой кислоты и 200 мкг йодид калия, относят к витаминно-минеральному комплексу. Показания для применения - O25 Недостаточность питания при беременности. Производитель препарата - SteriPharm Фармацойтише Produkte ГмбХ, Германия. Начиная с 1-го дня беременности в течение 20 дней экспериментальному животному - крысе из группы риска (согласно патенту РФ на изобретение № 2808475 «Способ моделирования задержки развития плода», опубликовано 28.11.2023) вводили per os два раза в день,

утром и вечером препарат Фолио по 4,75 мг (согласно патенту РФ на изобретение № 2808475 «Способ моделирования задержки развития плода», опубликовано 28.11.2023).

Указанную выше разовую дозу препарата Фолио получали следующим образом: одну таблетку Фолио 95 мг измельчали и засыпали в инсулиновый шприц. 1\20 содержимого шприца содержит 4,75 мг препарата Фолио, что составляет разовую дозу введения экспериментальному животному.

2.5.3 Оценка адаптационных реакций у новорожденных крысят

Согласно методике Гаркави Л.Х. и соавт. [6] оценивали состояние адаптации новорожденных крысят, при этом по процентному соотношению лимфоцитов лейкоцитарной формулы крови, рассматривали варианты реакций, включая стресс, спокойную и повышенную активации, переактивацию. Рост числа эозинофилов и лимфопения были связаны с глюкокортикоидной недостаточностью. Определяли 4 уровня реактивности по токсигенной зернистости нейтрофилов, наличии более двух плазматических клеток и незрелых формы. Подсчитывали лейкоцитарную формулу под прямым углом на основании трех полей зрения по краю мазка. Забор крови проводили утром в одно и то же время, их хвостовой вены новорожденных крысят.

2.5.4 Исследование гормонального статуса у крыс

Исследование гормонального статуса осуществляли на прегравидарном этапе (исходное состояние) и в динамике гестации, на 12, 19 день. Забор крови из хвостовой вены крыс проводили утром с 8 до 9 часов. Плазму центрифугировали при 3000 оборотов/мин в течение 3 мин и подвергали заморозке (-80°C).

Использовали ИФА-анализатор Stat Fax 2100. Концентрацию прогестерона определяли с помощью тест-системы прогестерон-ИФА-БЕСТ РУ № РЗН 2015/2927 (чувствительность: 0,4 нмоль/л, диапазон измерений: 0-100 нмоль/л).

Уровень кортикостерона - использованием тест-системы «IDS Corticosterone EIA» (Великобритания). В тест-системах имело место включение конъюгата, содержащего моноклональные мышиные антитела. Объем и количество исследований, проведенных в экспериментальном разделе, представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 - Объем и количество исследований экспериментального раздела

Показатель	4 (опытная) группа n=10			5 (коррекционная) группа n=10			6 (контроль) группа n=10		
	исходное	12	19	исходное	12	19	исходное	12	19
Прогестерон	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Кортикостерон	+	+	+	+	+	+	+	+	+

2.6 Методы статистической обработки материала

Анализ проведенных клинических и экспериментальных исследований проведен с использованием программ Excel, программ Statistica 12 (StatSoft, США) и MedCalc 23.2.1 (Software, США).

Качественные данные между группами при ожидаемом количестве событий менее 10 оценивали с помощью точного критерия Фишера, при более 10 - хи-квадрата Пирсона (χ^2). Полученные показатели интерпретировали в абсолютных значениях и процентных долях. В разделе «Описательные статистики» заполняли Valid N (число случаев), Mean (среднее), Maximum (максимум), Minimum (минимум), m (ошибку среднего), Std. Dev.(σ) (стандартная ошибка), ДИ-95% – доверительный интервал для $M_{\text{ср}}$. Используя тест Колмогорова-Смирнова, устанавливали соответствие выборки нормальному распределению. Применяли критерий Стьюдента в случае нормального распределения, а критерий Уитни-Манна и Краскела - Уоллиса – при ненормальном. Анализировали наличие различий между группами на основании параметрической и непараметрической

статистики. Р-значение соответствовало уровню 0,05, при этом считали результаты статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляции между различными параметрами устанавливали, базирясь на коэффициенте Пирсона (r) (сильная корреляционная взаимосвязь - r - от 0,8 до 0,95, средней - от 0,6 до 0,8). Для установления веса факторов тревожности применена множественная и логистическая регрессия. Оценку взаимосвязи связи между факторами риска и осложненной гестацией у первобеременных с повышенными уровнями ситуативной и личностной тревожности проводили с 95% доверительным интервалом на основании отношения шансов (OR) и относительного риска (RR).

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА ТРЕВОЖНОСТИ И РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА В УСЛОВИЯХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

3.1 Клиническая характеристика ретроспективных групп

В ретроспективном исследовании приняли участие 85 первобеременных с различным уровнем ситуативной и личностной тревожности. В таблице 3.1 отражена возрастная структура в обследуемых группах.

Таблица 3.1 - Возрастная структура женщин групп 1 раздела клинического исследования

Возраст, лет	1 группа 47 (100%) ВУТ $mC \geq 45$		2 группа 38 (100%) НУТ $mC \leq 31$		P
	абс.	%	абс.	%	
21	2	4,6	1	2,6	0,627
23	10	21,3	8	20,8	0,380
24	3	6,4	2	5,2	0,269
25	10	21,3	9	23,4	0,438
27	6	12,8	5	13,0	0,463
28	6	12,8	5	13,0	0,463
29	8	17,4	6	15,6	0,296
34	2	4,6	2	5,2	0,467
M±σ	25,53±2,77		26,18±2,94		1,049722

Установлено, что по возрастным критериям первобеременные обследуемых групп были сопоставимы ($p > 0,01$). Возрастной диапазон соответствовал активному репродуктивному возрасту.

Ниже приведены примеры заполнения бланков беременными 1 и 2 групп. Результаты бланков 1 и 2 показывают высокую личностную и ситуативную тревожность.

Бланк 1. Шкала ситуативной тревожности

Ф.И.О. _____ А.А.А. _____ Дата _____

Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете в ДАННЫЙ МОМЕНТ. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет. Обычно первый ответ, который приходит в голову, является наиболее правильным, адекватным Вашему состоянию.

Утверждения	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
Я спокоен	1 +	2	3	4
Мне ничто не угрожает	1	2 +	3	4
Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4 +
Я испытываю сожаление	1	2	3 +	4
Я чувствую себя спокойно	1 +	2	3	4
Я расстроен	1	2	3	4 +
Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4 +
Я чувствую себя отдохнувшим	1 +	2	3	4
Я встревожен	1	2	3	4 +
Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1 +	2	3	4
Я уверен в себе	1 +	2	3	4
Я нервничаю	1	2	3	4 +
Я не нахожу себе места	1	2	3	4 +
Я взвинчен	1	2	3 +	4
Я не чувствую скованности, напряжённости	1 +	2	3	4
Я доволен	1 +	2	3	4
Я озабочен	1	2	3	4 +
Я слишком возбуждён и мне не по себе	1	2	3	4 +
Мне радостно	1 +	2	3	4
Мне приятно	1 +	2	3	4

Общая сумма баллов – 49

Бланк 2. Шкала личностной тревожности

Ф.И.О. _____ А.А.А. _____ Дата _____

Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете ОБЫЧНО.

Утверждения	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
Я испытываю удовольствие	1	2 +	3	4
Я обычно устаю	1	2	3 +	4
Я легко могу заплакать	1	2	3 +	4
Я хотел бы быть таким счастливым, как и другие	1	2	3	4 +
Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4 +
Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3 +	4
Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2 +	3	4
Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	1	2	3	4 +
Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4 +
Я вполне счастлив	1	2 +	3	4
Я принимаю всё слишком близко к сердцу	1	2	3	4 +
Мне не хватает уверенности в себе	1 +	2	3	4
Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2 +	3	4
Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3 +	4
У меня бывает хандра	1	2	3 +	4
Я доволен	1	2 +	3	4
Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2 +	3	4
Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	1	2 +	3	4
Я уравновешенный человек	1	2 +	3	4
Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3 +	4

Общее количество баллов - 55

Результаты бланков 1 и 2 показывают высокую личностную и ситуативную тревожность.

Бланк 3. Шкала ситуативной тревожности

Ф.И.О. _____ Б.Б.Б. _____ Дата _____

Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете в ДАННЫЙ МОМЕНТ. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет. Обычно первый ответ, который приходит в голову, является наиболее правильным, адекватным Вашему состоянию.

Утверждения	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
Я спокоен	1	2 +	3	4
Мне ничто не угрожает	1	2	3 +	4
Я нахожусь в напряжении	1 +	2	3	4
Я испытываю сожаление	1 +	2	3	4
Я чувствую себя спокойно	1 +	2	3	4
Я расстроен	1	2 +	3	4
Меня волнуют возможные неудачи	1	2 +	3	4
Я чувствую себя отдохнувшим	1 +	2	3	4
Я встревожен	1 +	2	3	4
Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2 +	3	4
Я уверен в себе	1	2 +	3	4
Я нервничаю	1 +	2	3	4
Я не нахожу себе места	1 +	2	3	4
Я взвинчен	1 +	2	3	4
Я не чувствую скованности, напряжённости	1	2 +	3	4
Я доволен	1	2 +	3	4
Я озабочен	1 +	2	3	4
Я слишком возбуждён и мне не по себе	1 +	2	3	4
Мне радостно	1	2 +	3	4
Мне приятно	1	2	3	4

Общее количество баллов - 29

Бланк 4. Шкала личностной тревожности

Ф.И.О. _____ Б.Б.Б. _____ Дата _____

Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете ОБЫЧНО.

Утверждения	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
Я испытываю удовольствие	1 +	2	3	4
Я обычно устаю	1	2 +	3	4
Я легко могу заплакать	1 +	2	3	4
Я хотел бы быть таким счастливым, как и другие	1 +	2	3	4
Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1 +	2	3	4
Обычно я чувствую себя бодрым	1 +	2	3	4
Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2 +	3	4
Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	1	2 +	3	4
Я слишком переживаю из-за пустяков	1 +	2	3	4
Я вполне счастлив	1	2 +	3	4
Я принимаю всё слишком близко к сердцу	1	2 +	3	4
Мне не хватает уверенности в себе	1	2 +	3	4
Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2 +	3	4
Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2 +	3	4
У меня бывает хандра	1 +	2	3	4
Я доволен	1	2 +	3	4
Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1 +	2	3	4
Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	1 +	2	3	4
Я уравновешенный человек	1	2 +	3	4
Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1 +	2	3	4

Общее количество баллов – 30

Результаты бланков 3 и 4 показывают низкую личностную и ситуативную тревожность.

В таблице 3.2. представлена бальная оценка уровня тревожности с учетом ситуативной и личностной составляющих на основании шкалы самооценки Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина (шСХ) в ретроспективных группах [43].

Таблица 3.2 - Бальная оценка уровня тревожности с учетом ситуативной и личностной составляющих

Показатель	1 группа 47 (100%) ВУТ $mCX \geq 45$		2 группа 38 (100%) НУТ $mCX \leq 31$		p ¹⁻²
	абс.	%	абс.	%	
Тревожность ситуативная					
Низкий	-	-	38	100	-
Высокий	47	100	-	-	-
Средний уровень (M±σ), баллы	52,54±5,89		22,89±8,43		0,00463
Тревожность личностная					
Низкий	-	-	38	100	-
Высокий	47	100	-	-	-
Средний уровень (M±σ), баллы	48,54±2,11		19,79±4,09		0,00122

У женщин 1 группы средние уровни ситуативной и личностной тревожности были в 2,3 раза и 2,5 раза ($p < 0,05$) выше, чем у женщин 2 группы.

Характеристика медико-социальных факторов, отмеченная при проведении анкетирования у респонденток 1 и 2 групп наблюдения, представлена в таблице 3.3. Полученные результаты свидетельствовали, что у женщин 1 группы, в сравнении с беременными 2 группы, с одинаковой частотой в 1,7 раза выше встречалось высшее образование и отсутствие постоянной работы. Кроме того, в 1 группе беременных в 2,4 раза чаще имел место фактор одинокого семейного положения, или сожительства.

Также, хотелось отметить, что только у первобеременных 1 группы имел место внутрисемейный конфликт. Женщины 1 группы в 2,9 раза чаще называли свои семейные отношения «нейтральными», а «доброжелательными» характеризовали в 2,9 раза реже.

Таблица 3.3 - Медико-социальная характеристика женщин 1 и 2 групп наблюдения (абс/%)

Медико-социальные показатели	1 группа 47 (100%) ВУТ $mCX \geq 45$		2 группа 38 (100%) НУТ $mCX \leq 31$		P
	абс.	%	абс.	%	
Высшее образование	33	70,2	20	52,6	0,02
Среднее специальное образование	10	21,3	12	31,6	0,04
Среднее	4	8,4	6	15,8	0,0476
Работает	23	48,9	24	63,2	0,0235
Не работает	24	51,0	14	36,8	0,0416
Брак первый	23	48,9	25	65,8	0,0011
Брак повторный	7	14,9	6	15,8	0,00042
Одинокая (включая сожительство)	17	36,2	7	18,4	-
Серьезные семейные ссоры	11	22,4	-	-	-
Доброжелательные семейные отношения	10	21,3	29	76,3	0,0011
Нейтральные	26	35,2	9	23,7	0,071
Спорт для беременных					
Не занимаются	31	45,0	3	7,9	0,0002
Вредные привычки					
Курение	12	25,2	-	-	-
Алкоголь редко	3	6,3	-	-	-
Пищевые привычки					
Отсутствие витаминной поддержки	34	70,3	12	31,6	0,0041
Фастфуд	13	27,3	26	68,4	0,0012

Среди 1 группы 66% (31 женщина) пренебрегали упражнениями для беременных, и таких было в 10 больше, чем во 2 группе.

Курение в 1 группе имело место в 3 раза чаще, и 3 женщины изредка употребляли алкоголь. А вот фастфуд, как ни странно, в 2 раза чаще был привычен для беременных 2 группы.

Результаты анкетирования по поводу психоэмоциональных аспектов, связанных с фактом беременности у респонденток 1 и 2 групп наблюдения представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Реакции, связанные с беременностью, у респонденток 1 и 2 групп наблюдения

Показатели	1 группа 47 (100%) ВУТ $иСХ \geq 45$		2 группа 38 (100%) НУТ $иСХ \leq 31$		p
	абс.	%	абс.	%	
Плановая беременность	20	42,6	30	78,9	
Положительная	17	36,2	27	71,0	0,00041
Отрицательная	0	-	0	-	-
Нейтральная	3	6,4	3	7,9	0,04
Незапланированная беременность	27	57,4	8	21,1	
Положительная	3	6,4	2	5,3	0,0076
Отрицательная	18	38,3	5	13,2	
Нейтральная	6	12,7	1	2,6	0,00041

Установлено, что у женщин 1 группы, по сравнению с беременными 2 группы, отмечалась в 3,4 раза больше незапланированной беременности и в 1,5 раза меньше запланированной. Отрицательная реакция на саму гестацию в обеих группах встречалась только при незапланированной беременности, однако в 1 группе таких реакций было в 3,6 раза больше.

В таблице 3.5 представлены антропометрические данные первобеременных 1, 2 клинических групп наблюдения, полученные при постановке на диспансерный учет (ретроспективно из обменной карты) в женской консультации и перед родами (измеряли в родовом отделении).

Полученные ретроспективно из обменных карт результаты свидетельствуют о том, что у первобеременных 1 клинической группы с ВУТ, по сравнению с первобеременными 2 группы с НУТ, исходно средняя масса тела и ИМТ практически не отличались (таблица 3.5). При этом было выявлено, что в 3 триместре беременности у женщин 1 группы отмечались значимое увеличение

массы тела, что было больше, чем у беременных 2 группы на 20,8 % (42,3% против 21,5% или $21,1 \pm 0,6$ кг против $12,8 \pm 0,9$ кг).

Таблица 3.5 - Антропометрические параметры в обследуемых группах ($M \pm m$, σ ; ДИ 95%)

Показатели	1 группа n=47 ВУТ $uCX \geq 45$	2 группа n=38 НУТ $uCX \leq 31$	p^{1-2}
Рост, см	$162,9 \pm 1,0$; 6,2; 156,0-168,1	$164,8 \pm 1,0$; 6,3; 157,5-169,9	0,077
Масса тела (исходная), кг	$63,1 \pm 3,9$; 6,7; 59,8-69,2	$62,3 \pm 7,2$; 6,7; 55,4-69,5	0,0556
ИМТ (исходный)	$21,8 \pm 0,5$; 2,9; 21,4-22,3	$22,8 \pm 0,4$; 2,2; 22,1-24,5	0,0526
Масса тела (перед родами), кг	$89,8 \pm 9,2$; 10,8; 79,9-99,1	$75,7 \pm 10,3$; 8,4; 65,4-86,0	0,0345
Общая прибавка массы тела за беременность, кг	$21,1 \pm 0,6$; 4,6; 17,5-25,7	$12,8 \pm 0,9$; 2,8; 10,0-15,6	0,0287

В таблице 3.6 приведена характеристика репродуктивного анамнеза у женщин 1 и 2 групп клинического исследования.

Таблица 3.6 - Характеристика репродуктивного анамнеза у женщин 1 и 2 групп клинического исследования ($M \pm m$, σ ; ДИ 95%)

Показатели	1 группа n=47 ВУТ $uCX \geq 45$	2 группа n=38 НУТ $uCX < 31$	p^{1-2}
Менархе, лет	$12,9 \pm 1,6$; 5,1; 12,6 -16,5	$12,2 \pm 1,2$; 2,8; 11,0 -13,4	0,0411
Начало половых контактов, лет	$17,5 \pm 0,9$; 3,8; 16,6-20,4	$17,4 \pm 0,7$; 4,1; 16,3-19,4	0,0532
Длительность менструации, дней	$5,7 \pm 0,6$; 1,8; 5,1-6,3	$5,2 \pm 0,2$; 0,6; 5,0-5,4	0,0643
Продолжительность менструального цикла, дней	$25,8 \pm 0,4$; 2,3; 23,4-26,2	$30,5 \pm 1,8$; 3,9; 28,7-31,3	0,067

Согласно результатам исследования, представленных в таблице 3.6, наступление менархе у женщин 1 и 2 групп было одинаковым. По возрасту полового дебюта, длительности менструации и продолжительности

менструального цикла достоверных отличий у первобеременных с ВУТ и НУТ выявлено не было.

Структура гинекологических заболеваний у первобеременных 1 и 2 клинических групп представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Структура гинекологических заболеваний в 1 и 2 клинических группах

Нозология	1 группа 47 (100%) ВУТ шСХ ≥ 45		2 группа 38 (100%) НУТ шСХ ≤ 31		p ¹⁻²
	абс.	%	абс.	%	
Эктопия шейки матки	6	12,8	1	2,6	0,0010
Гиперплазия эндометрия, полип эндометрия	2	4,2	-	-	-
Первичное бесплодие	4	8,4	-	-	-
Миома матки	2	4,2	-	-	-

Представленные результаты свидетельствуют, что у женщин только 1 группы в гинекологическом анамнезе встречались первичное бесплодие - 8,4%, гиперплазия эндометрия - 4,2% и миома матки - 4,2%. Эктопия шейки матки встречалась у беременных 1 группы в 6 раз чаще относительно показателя во 2 группе.

Сведения о экстрагенитальных заболеваниях у женщин 1, 2 групп наблюдения представлены в таблице 3.8.

Найдено, что у первобеременных 1 группы, в сравнении с женщинами 2 группы, чаще отмечались заболевания желудочно-кишечного тракта. Так, в анамнезе женщин с ВУТ было отмечено наличие хронического гастродуоденита в 14 (29,8%) случаев, гастроэзофагиальной рефлюксной болезни - в 3 (6,4%), синдрома Жильбера - в 3 (6,4%), синдрома раздраженного кишечника - в 1 (2,1%). В 6 раз чаще беременные 1 группы имели проблемы со зрением и в значительно в 4,9 раза чаще у них были заболевания, связанные с ЛОР-органами: у 5 женщин - хронический гайморит, у 3 - частые отиты и у 1 - ларингит. Только у 6 женщин 1

группы встречалась легкая степень анемии. Ожирение I степени имело место только у 2 женщин 1 группы.

Таблица 3.8 - Структура экстрагенитальной патологии у первобеременных 1, 2 групп наблюдения

Нозология	1 группа 47 (100%) ВУТ шСХ 45		2 группа 38 (100%) НУТ шСХ ≤31		p ¹⁻²
	абс.	%	абс.	%	
Гипертоническая болезнь 1 степени	1	2,1	-	-	-
Заболевания ЖКТ	21	44,7	5	13,0	0,0034
Заболевания глаз (миопия, астигматизм)	12	25,5	2	5,2	0,021
Отоларингологические заболевания	9	19,1	1	2,6	0,001
Инфекции мочевых путей	4	8,5	1	2,6	0,0023
Ожирение I степени	2	2,3	-	-	-
Анемия I степени	6	6,4	-	-	-

В таблице 3.9 приведены особенности гестационного периода в 1 и 2 группах. Полученные результаты свидетельствовали, что у первобеременных 1 группы, по сравнению с первобеременными 2 группы, значительно в 9 раз чаще отмечались угрожающий выкидыш в I триместре. Только у женщин с ВУТ встречались угрожающий выкидыш в II триместре.

Практически все 29 (61,7%) первобеременных с ВУТ на фоне невынашивания принимали до 18-24 недели гестации включительно гестагены, из них дидрогестерон 11 (37,9%) и микронизированный прогестерон 18 (62,1%).

У 11 первобеременных женщин с ВУТ гестация, осложненная внутриутробной гипоксией плода, закончилась оперативным родоразрешением путем кесарева сечения. У женщин с НУТ контрольной группы оперативное родоразрешение с помощью кесарева сечения по поводу острой внутриутробной гипоксии плода было проведено в 2,2 раза реже.

Таблица 3.9 - Структура гестационных осложнений у беременных 1 и 2 групп наблюдения

Нозология	1 группа 47 (100%) ВУТ шСХ ≥45		2 группа 38 (100%) НУТ шСХ ≤31		p ¹⁻²
	абс.	%	абс.	%	
Угрожающий самопроизвольный выкидыш - до 12 нед.	18	38,3	2	5,3	0,001
- до 22 нед.	11	23,4	-	-	-
Преждевременные роды	2	4,3	-	-	-
Рвота беременных	24	51,1	3	7,8	0,0021
ПЭ	4	8,5	-	-	-
ПН	18	38,3	-	-	-
ЗРП	12	25,5	-	-	-

При естественном родоразрешении у первобеременных с ВУТ 1 группы в 33 случаях отмечалось самопроизвольное отделение последа, ручное отделение и выделение последа - 3. У всех первобеременных с НУТ 2 группы во всех случаях отмечалось самопроизвольное отделение последа.

Характеристика пуэрперия в 1 и 2 группах клинического наблюдения представлена в таблице 3.10.

