

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Боташева Т.Л., Лебедеко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Пелипенко И.Г., Васильева В.В., Железнякова Е.В., Заводнов О.П.

СВЕТОВАЯ ДЕПРИВАЦИЯ В КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ «МАТЬ—ПЛАЦЕНТА—ПЛОД» ПРИ УГРОЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344012, г. Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Боташева Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: t_botasheva@mail.ru

Цель работы — изучение характера сократительной активности матки, гормонального статуса, мелатонинового обмена, кровотока в маточных и плодовых сосудах и состояния плода до и после стандартного медикаментозного лечения и сочетанной терапии, предусматривающей дополнительное использование световой депривации.

Материал и методы. Обследовано 547 женщин с угрозой преждевременных родов в сроки 33–36 нед беременности. Из них 198 беременных, получавших стандартную терапию, и 196 женщин, получавших сочетание со световой депривацией лечение. Группу контроля составили 153 женщины с физиологической беременностью. Использованы аппаратные методы для изучения сократительной активности матки и кардиоритма плода, методы иммуноферментного анализа для изучения экспрессии гормонов (АКТГ, кортизол, прогестерон, эстриол, плацентарный лактоген) в крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче беременных.

Результаты. Установлено, что угрожающие преждевременные роды сопровождаются повышением уровня генерализованной (двухсторонней) маточной активности, снижением уровня мелатонина и повышением уровня гормонов стресса. После использования стандартной медикаментозной терапии отмечается подавление любых форм маточной активности, приводящей к ухудшению состояния плода у 30,2% женщин, тогда как при сочетанной терапии повышается уровень мелатонина, снижается активность стресс-либерирующих подсистем материнского организма, возрастает уровень правосторонних маточных сокращений, способствующих поддержанию функциональной активности маточно-плацентарной «помпы», способствующей профилактике дистресса плода.

Выводы. Проведённые исследования свидетельствуют об улучшении лечебного эффекта при использовании световой депривации как дополнительного метода при проведении токолиза у женщин с угрозой преждевременных родов.

Ключевые слова: световая депривация; сократительная активность матки; угрожающие преждевременные роды; мелатониновый обмен; гормональный статус; функциональная симметрия-асимметрия; кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе; дистресс плода.

Для цитирования: Боташева Т.Л., Лебедеко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Пелипенко И.Г., Васильева В.В., Железнякова Е.В., Заводнов О.П. Световая депривация в коррекции функционального состояния системы «мать—плацента—плод» при угрозе преждевременных родов. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2020; 7(2): 89–96. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-2-89-96>

Botasheva T.L., Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.F., Pelipenko I.G., Vasil'yeva V.V., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P.

THE EFFECT OF LIGHT DEPRIVATION ON FUNCTIONAL PROCESSES IN THE SYSTEM “MOTHER—PLACENTA—FETUS” IN CASE OF THREATENING PRETERM BIRTH

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344012, Rostov-on-Don, Russian Federation

Objective — to study the nature of uterine contractile activity, hormonal status, melatonin metabolism, blood flow in the uterine and fetal vessels, and the state of the fetus wellbeing before and after standard drug treatment and combination therapy involving the additional use of light deprivation.

Material and methods. A total of 547 women with threatening preterm birth were examined at 33–36 weeks of pregnancy. Among these, 198 pregnant women received standard therapy and 196 women received combined treatment, medical along with light deprivation. The control group consisted of 153 women with physiological pregnancy. We used cardiotocography to study the contractile activity of the uterus and the fetal cardiac rhythm, enzyme-linked immunosorbent assay methods to study the expression of hormones (ACTH, cortisol, progesterone, estriol, placental lactogen) in the blood and 6-sulfatoxymelatonin in the urine of pregnant women.

Results. It has been established that threatening preterm labor is accompanied by an increase in the level of generalized (bilateral) uterine activity, a decrease in the level of melatonin and an increase in the level of stress hormones. After using standard drug therapy, there is a suppression of any form of uterine activity, which leads to a deterioration of the fetus state in 30,2% of women, while combined therapy increases the level of melatonin, decreases the activity of stress-liberating subsystems of the mother's body, and increases the level of right-sided uterine contractions that contribute to maintaining functional activity of the uteroplacental “pump”, contributing to the prevention of fetal distress.

Conclusions. Our studies indicate an improvement in the therapeutic effect with using light deprivation, as an additional method for tocolysis in women with the threat of premature birth.