Таблица 3.10 - Структура осложнений в послеродовом периоде у первобеременных женщин 1 и 2 групп клинического исследования

Нозология	1 группа 47 (100%) ВУТ шСХ ≥45		2 группа 38 (100%) НУТ шСХ ≤31		p ¹⁻²
	абс.	%	абс.	%	
Послеродовое кровотечение	10	21,3	-	-	-
Субинволюция матки	7	14,8	2	2,6	0,001

Результаты, представленные в таблице 3.10 свидетельствуют о том, что у

родильниц с ВУТ (1 группа) субинволюция матки наблюдалась в 3,5 раза чаще, чем у родильниц с НУТ (2 группа). Кроме того, только у родильниц 1 группы имело место послеродовое кровотечение.

В таблице 3.11 приведены особенности состояния плода у первобеременных женщин 1 и 2 групп клинического исследования.

Таблица 3.11 - Особенности состояния детей у первобеременных женщин 1 и 2 групп клинического исследования

Нозология	1 группа 47 (100%) ВУТ шСХ ≥ 45		2 группа 38 (100%) НУТ шСХ ≤ 31		p ¹⁻²
	абс.	%	абс.	%	
Маловесный к сроку гестации ЗРП ≥ 10	7	14,9	-	-	-
Малый к сроку гестации	5	10,6	-	-	-
Оценка КТГ по шкале Fisher W.M.	5,6 \pm 0,1		9,6 \pm 0,2		0,041

Только у родильниц 1 группы имела место ЗРП. У женщин с НУТ 2 группы данной патологии выявлено не было.

Характеристика состояния новорожденных женщин 1 и 2 групп клинического исследования дана в таблице 3.12.

Таблица 3.12 - Особенности состояния новорожденных у первобеременных женщин 1 и 2 групп клинического исследования (M \pm m)

Параметры	1 группа n=47 ВУТ шСХ ≥ 45	2 группа n=38 НУТ шСХ < 31	p ¹⁻²
Шкала Апгар, баллы	6,7 \pm 0,91	8,8 \pm 1,05	0,039
Вес, грамм	2489,9 \pm 52,9	3176,4 \pm 48,9	0,026
Длина, см	46,9 \pm 0,8	54,5 \pm 0,5	0,047

Представленные в таблице 3.12 результаты показывают, что у родильниц с

ВУТ (1 группа) показатели веса новорожденных, длины и оценка по шкале Апгар были ниже по сравнению с родильницами НУТ (2 группа).

В таблице 3.13 представлены шансы (odds ratio (OR) и риски (relative risk (RR) осложнений гестации у первобеременных с высоким уровнем тревожностью.

Данные, представленные в таблице 3.13, свидетельствуют, что у женщин 1 группы на первом ранговом месте развития ВУТ стоит такой фактор как отсутствие приема ВМК [70,3%, OR=36,31(9,11-55,40), p=0,0001], на втором — незапланированная беременность [68,1%, OR=28,87 (15,06-81,66), p=0,0076], на третьем — отсутствие брака [36,2%, OR=34,61 (21,12-79,23), p=0,0042].

Таблица 3.13 - Относительные шансы и риски развития осложнений гестации у первобеременных с высоким уровнем тревожности.

Параметр	1 группа ВУТ n=47		2 группа НУТ n=38		1 группа ВУТ n=47		
	абс.	%	абс.	%	p	OR (ДИ)	RR (ДИ)
Незапланированная беременность	27	68,1	10	26,3	0,0076	28,87 (15,06-81,66)	15,05 (8,22-44,23)
Отсутствие брака	17	36,2	11	18,4	0,0042	34,61 (21,12-79,23)	24,11 (11,01-81,99)
Отсутствие приема ВМК	34	70,3	12	31,6	0,0041	36,31 (9,11-55,40)	18,23 (4,54-48,65)
Заболевания ЖКТ	21	44,7	5	13,0	0,0034	11,31 (6,78-21,4)	7,3 (2,65-18,07)
Рвота беременных (О21.0)	24	51,1	3	7,8	0,0021	20,76 (8,82-38,97)	7,3 (2,09-12,87)
Субинволюция матки	7	14,8	2	2,6	0,001	17,76 (9,54-39,67)	8,6 (3,67-19,22)

3.2 Клиническая характеристика женщин 3, 4 и 5 групп проспективного наблюдения

В таблице 3.14 отражена возрастная структура в группах проспективного наблюдения.

Анализ представленных результатов свидетельствует, что по возрастным

критериям первобеременные проспективных групп наблюдения были сопоставимы ($p > 0,01$). Возрастной диапазон соответствовал активному репродуктивному возрасту.

Таблица 3.14 - Возрастная структура женщин проспективных групп наблюдения

Возраст, лет	3 группа 38(100%) ВУТ+ОГ $uC \geq 45$		4 группа 32(100%) ВУТ+ФГ $uC \geq 45$		5 группа 31(100%) НУТ+ФГ $uC \leq 31$		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
18	4	10,5	3	9,3	3	9,6	$p^{3-5}=0,485$; $p^{4-5}=0,195$; $p^{3-4}=0,191$
19	2	5,2	1	3,1	2	6,4	$p^{3-5}=0,499$; $p^{4-5}=0,452$; $p^{3-4}=0,111$
21	3	7,8	2	6,2	3	9,6	$p^{3-5}=0,323$; $p^{4-5}=0,432$; $p^{3-4}=0,662$
22	2	5,2	2	6,2	2	6,4	$p^{3-5}=0,066$; $p^{4-5}=0,084$; $p^{3-4}=0,0871$
24	5	13,0	4	12,4	4	12,8	$p^{3-5}=0,085$; $p^{4-5}=0,044$; $p^{3-4}=0,096$
25	3	7,8	2	6,2	2	6,4	$p^{3-5}=0,0785$; $p^{4-5}=0,915$; $p^{3-4}=0,085$
26	2	5,2	2	6,2	2	6,4	$p^{3-5}=0,064$; $p^{4-5}=0,155$; $p^{3-4}=0,065$
27	1	2,6	1	3,1	1	3,2	$p^{3-5}=0,435$; $p^{4-5}=0,144$; $p^{3-4}=0,091$
28	4	10,5	4	12,4	3	9,6	$p^{3-5}=0,425$; $p^{4-5}=0,123$; $p^{3-4}=0,091$
29	3	7,8	3	9,3	2	6,4	$p^{3-5}=0,085$; $p^{4-5}=0,975$; $p^{3-4}=0,088$
31	1	2,6	1	3,1	1	3,2	$p^{3-5}=0,099$; $p^{4-5}=0,080$; $p^{3-4}=0,071$
33	2	5,2	2	6,2	2	6,4	$p^{3-5}=0,381$; $p^{4-5}=0,185$; $p^{3-4}=0,091$
34	6	15,6	5	15,5	4	12,8	$p^{3-5}=0,0695$; $p^{4-5}=0,185$; $p^{3-4}=0,091$
Средний возраст ($M \pm \sigma$), лет	26,08 \pm 5,29		26,03 \pm 5,36		25,8 \pm 5,24		$p^{3-5}=0,485$; $p^{4-5}=0,185$; $p^{3-4}=0,091$

В таблице 3.15 представлена бальная оценка уровня тревожности с учетом ситуативной и личностной составляющих на основании шкалы самооценки Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина [43].

Таблица 3.15 - Бальная оценка уровня тревожности с учетом ситуативной и личностной составляющих

Уровень тревожности	3 группа 38(100%) ВУТ+ОГ $шC \geq 45$		4 группа 32(100%) ВУТ+ФГ $шC \geq 45$		5 группа 31(100%) НУТ+ФГ $шC \leq 31$		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ситуативная тревожность							
Низкий, до 30 баллов	-	-	-	-	31	100	
Высокий, от 45 баллов и более	38	100	32	100	-	-	$p^{3-4}=0,00287$
Средний уровень ($M \pm \sigma$), баллы	58,08±11,09		57,08±5,11		20,22±7,01		$p^{3-4}=0,00335$ $p^{3-5}=0,0001$ $p^{4-5}=0,0005$
Личностная тревожность							
Низкий, до 30 баллов	-	-	-	-	31	100	
Высокий, от 45 баллов и выше	38	100	32	100	-	-	$p^{3-4}=0,00373$
Средний уровень ($M \pm \sigma$), баллы	59,11±3,77		54,08±2,00		20,22±7,01		$p^{3-4}=0,076$ $p^{3-5}=0,0002$ $p^{4-5}=0,0004$

Очевидно, что беременные 3 и 4 групп были сопоставимы по показателю тревожности. При этом у женщин 3 группы гестация протекала с осложнениями, а у первобеременных 4 группы гестация укладывалась в физиологическую норму.

Медико-социальные особенности, выявленные у женщин 3, 4 и 5 групп наблюдения, представлены в таблице 3.16.

Полученные результаты свидетельствовали, что у женщины 3 группы в сравнении с беременными 4, 5 групп реже в 6,3 раза и 7 раз соответственно встречалось высшее образование. В 5,3 раза и 4,7 раза соответственно относительно женщин 4 и 5 групп отмечалось отсутствие постоянной работы.

Таблица 3.16 - Медико-социальные особенности у женщин 3, 4 и 5 групп наблюдения

Возраст, лет	3 группа 38(100%) ВУТ+ОГ $иC \geq 45$		4 группа 32(100%) ВУТ+ФГ $иC \geq 45$		5 группа 31(100%) НУТ+ФГ $иC \leq 31$		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Высшее образование	3	7,9	19	59,4	21	67,7	$p^{3-4}=0,000$ $p^{3-5}=0,0002$ $p^{4-5}=0,072$
Среднее специальное образование	14	36,8	9	28,1	10	32,3	$p^{3-4}=0,06$ $p^{3-5}=0,09$ $p^{4-5}=0,07$
Среднее	21	55,3	4	12,5	-	-	$p^{3-4}=0,0071$
Работает	6	15,8	26	81,3	28	90,3	$p^{3-4}=0,0001$ $p^{3-5}=0,0004$ $p^{4-5}=0,52$
Не работает	32	84,2	6	18,8	3	9,7	$p^{3-4}=0,0001$ $p^{3-5}=0,0000$ $p^{4-5}=0,003$
Брак зарегистрирован	20	52,6	28	87,5	29	93,5	$p^{3-4}=0,3$ $p^{3-5}=0,2$ $p^{4-5}=0,111$
Одинокая (в том числе сожительство)	18	47,4	4	12,5	2	6,5	$p^{3-4}=0,133$ $p^{3-5}=0,001$ $p^{4-5}=0,0042$
Спорт беременных							
Не занимаются	31	81,6	6	18,8	2	6,5	$p^{3-4}=0,0001$ $p^{3-5}=0,0002$ $p^{4-5}=0,02$
Вредные привычки							
Курение	11	28,9	-	-	-	-	-
Алкоголь редко	2	5,3	-	-	-	-	-
Пищевые привычки							
Отсутствие витаминной поддержки	21	55,2	2	6,3	2	6,5	$p^{3-4}=0,133$ $p^{3-5}=0,001$ $p^{4-5}=0,0042$
Фастфуд	11	28,9	10	31,3	9	29,0	$p^{3-4}=0,1$ $p^{3-5}=0,2$ $p^{4-5}=0,3$

Кроме того, в 4,5 раза и 9 раз чаще имел место фактор одинокого семейного положения (в том числе сожительство). Только женщины 3 группы пренебрегали

занятиями спортом для беременных. Кроме того, у женщин 3 группы выявлен ряд вредных привычек: курение имело место почти у трети первобеременных, 2 женщины изредка употребляли алкоголь. Женщины 3 группы в среднем в 10 раз чаще не принимали витамины для беременных.

В таблице 3.17 представлен ряд антропометрических показателей у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования.

Таблица 3.17 – Результаты антропометрии первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования ($M \pm m$, σ , ДИ 95%)

Показатель	3 группа n=38 ВУТ+ОГ $uCX \geq 45$	4 группа n=32 ВУТ+ФГ $uCX \geq 45$	5 группа n=31 НУТ+ФГ $uCX \leq 31$	p
Рост, см	161,9 \pm 4,8; 6,2; 157,0-166,1	163,0 \pm 4,1; 6,2; 159,0-167,1	162,9 \pm 8,0; 9,3; 156,5-171,9	$p^{3-4}=0,076$ $p^{3-5}=0,111$ $p^{4-5}=0,884$
Масса тела (при взятии на д-учет), кг	67,2 \pm 0,5; 5,3; 61,9-72,4	64,3 \pm 0,8; 5,2; 59,9-69,5	61,3 \pm 0,7; 8,2; 53,4-69,5	$p^{3-4}=0,066$ $p^{3-5}=0,064$ $p^{4-5}=0,081$
ИМТ (при взятии на д-учет)	24,9 \pm 0,5; 3,4; 21,5-28,3	24,8 \pm 1,4; 4,2; 20,6-29,5	24,8 \pm 2,4; 4,8; 20,1-29,6	$p^{3-4}=0,077$ $p^{3-5}=0,085$ $p^{4-5}=0,067$
Вес (перед родами), кг	88,9 \pm 1,7; 9,8; 79,1-98,7	76,3 \pm 1,3; 6,4; 69,9-82,7	75,0 \pm 2,3; 10,1; 68,7-89,1	$p^{3-4}=0,044$ $p^{3-5}=0,021$ $p^{4-5}=0,074$
Прибавка массы тела за гестацию, кг	20,2 \pm 0,7; 4,6; 17,5-25,7	13,8 \pm 0,8; 2,8; 10,0-15,6	14,0 \pm 0,9; 2,8; 10,0-16,9	$p^{3-4}=0,022$ $p^{3-5}=0,042$ $p^{4-5}=0,063$

Как видно из результатов, представленных в таблице 3.17, у первобеременных 3 группы, по сравнению с первобеременными 4 и 5 групп, исходные показатели средней массы тела и ИМТ были аналогичными. У первобеременных 3 группы установлена патологическая прибавка массы тела за беременность, в среднем в 1,5 раза превышающая показатели в 4 и 5 группах.

Характеристика особенностей репродуктивного здоровья первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования представлена в таблице 3.18.

Представленные в таблице 3.18 результаты свидетельствуют о том, что, у женщин 3 группы с ВУТ+ОГ срок менархе и возраст полового дебюта не имеет

достоверных отличий от первобеременных 4 группы с ВУТ+ФГ и 5 группы, Длительность менструации и продолжительность менструального цикла были аналогичными у всех пациенток проспективных групп наблюдения.

Таблица 3.18 - Особенности репродуктивного здоровья первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования (M±m, σ; ДИ 95%)

Показатель	3 группа n=38 ВУТ+ОГ <i>mCX</i> ≥45	4 группа n=32 ВУТ+ФГ <i>mCX</i> ≥45	5 группа n=31 НУТ+ФГ <i>mCX</i> ≤31	p
Менархе, лет	12,2±0,3; 1,1; 9,1 -10,3	12,3±0,2; 0,8; 12,0 -13,1	12,8±0,6; 1,0; 11,0 -13,8	$p^{3-4}=0,044$ $p^{3-5}=0,11$ $p^{4-5}=0,12$
Половой дебют, лет	16,1±0,6; 2,8; 14,8-18,9	17,2±0,2; 2,1; 17,7-20,4	16,8±0,5; 2,1; 18,2-22,9	$p^{3-4}=0,049$ $p^{3-5}=0,033$ $p^{4-5}=0,11$
Продолжительность менструации, дней	5,4±0,1; 0,8; 4,6-6,4	5,3±0,1; 0,8; 4,5-6,1	5,6±0,1; 0,8; 4,8-6,5	$p^{3-4}=0,44$ $p^{3-5}=0,11$ $p^{4-5}=0,12$
Менструальный цикл, дней	28,8±0,4; 2,2; 30,0-31,5	29,5±0,2; 1,7; 29,1-29,9	28,5±0,2; 1,7; 28,3-28,7	$p^{3-4}=0,44$ $p^{3-5}=0,11$ $p^{4-5}=0,12$

Таблица 3.19 дает характеристику гинекологическим заболеваниям респонденток 3, 4, 5 клинических групп наблюдения.

Таблица 3.19 – Структура гинекологических заболеваний респонденток 3, 4, 5 клинических групп наблюдения

Нозология	3 группа 38 (100%) ВУТ+ОГ <i>mCX</i> ≥45		4 группа 32(100%) ВУТ+ФГ <i>mCX</i> ≥45		5 группа 31(100%) НУТ+ФГ <i>mCX</i> ≤31		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Эктопия шейки матки	1	2,6	1	3,1	1	3,2	$p^{3-4}=0,076$ $p^{3-5}=0,112$ $p^{4-5}=0,141$
Бартолинит	1	2,6	-	-	-	-	-
Вагинит	5	13,0	2	6,2	1	3,2	$p^{3-4}=0,036$ $p^{3-5}=0,02$ $p^{4-5}=0,05$

Представленные данные свидетельствуют о том, что у женщин 3 группы, в сравнении с женщинами 4, 5 групп, в гинекологическом анамнезе в 3,5 раза и 5 раз соответственно чаще отмечался вагинит.

В таблице 3.20 представлена структура экстрагенитальной патологии у респонденток 3, 4, 5 клинических групп наблюдения.

Таблица 3.20 – Частота экстрагенитальных заболеваний у респонденток 3, 4, 5 клинических групп наблюдения

Нозология	3 группа 38 (100%) ВУТ+ОГ <i>шСХ</i> ≥ 45		4 группа 32(100%) ВУТ+ФГ <i>шСХ</i> ≥ 45		5 группа 31(100%) НУТ+ФГ <i>шСХ</i> ≤ 31		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Заболевания ЖКТ (хронический гастродуоденит, ГЭРБ, б-нь Жильбера, СРК, ДЖВП)	4	10,4	1	3,1	-	-	$p^{3-4}=0,032$
Заболевания глаз (миопия ср. степени, астигматизм)	8	2,6	1	3,1	-	-	$p^{3-4}=0,082$
Инфекции мочевых путей (хронический пиелонефрит, хронический цистит)	2	5,2	1	3,1	1	3,1	-
Ожирение I степени	2	5,2	-	--	-	-	-
Анемия легкой степени	3	7,9	-	--	-	-	-

В биологическом анамнезе женщин 3 группы в 7,9% случаев имела место анемия легкой степени, и в 4раза чаще, чем у беременных 4 группы отмечен ряд заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая хронический гастродуоденит, гастроэзофагиальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), синдром

Жильбера, синдром раздраженного кишечника. Инфекции мочевого тракта встречались в 2 раза чаще, чем у беременных 4 и 5 групп.

В таблице 3.21 приведены осложнения гестационного периода в 3 группе, при том в 4 и 5 группах осложнений практически не было. Полученные данные свидетельствовали, что у первобеременных 3 группы отмечались угрожающий самопроизвольный выкидыш в I и во II триместре, преждевременные роды, ПЭ, ПН и, как следствие, ЗРП.

Таблица 3.21 - Структура гестационных осложнений у беременных 3 группы наблюдения

Нозология	3 группа 38(100%) ВУТ+ОГ шСХ \geq 45балла	
	абс.	%
Угрожающий выкидыш до 10 недель	22	57,9
с 10 до 22 недель	10	26,3
Преждевременные роды	1	2,6
Рвота беременных	25	51,1
ПЭ (О14.0)	2	5,2
ПН (О43.9)	12	31,6
ЗРП (О36.5)	12	31,6
Анемия беременных 1 степени	5	26,3

Обращало на себя внимание, что у всех 32 женщин 3 группы с ВУТ на фоне угрожаемого самопроизвольного выкидыша назначались прогестагены (дидрогестерон) или гестаген (прогестерон).

У 12 (31,6%) первобеременных женщин 3 группы с ВУТ имело место оперативное родоразрешение путем кесарева сечения, связанное с наличием ПН и ПЭ. Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения по поводу внутриутробной гипоксии плода проведено в 4 группе в 5 (15,5%) случаях, в 5 группе – в 4 (12,8%) случаях.

При влагалищных родах у первобеременных с ВУТ+ОГ (3 группа) самостоятельно отделение последа наблюдалось в 23 случаях, ручное отделение и выделение в 3. У всех 27 первобеременных 4 группы и 27 женщин 5 группы наблюдалось самостоятельное отделение последа.

Характеристика раннего пуэрперия у родильниц 3, 4 и 5 групп клинического исследования представлена в таблице 3.22.

По результатам, приведенным в таблице 3.22, видно, что субинволюция матки в 4 раза и 8 раз чаще отмечались у родильниц 3 группы, в сравнении с родильницами 4 и 5 групп соответственно. И только у женщин 3 группы в 7 (18,4%) имело место послеродовое кровотечение.

Таблица 3.22 - Характеристика раннего пуэрперия у родильниц 3, 4 и 5 групп клинического исследования

Нозология	3 группа 38(100%) ВУТ+ОГ $uC \geq 45$		4 группа 32(100%) ВУТ+ФГ $uC \geq 45$		5 группа 31(100%) НУТ+ФГ $uC \leq 31$		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Послеродовое кровотечение	1	2,6	-	-	-	-	-
Субинволюция матки	8	20,8	2	6,3	1	3,2	$p^{3-4}=0,021$ $p^{3-5}=0,043$ $p^{4-5}=0,114$

В таблице 3.23 приведены особенности состояния новорожденного в обследуемых группах.

Задержка роста плода отмечается только в 3 группе. В 4 и 5 группе данной патологии выявлено не было.

По данным, представленным в таблице 3.24, по сравнению с новорожденными женщин 4 и 5 групп, у новорожденных женщин 3 группы оценка по шкале Апгар была в среднем в 1,3 раза ниже, вес – в 1,4 раза и длина тела – в 1,2 раза были ниже.

Таблица 3.23 - Особенности состояния новорожденного у женщин 3, 4 и 5 групп клинического исследования

Нозология	3 группа 38(100%) ВУТ+ОГ $uC \geq 45$		4 группа 32(100%) ВУТ+ФГ $uC \geq 45$		5 группа 31(100%) НУТ+ФГ $uC \leq 31$		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Маловесный к сроку гестации	9	23,7	-	-	-	-	-
Малый к сроку гестации	3	7,9	-	-	-	-	-
Оценка КТГ по шкале Fisher W.M.	5,8±0,2		9,6±0,9		9,9±1,2		$p^{3-4}=0,023$ $p^{3-5}=0,041$ $p^{4-5}=0,111$

Таблица 3.24 - Характеристика новорожденных у женщин 3, 4 и 5 групп клинического исследования

Показатель	3 группа n=38 ВУТ+ОГ $uCX \geq 45$	4 группа n=32 ВУТ+ФГ $uCX \geq 45$	5 группа n=31 НУТ+ФГ $uCX \leq 31$	p
Оценка по шкале Апгар, баллы	6,7±0,06	8,7±0,07	9,0±0,02	$p^{3-4}=0,039$ $p^{3-5}=0,044$ $p^{4-5}=0,221$
Масса тела, грамм	2435,8±95,5	3226,4±88,9	3656,4±121,9	$p^{3-4}=0,039$ $p^{3-5}=0,044$ $p^{4-5}=0,221$
Длина, см	47,1±0,9	55,7±0,8	54,7±0,6	$p^{3-4}=0,041$ $p^{3-5}=0,031$ $p^{4-5}=0,113$

Таким образом, у первобеременных женщин в проспективном исследовании на первом ранговом месте развития высокого уровня тревожности стоит такой фактор как отсутствие приема ВМК [OR=36,31(9,11-55,40), $p=0,0001$], на втором — одиночество (включая сожительство) [OR=34,61 (21,12-79,23), $p=0,0042$], на третьем — незапланированная беременность [OR=28,87 (15,06-81,66), $p=0,0076$].

Первобеременные женщины с высоким уровнем тревожности являются группой риска по развитию осложненного течения гестации. В данной когорте также отмечаются угрозы невынашивания, включая самопроизвольный выкидыш и

преждевременные роды. Отмечены плацентарные проблемы, преэклампсия, задержки роста плода. Выявлена большая кровопотеря в послеродовом периоде, вне зависимости от способа родоразрешения. У новорожденных выявлены более низкие вес, длина тела и низкие баллы по шкале Апгар.

ГЛАВА 4

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА В ДИНАМИКЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ. РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗА ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ

4.1 Характеристика нейрогормональной функции при высоком уровне ситуативной и личностной тревожности у первобеременных женщин

В таблице 4.1 представлены средние уровни гормонов, моноаминов и вазоинтестинального пептида (ВИП) в 11-12 недель беременности у женщин 3, 4 и 5 групп клинического исследования.

По результатам таблицы 4.1 у первобеременных женщин 3 группы, по сравнению с беременными 4 и 5 групп, выявлены повышенные уровни прогестерона в среднем в 1,9 раза, эстриола в среднем в 2,9 раза, пролактина в среднем в 2,4 раза, свободного кортизола в слюне вечером в среднем в 3,2 раза, адреналина в среднем в 1,6 раза. При этом отмечено снижение концентраций общего кортизола в среднем в 2,9 раза, норадреналина в среднем в 2,2 раза, вазоинтестинального пептида в среднем в 2,6 раза.

С другой стороны, у первобеременных женщин 3 группы концентрации PAPP-A, β -ХГЧ были практически аналогичны концентрациям этих веществ у первобеременных в 4 и 5 группах ($p > 0,1$).

В динамике исследования были установлены следующие корреляции. У первобеременных 4 группы с ВУТ+ОГ была установлена прямая корреляционная взаимосвязь между концентрациями прогестерона и свободного кортизола ($r = 0,72$; $p < 0,05$); прогестерона и эстрадиола ($r = 0,58$; $p < 0,05$); прогестерона и ПРЛ ($r = 0,54$; $p < 0,05$) и обратная - между концентрациями прогестерона и общего кортизола ($r = - 0,89$; $p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между

концентрациями свободного кортизола и А ($r=0,67$; $p<0,05$), свободного кортизола и ВИП ($r=0,59$; $p<0,05$) и обратная - между уровнем свободного кортизола и НА ($r=-0,66$; $p<0,05$).

Таблица 4.1 - Средние концентрации гормонов и нейромедиаторов в 11-12 недель беременности у первобеременных 3, 4 и 5 групп клинического исследования ($M\pm m$)

Показатель	3 группа n=38 ВУТ+ОГ <i>иСХ</i> ≥ 45	4 группа n=32 ВУТ+ФГ <i>иСХ</i> ≥ 45	5 группа n=31 НУТ+ФГ <i>иСХ</i> ≤ 31	P
Прогестерон, нмоль/л	64,7 \pm 9,2	30,0 \pm 4,7	37,9 \pm 6,3	$P^{3-4}=0,0360$ $P^{3-5}=0,0011$ $P^{4-5}=0,101$
Эстриол, нмоль/л	11,8 \pm 0,6	4,2 \pm 0,2	3,9 \pm 0,1	$P^{3-4}=0,0360$ $P^{3-5}=0,0100$ $P^{4-5}=0,08$
Эстрадиол, нмоль/л	3,8 \pm 0,3	1,8 \pm 0,03	2,0 \pm 0,1	$P^{3-4}=0,0560$ $P^{3-5}=0,061$ $P^{4-5}=0,05$
Общий кортизол, нмоль/л	125,4 \pm 12,1	356,4 \pm 60,1	376,4 \pm 32,1	$P^{3-4}=0,0440$ $P^{3-5}=0,060$ $P^{4-5}=0,05$
Кортизол свободный в слюне вечером, нмоль/л	22,6 \pm 2,8	7,6 \pm 1,1	6,6 \pm 1,3	$P^{3-4}=0,0311$ $P^{3-5}=0,0410$ $P^{4-5}=0,05$
ПРЛ, нг/мл	467,4 \pm 33,4	189,5 \pm 22,4	195,5 \pm 13,4	$P^{3-4}=0,0234$ $P^{3-5}=0,0160$ $P^{4-5}=0,05$
РАРР-А, мМЕ/л	1906,4 \pm 399,1	2234,2 \pm 212,1	2234,2 \pm 212,1	$P^{3-4}=0,0534$ $P^{3-5}=0,160$ $P^{4-5}=0,11$
β -ХГЧ, МЕ/л	41238,0 \pm 876,3	42650,2 \pm 933,4	43046,2 \pm 933,4	$P^{3-4}=0,061$ $P^{3-5}=0,110$ $P^{4-5}=0,21$
Адреналин, мкг/л	106,4 \pm 28,0	77,2 \pm 11,2	55,2 \pm 8,2	$P^{3-4}=0,032$ $P^{3-5}=0,001$ $P^{4-5}=0,43$
Норадреналин, мкг/л	39,8 \pm 5,5	85,6 \pm 8,9	89,8 \pm 9,7	$P^{3-4}=0,001$ $P^{3-5}=0,006$ $P^{4-5}=0,11$
ВИП, нг/мл	8,4 \pm 0,6	23,2 \pm 2,9	21,2 \pm 2,0	$P^{3-4}=0,01$ $P^{3-5}=0,018$ $P^{4-5}=0,44$

В таблице 4.2 показаны характерные особенности нейрогормонального статуса у первобеременных 3 группы с ВУТ+ОГ в 16-17 недель беременности.

Таблица 4.2 - Средние концентрации гормонов и нейромедиаторов у первобеременных 3, 4 и 5 групп клинического наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	3 группа n=38 ВУТ+ОГ $uCX \geq 45$	4 группа n=32 ВУТ+ФГ $uCX \geq 45$	5 группа n=31 НУТ+ФГ $uCX \leq 31$	P
Прогестерон, нмоль/л	98,2±11,6	76,2±9,1	59,2±9,6	P ³⁻⁴ =0,0480 P ³⁻⁵ =0,047 P ⁴⁻⁵ =0,051
Эстриол, нмоль/л	38,7±9,1	17,0±7,1	15,9±4,1	P ³⁻⁴ =0,0260 P ³⁻⁵ =0,011 P ⁴⁻⁵ =0,052
Эстрадиол, нмоль/л	23,9±1,9	25,0±1,9	26,8±1,9	P ³⁻⁴ =0,0540 P ³⁻⁵ =0,060 P ⁴⁻⁵ =0,052
Общий кортизол, нмоль/л	250,7±46,1	497,8±40,1	445,8±36,1	P ³⁻⁴ =0,0311 P ³⁻⁵ =0,0410 P ⁴⁻⁵ =0,0600
Кортизол свободный в слюне вечером, нмоль/л	16,4±1,3	7,8±1,0	5,4±0,3	P ³⁻⁴ =0,0111 P ³⁻⁵ =0,0310 P ⁴⁻⁵ =0,0510
ПРЛ, нг/мл	442,4±53,4	220,4±23,0	194,4±33,9	P ³⁻⁴ =0,0234 P ³⁻⁵ =0,0160 P ⁴⁻⁵ =0,055
ПЛ, мг/л	0,999±0,89	1,523±0,22	1,434±0,42	P ³⁻⁴ =0,0434 P ³⁻⁵ =0,0402 P ⁴⁻⁵ =0,1161
β -ХГ, МЕ/л	22340,5±303,4	22409,5±400,4	22511,5±312,0	P ³⁻⁴ =0,061 P ³⁻⁵ =0,1102 P ⁴⁻⁵ =0,2124
α -фетопротеин, МЕ/мл	51,6±9,1	48,6±7,1	49,7±9,0	P ³⁻⁴ =0,0322 P ³⁻⁵ =0,1004 P ⁴⁻⁵ =0,4382
Адреналин, мкг/л	126,1±11,0	78,1±8,1	75,4±7,0	P ³⁻⁴ =0,0031 P ³⁻⁵ =0,0065 P ⁴⁻⁵ =0,1114
Норадреналин, мкг/л	98,8±9,1	144,8±11,0	166,9±12,4	P ³⁻⁴ =0,011 P ³⁻⁵ =0,026 P ⁴⁻⁵ =0,311
ВИП, нг/мл	8,1±0,5	22,6±1,0	23,1±0,8	P ³⁻⁴ =0,014 P ³⁻⁵ =0,026 P ⁴⁻⁵ =0,311

Результаты, представленные в таблице 4.2, говорят о том, в 16-17 недель гестации у первобеременных 3 группы с ВУТ+ОГ по сравнению с женщинами 4 и 5 групп, были достоверно ниже показатели общего кортизола (в среднем в 1,9 раза), норадреналина (в среднем в 1,6 раза) и ВИП (в среднем в 2,8 раза), при этом отмечалось повышение уровней прогестерона в среднем в 1,5 раза, свободного кортизола в среднем в 2,5 раза, ПРЛ в среднем в 2,1 раза, эстриола в среднем в 2,4 раза и адреналина в среднем в 1,6 раза.

Статистически значимых отклонений концентраций эстрадиола, альфа-фетопротеина, β -ХГЧ в 3 группе выявлено не было ($p > 0,1$). Однако, в осложненной группе отмечена тенденция к снижению ПЛ ($p < 0,05$).

В 16-17 недель гестации у первобеременных с ВУТ+ОГ установлена положительная корреляция концентраций прогестерона и эстрадиола ($r = 0,65$; $p < 0,05$); прогестерона и ПРЛ ($r = 0,53$; $p < 0,05$); прогестерона и А ($r = 0,68$; $p < 0,05$); прогестерона и свободного кортизола ($r = 0,88$; $p < 0,05$); отрицательная корреляция концентраций прогестерона и общего кортизола ($r = -0,54$; $p < 0,05$); прогестерона и ВИП ($r = 0,60$; $p < 0,05$); прогестерона и НА ($r = 0,53$; $p < 0,05$) (рисунок 4.1).

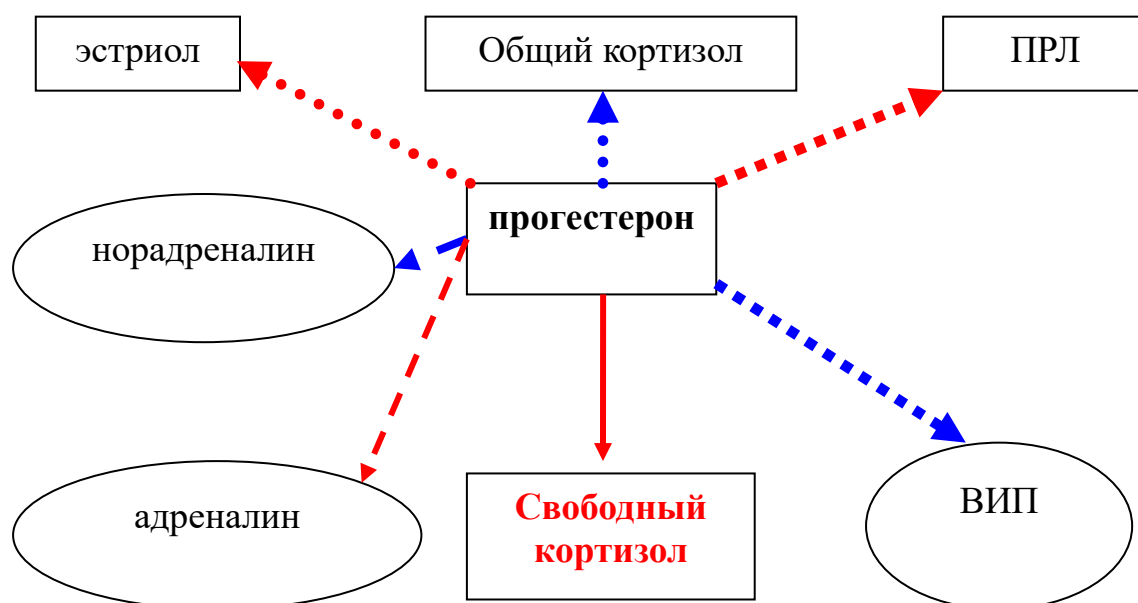


Рисунок 4.1 - Взаимосвязь показателей нейрогормонального статуса в 16-17 недель беременности у первобеременных с ВУТ+ОГ; r – коэффициент корреляции, положительная взаимосвязь: сильная ($0,8 < r < 0,95$) __, средняя ($0,5 < r < 0,8$) ----; отрицательная: средняя ($0,5 < r < 0,8$) ----.

В 31–32 недели гестации у первобеременных с ВУТ+ОГ также были установлены характерные особенности нейрогормонального статуса (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Средние концентрации гормонов и нейромедиаторов у первобеременных 3, 4 и 5 групп клинического наблюдения в 31-32 недели ($M \pm m$)

Показатель	3 группа n=38 ВУТ+ОГ <i>mCX</i> ≥ 45	4 группа n=32 ВУТ+ФГ <i>mCX</i> ≥ 45	5 группа n=31 НУТ+ФГ <i>mCX</i> ≤ 31	P
Прогестерон, нмоль/л	194,9 \pm 38,6*	118,9 \pm 31,6	120,7 \pm 33,6	P ³⁻⁴ =0,0420 P ³⁻⁵ =0,042 P ⁴⁻⁵ =0,071
Эстриол, нмоль/л	79,9 \pm 7,2	41,3 \pm 7,1	43,0 \pm 5,1	P ³⁻⁴ =0,0333 P ³⁻⁵ =0,0202 P ⁴⁻⁵ =0,0799
Эстрадиол, нмоль/л	49,6 \pm 9,2	47,9 \pm 11,1	50,1 \pm 5,1	P ³⁻⁴ =0,0532 P ³⁻⁵ =0,0604 P ⁴⁻⁵ =0,0744
Общий кортизол, нмоль/л	207,9 \pm 63,4	534,2 \pm 33,1	587,2 \pm 54,5	P ³⁻⁴ =0,0431 P ³⁻⁵ =0,0232 P ⁴⁻⁵ =0,0767
Кортизол свободный в слюне вечером, нмоль/л	21,4 \pm 1,8	7,1 \pm 0,06	6,4 \pm 0,5	P ³⁻⁴ =0,0012 P ³⁻⁵ =0,0310 P ⁴⁻⁵ =0,0633
ПРЛ, нг/мл	454,2 \pm 45,1	215,4 \pm 33,4	215,4 \pm 33,4	P ³⁻⁴ =0,0231 P ³⁻⁵ =0,0132 P ⁴⁻⁵ =0,0887
ПЛ, мг/л	2,6 \pm 0,05	5,8 \pm 0,7	6,5 \pm 0,7	P ³⁻⁴ =0,0111 P ³⁻⁵ =0,0132 P ⁴⁻⁵ =0,0887
Адреналин, мкг/л	111,2 \pm 12,9	60,3 \pm 5,3	61,7 \pm 6,9	P ³⁻⁴ =0,0012 P ³⁻⁵ =0,0154 P ⁴⁻⁵ =0,0753
Норадреналин, мкг/л	90,3 \pm 13,0	174,1 \pm 37,1	170,3 \pm 27,0	P ³⁻⁴ =0,0010 P ³⁻⁵ =0,0100 P ⁴⁻⁵ =0,0653
ВИП, нг/мл	8,2 \pm 0,1	20,2 \pm 0,6	18,9 \pm 0,6	P ³⁻⁴ =0,0022 P ³⁻⁵ =0,0053 P ⁴⁻⁵ =0,0753

Результаты, представленные в таблице 4.3, свидетельствуют о том, что на 31-32 неделях гестации у первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с

первобеременными 4 и 5 групп, уровень прогестерона был в среднем в 1,6 раза выше, при этом отмечалось снижение концентрации ПЛ в среднем в 2,4 раза ($p < 0,05$). Хотелось бы отметить снижение концентрации общего кортизола в среднем в 2,7 раза. Уровень эстрадиола был сопоставим с группой контроля ($p > 0,1$).

Выявлен выраженный дисбаланс циркуляции моноаминов и нейромедиаторов. При этом значимо повышались концентрации А (в среднем в 1,8 раза), при снижении уровней НА (в среднем в 1,9 раза) и ВИП (в среднем в 2,4 раза).

На 31-32 неделях гестации у первобеременных с ВУТ+ОГ установлены корреляции между показателями нейрогормонального профиля. Имели место положительные корреляционные взаимосвязи между концентрациями прогестерона и свободного кортизола ($r = 0,89$; $p < 0,05$); свободного кортизола и А ($r = 0,66$; $p < 0,05$) и отрицательная - концентрации кортизола и ВИП ($r = -0,78$; $p < 0,05$).

Динамические гестационные колебания функционирования нейрогормонального профиля представлены на рисунках 4.2-4.7. На рисунке 4.2 приведены уровни прогестерона в зависимости от срока гестации у первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с показателями первобеременных 4 и 5 групп клинического исследования.

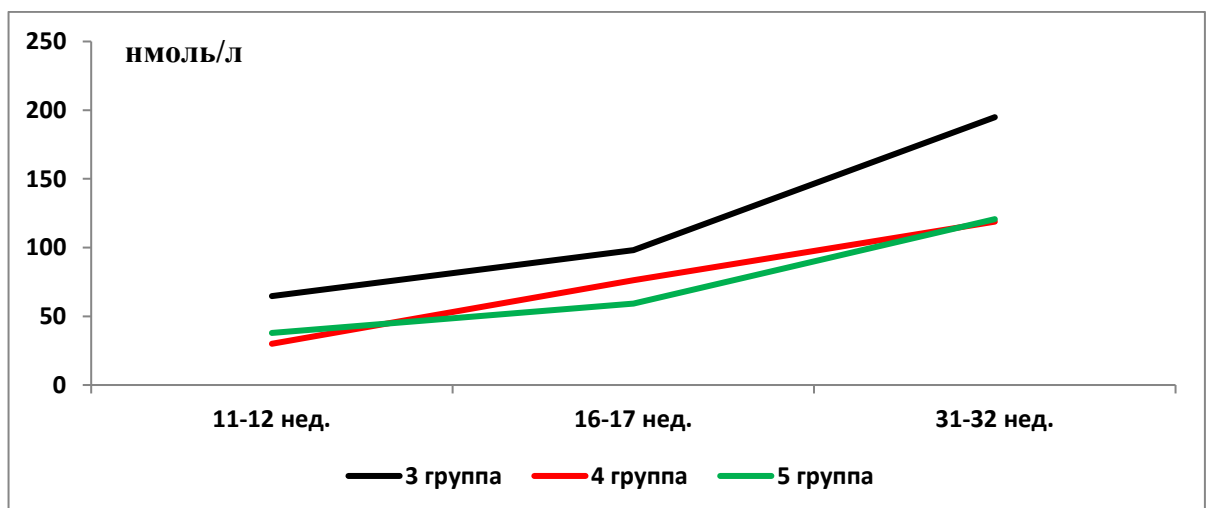


Рисунок 4.2 - Динамика уровней прогестерона в 3, 4, 5 группах клинического наблюдения

Рисунок 4.2 свидетельствует, что у первобеременных с ВУТ+ОГ, по сравнению с первобеременными 4, 5 групп клинического исследования, концентрация прогестерона была выше на всех этапах исследования.

Рисунок 4.3 - отображает концентрации общего кортизола в динамике гестации у первобеременных изучаемых групп клинического исследования.

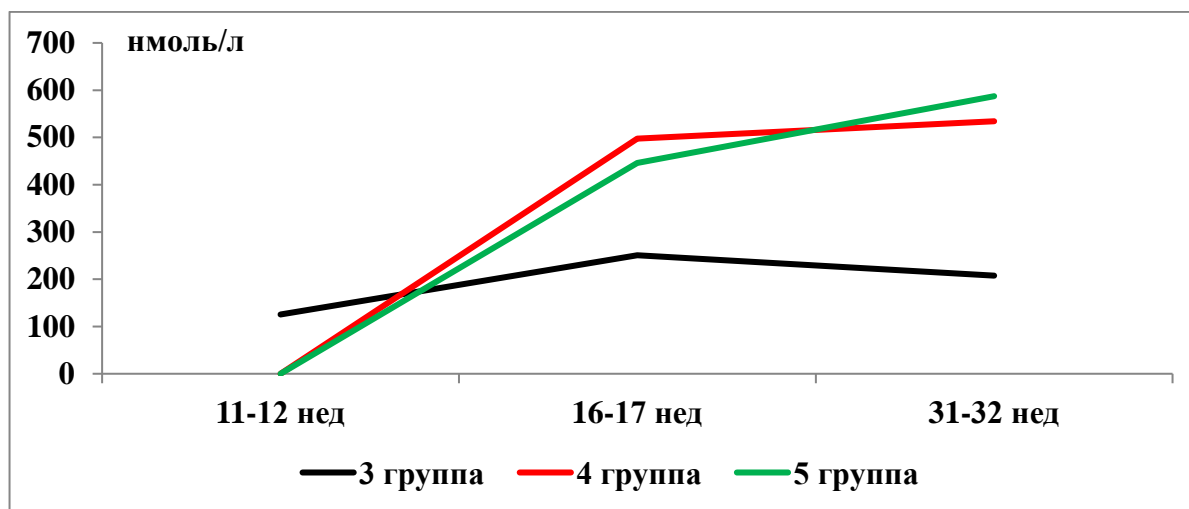


Рисунок 4.3 Концентрация общего кортизола в динамике гестации у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования

По данным рисунка 4.3 у первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с женщинами других групп клинического исследования, установлены более низкие уровни общего кортизола в динамике трех триместров гестации ($p < 0,05$).

На рисунке 4.4 приведены динамические гестационные колебания уровней свободного кортизола у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования.

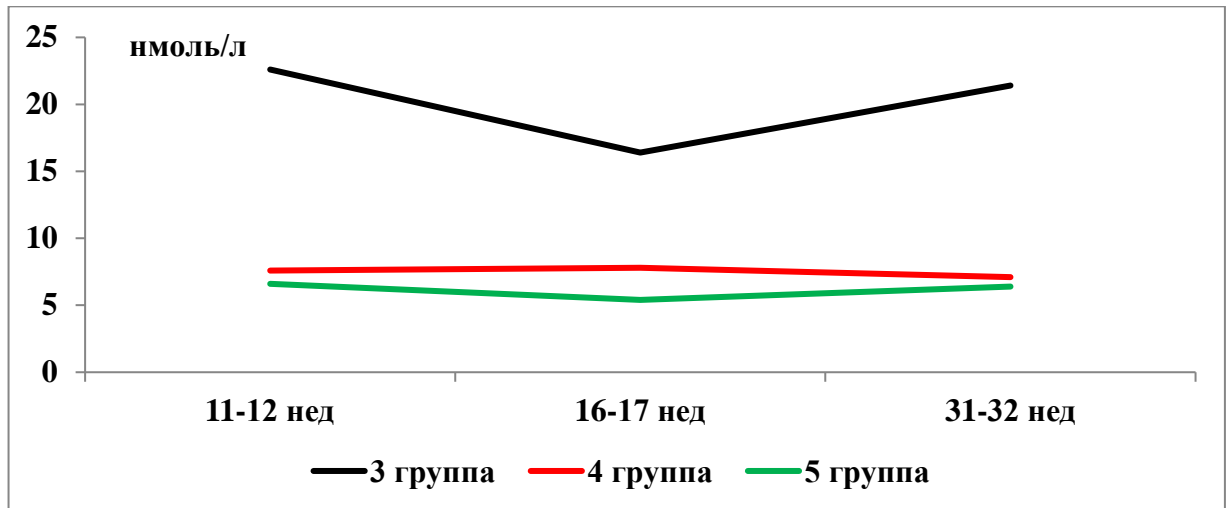


Рисунок 4.4 - Гестационная динамика концентраций свободного кортизола у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования

На рисунке 4.4 показано, что у первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с женщинами других групп, отмечаются более высокие показатели свободного кортизола на всех этапах исследования ($p < 0,05$).

На рисунке 4.5 - показана гестационная динамика уровней адреналина (А) у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования.

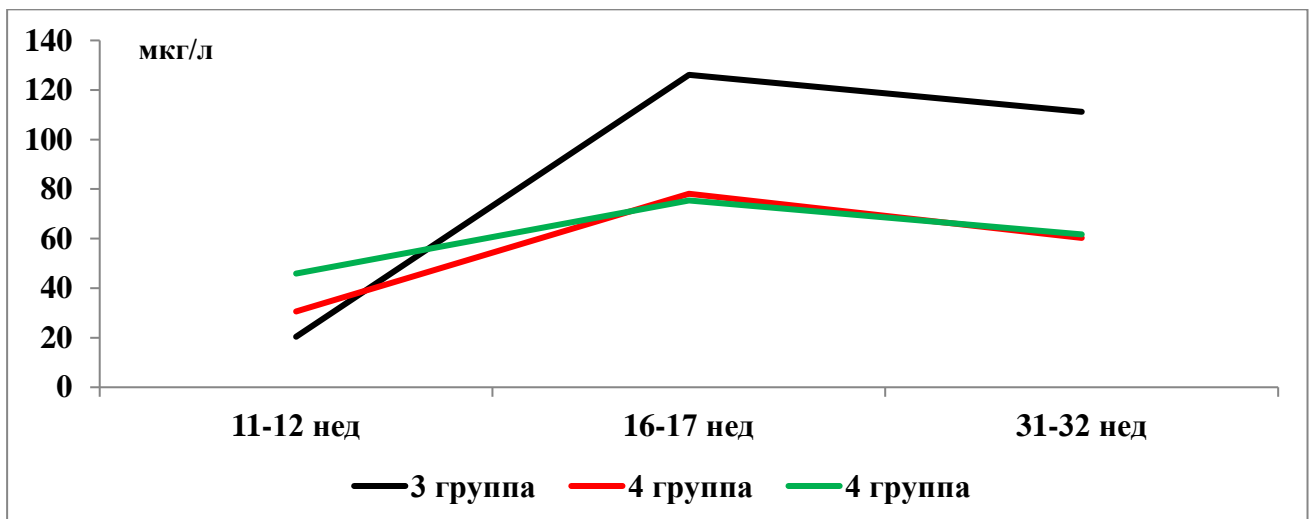


Рисунок 4.5 - Гестационные колебания концентрации адреналина у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования

На рисунке 4.5 показано, что у первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с женщинами других групп, отмечается более выраженная динамика гестационного

роста уровня А ($p < 0,05$).

На рисунке 4.6 приведены динамические гестационные колебания уровней ВИП у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования.

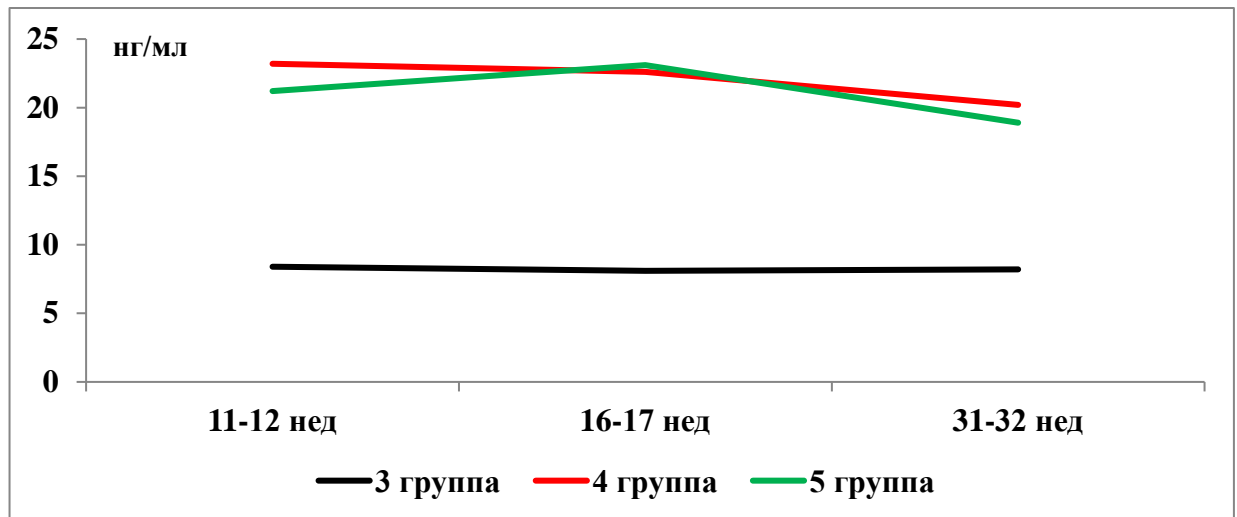


Рисунок 4.6 - Динамические гестационные колебания уровней ВИП у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования

По данным рисунка 4.6 у первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с женщинами других групп клинического исследования, установлены более низкие уровни ВИП в динамике трех триместров гестации ($p < 0,05$).

На рисунке 4.7 показана гестационная динамика уровней плацентарного лактогена (ПЛ) у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования.

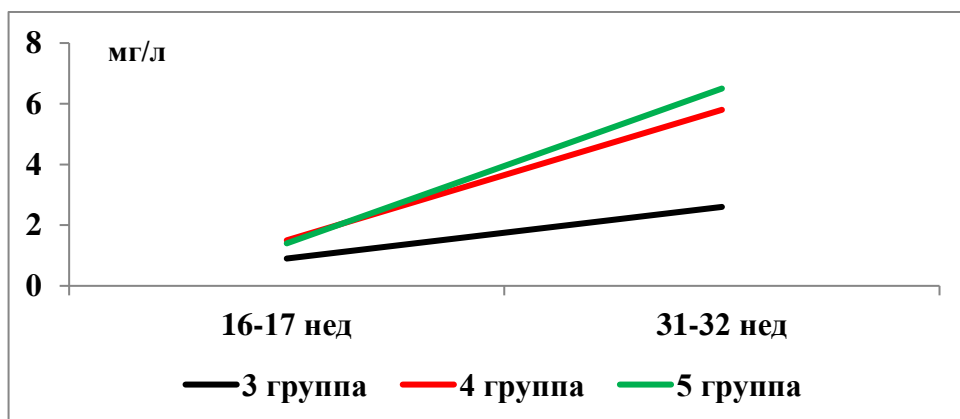


Рисунок 4.7 - Гестационная динамика уровней плацентарного лактогена (ПЛ) у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования

По данным рисунка 4.7 у первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с женщинами других групп клинического исследования, установлены более низкие уровни ПЛ в динамике последних триместров гестации ($p < 0,05$).

Таким образом, в динамике трех триместров гестации у первобеременных с ВУТ+ОГ, по сравнению с первобеременными 4, 5 групп клинического исследования, установлено повышение концентраций прогестерона, свободного кортизола, адреналина, снижение – общего кортизола, ВИП, ПЛ ($p < 0,05$).

4.2 Характеристика маточно-плацентарного кровотока у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования

В таблице 4.4 приведены значения пульсового индекса (PI) правой и левой маточных артерий в 11-12 недель гестации у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования.

Анализ результатов, представленных в таблице 4.4 показал, что у первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с женщинами других групп клинического исследования, установлено повышение PI a. uter. dextra и PI a. uter. sinistra в среднем в 2 раза и 1,4 раза ($p < 0,05$).

Таблица 4.4 - Показатели пульсового PI правой и левой маточных артерий в 11-12 недель гестации у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования

Показатель	3 группа n=38 ВУТ+ОГ $uCX \geq 45$	4 группа n=32 ВУТ+ФГ $uCX \geq 45$	5 группа n=31 НУТ+ФГ $uCX \leq 31$	P
PI a. uter. dextra	2,67±0,03	1,43±0,02	1,27±0,01	$P^{3-4}=0,044$ $P^{3-5}=0,011$ $P^{4-5}=0,12$
PI a. uter. sinistra	2,43±0,01	1,70±0,03	1,65±0,05	$P^{3-4}=0,040$ $P^{3-5}=0,031$ $P^{4-5}=0,110$

В таблице 4.5 приведен ряд показателей доплерометрии в 19-20 недель беременности гестации у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического

исследования.

Таблица 4.5 - Характерные доплерометрические параметры в 19-20 недель гестации у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования

Показатель	3 группа n=38 ВУТ+ОГ $uCX \geq 45$	4 группа n=32 ВУТ+ФГ $uCX \geq 45$	5 группа n=31 НУТ+ФГ $uCX \leq 31$	P
PI маточных артерий	1,88±0,02	0,90±0,04	0,85±0,02	$P^{3-4}=0,041$ $P^{3-5}=0,040$ $P^{4-5}=0,100$
PI артерий пуповины	0,85±0,01	0,71±0,01	0,65±0,03	$P^{3-4}=0,032$ $P^{3-5}=0,011$ $P^{4-5}=0,112$
PI аорты плода	1,58±0,02	1,70±0,05	1,69±0,04	$P^{3-4}=0,022$ $P^{3-5}=0,0131$ $P^{4-5}=0,10$
PI среднемозговой артерии	1,91±0,03	2,12±0,07	2,10±0,01	$P^{3-4}=0,042$ $P^{3-5}=0,044$ $P^{4-5}=0,211$

Представленные в таблице 4.5 результаты демонстрируют, что у первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с женщинами 4 и 5 групп клинического исследования, установлено повышение пульсационных индексов артерии пуповины в 1,2 раза и 1,3 раза соответственно и маточных артерий в среднем в 2 раза.

Выявлена положительная взаимосвязь между значениями пульсационного индекса маточных артерий и уровнями адреналина в сыворотке крови ($r=0,53$, $p<0,05$), свободного кортизола ($r=0,56$, $p<0,05$); отрицательная - ВИП ($r=-0,49$, $p<0,05$).

В таблице 4.6 приведен ряд показателей доплерометрии в 31-32 недели гестации у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования.

Таблица 4.6 - Характерные доплерометрические параметры в 31-32 недели гестации у первобеременных 3, 4, 5 групп клинического исследования

Показатель	3 группа n=38 ВУТ+ОГ $uCX \geq 45$	4 группа n=32 ВУТ+ФГ $uCX \geq 45$	5 группа n=31 НУТ+ФГ $uCX \leq 31$	P
PI маточных артерий	0,98±0,01	0,62±0,02	0,61±0,02	$P^{3-4}=0,041$ $P^{3-5}=0,048$ $P^{4-5}=0,101$
PI артерий пуповины	0,79±0,08	0,63±0,05	0,60±0,01	$P^{3-4}=0,032$ $P^{3-5}=0,011$ $P^{4-5}=0,192$
PI аорты плода	1,76±0,01	1,83±0,02	1,81±0,02	$P^{3-4}=0,022$ $P^{3-5}=0,0111$ $P^{4-5}=0,10$
PI среднемозговой артерии	1,87±0,03	2,11±0,01	2,10±0,03	$P^{3-4}=0,049$ $P^{3-5}=0,045$ $P^{4-5}=0,219$

Анализ результатов, представленных в таблице 4.6, показал, что у первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с женщинами других групп клинического исследования в срок гестации 31-32 недели, установлено повышение в среднем в 1,6 раза PI маточных артерий, в среднем в 1,3 раза PI артерии пуповины. Такие показатели как пульсационные индексы аорты плода и среднемозговой артерии были в нормативном пределе.

Установлены положительные корреляционные зависимости между повышением PI в пуповинной артерии и уровнем свободного кортизола ($r=0,84$, $p<0,05$), повышением PI в пуповинной артерии и концентрацией адреналина ($r=0,66$, $p<0,05$), отрицательные - повышением PI в пуповинной артерии и концентрацией ВИП ($r=-0,58$, $p<0,05$).

4.3 Математическая модель прогноза осложненной гестации у первобеременных

Разработка прогностической модели для расчета риска осложнений гестации, учитывая уровень тревожности, проводилась методом последовательного анализа Вальда [10]. Для каждого фактора рассчитывался положительный ПК(+) и отрицательный прогностический коэффициент ПК(-). Если фактор риска присутствует, то прогностический коэффициент положительный и повышает вероятность развития неблагоприятного события. Если фактор риска отсутствует, то ему соответствует отрицательный прогностический коэффициент и вероятность развития осложнений гестации снижается.

На первом этапе создания модели в 3,4,5 клинических группах по совокупности строили первичные матрицы распределения пациенток в зависимости от наличия или отсутствия осложнений гестации и одновременно фактора риска. Использован метод построения таблиц сопряженности 2x2, рассчитывался критерий Хи квадрат Пирсона и соответствующее ему значение p, свидетельствующее о статистической значимости ассоциации одного признака с другим. В модель отбирали факторы риска, которые показали статистическую значимость сопряжения с развитием осложнений гестации. В таблицах 4.7-4.14 отражены характеристики факторов риска, которые были сопряжены с развитием осложнений гестации.

Таблица 4.7 - Характеристики сопряжения между развитием осложнения гестации и отсутствием физической активности у беременных

Осложнения гестации	Отсутствие физической активности	
	есть	нет
Есть	32	6
Нет	8	55
$\chi^2=54,5$ $p<0,001$		
ПК+	=+5,7	
ПК-	=-5,1	

Таблица 4.8 - Характеристики сопряжения между развитием осложнения гестации и социальным статусом по браку

Осложнения гестации	Одинокая, гражданский брак	
	есть	нет
Есть	12	26
Нет	0	63
$\chi^2=26,2$ $p<0,001$		
ПК+	=+9	
ПК-	=-1,1	

Таблица 4.9 - Характеристики сопряжения между развитием осложнения гестации и высокой прибавкой веса во время беременности

Осложнения гестации	Высокая прибавка веса во время беременности	
	есть	нет
Есть	12	26
Нет	6	57
$\chi^2= 7,6$ $p=0,006$		
ПК+	=+3,6	
ПК-	=-0,8	

Таблица 4.10 - Характеристики сопряжения между развитием осложнения гестации и рвотой беременных

Осложнения гестации	Рвота беременных	
	есть	нет
Есть	25	13
Нет	0	63
$\chi^2=64,2$ $p<0,001$		
ПК+	=+11,2	
ПК-	=-3,2	

Таблица 4.11 - Характеристики сопряжения между развитием осложнения гестации и анемией

Осложнения гестации	Анемия	
	есть	нет
Есть	10	28
Нет	0	63
$\chi^2=21,4$ $p<0,001$		
ПК+	=+8,4	
ПК-	=-0,9	

Таблица 4.12 - Характеристики сопряжения между развитием осложнения гестации и дисфункцией нейрогормонального статуса

Осложнения гестации	Дисфункция нейрогормонального статуса	
	есть	нет
Есть	33	5
Нет	0	63
$\chi^2=98,0$ $p<0,001$		
ПК+	=+12	
ПК-	=-6	

Таблица 4.13 - Характеристики сопряжения между развитием осложнения гестации и нарушением МПК

Осложнения гестации	Нарушения МПК	
	есть	нет
Есть	31	7
Нет	0	63
$\chi^2=88,2$ $p<0,001$		
ПК+	=+11,8	
ПК-	=-5	

Таблица 4.14 - Характеристики сопряжения между развитием осложнения гестации и высоким уровнем тревожности

Осложнения гестации	Высокий уровень тревожности	
	есть	нет
Есть	32	6
Нет	11	52
$\chi^2=46,3$ $p<0,001$		
ПК+	=+6,3	
ПК-	=-5,2	

Кроме того, были рассчитаны прогностические коэффициенты для каждого фактора, которые являются стандартизированным по логарифму значением относительного риска для предиктора.

У каждой пациентки вычисляли алгебраическую сумму ПК по совокупности наличия или отсутствия восьми факторов риска (рисунок 4.8).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	Осл гест 1/0	Отсутствие физ акт 1/0	Одинокая 1/0	Прибавка более 16 кг	Рвота 1/0	Анемия	Дисф нейрогор 1/0	Наруш МПК	высокий ур трев	Сумма
	1	5,7	9	3,6	11,2	8,4	12	11,8	6,3	68
	1	5,7	9	3,6	11,2	8,4	12	11,8	6,3	68
	1	5,7	-1,1	3,6	-3,2	8,4	12	11,8	6,3	43,5
	1	5,7	9	-0,8	11,2	8,4	12	11,8	6,3	63,6
	1	5,7	-1,1	3,6	-3,2	-0,9	12	11,8	6,3	34,2
	1	5,7	9	-0,8	11,2	8,4	12	11,8	6,3	63,6
	1	5,7	9	-0,8	11,2	-0,9	12	11,8	6,3	54,3
	1	5,7	9	-0,8	11,2	-0,9	12	11,8	6,3	54,3
	1	-5,2	-1,1	3,6	11,2	8,4	12	11,8	6,3	47
	1	-5,2	-1,1	-0,8	-3,2	-0,9	12	11,8	6,3	18,9
	1	-5,2	-1,1	-0,8	-3,2	-0,9	12	11,8	6,3	18,9
	1	-5,2	-1,1	-0,8	-3,2	8,4	12	11,8	6,3	28,2
	1	5,7	9	-0,8	11,2	8,4	12	11,8	6,3	63,6
	1	5,7	9	-0,8	-3,2	8,4	12	11,8	6,3	49,2
	1	-5,2	-1,1	3,6	11,2	8,4	12	11,8	6,3	47
	1	5,7	9	3,6	11,2	-0,9	12	11,8	6,3	58,7
	1	5,7	9	3,6	11,2	-0,9	12	11,8	6,3	58,7
	1	5,7	9	3,6	11,2	-0,9	12	11,8	6,3	58,7
	1	5,7	9	3,6	11,2	-0,9	12	11,8	6,3	58,7

Рисунок 4.8 - Фрагмент определения суммы ПК у каждой пациентки

С использованием ROC анализа определяли диагностическую точку разделения суммы ПК, которая позволила бы выявить высокий риск развития осложнений гестации. Путем соотношения количества верно классифицированных положительных примеров (истинно положительные) от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (ложно отрицательные), было установлено, что диагностической точкой разделения явилась сумма в -5 баллов (рисунок 4.9).

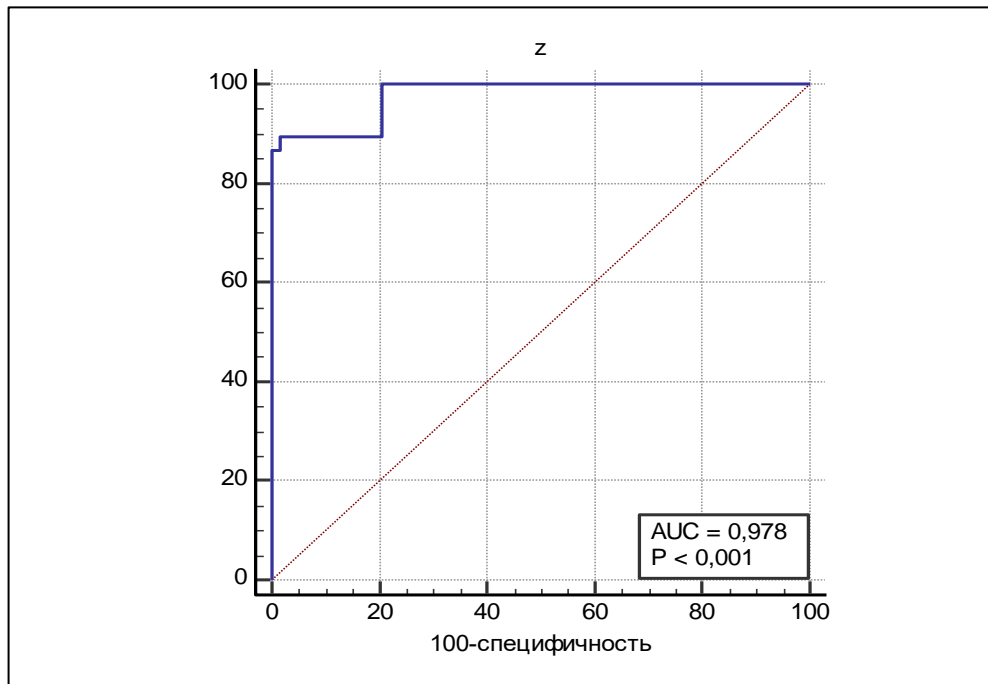


Рисунок 4.9 - ROC кривая соотношения чувствительности и специфичности для суммы ПК

Если сумма ПК $\geq (-)5$, то принимается решение о наличии высокого риска осложнений гестации с диагностической чувствительностью 89,47% и специфичностью 98,41% (таблица 4.15). Если сумма ПК ниже -5, то риск низкий.

Если сумма ПК $\geq (-)5$, то осложнения гестации развивались в 54,7 раз чаще (таблица 4.15).

Таблица 4.15 - Определение порога отсечения суммы ПК для оценки высокого риска развития осложнений путем ROC-анализа

Порог	ДЧ, %	ДИ ДЧ	ДС, %	ДИ ДС	ОШ	ДИ ОШ
$\geq -27,4$	100,00	90,7 - 100,0	0,00	0,0 - 5,7	1,00	1,0 - 1,0
> -23	100,00	90,7 - 100,0	79,37	67,3 - 88,5	4,85	3,0 - 7,9
$> -16,5$	89,47	75,2 - 97,1	79,37	67,3 - 88,5	4,34	2,6 - 7,1
> -5	89,47	75,2 - 97,1	98,41	91,5 - 100,0	56,37	8,0 - 395,2
$> -2,1$	86,84	71,9 - 95,6	98,41	91,5 - 100,0	54,71	7,8 - 383,9
$> -0,6$	86,84	71,9 - 95,6	100,00	94,3 - 100,0		
> 68	0,00	0,0 - 9,3	100,00	94,3 - 100,0		

Примечание - ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС - диагностическая специфичность, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, * отмечена диагностическая точка разделения

Площадь под ROC кривой (AUC) имела значение $0,978 \pm 0,0118$ (доверительный интервал от 0,927 до 0,997, $p < 0,0001$). Высокое значение площади под ROC кривой свидетельствовало о высокой прогностической информативности модели.

Для удобства расчета в табличном процессоре создано окно автоматизированного расчета суммы прогностических коэффициентов индивидуально для каждой пациентки и оценки риска осложнений гестации (рисунок 4.10). В маркированную цветом область необходимо внести ранг наличия (1) или отсутствия (0) признака, нажать Enter и по сумме баллов появится заключение о риске развития осложнений гестации.

Признак	Статус	ПК	Внесите в каждую ячейку ранг признака 1/0	
			↓	
Отсутствие физической активности	Есть	5,7	1	5,7
	Нет	-5,1	0	0
Одинокое семейное положение, гражданский брак	Есть	9	1	9
	Нет	-1,1	0	0
Прибавка веса за беременность более 16 кг	Есть	3,6	0	0
	Нет	-0,8	1	-0,8
Рвота беременных	Есть	11,2	1	11,2
	Нет	-3,2	0	0
Анемия	Есть	8,4	0	0
	Нет	-0,9	1	-0,9
Дисфункция нейрогормонального статуса	Есть	12	0	0
	Нет	-6	1	-6
Нарушение МПК	Есть	11,8	0	0
	Нет	-5	1	-5
Высокий уровень тревожности	Есть	6,3	1	6,3
	Нет	-5,2	0	0
			19,5	Сумма баллов
Заключение: риск осложнений гестации →			Риск	высокий

Рисунок 4.10 - Автоматизированное окно расчета риска осложнений гестации

Таким образом, разработанная модель прогноза развития осложнений гестации позволила комплексно оценить прогностическую информативность факторов риска, включая высокую тревожность пациенток.

ГЛАВА 5

БИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ

5.1 Результаты исследования по моделированию задержки роста плода

Разработка эффективного способа моделирования плацентарных нарушений и, как следствие, задержки роста плода, базировалась на полученных нами данных о повышении концентраций свободного кортизола и прогестерона при снижении общего кортизола у первобеременных с повышенным уровнем тревожности. Результатом, проявляющимся при реализации данного способа, являлось повышение воспроизводимости модели задержки роста плода, имеющей клинические признаки максимально схожие с клинической картиной у пациентов. В дальнейшем осуществляли коррекцию с использованием витаминно-минерального комплекса (ВМК) с патогенетическим обоснованием.

В ходе 1 блока экспериментального исследования изучалась роль гестагенов, при их использовании на протяжении физиологической беременности у крысы линии Wistar, в развитие ПН. В коррекционной группе гестагены назначали вместе с ВМК, содержащего фолиевую кислоту и йод.

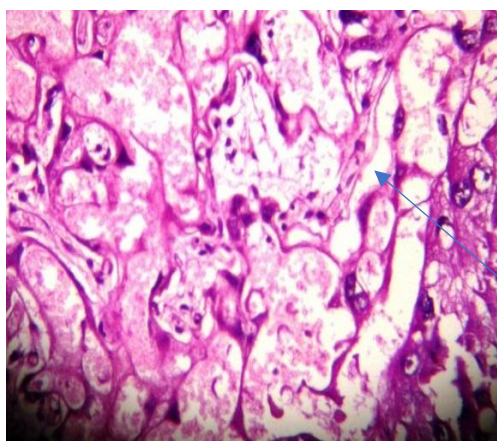
В таблице 5.1 представлены характерные показатели плодов и последов экспериментальных животных, забор которых проведен на 21 день беременности.

Представленные в таблице 5.1 данные свидетельствуют о том, что крысы 1 (опытной) группы, по сравнению с животными 2 (коррекционной) и 3 (контрольной) групп, имели меньше плодов, при этом у последних отмечались более низкие показатели веса и длины плодов. Последы также имели значимо низкий вес. Те же морфологические показатели у животных 2 (коррекционной) и 3 (контроль) групп оставались идентичными и аналогичны физиологическим нормам, представленным в литературе [50, 51].

Таблица 5.1. - Особенности плодов и последов экспериментальных животных на 21 день беременности ($M \pm m$)

Показатель	1 (опытная) группа (ЗРП) n=10	2 (коррекционная) группа (ЗРП + ВМК) n=10	3 группа (контроль) n=10	p
Количество плодов	2,2±0,01	8,3±0,02	8,2±0,03	$p^{1-2}= 0,041$; $p^{1-3}= 0,039$
Вес плодов, мг	1131,6±99,7	3123,6±503,1	3223,1±547,8	$p^{1-2}= 0,047$; $p^{1-3}= 0,044$
Длина плодов, мм	22,1±1,2	32,1±3,9	30,5±4,1	$p^{1-2}= 0,039$; $p^{1-3}= 0,0331$
Вес последов, мг	198,9±38,5	399,9±47,6	411,6±32,9	$p^{1-2}= 0,041$; $p^{1-3}= 0,030$

Результаты проведения гистологического исследования последов крыс 1 (опытной) группе, в сравнении с крысами 2 (коррекционной) и 3 (контроль) групп, показали отсутствие в плаценте плацентарных макрофагов, гипотрофические процессы в эпителии и в соединительной ткани ворсин, истончение и декомпозицию волокнистого каркаса тканей плаценты (рисунок 5.1).



1

Рисунок 5.1 - Плацента крысы 1 (опытной) группы 5 месяцев 21 день гестации (нет плацентарных макрофагов, 1 –истончение и декомпозиция волокнистого каркаса тканей плаценты). Увеличение x40, окраска гематоксилин-эозин

Хотелось бы отметить, что во 2 (опытной) и 3 (контроль) группах в плацентах определяли наличие сформированной сосудистой сети с плацентарными макрофагами, связанными с экспрессией ХГЧ (рисунки 5.2, 5.3).

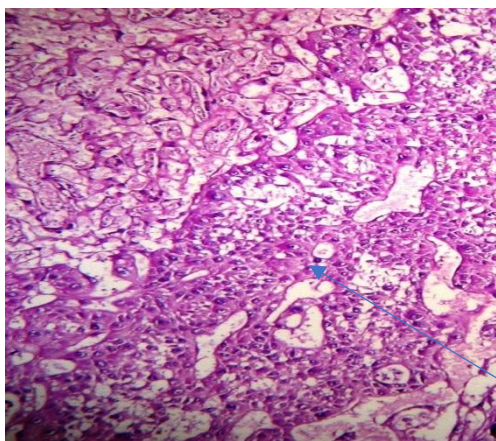


Рисунок 5.2 - Крыса 2 (коррекционной) группы, 5 месяцев, спонгиозная часть плаценты, 1 – плацентарные макрофаги (клетки Кащенко – Гофбауэра).

Увеличение x40, окраска гематоксилин-эозин

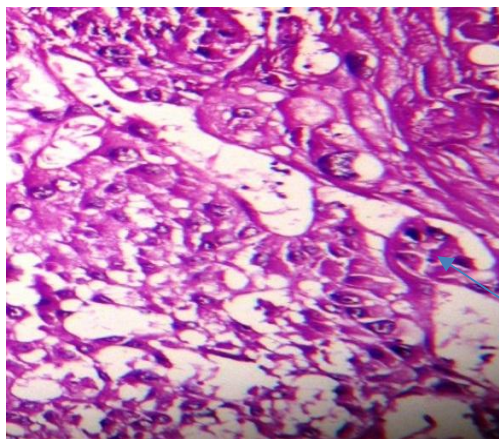


Рисунок 5.3 - Крыса 3 (контроль) группы, 6 месяцев, спонгиозная часть плаценты., 1 – плацентарные макрофаги (клетки Кащенко – Гофбауэра).

Увеличение x40, окраска гематоксилин-эозин

Таким образом, крысы 1 (опытной) группы, по сравнению с животными 2 (коррекционной) и 3 (контрольной) групп, имели меньше плодов, при этом у последних отмечались более низкие показатели веса и длины плодов. Последы также имели значимо низкий вес. Те же морфологические показатели у животных

2 (коррекционной) и 3 (контроль) группах оставались идентичными. При экспериментальном моделировании ЗРП развиваются характерные гистопатологические изменения в плацентах, включая отсутствие плацентарных макрофагов (мезотелиальные стволовые клетки Кащенко-Гофбауэра и признаки эндотелиальной дисфункции микроциркуляторного русла. Коррекция с использованием в течение всего периода гестации ВМК, содержащего йод и фолиевую кислоту, предотвращает плацентарные нарушения у крыс линии Wistar.

5.2 Результаты исследования экспериментальной коррекции задержки роста плода

Во втором блоке экспериментальной части также использовали моделирование ЗРП по разработанной в первом блоке методике, при этом анализировали гестационную динамику концентраций кортикостерона и прогестерона, особенности родов, количество новорожденных крысят, их вес, рост, адаптационные реакции.

Исследование гормонального статуса осуществляли на прегравидарном этапе (исходное состояние), на 2-й и 3-й неделе гестации у 30 половозрелых крыс, из них 4 группа (опытная) -10 крыс, 5 группа (коррекционная) -10 крыс и 6 (контроль) группа -10 крыс.

Были установлены исходные параметры концентрации прогестерона, кортикостерона в сыворотке крови.

В таблице 5.2 представлены динамические гестационные концентрации прогестерона, кортикостерона у крыс 4 (опытной) группы.

Таблица 5.2. - Динамические гестационные концентрации прогестерона, кортикостерона у крыс 4 группы, $M \pm m$

Показатель	Исходные значения	Сроки гестации		p
		2 неделя	3 неделя	
Прогестерон, нмоль/л	17,9±2,3	194,0±21,1	216,0±16,4	$p^{\text{исх-2}}=0,011$ $p^{\text{исх-3}}=0,023$ $p^{2-3}=0,001$
Кортикостерон, нг/мл	242,1±32,8	156,0±25,8	97,1±12,9	$p^{\text{исх-2}}=0,019$ $p^{\text{исх-3}}=0,028$ $p^{2-3}=0,029$

Представленные в таблице 5.2 результаты исследования свидетельствуют, что у крыс 4 (опытной) группы выявлены высокие уровни прогестерона на 2 и 3 неделях гестации (выше исходных значений в среднем в 11,5 раза). Установлено, что показатели уровня кортикостерона снижались в динамике беременности в 1,6 раза и резко падали перед родами (в 2,5 раза). Полученные данные отображены на рисунке 5.1.

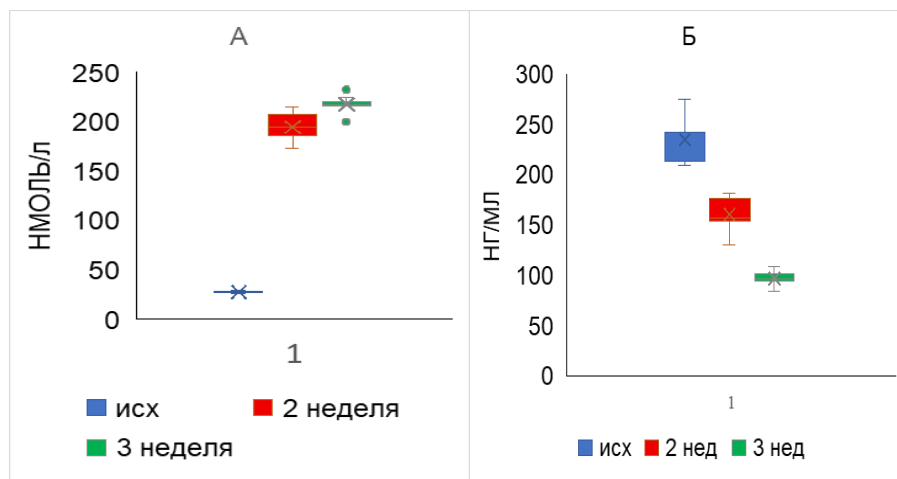


Рисунок 5.1 - Динамика в содержания прогестерона (А), кортикостерона (Б) крови у крыс опытной группы во время беременности. Данные представлены в виде медианы, межквартильного размаха, минимальных и максимальных величин, * $p^{\text{исх-2 нед}} < 0,05$, # $p^{\text{исх-3 нед}} < 0,05$, ^ $p^{2-3 \text{ нед}} < 0,05$ (критерий Фридмана)

В таблице 5.3 представлены гестационные концентрации прогестерона и кортикостерона у крыс опытной, коррекционной и контрольной групп 2 блока эксперимента.

Таблица 5.3 - Гестационные концентрации прогестерона и кортикостерона у крыс опытной, коррекционной и контрольной групп 2 блока эксперимента

Показатель	4 группа (опытная) n=10	5 группа (коррекционная) n=10	6 группа (контрольная) группа n=10
Прогестерон исх., нмоль/л	27,7 [25,9 - 28,9]	28,3 [27,9-29,1]	27,9 [25,9-32,4]
Прогестерон 2 неделя гестации, нмоль/л	194,0* [172,9 - 215,1]	77,6 [69,1-86,2]	80,6 [64,9-89,0]
Прогестерон 3 неделя гестации, нмоль/л	216,6* [199,6 - 232,4]	41,2 [30,0-52,4]	39,9 [28,9-53,6]
Кортикостерон исх., нг/мл	242,0 [209,3 -274,9]	221,7 [208,0-235,6]	226,6 [211,0-265,6]
Кортикостерон 2 неделя гестации, нг/мл	156,9* [130 - 181,8]	242,9 [225,0-262,5]	252,9 [228,4-263,9]
Кортикостерон 3 неделя гестации, нг/мл	97,1* [84,1-109,0]	293,8 [263,3-311,3]	302,6 [259,7-316,9]

Примечания. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, * $p^{4-6} < 0,05$ (критерий Краскела–Уоллиса)

Показано, что у крыс опытной группы, в сравнении с крысами коррекционной группы и интактными контрольной группы, отмечалось повышение уровней прогестерона в динамике гестации, при этом концентрация кортикостерона на 2 и 3 неделях гестации беременности понижалась.

Динамические гестационные уровни гормонов у крыс опытной группы 2 и контрольной группы были практически идентичными ($p > 0,1$) (рисунок 5.2).

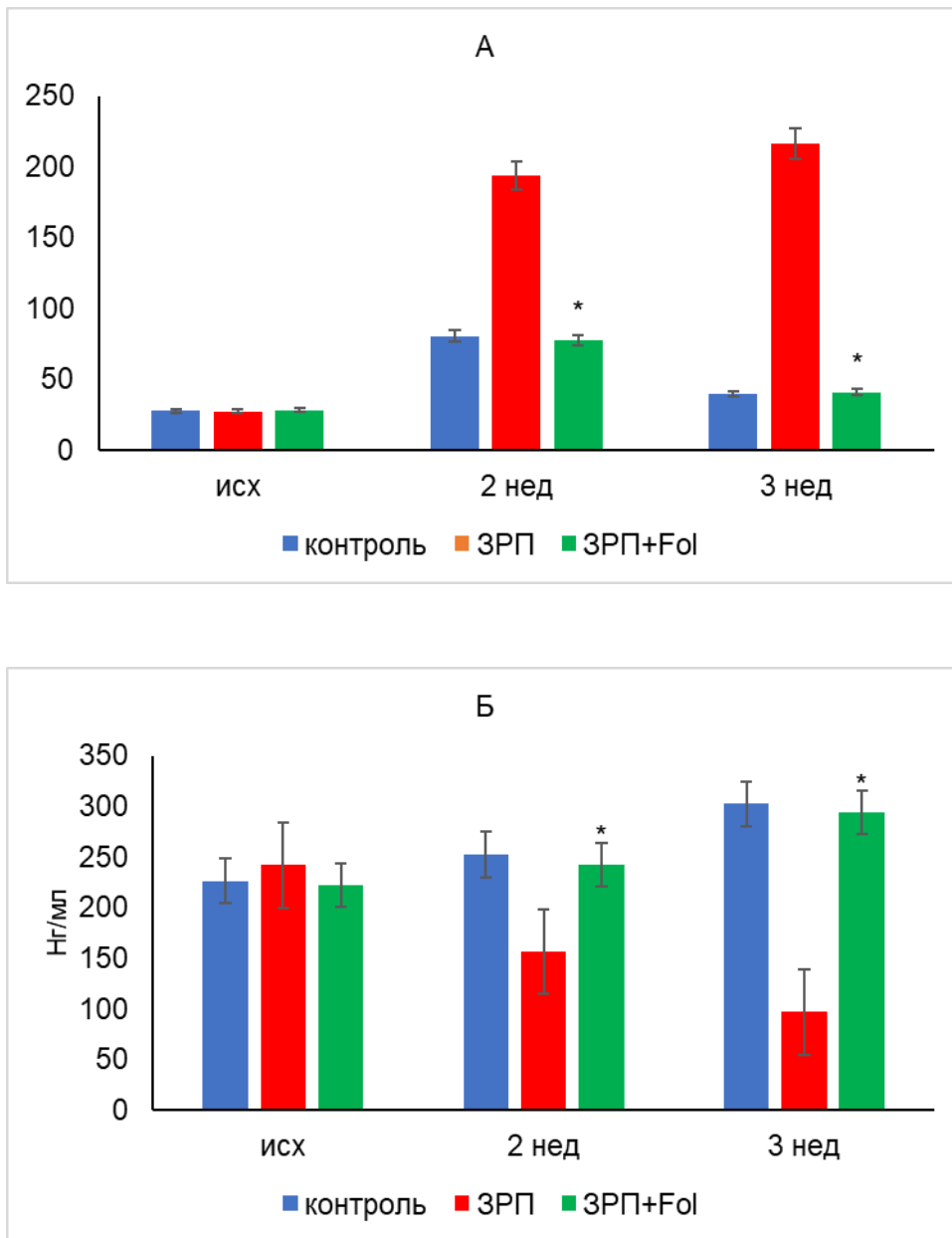


Рисунок 5.2 - Динамика в содержания прогестерона (А), кортикостерона (Б) в крови у крыс опытной, коррекционной и контрольной групп во время беременности, * $p^{\text{ЗРП-ЗРП+Fol}} < 0,05$ (критерий Краскела–Уоллиса)

У крыс опытной группы имела место отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнями прогестерона и кортикостерона ($r = -0,862$; $p < 0,05$).

Установлено, что во всех экспериментальных группах роды наступили в аналогичные сроки гестации ($M \pm SD$) (22,3 \pm 3,4 дня; 23,0 \pm 4,1 дней; 24,0 \pm 3,7 дней, соответственно, $p^{1-2}=0,1342$; $p^{1-3}=0,1260$; $p^{2-3}=0,1433$).

Крысята в опытной группе, в сравнение с новорожденными коррекционной и контрольной групп, родились с низким количеством, весом и длиной (таблица 5.4).

Таблица 5.4. - Характерные показатели потомства у крыс 2 блока экспериментального исследования

Показатель	4 (опытная) группа (ЗРП) n=10	5 (коррекционная) группа (ЗРП+ВМК) n=10	6 (контрольная) группа n=10
Количество крысят	2,0 [1,0 - 4,1] *	8,0 [7,0-10,0]	9,0 [6,5-9,5]
Масса крысят, мг	1020,5 {1122,1-1313,7} *	3777,7 [3987,1- 4196,5]	4022,1 [3822,4-4221,7]
Длина крысят, мм	20,0 [18,9-23,1] *	31,3 [30,9- 32,8]	35,3 [31,3-39,3]

Примечания. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, * $p^{1-3} < 0,05$ (критерий Краскела–Уоллиса)

У новорожденных крысят 4 (опытной) группы реакция стресса установлена в 7 (70%) случаев, напряженная реакция спокойной активации - 2 (20%), реакция повышенной активации - 1 (10%), при этом отмечали низкие уровни реактивности. Во 2 (коррекционной) группе - реакция повышенной активации в 70%, реакция спокойной активации – 30%. В 3 (контроль) группе реакция повышенной активации в 50%, реакция спокойной активации – 30% и тренировки – 20%. Во 2 и 3 группах - высокие уровни реактивности. Представленные данные

свидетельствовали, что крысы 4 (опытной) группы, в сравнении с новорожденными 5 (коррекционной) и 6 (контроль) групп, имели неблагоприятные показатели адаптации ($p < 0,05$) (Таблица 5.5)

Таблица 5.5 – Частота различных адаптационных реакций и их уровней у крысят

Вариант адаптационной реакции	Уровни реактивности	4 группа (опытная) 10(100%)	5 группа (коррекционная) 10 (100%)	6 группа (контрольная) Группа 10 (100%)	p
Реакция повышенной активации	Высокий уровень	-	7(70)	5(50)	0,01
	Низкий уровень	1(10)	-	-	-
Реакция спокойной активации	Высокий уровень	-	3(30)	3(30)	0,12
	Низкий уровень	2(20)	-	-	-
Реакция тренировки	Высокий уровень	-	-	2(20)	-
	Низкий уровень	-	-	-	-
Реакция стресса		7(70)	-	-	-

Полученные данные позволяют считать, что проведение коррекции при моделировании ЗРП по использованному нами способу с использованием в гестационной динамике витаминно-минерального комплекса, содержащего йод и фолиевую кислоту, профилактирует плацентарные расстройства.

Проведенное исследование демонстрирует роль гиперпрогестеронемии и глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии более малочисленного, маловесного потомства крыс, с дезадаптацией у новорожденных крысят. Применение

витамино-минерального комплекса, содержащего фолиевую кислоту и йод, с целью коррекции приводит к благоприятным перинатальным исходам у лабораторных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность — это сложный процесс, характеризующийся физиологическими и психологическими изменениями, даже при отсутствии каких-либо осложнений.

К факторам, повышающим риск высокой тревожности, некоторые авторы относят возраст матери, уже имеющиеся системные заболевания, а также осложнения, возникающие во время беременности, такие как преждевременный разрыв плодных оболочек, аномалии плаценты, задержка роста плода и преэклампсия [13, 113]. Исследования показали, что пренатальный стресс негативно влияет не только на межличностные отношения беременных женщин и их эмоциональную связь с плодом, но и на психическое здоровье матери в послеродовой период [159]. Стрессоры влияют на физиологические процессы, с помощью увеличения гормонов стресса или изменяя иммунные показатели [146]. Кроме того, повышенный уровень кортизола и катехоламинов из-за сильного стресса во время беременности может увеличить вероятность осложнений беременности и негативно повлиять на её исход [64]. Стресс, который испытывают женщины во время беременности, может привести к выкидышу, преждевременным родам и низкому весу новорождённого, что вызывает проблемы с эмоциональным и поведенческим здоровьем матери и ребёнка в послеродовой период [18, 146].

Низкие уровни адаптации к беременности и стрессоустойчивости, не распознанные негативные стрессовые раздражители в начале беременности и отсутствие элементарных методов тестирования в руках врача акушера-гинеколога создают условия для неблагоприятных перинатальных исходов. Все вышеперечисленное свидетельствует о многогранности и актуальности проблемы изучения механизмов развития осложненного течения гестации у первобеременных с повышенным уровнем тревожности.

В практической работе врача акушера-гинеколога недостаточно используются элементы перинатальной психологии. Необходимость психологического тестирования во время беременности и послеродовом периоде

необходимы из-за высокой частоты психологических проблем, включая послеродовую депрессию, послеродовое стрессорное травматическое расстройство, послеродовой психоз и суицидальную опасность. Необходима разработка оптимальных маркеров психологической дезадаптации женщины во время гестации и в послеродовом периоде.

Целью настоящего исследования явилось изучения патогенетической роли социальных, нейроэндокринных и функциональных плацентарных факторов течения гестации, родов и послеродового периода у первобеременных женщин с повышенным уровнем ситуативной и личностной тревожности в развитии осложнений. Для достижения поставленной цели были сформулированы ряд задач.

На 1 этапе ретроспективного клинического рандомизированного исследования приняли участие 47 первобеременных женщин с высокими уровнями ситуативной и личностной тревожности (ВУТ) - от 45 баллов и более по шкале ситуативной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина (шСХ) и 38 первобеременных женщин с низкими уровнями ситуативной и личностной тревожности (НУТ) – 31 баллов и меньше по шкале ситуативной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина (шСХ), выявленными после 36 недель беременности.

В третьем триместре беременности происходит множество физических и эмоциональных изменений. Weng S.C. et al. [87] показали, что симптомы стресса были более распространены в последнем триместре беременности.

По возрастным критериям первобеременные обследуемых групп были сопоставимы. Возрастной диапазон соответствовал активному репродуктивному возрасту. У женщин 1 группы средние уровни ситуативной и личностной тревожности - $52,54 \pm 5,89$ и $48,54 \pm 2,11$ баллов, соответственно были значимо выше, чем у женщин 2 группы - $22,89 \pm 8,43$ и $19,79 \pm 4,09$ баллов, соответственно ($p < 0,05$).

У первобеременных 1 группы по сравнению с женщинами 2 группы установлены отрицательная реакция на саму гестацию - 38,3% против 13,2% и незапланированную беременность в 57,4% против 21,1%. У женщин данной когорты чаще встречалось высшее образование: в 70,2% против 52,6%, отсутствие

постоянной работы - 51,0% против 36,8%. Кроме того, часто имел место фактор одинокого семейного положения - в 36,2% случаев против 18,4%, включая незарегистрированные. Женщины 1 группы отмечали серьезные семейные конфликты в 22,4% случаев.

Наши результаты согласуются с данными литературы. Так Hawkins M. et al. [91] показали, что семейное положение является важным социально-демографическим фактором, влияющим на психическое состояние. Одиноким и разведенным людям имеют более высокий уровень стресса, что приводит к нарушению в системе мать-плод. Семья может иметь большое значение для беременности благодаря консультированию, поддержке, дородовому уходу и стабильности эмоциональной безопасности.

Образование или уровень образования беременной - ещё один из факторов, влияющий на психическое состояние. Низкий уровень образования, отсутствие рабочего места приводят к социально-экономическим трудностям [59]. Низкий социально-экономический статус и отсутствие безопасности сопровождаются повышенным уровнем стресса [148].

Проведенное нами анкетирование свидетельствовало о нежелании заниматься спортом для беременных 45,0% женщин 1 группы против 7,9% беременных 2 группы. Выявлено, что в 3 триместре беременности у женщин 1 группы отмечались значимое увеличение массы тела - $89,8 \pm 9,2$ против $75,7 \pm 10,3$ кг у первобеременных 2 группы. Кроме того, у женщин 1 группы выявлено отсутствие витаминной поддержки во время гестации и ряд вредных привычек.

В большинстве случаев ожирение является многофакторным заболеванием, которое обусловлено способствующими ожирению средовыми, психосоциальными факторами и генетической предрасположенностью. К одной группе состояний относят случаи несбалансированного поступления в организм витаминов и минералов, которые часто называют микроэлементами. Микроэлементы позволяют организму вырабатывать ферменты, гормоны и прочие вещества, необходимые для правильного роста и развития. Наиболее важными для здоровья мирового населения являются йод, витамин А и железо; их недостаток создает существенную

угрозу для здоровья и развития людей во всем мире, особенно детей и беременных женщин (Неполноценное питание. Информационный бюллетень ВОЗ 1 марта 2024).

Курение имело место в 25,2% случаев среди первобеременных 1 группы, алкоголь – в 6,3%. Вместе с тем употребление фастфуда, наоборот было выше у женщин 2 группы – 70,3% против 31,6% в 1 группе.

Курящие женщины составляют высокую группу риска по развитию плацентарной недостаточности [17]. Систематизация зарубежных и отечественных исследований по изучению табакокурения беременных женщин позволила условно выделить два аспекта: клинический и психологический. Они являются когерентными и взаимно дополняющими друг друга [15].

Расчет факторов риска показал, что у первобеременных 1 группы первое ранговое место развития высокой тревожности занял фактор отсутствия приема ВМК во время гестации - [70,3%, OR=36,31(9,11-55,40), p=0,0001], второе - незапланированная беременность [57,4%, OR=28,87 (15,06-81,66), p=0,0076], третье - одинокое состояние (включая сожительство) [36,2%, OR=34,61 (21,12-79,23), p=0,0042].

Женщины 1 группы имели значительно больше хронических заболеваний, особенно, это касалось желудочно-кишечного тракта – в 3,4 раза чаще, ЛОР-органов – в 7,3 раза и заболеваний глаз – в 4,9 раза.

Далее мы проанализировали особенности протекания беременности в указанных группах. Установлено, что только у женщин с высокими уровнями личностной и ситуативной тревожности беременность осложнилась развитием плацентарной недостаточности в 38,3% случаев, угрозой выкидыша до 22 недель гестации (а угроза выкидыша до 12 недель была в 7,2 раза выше, чем у беременных 2 группы), развитием преэклампсии в 8,5% случаев, преждевременными родами.

Психологические расстройства, такие как депрессия, тревожность и/или воспринимаемый стресс во время беременности, могут повышать риск неблагоприятных исходов родов, в том числе преждевременных родов [86].

У 23,4% женщин 1 группы родоразрешение было проведено с помощью кесарева сечения. Во 2 группе таких случаев было в 2,2 раза меньше.

Беременные женщины выбирают кесарево сечение из-за страха боли и желания чувствовать себя комфортно. Именно страх является причиной, которая может вызвать сильный стресс, в то время как пациентки, знавшие о преимуществах естественных родов, хотят рожать естественным путём [147].

В нашем случае кесарево сечение женщинам выполнялось в связи с диагностированной дистрессом плода. Субинволюция матки и в 5,7 раза чаще отмечена у женщин 1 группы, а послеродовое кровотечение имело место только у этих женщин.

Высокая тревожность явилась патогенетическим фактором, влияющим на показатели зрелости плода. События в жизни женщины во время беременности влияют не только на внутриутробное развитие плода, в дальнейшем они могут оказывать влияние на исходы родов и, более того, на последующее здоровье детей.

Только у рожениц 1 группы имела место задержка роста плода. Достоверно отставал вес младенцев при рождении – в 1,3 раза ниже ($p < 0,05$) и рост – в 1,2 раза меньше ($p < 0,05$).

Анализ результатов, полученных на основе социально-демографических показателей, продемонстрировал важность сопутствующих факторов и выявил возможность возникновения стрессовых расстройств в последнем триместре беременности, которые могут оказывать непосредственное влияние на здоровье матери и плода. Поддержка семьи, гармония в браке и подготовка беременных к родам — это также факторы, которые необходимо улучшить, чтобы помочь женщинам справиться с изменениями и трудностями, связанными с беременностью и родами.

При проспективном исследовании было обследовано 70 первобеременных с высокими уровнями ситуативной и личностной тревожности: 38 с осложненным (невынашивание, ЗРП, плацентарная недостаточность) течением гестации и родов (3 группа ВУТ+ОГ) и 32 с физиологическим течением гестации и родов (4 группа ВУТ+ФГ). В качестве контрольной группы - первобеременные с низкими уровнями

ситуативной и личностной тревожности с физиологически протекающей гестацией (5 группа НУТ+ФГ). Наблюдение за пациентками продолжалось в течение трех триместров беременности. Проведено комплексное клинико-лабораторное исследование с полной характеристикой гестации, родов, пуэрперия. У новорожденных проанализированы состояние по шкале Апгар, показатели роста и веса. В динамике гестации (12-13 недель, 20-22 недели, 31–32 недели) провели исследования гормонов нейромедиаторов, оценили параметры маточно-плацентарного, маточно-плодово-плацентарного кровотоков.

Установлено, что у женщины 3 группы, в сравнении с беременными 4, 5 групп, реже встречалось высшее образование - 7,9% против 59,4% и 67,7%, соответственно, отмечалось отсутствие постоянной работы в 84,2% случаев против 18,8% и 9,7%, соответственно. Кроме того, имел место фактор одинокого семейного положения - в 47,46% случаев против 12,5% и 6,5% соответственно в 4 и 5 группах. Спортом для беременных отказывались заниматься 81,6% женщин 3 группы против 18,8% и 6,5% в 4 и 5 группах соответственно. Кроме того, у женщин 3 группы, также, как и в ретроспективном исследовании, выявлен ряд вредных привычек. Так, курение имело место в 28,9 % случаев, алкоголь – 5,3 %.

Установлено, что у первобеременных женщин с высоким уровнем тревожности нередко также отмечались осложнения беременности, включая угрозу невынашивания, плацентарные нарушения и преэклампсию. Кроме того, чаще при родоразрешении прибегали к кесареву сечению. Кровопотеря была выше вне зависимости от способа родоразрешения. У новорожденных отмечена более низкие вес, длина и бальная оценка по шкале Апгар при рождении.

В результате проведенного исследования установлено, что в 11-12 нед. у первобеременных женщин 3 группы, по сравнению с беременными 4 и 5 групп, имели место повышенные уровни прогестерона, эстриола, пролактина, свободного кортизола в слюне вечером, адреналина. При этом отмечено снижение концентраций общего кортизола, норадреналина, вазоинтестинального пептида. У первобеременных 3 группы с ВУТ+ОГ была установлена прямая корреляционная взаимосвязь между концентрациями прогестерона и свободного кортизола ($r =$

0,72; $p < 0,05$); прогестерона и E_3 ($r = 0,58$; $p < 0,05$); прогестерона и ПРЛ ($r = 0,54$; $p < 0,05$) и обратная - между концентрациями прогестерона и общего кортизола ($r = -0,89$; $p < 0,05$). На наличие последней корреляции базируется разработка биологической модели ЗРП. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между концентрациями свободного кортизола и адреналина ($r = 0,67$; $p < 0,05$), свободного кортизола и ВИП ($r = 0,59$; $p < 0,05$) и обратная - между уровнем свободного кортизола и норадреналина ($r = -0,66$; $p < 0,05$).

В 16-17 недель гестации у первобеременных с ВУТ+ОГ 3 группы, в сравнении с женщинами 4 и 5 групп, показатели общего кортизола, норадреналина и ВИП были достоверно ниже, при этом отмечалось повышение уровней прогестерона, свободного кортизола, ПРЛ, эстриола и адреналина. Установлена положительная корреляция концентраций прогестерона и E_2 ($r = 0,65$; $p < 0,05$); прогестерона и ПРЛ ($r = 0,53$; $p < 0,05$); прогестерона и адреналина ($r = 0,68$; $p < 0,05$); прогестерона и свободного кортизола ($r = 0,88$; $p < 0,05$); отрицательная корреляция концентраций прогестерона и общего кортизола ($r = -0,54$; $p < 0,05$); прогестерона и ВИП ($r = 0,60$; $p < 0,05$); прогестерона и норадреналина ($r = 0,53$; $p < 0,05$).

На 31-32 неделях гестации у первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с первобеременными 4 и 5 групп, концентрации прогестерона были достоверно выше, при этом отмечалось снижение концентрации плацентарного лактогена ($p < 0,05$). Хотелось бы отметить снижение концентрации общего кортизола. Уровень E_3 был сопоставим с группой контроля ($p > 0,1$).

Выявлен выраженный дисбаланс циркуляции моноаминов и нейромедиаторов. При этом значимо повышались концентрации адреналина, при снижении уровней норадреналина и ВИП. Имели место положительные корреляционные взаимосвязи между концентрациями прогестерона и свободного кортизола ($r = 0,89$; $p < 0,05$); свободного кортизола и адреналина ($r = 0,66$; $p < 0,05$) и отрицательная - концентрации кортизола и ВИП ($r = -0,78$; $p < 0,05$).

У первобеременных с ВУТ+ОГ, в сравнении с женщинами других групп клинического исследования, установлено повышение пульсационных индексов а. *uter. dextra et sinistra, umbilicalis*.

Установлены положительные корреляционные зависимости между повышением PI в пуповинной артерии и уровнем свободного кортизола ($r=0,84$, $p<0,05$), повышением PI в пуповинной артерии и концентрацией адреналина ($r=0,66$, $p<0,05$), отрицательные - повышением PI в пуповинной артерии и концентрацией ВИП ($r=-0,58$, $p<0,05$).

Таким образом, у первобеременных женщин с ВУТ и осложненным течением гестации установлены характерные динамические колебания нейрогормонального статуса, включая высокие показатели прогестерона, свободного кортизола, адреналина и низкие - общего кортизола, норадреналина и вазоинтестинального пептида.

Расстройство функционирования МПК, связанные с нарушениями нейрогормонального статуса и маточно-плацентарного кровообращения, выявленные корреляции между уровнем прогестерона и общего кортизола, прогестерона и свободного кортизола, уровнем свободного кортизола и значением пульсационного индекса маточных артерий, возможно, лежат в основе механизмов, приводящих к развитию плацентарной недостаточности и задержки роста плода.

На основании анализа полученных результатов нами разработана математическая прогностическая модель для расчета риска осложнений гестации, учитывая уровень тревожности, в которую вошли такие показатели, как отсутствие физической активности, одинокое семейное положение, прибавка в весе во время беременности более 16 кг, рвота беременных, анемия, дисфункция нейрогормонального статуса, нарушения маточно-плацентарного комплекса, уровень тревожности. Использование такой модели позволит своевременно оценить развитие осложнений и предпринять усилия для их предотвращения.

В дальнейшем для уточнения патогенетических аспектов задержки роста плода мы провели серию экспериментальных исследований.

1 блок эксперимента показал роль гиперпрогестеронемии и глюкокортикоидной дисрегуляции в формировании задержки роста плода. Патогенетическое использование метаболической терапии в коррекции задержки роста плода в эксперименте приводила к улучшению плацентарной морфологии, о

чем свидетельствовало наличие плацентарных макрофагов в плаценте животных коррекционной группы.

2 блок эксперимента показал, что нарушение плацентации путем применения дидрогестерона в динамике гестации у крыс приводит не только к плацентарной недостаточности и ЗРП, но и к рождению крысят с расстройствами адаптации и стрессорными реакциями.

При проведении эксперимента, при моделировании задержки роста плода и ее коррекции, в сравнении с интактной группой животных, были показаны особенности изменения концентраций кортикостерона, прогестерона на прегравидарном этапе, и в динамике 3-х недельной гестации крыс. Установлено, что у крыс опытной группы имело место повышение прогестерона, при снижении концентраций кортикостерона перед родами. В данной группе новорожденные крысята были не только маловесные, но у них отмечались неблагоприятные адаптационные реакции. Патогенетическое использование метаболической терапии в коррекции задержки роста плода в эксперименте приводила к благоприятным перинатальным исходам, о чем свидетельствовал нормальный вес крысят, их количество и наличие качественных адаптационных реакций.

Механизм задержки роста плода в экспериментальной модели связан с потенциальной стрессогенностью прогестерона.

Известно, что прогестерон влияет на реакцию стресс, в том числе, через свой нейроактивный метаболит ALLO. У женщин ALLO синтезируется из прогестерона в яичниках, надпочечниках, плаценте и нервной системе [116]. Этот нейростероид играет важную регуляторную роль в реакции на острый стресс, усиливая действие ГАМК-эргической системы, и его уровень снижается при хроническом стрессе. Являясь основным тормозным нейромедиатором в мозге, ГАМК помогает поддерживать гомеостаз и предотвращает чрезмерную стимуляцию нервной системы, подавляя чрезмерную нейронную активность во время стресса [151]. Хронический стресс связан с подавлением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также с изменением уровня АЛЛО, что может способствовать развитию расстройств, связанных со стрессом [57]. Эти

характеристики позволяют предположить, что ALLO является потенциальным биомаркером расстройств, связанных со стрессом, сопровождающихся чувствительностью к гормонам не только в отношении колебаний половых стероидов, но и в отношении реакции на механизмы регуляции стресса [151].

Обсуждаемые взаимодействия между эндогенным прогестероном, ALLO и стрессом подтверждают предположение о том, что синтетические прогестины также влияют на системы, отвечающие за стресс. Примечательно, что в большинстве исследований участвовали женщины, принимавшие комбинированные оральные контрацептивы, поэтому неясно, какие из наблюдаемых эффектов связаны с прогестинами, эстрогенами и/или их взаимодействием [100].

Снижение кортикостерона, возможно, связано с нарушением метаболизма глюкокортикоидов в печени, включая процессы окисления, восстановления и конъюгирования. Кроме того, хотя дидрогестерон и не обладает глюкокортикоидной биологической активностью, он может, как производное прогестерона, связываться с глюкокортикоидными рецепторами [66].

Низкий уровень кортикостерона у крыс перед родами свидетельствует о расстройстве адаптационных механизмов. Это согласуется с работами, которые показали, что крысы с низким уровнем кортикостерона после стрессорной нагрузки, отличаются низким уровнем стрессоустойчивости [53]. Пониженный уровень кортикостерона, нарушает синтез плацентарного кортикотропин релизинг гормона, что приводит к плацентарным нарушениям. Развиваются характерные гистопатологические изменения в плацентах, включая отсутствие плацентарных макрофагов (мезотелиальные стволовые клетки Кащенко-Гофбауэра) и признаки эндотелиальной дисфункции микроциркуляторного русла.

В эксперименте обоснована коррекция с применением витаминно-минерального комплекса, содержащего фолиевую кислоту и йод.

Коррекция с использованием ВМК, содержащего фолиевую кислоту и йод, в течение всего периода гестации приводила к устранению плацентарных расстройств.

ВЫВОДЫ

1. У первобеременных женщин с высокими уровнями ситуативной и личностной тревожности отмечаются повышенная распространенность угрозы невынашивания (61,7%; $p < 0,05$), преэклампсии (38,3%; $p < 0,05$), плацентарной недостаточности (38,2%; $p < 0,05$), задержки роста плода (25,5%; $p < 0,05$), частота кесарева сечения (38,3%; $p < 0,05$), кровопотеря после родов (21,3%; $p < 0,05$), у новорожденных отмечаются низкие оценка по шкале Апгар ($6,5 \pm 0,01$ баллов), масса и длина тела ($p < 0,05$).

2. Расчет факторов риска показал, что у первобеременных первое ранговое место развития высокой тревожности занял фактор отсутствия приема ВМК во время гестации - [70,3%, OR=36,31(9,11-55,40), $p=0,0041$], второе - незапланированная беременность [68,1%, OR=28,87 (15,06-81,66), $p=0,0076$], третье – отсутствие брака (включая сожитительство) [36,2%, OR=34,61 (21,12-79,23), $p=0,0042$]. Математическая модель прогноза развития осложнений гестации позволяет комплексно оценить информативность факторов риска, включая высокую тревожность пациенток (площадь под ROC кривой имела значение $0,978 \pm 0,0118$, $p < 0,0001$).

3. Динамика осложненного течения гестации у первобеременных с стресс-зависимыми нарушениями сопровождается повышением концентраций прогестерона ($64,7 \pm 9,2$; $98,2 \pm 11,6$; $194,9 \pm 38,9$ нмоль/л, соответственно триместрам беременности), свободного кортизола ($22,6 \pm 2,8$; $16,4 \pm 1,3$; $21,4 \pm 1,8$ нмоль/л), адреналина, при снижении уровней общего кортизола ($125,4 \pm 12,1$; $250,7 \pm 46,1$; $207,9 \pm 63,4$ нмоль/л, соответственно триместрам беременности), норадреналина, вазоинтестинального пептида ($p < 0,05$). Установлены корреляционные зависимости между повышением PI в пуповинной артерии и уровнями свободного кортизола ($r=0,84$, $p < 0,05$), адреналина ($r=0,66$, $p < 0,05$), ВИП ($r=-0,58$, $p < 0,05$).

4. При экспериментальном моделировании ЗРП у крыс опытной группы выявлены более низкие показатели веса ($1131,6 \pm 99,7$ мг) и длины ($22,1 \pm 1,2$ мм)

плодов, низкий вес последов ($198,9 \pm 38,5$ мг), в плацентах - отсутствие плацентарных макрофагов.

5. У крыс опытной группы в динамике гестации имело место повышение прогестерона ($17,9 \pm 2,3$; $194,0 \pm 21,1$; $216,0 \pm 16,4$ нмоль/л, соответственно, $p < 0,05$), при снижении концентраций кортикостерона перед родами ($242,1 \pm 32,8$; $156,0 \pm 25,8$; $97,1 \pm 12,9$ нг/мл, соответственно, $p < 0,05$), новорожденные крысята были не только маловесные, но у них отмечались неблагоприятные адаптационные реакции стресса (70%), напряженные реакции спокойной активации (20%), повышенной активации (10%). Патогенетическое использование метаболической терапии в коррекции задержки роста плода в эксперименте приводила к улучшению перинатальных исходов, о чем свидетельствовал нормальный вес крысят, их количество и наличие качественных адаптационных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно использовать опросник Спилбергера-Ханина с целью выявления первобеременных с высокой личностной и ситуативной тревожностью, как группы риска по осложненному течению гестации.

2. У первобеременных с высокой личностной и ситуативной тревожностью назначение гестагенов только при доказанном дефиците прогестерона.

3. Использовать разработанную математическую модель с целью прогноза осложненного течения беременности при высокой личностной и ситуативной тревожности.

4. Экспериментальную модель у крыс, с применением 0,75 мг дидрогестерона, можно рекомендовать для дальнейших исследований в области патогенетической коррекции состояний, связанных с ЗРП.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Рассмотреть возможность профилактического использование витаминно-минерального комплекса с фолиевой кислотой и йодом для профилактики осложнений гестации при высокой личностной и ситуативной тревожности у беременных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А – адреналин

ВИП – вазоинтестинальный пептид

ВМК – витаминно-минеральный комплекс

ВУТ - высокий уровень личностной и ситуативной тревожности

E₂ – эстрадиол

E₃ – эстриол

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тела

МПК – маточно-плацентарный комплекс

НА – норадреналин

НУТ – нормальный уровень личностной и ситуативной тревожности

ОГ – осложненная гестация

ПД - перинатальная депрессия

ПЛ – плацентарный лактоген

ПН – плацентарная недостаточность

ПП - перинатальная психология

ПРД - послеродовая депрессия

ПРЛ – пролактин

ПРП – послеродовый (пуэперальный) период

ПЭ – преэклампсия

УЗИ – ультразвуковое исследование

шСХ - шкала ситуативной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л.

Ханина

PI – пульсационный индекс

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин, П. К. Теория функциональной системы / П. К. Анохин // Успехи физиологических наук. — 1970. — Т. 1, №1. — С. 19-54.
2. Банщикова, Т. Н. Диагностика агрессивности педагога — Москва: Т. Н. Банщикова. Национальный книжный центр. - 2011. — 136 с. - ISBN 978-5-904827-46-5.
3. Блох, М. Е. Суицидальные риски женщин во время беременности и после родов / М. Е. Блох, И. В. Грандилевская, С. С. Савенышева, В. О. Аникина - DOI: 10.17759/cpp.2023310204 // Консультативная психология и психотерапия. – 2023. – Т. 31, № 2. – С. 84–98.
4. Буйнова, Ю. И. Связь между социальной поддержкой, психологическим стрессом и исходом беременности / Ю. И. Буйнова – Текст : электронный // International Journal of Professional Science. —2019. — № 11. — С. 52-61. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/svyaz-mezhdu-sotsialnoy-podderzhkoj-psihologicheskim-stressom-i-ishodom-beremennosti> (дата обращения: 28.05.2025).
5. Виноградова, М. А. Железодефицитная анемия во время беременности: особенности терапии / М. А. Виноградова – Текст : электронный // МС. - 2017. - №20. -URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelezodefitsitnaya-anemiya-vo-vremya-beremennosti-osobennosti-terapii> (дата обращения: 28.05.2025).
6. Гаркави, Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. — М.: «ИМЕДИС», 1998. — 656 с.
7. Голенков, А. В. Выявление послеродовой депрессии у родильниц в условиях акушерского стационара. Роль сестринского персонала / А. В. Голенков, А. В. Филоненко, В. А. Филоненко, А. В. Аверин // Главная медицинская сестра. — 2015. — № 12. — С. 128-143.
8. Голенков, А. В. Послеродовая депрессия как вероятная причина постгомицидного самоубийства / А. В. Голенков - DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-

- 41-44 // Академический журнал Западной Сибири. — 2023. — Т. 19, № 2 (99). — С. 41-44.
9. Голенков, А. В. Суицидальная опасность послеродовой депрессии / А. В. Голенков, В. А. Филоненко, А. И. Сергеева, А. В. Филоненко // Академический журнал Западной Сибири. — 2021. — Т. 17, № 1 (90). — С. 32-36.
10. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. - Л.: Медицина, 1973. - 141 с.
11. Двойрин, В. В. Методы эпидемиологических исследований при злокачественных опухолях / Акад. мед. наук СССР. — Москва : Медицина, 1975. — 100 с.
12. Добряков, И. В. Перинатальная психология. — СПб.: Питер: И. В. Добряков. - 2010. — 234 с. - ISBN 978-5-49807-191-6.
13. Зефирова, Т. П. Чем опасен психологический стресс для беременных и как снизить его влияние на течение беременности и перинатальные исходы / Т. П. Зефирова, Р. Р. Мухаметова - DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-34-39 // Доктор.Ру. — 2023. — Т. 22, № 5. — С.34–39.
14. Камилова, М. Я. Оценка факторов риска развития синдрома задержки развития плода / М. Я. Камилова, З. Д. Давлатова, Ф. М. Давудова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. — 2020. — № 2. — С. 23.
15. Клинико-психологические аспекты табакокурения беременных женщин / О. А. Харькова, Л. Г. Киселева, А. Г. Соловьев [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.- 2013. - Т. 11, № 2.- С.3-7.
16. Козырко, Е. В. Превалентность патологии щитовидной железы у пациентов с послеродовой депрессией / Е. В. Козырко, Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, Н. И. Тапильская // Материалы конференции «VI Балтийский конгресс по детской неврологии». — Санкт-Петербург. - 2016. — С. 187-195.
17. Котикова, И. В. Особенности течения беременности у курящих пациенток / И. В. Котикова, Н. К. Никифоровский, В. Н. Покусаева // Рос. вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 1. — С. 46–50.

18. Кравченко, Е. Н. Факторы риска формирования задержки роста плода / Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина, Г. В. Кривчик - DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10014 // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2020. — Т. 81, № 2. — С. 4-9.
19. Кубасов, Р. В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы / Р. В. Кубасов, Ю. Е. Барачевский, В. В. Лупачев - – Текст : электронный // *Фундаментальные исследования*. — 2014. — Т. 10, № 5. — С. 1010–1014. - URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35783> (дата обращения: 29.05.2025).
20. Медведев, М. В. Основы доплерографии в акушерстве [Текст]: практическое пособие для врачей / М. В. Медведев. — 4-е изд., доп. — Москва: Реал Тайм, 2015. — 80 с.
21. Михайлин, Е. С. Беременность в подростковом возрасте: психологические особенности и акушерские осложнения / Е. С. Михайлин // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2016. — № 3. — С.80—85.
22. Михайлин, Е. С. Морфофункциональные особенности последов у несовершеннолетних женщин / Е. С. Михайлин, Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2016. — Т. LXV, № 5. — С. 41—48.
23. Моделирование преэклампсии в эксперименте у крыс / Ю. Ю. Чеботарева, В. Г. Овсянников, М. Я. Хутиева [и др.] // *Владикавказский медико-биологический вестник*. — 2013. — Т. 17, № 26. — С. 50-53.
24. Носкова, О. В. Изменение психологических особенностей беременных женщин под влиянием стрессовых факторов / О. В. Носкова, А. В. Чурилов, В. В. Свиридова, Е. В. Литвинова // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. — 2023. — Т. 27, № 1. — С. 55-58.
25. Патент № 2532402 Российская Федерация, МПК С1. Способ моделирования гестационного пиелонефрита: - № 2013138770/14; заявл. 20.08.2013; опубл. 10.11.2014 / Ю. Ю. Чеботарева, В. Г. Овсянников, Г. М. Летифов [и др.] ; заявитель и патентообладатель Ростовский Государственный медицинский университет. – 9 с.
26. Патент № 2808475 Российская Федерация, МПК С1. Способ моделирования задержки развития плода: - № 2023122303; заявл. 25.08.2023; опубл. 28.11.2023 / Ю.

- Ю. Чеботарева, И. Г. Арндт, И. М. Котиева [и др.] ; заявитель и патентообладатель Ростовский Государственный медицинский университет. – 9 с.
27. Послеродовая депрессия - факторы риска развития, клинические и терапевтические аспекты / М. А. Макарова, Ю. Г. Тихонова, Т. И. Авдеева [и др.] - DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-75-80 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. — Т. 13, № 4. — С. 75-80.
28. Послеродовая депрессия: новый взгляд на проблему / И. В. Игнатко, М. А. Кинкулькина, В. С. Флорова [и др.] - DOI: 10.20953/17261678-2018-1-45// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018. — Т. 17, № 1— С. 45–53.
29. Прилепская, В. Н. Важные вопросы при выборе гормональной контрацепции. Мифы о контрацепции / В. Н. Прилепская, Л. Л. Бостанджян - DOI: 10.26442/20795996.2021.4.201051 // Гинекология. — 2021. — Т. 23, № 4. — С. 364-369.
30. Прилепская, В. Н. Контрацепция после родов: современные достижения и перспективы / В. Н. Прилепская, Е. Г. Назаренко - DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202605 // Гинекология. — 2024. — Т. 26, № 1. — С. 5-10.
31. Прилепская, В. Н. Эффективность и приемлемость применения дроспиренонсодержащего комбинированного орального контрацептива для терапии предменструального дисфорического расстройства / В. Н. Прилепская, Е. А. Межевитинова, Р. А. Сасунова, Т. А. Иванова // Доктор.Ру. — 2013. — Т. 79, № 1. — С. 48-52.
32. Психопрофилактика послеродовой депрессии у женщин с различными вариантами родоразрешения / И. А. Горьковая, Ю. С. Александрович, А. В. Микляева [и др.] // Вестник Удмуртского университета. Серия Философия. Психология. Педагогика. —2017. —Т. 27, № 4. — С. 437-442.
33. Психоэмоциональный статус женщин в дородовом и послеродовом периодах / Л. М. Литнарвич, А. С. Кучер, А. Н. Сулима [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. — 2019. — Т. 22, № 1. — С. 170-175.
34. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. — Москва: Status Praesens. - 2017. — 872 с. - ISBN 978-5-9908735-1-3.

35. Радзинский, В. Е. Акушерский риск. Максимум информации - минимум опасности для матери и младенца / В. Е. Радзинский, С. А. Князев, И. Н. Костин. — Москва: Эксмо, 2009. — 288 с. - ISBN 978-5-699-33608-1.
36. Сабиров, Т. Особенности переживания стресса в перинатальный период / Т. Сабиров, Ч. М. Джиенбекова - DOI:10.35254/bhu/2022.59.112 // Вестник Бишкекского государственного университета. — 2022. — Т. 59, № 1. — С. 112-114.
37. Салехов, С. А. Влияние стресса во время беременности на формирование предрасположенности к развитию психосоматики - DOI: 10.34680/2076-8052.2020.1(117).71-74 / С. А. Салехов // Вестник Новгородского государственного университета. — 2020.— Т. 117, № 1. — С. 71-74.
38. Селье, Г. Стероиды и сопротивляемость / Г. Селье — В кн.: Морфологические основы клинической и экспериментальной патологии. - М.: Медицина. - 1973. — С. 1320-1327.
39. Совков, С. В. Вопросы диагностики послеродовой депрессии / С. В. Совков, О. В. Юшкова, П. Б. Зотов // Академический журнал Западной Сибири. — 2011. — № 3. — С. 22-23.
40. Совков, С. В. Повышение эффективности помощи женщинам с психическими нарушениями в послеродовом периоде / С. В. Совков // Университетская медицина Урала. — 2015. — Т. 1, № 1 — С. 39-41.
41. Современные принципы консультирования в контрацепции. Гормональная контрацепция / В. Н. Прилепская, П. Р. Абакарова, Е. А. Межевитинова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2021. — № S3. — С. 17-22.
42. Сюсюка, В. Г. Течение беременности, родов и перинатальные исходы родоразрешения женщин с психоэмоциональными нарушениями, обусловленными тревожностью / В. Г. Сюсюка - DOI: 10.15574/SP.2016.78.115 // Современная педиатрия. — 2016. — Т. 78, № 6. — С. 115-119.
43. Тест на уровень тревожности Спилбергера-Ханина. Психологический журнал <https://psychojournal.ru/tests/127-test-na-uroven-trevozhnosti-spilbergera-hanina.html>.

44. Ухтомский, А. А. Доминанта как рабочий принцип нервных центров / А. А. Ухтомский // Русский физиологический журнал. — 1923. — Т. 6, № 1-3. — С. 31-45.
45. Хутиева, М. Я. Механизмы формирования гестационных осложнений у многорожавших женщин (клинико-экспериментальное исследование) : специальность 14.01.01, 14.03.03 : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Хутиева Мадина Яхьяевна. — Москва, 2018. — 20 с.
46. Чеботарева, Ю. Ю. Медико-социальные факторы при артериальной гипертензии у первобеременных женщин / Ю. Ю. Чеботарева, Ю. А. Петров, И. В. Подгорный // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. — 2017. — Т. 19, № 10. — С. 42-44.
47. Чеботарева, Ю. Ю. Особенности гормонального профиля в динамике беременности у крыс линий SHR и WISTAR-KYOTO / Ю. Ю. Чеботарева, И. В. Подгорный, В. Г. Овсянников, Ю. А. Петров // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2018. — Т. 8, № 4. — С. 42-47.
48. Чеботарева, Ю. Ю. Патологические особенности течения беременности и родов в позднем репродуктивном периоде (обзор литературы) / Ю. Ю. Чеботарева, В. Г. Овсянников, М. Я. Хутиева - DOI: 10.21886/2219-8075-2013-3-20-23 // Медицинский вестник Юга России. — 2013. — № 3. — С. 20-23.
49. Чеботарева, Ю. Ю. Роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности в эксперименте / Ю. Ю. Чеботарева, В. Г. Овсянников, М. Я. Хутиева, И. В. Подгорный - DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-76-79 // Нефрология. — 2017. — Т. 21, № 5. — С. 76-79.
50. Ямпольская, И. С. Аутоиммунная модель фето-плацентарной недостаточности и синдрома задержки плода / И. С. Ямпольская, А. В. Коханов // Российский иммунологический журнал. — 2013. — Т.7(16), № 2-3. — С. 322.
51. Ямпольская, И. С. Фермент плацентарная щелочная фосфатаза в оценке и экспериментальной терапии плацентарной недостаточности и синдрома задержки

развития плода : специальность 03.01.04 : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Ямпольская Ирина Сергеевна. — Краснодар, 2016. — 23 с.

52. A latent class analysis of brief postpartum psychiatric hospital admissions / I. S. Polachek, K. Fung, K. Putnam [et al.] - DOI: 10.1016/j.psychres // *Psychiatry Res.* — 2018. — Vol. 262. — P. 452-458.

53. A review of maternal anxiety during pregnancy and the postpartum period / S. Araj, A. Griffin, L. Dixon [et al.] // *Journal of Mental Health and Clinical Psychology.* - 2020. — Vol. 4, no. 4. — P. 47-56.

54. Activated protein C prevents development of phosphatidylserine-induced intrauterine growth restriction in mice / F. Shu, M. Sugimura, H. Kobayashi [et al.] - DOI: 10.1055/s-2001-14067 // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2001. — Vol. 27, no. 2. — P. 99-105.

55. Acute serum hormone levels: characterization and prognosis after severe traumatic brain injury / A. K. Wagner, E. H. McCullough, C. Niyonkuru [et al.] - doi: 10.1089/neu.2010.1586 // *Neurotrauma.* — 2011. — Vol.28, no. 6. — P. 871-888.

56. Aguilera-Martín, Á. Gálvez-Lara M, Blanco-Ruiz M, García-Torres F. Psychological, educational, and alternative interventions for reducing fear of childbirth in pregnant women: A systematic review / Á. Aguilera-Martín, M. Gálvez-Lara, M. Blanco-Ruiz, F. García-Torres - DOI: 10.1002/jclp.23071 // *J. Clin. Psychol.* — 2021. — V. 77, no. 3. — P. 525-555.

57. Almeida, F. B. Barros JMT, Pinna G. Neurosteroids and neurotrophic factors: what are their prospects as biomarkers of major depression and posttraumatic stress disorder? / F. B. Almeida, J. M. T. Barros, G. Pinna - doi: 10.3390/ijms22041758 // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — V. 22, no. 4. — P. 1758.

58. Analysis of risk factors for co-morbid anxiety and depression in pregnant women / W. Zhang, L. Li, X. Tuxunjiang [et al.] - DOI: 10.1016/j.psychres.2024.116323 // *Psychiatry Res.* - 2025. — no. 344. — P. 116323.

59. Antenatal depressive symptoms in pregnant women: data from a cohort study in Southern Brazil / K. V. N. Coll, M. F. da Silveira, D. G. Bassani [et al.] - DOI: 10.1016/j.jad.2016.11.031 // *J. Affect Disord.* — 2017. — no. 209. — P. 140-146.

60. Antidepressants for preventing postnatal depression / E. Molyneux, L. A. Telesia, C. Henshaw [et al.] - DOI: 10.1002/14651858.CD004363 // Cochrane Database Syst Rev. — 2018. — Vol.18, no. 4. - P. 4363.
61. Anxiety in women experiencing complicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis / A. Abrar, N. Fairbrother, A. P. Smith [et al.] - DOI: 10.1111/birt.12443 // Childbirth. - 2020. – V. 47, no. 1. – P. 13-20.
62. Apriani, D. Effect of ball game on anxiety level in primary school children hospitalized in C6 RSUD Chibabat Cimahi / D. Apriani, S. N. Aban, I. Bola // J. Kesehatan Kartika. – 2020. – Vol. 15, no. 3. – P. 28–39.
63. Association Between Maternal Perinatal Depression and Anxiety and Child and Adolescent Development: A Meta-analysis / A. Rogers, S. Obst, S. J. Teague [et al.] - DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2910 // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. 174, no. 11. – P. 1082-1092.
64. Atasever, I. Validity and reliability of the Turkish version of the Antenatal Perceived Stress Questionnaire: a methodological study / I. Atasever, A. Sis Celik - DOI: 10.1080/07399332.2018.1469635 // Health Care Women Int. – 2018. – Vol. 39, no. 10. – P. 1140-1157.
65. Ayers, S. The aetiology of post-traumatic stress following childbirth: a meta-analysis and theoretical framework / S. Ayers, R. Bond, S. Bertullies, K. Wijma - DOI: 10.1017/S0033291715002706// Psychol. Med. — 2016. — Vol. 46, no.6 — P.1121-1134.
66. Baltaci, N. Effects of listening to lullabies and self-selected music on prenatal stress and anxiety in primiparous pregnant women: a randomized controlled trial / N. Baltaci, O. Dogan Yuksekol, E. Koç, M. Ulucan - DOI: 10.1080/ 07399332.2023.2196510 // Health Care Women Int. – 2024. – Vol. 45, no. 5. – P. 562-578.
67. Bassan, H. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development / H. Bassan, L. L. Trejo, N. Kariv, M. Bassan - DOI: 10.1007/s004670000457// Pediatr. Nephrol. — 2000. — Vol. 15, no. 3-4. — P. 192-195.
68. Bolay, H. Sex-related differences in animal models of migraine Headache / H. Bolay, N.E. Berman, D. Akcali - DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01903.x // Headache. — 2011. — no.14. — P. 891-904.

69. Cafiero, P. J. Postpartum depression: Impact on pregnant women and the postnatal physical, emotional, and cognitive development of their children. An ecological perspective / P. J. Cafiero, P. Justich Zabala - DOI: 10.5546/aap.2023-10217.eng // Arch Argent Pediatr. – 2024. – Vol. 122, no. 3. – P. e202310217.
70. Cesarean section and risk of postpartum depression: A meta-analysis / H. Xu, Y. Ding, Y. Ma [et al.] - DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.04.016 // J. Psychosom. Res. – 2017. – no. 97. – P. 118-126.
71. Changes in hair cortisol concentrations in women using intrauterine devices: a prospective cohort study / N. Doty, E. Beckley, B. Garg [et al.] - DOI: 10.1016/j.contraception.2023.110142 // Contraception. – 2023. – Vol. 128. – P. 110142.
72. Circulating sex hormones in women with severe anxiety during pregnancy / P. Leff-Gelman, I. Camacho-Arroyo, R. T. C. Pacheco [et al.] - DOI: 10.17711/SM.0185-3325.2024.002 // Salud Mental. – 2024. – Vol. 47, no. 1. – P. 3–12.
73. Comorbid symptoms of depression and anxiety and their correlates in 93,078 adults of different ethnicities in southwest China / Q. Liu, P. Wanqing, Y. Baima [et al.] - DOI: 10.3389/fpubh.2021.783687 // Front Public Health. - 2021. – no. 9. – P. 783687.
74. Dadi, A. F. The global burden of antenatal depression and its association with adverse birth outcomes: a review article / A. F. Dadi, E. R. Miller, T. A. Biseteigne, L. Mwanri - DOI: 10.1186/s12889-020-8293-9 // BMC Public Health. - 2020. – Vol. 20, no. 1. – P. 173.
75. Depression and anxiety in pregnancy during COVID-19: A rapid review and meta-analysis / L. M. Tomfohr-Madsen, N. Racine, G. F. Giesbrecht [et al.] - DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113912// Psychiatry Res. — 2021. — Vol. 300. — P. 113912.
76. Depression and Anxiety in the Postpartum Period and Risk of Bipolar Disorder: A Danish Nationwide Register-Based Cohort Study / X. Liu, E. Agerbo, J. Li [et al.] - DOI: 10.4088/jcp.16m10970 // J. Clin. Psychiatry. — 2017. — Vol. 78, no. 5. — P. 469-476.
77. Dib, S. A within-subject comparison of different relaxation therapies in eliciting physiological and psychological changes in young women / S. Dib, J. C. K. Wells, M. Fewtrell - DOI: 10.7717/peerj.9217 // Peer J. – 2020. – no. 8. – P. e9217.

78. Dietzmann, K. An experimental model for inducing fetal hypotrophy in the rabbit. / K. Dietzmann, W. Lessel - DOI: 10.1016/s0014-4908(76)80005-1// Exp. Pathol. (Jena). — 1976. — Vol. 12, no. 6. —P. 309-314.
79. Dukic, J. Estradiol and progesterone from pregnancy to postpartum: a longitudinal latent class analysis / J. Dukic, A. Johann, M. Henninger, U. Ehlert - DOI: 10.3389/fgwh.2024.1428494 // Front Glob Womens Health. – 2024. – no. 5. – P. 1428494.
80. Dukic, J. Longitudinal Course of Sex Steroids From Pregnancy to Postpartum / J. Dukic, U. Ehlert - DOI: 10.1210/endo/bqad108 // Endocrinology. – 2023. – Vol. 164, no. 8. – P. bqad108.
81. Effect of menstrual cycle phase on cardiac autonomic nervous system activity: an observational study with lifestyle (diet, physical activity, and sleep) among college female students / Y. Tada, T. Yoshizaki, Y. Tomata [et al.] - DOI: 10.3177/jnsv.63.249 // J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo). – 2017. – Vol. 63, no. 4. – P. 249-255.
82. Effect of perceived stress on antenatal depression in Surinamese women participating in the CCREOH study / A. R. Gokoel, F. Abdoel Wahid, W. K. R. Zeylmans [et al.] - DOI: 10.1186/s12978-021-01184-x // Reproductive Health. - 2021. – Vol. 18, no. 1. – P. 136.
83. Effect of stress resilience on antenatal anxiety and depression in pregnant women in Shanghai / S. Ma, Y. Wang, H. Hu [et al.] - DOI: 10.1016/j.jad.2019.02.058 // J. Affect Disord. - 2019. – no. 250. – P. 57-64.
84. Effects of hormonal contraceptive phase and progestin production on cortisol and progesterone release during stress / A. J. Herrera, S. Faude, S. E. Nielsen [et al.] - DOI: 10.1016/j.ynstr.2019.100151 // Neurobiol Stress. – 2019. – no. 10. – P. 100151.
85. Effects of music and singing during pregnancy on maternal well-being and mother-infant bonding: a randomized controlled trial / W. Wolfe, P. Hepp, O. T. Wolf [et al.] - DOI: 10.1007/s00404-020-05727-8 // Arch Gynecol Obstet. – 2021. – Vol. 303, no. 1. – P. 69-83.
86. Effects of non-pharmacological interventions on depressive and anxiety symptoms in pregnant women: a systematic review and network meta-analysis / G. Zeng, J. Niu, K.

Zhu [et al.] - DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.103011 // *EClinicalMedicine*. – 2024. – no. 79. – P. 103011.

87. Effects of tobacco smoking on suicidal ideation, depression, and anxiety during the perinatal period / S. C. Weng, J. P. Huang, Y. L. Huang [et al.] - DOI: 10.1186/s12889-016-3254-z // *BMC Public Health*. - 2016. – Vol. 16. – P. 623.

88. Emotion-induced brain activation across the menstrual cycle in individuals with premenstrual dysphoric disorder and associations to serum levels of progesterone-derived neurosteroids / L. Stiernman, M. Dubol, E. Comasco [et al.] - DOI: 10.1038/s41398-023-02424-3 // *Transl Psychiatry*. – 2023. – Vol. 13, no. 1. – P. 124.

89. Factors influencing the quality of life of pregnant women: a systematic review / N. Lagadec, M. Steinecker, A. Kapassi [et al.] - DOI: 10.1186/s12884-018-2087-4 // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol. 18, no. 1. – P. 455.

90. Faisal-Cury, A. Antenatal depression strongly predicts postnatal depression in primary health care / A. Faisal-Cury, P. R. Menezes - DOI: 10.1016/j.rbp.2012.01.003 // *Rev Bras Psiquiatr*. — 2012. — Vol. 34, no. 4. — P. 446-450.

91. Family involvement in pregnancy and mental health among pregnant black women / M. Hawkins, D. Misra, L. Zhang [et al.] - DOI: 10.1016/j.apnu.2020.09.012 // *Arch Psychiatr Nurs*. – 2021. – Vol. 35, no. 1. – P. 42-48.

92. Feligreras-Alcala, D. Personal and family resources associated with depressive and anxiety symptoms in postpartum women / D. Feligreras-Alcala, A. Frias-Osuna, R. Del-Pino-Casado - DOI: 10.3390/ijerph17145230 // *Int. J. Environ Res Public Health*. - 2020. – Vol. 17, no. 14. – P. 5230.

93. Field, T. Prenatal depression effects on early development: a review / T. Field - DOI: 10.1016/j.infbeh.2010.09.008 // *Infant Behav Dev*. – 2011. – Vol. 34, no. 1. – P. 1-14.

94. First trimester antenatal depression and anxiety: prevalence and associated factors in an urban population in Soweto, South Africa / S. Redinger, S. A. Norris, R. M. Pearson [et al.] - DOI: 10.1017/S204017441700071X // *J. Dev. Orig. Health Dis*. – 2018. – Vol. 9, no. 1. – P. 30-40.

95. Frieder, A. Pharmacotherapy of postpartum depression: current approaches and development of new drugs / A. Frieder, M. Ferstl, R. Heinlein, K. M. Deligannidis - DOI: 10.1007/s40263-019-00605-7 // *CNS Drugs*. – 2019. – Vol. 33, no. 3. – P. 265-282.
96. Gao, L. Anxiety, depression and social support in pregnant women with a history of recurrent miscarriage: a cross-sectional study / L. Gao, J. Qu, A.Y. Wang - DOI: 10.1080/02646838.2019.1652730 // *J. Reprod. Infant. Psychol.* — 2020. — Vol. 38, no. 5. — P. 497-508.
97. Garfin, D. R. Acute stress and subsequent health outcomes: A systematic review / D. R. Garfin, R. R. Thompson, E. A. Holman - DOI: 10.1016/j.jpsychores.2018.05.017 // *J. Psychosom. Res.* – 2018. – no. 112. – P. 107-113.
98. Gelaye, B. Suicidal ideation in pregnancy: an epidemiologic review / B. Gelaye, S. Kajeepeta, M. A. Williams - DOI: 10.1007/s00737-016-0646-0 // *Arch Womens Ment Health*. — 2016. — Vol. 19, no. 5. — P.741-792.
99. Genome-wide gene expression changes in postpartum depression point towards an altered immune landscape / D. Mehta, K. Grewen, B. Pearson [et al.] - DOI: 10.1038/s41398-021-01270-5 // *Transl. Psychiatry*. — 2021. — Vol. 4, no. 11. — P. 155.
100. Gervasio, G. Effect of oral contraceptive intake on cortisol response to the Trier social stress test: a meta-analysis / G. Gervasio, S. Zheng, K. Skrocki, A. Pachete - DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105626 // *Psychoneuroendocrinology*. - 2022. – no. 136. – P. 105626.
101. Global prevalence of spina bifida at birth according to folate fortification status: a systematic review and meta-analysis / K. A. Atta, K. M. Feast, A. D. Frolkis [et al.] - DOI: 10.2105/AJPH.2015.302902 // *Am. J. Public Health*. – 2016. – Vol. 106, no. 1. – P. e24-34.
102. Glover, V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done / V. Glover - DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2013.08.017 // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2014. – Vol. 28, no. 1. – P. 25-35.
103. Gu, J. Maternal psychological stress during pregnancy and risk of congenital heart disease in offspring: A systematic review and meta-analysis / J. Gu, H. B. Guan - DOI: 10.1016/j.jad.2021.05.002 // *J. Affect. Disord.* — 2021. — Vol. 291. — P. 32–38.

104. Guintivano, J. Transcriptome-wide association study for postpartum depression implicates altered B-cell activation and insulin resistance / J. Guintivano, K. A. Aberg, S. L. Clark, D. R. Rubinow - DOI: 10.1038/s41380-022-01525-7 // *Mol Psychiatry*. — 2022. — Vol. 27, no. 6. — P. 2858- 2867.
105. Hemberger, M. Mechanisms of early placental development in mouse and humans / M. Hemberger, C.W. Hanna, W. Dean - DOI: 10.1038/s41576-019-0169-4 // *Nat. Rev. Genet.* — 2020. — Vol. 21, no. 1. — P. 27-43.
106. Hormone contraceptive use in young women: Altered mood states, neuroendocrine and inflammatory biomarkers / C. Masama, D. A. Jarkas, E. Thaw [et al.] - DOI: 10.1016/j.yhbeh.2022.105229 // *Horm Behav.* — 2022. — no. 144. — P. 105229.
107. Hospitalisation in high-risk pregnancy patients: is prenatal attachment affected? / E. Palma, I. Armijo, J. Cifuentes [et al.] - DOI: 10.1080/02646838.2020.1740661 // *J. Reprod. Infant. Psychol.* — 2021. — Vol. 39, no. 1. — P. 30-42.
108. Hutchens, B. F. Risk factors for postpartum depression: a review article / B. F. Hutchens, J. Kearney - DOI: 10.1111/jmwh.13067 // *J. Midwifery Womens Health.* — 2020. — Vol. 65, no. 1. — P. 96-108.
109. Ji, Q. Effects of music therapy on anxiety in late pregnancy / Q. Ji, J. Li, Q. Nie, S. Wang - DOI: 10.3389/fpsy.2024.1429999 // *Front Psychiatry.* - 2024. — no. 15. — P. 1429999.
110. Jr. Folic Acid-Fortified Iodized Salt and Serum Folate Levels in Reproductive-Aged Women of Rural India: A Nonrandomized Controlled Trial / J. V. Pattisapu, V. V. Manda, M. N. R. Kottakki [et al.] - DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1777 // *JAMA Netw Open.* — 2024. — Vol. 7, no. 3. — P. e241777.
111. Kennedy, K. I. Efficacy and effectiveness of LAM / K. I. Kennedy - DOI: 10.1007/978-1-4615-0559-4_24 // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2002. — no. 503. — P. 207-223.
112. Kesavan, K. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes / K. Kesavan, S. U. Devaskar - DOI: 10.1016/j. pcl.2018.12.009 // *Pediatric Clinics of North America.* — 2019. — Vol. 66, no. 2. — P.403.

113. Knowledge Valuation by Iranian Women with High-Risk Pregnancy: A Qualitative Content Analysis / Z. Shojaeian, T. Khadivzadeh, A. Sahebi [et al.] - DOI: 10.30476/IJCBNM.2020.83305.1139 // *Int. J. Community Based Nurs Midwifery*. – 2020. - Vol. 8, no. 3. – P. 243-252.
114. Levonorgestrel-releasing intrauterine device enhances stress response / J. Aleknaviciute, J. H. M. Tulen, J. B. De Rijk [et al.] - DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.025 // *Psychoneuroendocrinology*. – 2017. – no. 80. – P. 39-45.
115. Limesand, S.W. Impact of thermal stress on placental function and fetal physiology / S. W. Limesand, L. E. Camacho, A. C. Kelly, A. T. Antolic - DOI: 10.21451/1984-3143-AR2018-0056 // *Anim. Reprod.* — 2018. — Vol. 15, no. 1. — P. 886-898.
116. Local effects of allopregnanolone on rat ovarian steroidogenesis, follicular development, and corpora lutea / A. R. R. Caceres, D. A. Cardone, M. L. A Sanjuesa [et al.] - DOI: 10.1038/s41598-024-57102-1 // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14, no. 1. – P. 6402.
117. Longitudinal study of pregnancy-related anxiety in multiparous and primiparous women and its association with social and generalized anxiety symptoms / S. Mudra, A. Göbel, K. Barkmann [et al.] - DOI: 10.1016/j.jad.2019.08.033 // *J. Affect Disord.* – 2020. – Vol. 260. – P. 111-118.
118. Machado, R. B. Progestogen-only oral contraceptives / R. B. Machado, C. A. Politano - DOI: 10.1055/s-0042-1748754 // *Rev Bras Ginecol Obstet.* — 2022. — Vol. 44, no. 4. — P. 442-448.
119. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / X. Ding, Y. L. Wu, S. J. Xu [et al.] - DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.027 // *J. Affect Disord.* – 2014. – no. 159. – P. 103-110.
120. Maternal Anxiety During Pregnancy and the Association With Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis / S. Grigoriadis, L. Graves, M. Peer [et al.] - DOI: 10.4088/JCP.17r12011 // *J. Clin. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 79, no. 5. – P. 17r12011.
121. Maternal prenatal stress and its effects on primary pregnancy outcomes in twin pregnancies / W. Wang, L. Wen, Y. Zhang [et al.] - DOI:

- 10.1080/0167482X.2019.1611776 // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* — 2020. — Vol. 41, no. 3. — P.198–204.
122. Maternal stress, child behavior and the promotive role of older siblings / F. Amici, S. Röder, W. Kiess [et al.] - DOI: 10.1186/s12889-022-13261-2// *BMC Public Health.* — 2022. — Vol. 22, no.1. — P. 863.
123. Matthey, S. Errors and omissions in reporting research using the Edinburgh Postnatal Depression Scale for fathers / S. Matthey - DOI: 10.1016/j.midw.2021.103071 // *Midwifery.* — 2021. — Vol. 102. — P.103071.
124. Mengelkoch, S. Hormonal contraceptive use is associated with differences in women's inflammatory and psychological reactivity to acute social stress / S. Mengelkoch, J. Gassen, G. M. Slavich, S. E. Hill - DOI: 10.1016/j.bbi.2023.10.033 // *Brain Behav Immun.* – 2024. – Vol. 115. – P. 747-757.
125. Moameri, H. Association of postpartum depression and cesarean section: A systematic review and metaanalysis / H. Moameri, M. Ostadghaderi, E. Khatooni, A. Doosti-Irani - DOI: [10.1016/j.cegh.2019.02.009](https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.02.009) // *Clin. Epidemiol. Glob Health.* – 2019. – Vol. 7, no. 3. – P. 471-480.
126. Monastra, G. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity / G. Monastra, S. De Grazia, L. De Luca [et al.] - DOI: 10.26355/eurrev_201804_4845 // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2018. – Vol. 22, no. 8. – P. 2502-2512.
127. Morris, D. J. Glucocorticoids and Gut Bacteria: “The GALF Hypothesis” in the Metagenomic Era / D. J. Morris, J. M. Ridlon - DOI: 10.1016/j.steroids.2017.06.002 // *Steroids.* -2017. – no. 125. – P.1–13.
128. Narayan, L. The prevalence of anxiety in pregnant women at Chris Hani Baragwanath Academic Hospital / L. Narayan, C. T. Johnson, C. Y. Marsay - DOI: 10.4102/sajpsychiatry.v30i0.2250 // *S. Afr. J. Psychiatr.* – 2024. – no. 30. – P. 2250.
129. Nonpsychotic mental disorders in the perinatal period / L. M. Howard, E. Molino, K. L. Dennis [et al.] - DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61276-9 // *Lancet.* - 2014. – Vol. 384, no. 9956. – P. 1775-1788.
130. Norhayati, M. N. Psychometric properties of the Malay version Women's Views of Birth Postnatal Satisfaction Questionnaire using the Rasch measurement model: a

- cross-sectional study / M. N. Norhayati, A. Fatin Imtithal, Y. Nor Akma - DOI: 10.1186/s12884-021-04184-8 // BMC Pregnancy Childbirth. — 2021. — Vol. 21, no. 1. — P. 711.
131. Olsen, J. Epidemiological Studies on Fetal Loss - Better Data and Research Methods are Needed / J. Olsen, Z. Liew - DOI: 10.2147/CLEP.S256297 // Clin. Epidemiol. — 2020. —no. 12. — P. 883- 887.
132. Omidvar, S. Association of psychosocial factors with healthy lifestyle during pregnancy / S. Omidvar, M. Faramarzi, K. Hajan-Tilak, F. Nasiri Amiri - DOI: 10.1371/journal.pone.0191723 // PLoS One. - 2018. – Vol. 13, no. 1. – P. e0191723.
133. Pawluski, J. L. Neurobiology of peripartum mental illness / J. L. Pawluski, J. E. Swain, J. S. Lonstein - DOI: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00005-8 // Handb. Clin. Neurol. — 2021. — no. 182.—P. 63-82.
134. Petrozzi, A. Anxious and depressive components of Edinburgh Postnatal Depression Scale in maternal postpartum psychological problems / A. Petrozzi, L. Gagliardi - DOI: 10.1515/jpm- 2012-0258 // J. Perinat. Med. — 2013. — Vol. 41, no. 4. — P. 343-351.
135. Phumsatitpong, K. Neuroendocrine interactions between stress and the reproductive system / K. Phumsatitpong, E. R. Wagenmaker, S. M. Moenter - DOI: 10.1016/j.yfrne.2021.100928 // Front Neuroendocrinol. – 2021. – no. 63. – P. 100928.
136. Pletzer, B. Effects of progesterone and contraceptive progestins on the brain: a systematic review of animal studies and comparison with human neuroimaging studies / B. Pletzer, K. Winkler-Krepaz, K. Maria Hillerer - DOI: 10.1016/j.yfrne.2023.101060 // Front Neuroendocrinol. – 2023. – no. 69. – P. 101060.
137. Postpartum depression among women who have experienced intimate partner violence: A prospective cohort study at Moshi, Tanzania / J. J. Rogathi, R. Manongi, D. Mushi [et al.] - DOI: 10.1016/j.jad.2017.04.063 // J. Affect Disord. — 2017. — Vol. 218. — P. 238-283.
138. Postpartum depression risk factors: A narrative review. / M. Ghaedrahmati, A. Kazemi, G. Kheirabadi [et al.] - DOI: 10.4103/jehp.jehp 9 16. eCollection 2017// J. Educ. Health Promot. — 2017. — no. 6. — P. 60.

139. Predictors of stress and anxiety during pregnancy / A. Roos, S. Faure, K. Lochner [et al.] - DOI: 10.4314/ajpsy.v16i2.15 // Afr. J. Psychiatry (Johannesburg). – 2013. – Vol. 16, no. 2. – P. 118-122.
140. Pregnancy and brain architecture: Associations with hormones, cognition and affect / E. Rehbein, L. Kogler, R. Kotikalapudi [et al.] - DOI: 10.1111/jne.13066 // J. Neuroendocrinol. – 2022. – Vol. 34, no. 2. – P. e13066.
141. Prenatal factors influencing behavior and mental health: the impact of maternal stress during pregnancy / B. R. H. van den Berg, M. I. van den Heuvel, M. Lahti [et al.] - DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003 // Neurosci Biobehav Rev. – 2020. – no. 117. – P. 26-64.
142. Prenatal maternal anxiety predicts reduced adaptive immunity in infants / T. G. O'Connor, M. A. Winter, J. Hunn [et al.] - DOI: 10.1016/j.bbi.2013.02.002 // Brain, Behavior, and Immunity. —2013. — Vol. 32. — P. 21–28.
143. Prenatal vitamin intake in first month of pregnancy and DNA methylation in cord blood and placenta in two prospective cohorts / J. F. Dou, L. Y. M. Middleton, Y. Zhu [et al.] - DOI: 10.1186/s13072-022-00460-9 // Epigenetics Chromatin. – 2022. – Vol. 15, no. 1. – P. 28.
144. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet / A. Abildgaard, B. Elfving, M. Hokland [et al.] - DOI: 10.1016/j // Psychoneuroendocrinology. - 2017. — no. 79. — P. 40–48.
145. Progestogens and progesterone receptor modulation: effects on brain, mood, stress, and cognition in women / K. Benker, L. Gschwandtner, S. Naiman [et al.] - DOI: 10.1016/j.yfrne.2024.101160 // Front Neuroendocrinol. – 2025. – no. 76. – P. 101160.
146. Psychological stress experienced by pregnant women in the last trimester of pregnancy / A. Rachita, G. E. Strete, L. M. Suciu [et al.] - DOI: 10.3390/ijerph19148315 // Int. J. Environ Res Public Health. - 2022. – Vol. 19, no. 14. – P. 8315.
147. Psychological Stress Perceived by Pregnant Women in the Last Trimester of Pregnancy / A. Răchită, G. E. Strete, L. M. Suciu [et al.] - DOI: 10.3390/ijerph19148315 // Int. J. Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19, no. 14. – P. 8315.

148. Relationships between psychosocial stressors among pregnant women in San Francisco: A path analysis / S. M. Eick, D. E. Goin, M. A. Izano [et al.] - DOI: 10.1371/journal.pone.0234579 // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, no. 6. – P. e0234579.
149. Relationships between the menstrual cycle and cortisol secretion: diurnal and stress-induced fluctuations in cortisol levels / E. Montero-Lopez, A. Santos-Ruiz, M. C. Garcia-Rios [et al.] - DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2018.03.021 // Int. J. Psychophysiol. – 2018. – no. 131. – P. 67-72.
150. Socioeconomic status may influence pregnancy outcomes and complications even in the presence of a universal health care system / M. K. Kim, S. M. Lee, S. H. Bae [et al.] - DOI: 10.1186/s12939-017-0715-7 // Int. J. Equity Health. - 2018. – Vol. 17, no. 1. – P. 2.
151. Steroid Hormone Sensitivity in Reproductive Mood Disorders: On the Role of the GABAA Receptor Complex and Stress During Hormonal Transitions / S. Schweizer-Schubert, J. L. Gordon, T. A. Eisenlohr-Moul [et al.] - DOI: 10.3389/fmed.2020.479646 // Front Med (Lausanne). – 2021. – no. 7. – P. 479646.
152. Stewart, D. E. Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics / D. E. Stewart, S. N. Vigod - DOI: 10.1146/annurev-med-041217-011106 // Annu Rev Med. — 2019. — Vol. 27, no. 70. — P. 183-196.
153. Suicide attempts among pregnant and postpartum women in Japan: A Nationwide Retrospective Cohort Study / D. Shigemi, M. Ishimaru, H. Matsui [et al.] - DOI: 10.4088/JCP.19m12993 // J. Clin. Psychiatry. — 2020. — Vol. 81, no. 3. — P. 19.
154. Suicide during perinatal period: epidemiology, risk factors, and clinical correlates / L. Orsolini, A. Valchera, R. Vecchiotti [et al.] - DOI: 10.3389/fpsyt.2016.00138 // Front Psychiatry. — 2016. — no. 7. — P. 138.
155. Susanti. Pregnancy exercise effectiveness on anxiety level among pregnant women / Susanti, H. C. Hassan, M. A. Aljaberi - DOI: 10.1177/22799036241246701 // J. Public Health Res. – 2024. – Vol. 13, no. 2. – P. 22799036241246701.
156. Tang, S. Factors affecting prenatal stress, anxiety, and depression in early pregnancy among women in Chongqing, China / S. Tang, Z. Lu, D. Hu, S. Zhong - DOI: 10.1016/j.jad.2019.05.003 // J. Affect Disord. - 2019. - no. 253. – P. 292-302.

157. Temperament, post-partum depression, hopelessness, and suicide risk among women soon after delivering / P. Girardi, M. Pompili, M. Innamorati [et al.] - DOI: 10.1080/03630242.2011.583980 // *Women Health*. — 2011. — Vol. 51, no. 5. — P. 511-524.
158. The challenge of ascertainment of exposure to childhood maltreatment: Issues and considerations / N. K. Moog, P. D. Wadhwa, S. Entringer [et al.] - DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.105102 // *Psychoneuroendocrinology*. — 2021. — no. 125. — P. 105102.
159. The importance of maternal mental health care: the impact of prenatal depressive and anxiety symptoms on child emotional and behavioral developmental trajectories in the French EDEN cohort / K. A. Callas, K. Marr, S. Meurangthem [et al.] - DOI: 10.3390/jcm12031120 // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12, no. 3. – P. 1120.
160. The mediating role of perceived social support between anxiety symptoms and life satisfaction in pregnant women: a cross-sectional study / M. Yu, T. Qiu, C. Liu [et al.] - DOI: 10.1186/s12955-020-01479-w // *Health Qual Life Outcomes*. – 2020. – Vol. 18, no. 1. – P. 223.
161. The Prevalence of Anxiety Disorders During Pregnancy and the Postpartum Period: A Multivariate Bayesian Meta-Analysis / E. J. Fawcett, N. Fairbrother, M. L. Cox [et al.] - DOI: 10.4088/JCP.18r12527 // *J. Clin. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 80, no. 4. – P. 18r12527.
162. The prevalence of suicidal ideation identified by the Edinburgh Postnatal Depression Scale in postpartum women in primary care: findings from the RESPOND trial / L. M. Howard, C. Flach, A. Mehay [et al.] - DOI: 10.1186/1471-2393-11-57 // *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2011. — no. 11. — P. 57.
163. The role of progesterone, testosterone, and their nuclear receptors in myelination and remyelination of the central nervous system / A. M. Ghumari, S. Abi Ghanem, N. Asbelaoui - DOI: 10.3390/ijms21093163 // *Int. J. Mol. Sci.* - 2020. – Vol. 21, no. 9. – P. 3163.

164. The tip of the iceberg: postpartum suicidality in Israel / S. Glasser, D. Levinson, E.S. Gordon [et al.] - DOI: 10.1186/s13584-018-0228-x // *Isr. J. Health Policy Res.* — 2018. — Vol. 7, no. 1. — P. 34.
165. Thompson, O. Prevalence of Antenatal Depression and Associated Risk Factors among Pregnant Women Attending Antenatal Clinics in Abeokuta North Local Government Area, Nigeria / O. Thompson, I. Ajayi - DOI: 10.1155/2016/4518979 // *Depress Res Treat.* - 2016. – no. 2016. – P. 4518979.
166. Ti, A. Postpartum hormonal contraception use and incidence of postpartum depression: a systematic review / A. Ti, K. M. Curtis - DOI: 10.1080/13625187.2019.1569610 // *Eur. J. Contracept Reprod Health Care.* — 2019. — Vol. 24, no. 2. — P. 109–116.
167. Trajectories of antenatal depression and adverse pregnancy outcomes / E. S. Miller, G. R. Saade, H. N. Simhan [et al.] - DOI: 10.1016/j.ajog.2021.07.007 // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, no. 1. – P. 108.e1-108.e9.
168. Trifu, S. Neuroendocrine aspects of pregnancy and postpartum depression / S. Trifu, A. Vladuti, A. Popescu - DOI: 10.4183/aeb.2019.410 // *Acta Endocrinol (Bucharest).* – 2019. – Vol. 15, no. 3. – P. 410-415.
169. Untreated depression in the first trimester of pregnancy leads to postpartum depression: high rates from a natural follow-up study / E. Yazici, T. S. Kirkan, P. A. Aslan [et al.] - DOI: 10.2147/NDT.S77194 // *Neuropsychiatr Dis Treat.* —2015. — no. 11. — P. 405-411.
170. Verma, A. Gut-Brain Axis: Role of Microbiome, Metabolomics, Hormones, and Stress in Mental Health Disorders / A. Verma, S. S. Inslicht, A. Bhargava - DOI: 10.3390/cells13171436 // *Cells.* – 2024. – Vol. 13, no. 17. – P. 1436.
171. Yonkers, K. A. Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women / K. A. Yonkers, S. Vigod, L. E. Ross - DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821187a7 // *Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, no. 4. – P. 961-977.