Key words: *light deprivation; contractile activity of the uterus; threatening preterm delivery; melatonin metabolism; hormonal status; functional symmetry-asymmetry; blood flow in the utero-placental-fetal complex; fetal distress.*

For citation: Botasheva T.L., Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.F., Pelipenko I.G., Vasil'yeva V.V., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P. The effect of light deprivation on functional processes in the system "mother—placenta—fetus" in case of threatening preterm birth. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020; 7 (2): 89–96. (in Russ.). DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-2-89-96>

For correspondence: Botasheva Tatyana Leonidovna, MD, PhD, Prof., Chief Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics of Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344012, Rostov-on-Don, Russian Federation; e-mail: t_botasheva@mail.ru

Information about authors:

Botasheva T.L., <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>
Lebedenko E.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>
Mikhelson A.F., <https://orcid.org/0000-0002-6792-0982>
Pelipenko I.G., <https://orcid.org/0000-0002-2714-6179>
Vasil'yeva V.V., <https://orcid.org/0000-0001-5948-6605>
Zheleznyakova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>
Zavodnov O.P., <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 20.03.2020
Accepted 30.03.2020

Введение

Угрожающие преждевременные роды (УПР) являются одной из серьёзных акушерских проблем, поскольку потенцируют рост числа недоношенных новорождённых, низкие показатели здоровья и даже инвалидизацию детей на последующих этапах внеутробной жизни [1–3].

Несмотря на значительные достижения в решении проблемы невынашивания, частота его развития колеблется в пределах 7,2–12,6% и не имеет тенденции к уменьшению [4, 5]. В основе патогенеза УПР лежат 2 основных механизма: активизация сократительной активности матки и динамика со стороны шейки матки [2, 3].

Имеются данные о том, что во время беременности имеется неоднородность маточной активности (МА) в правых и левых её отделах: уровень МА выше в правых отделах на протяжении всего гестационного периода [6], что обусловлено анатомо-функциональной асимметрией (стереоизомерией) репродуктивной системы [7].

Между характером МА и динамикой со стороны родовых путей существует опосредованная связь: показано, что для возникновения дилатации шейки матки необходима двухсторонняя симметричная форма МА, которая в процессе механогистерографического исследования обнаруживается одновременно на правых и левых отделах матки [6]. Именно эта форма МА по своей физиологической сути является изометрической и опосредует повышение внутриамниального давления и открытие шейки матки. В свою очередь, односторонняя (преимущественно правосторонняя) МА является изотонической и направлена на поддержание механического перемещения крови в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса (МППК) [6].

На характер МА значительное влияние оказывает соотношение центральных (латеральный поведенческий профиль асимметрий) и периферических (плацентарная латерализация) асимметрий маточно-плацен-

тарного комплекса, что дополняет и расширяет исследования И. Думитру и соавт. (1981) о формировании в беременной матке особой региональной адаптационной системы, включающей в себя контрактильный аппарат матки и гемодинамические процессы в маточно-плацентарном сосудистом бассейне под названием «маточно-плацентарная помпа», функционирование которой направлено на поддержание оптимального уровня кровотока в МППК [8].

Для коррекции патологических форм МА разработаны многочисленные методы, предусматривающие преимущественно так называемый фармакологический токолиз. Однако, учитывая приведённые данные о роли маточных контракций в функциональном обеспечении маточно-плацентарной «помпы», во многих случаях использования медикаментозного подавления маточной активности отмечается ухудшение состояния плода и развитие у него дистресса. В связи с этим особый интерес приобретает поиск и разработка немедикаментозных методов избирательного подавления патологических форм МА и профилактики угрожающего прерывания беременности. К их числу следует отнести темновую терапию, обеспечивающую условия полной или частичной световой депривации и сопровождающуюся повышением синтеза мелатонина [9]. Темновая терапия способна оказывать успокаивающий седативный эффект, схожий с действием нейролептиков, а также участвовать в организации и стабилизации циркадианных ритмов [10–16]. В основе темновой терапии лежит необходимость обеспечения для соответствующего пациента режима темноты/покоя: например, пребывание в темноте с 18 ч до 8 ч утра каждую ночь в течение 3-х последовательных дней.

Известно, что именно мелатонину принадлежит важная роль в блокировании МА во время беременности и её модулирование во время родов. Кроме того, мелатонин обеспечивает модуляторную подстройку

метаболических процессов женского организма к меняющимся в течение суток условиям среды обитания, а также блокирует синтез гонадотропных гормонов [17, 18]. Наиболее выраженная экспрессия этого эпифизарного гормона отмечается с 1–3 ч ночи [10], в связи с чем в светонасыщенные весенний и летний периоды года его продукция снижена [13]. Кроме того, наблюдения за слепыми животными и людьми в условиях полной световой депривации свидетельствуют о том, что продукция мелатонина у них выше, чем у зрячих, что должно сопровождаться более низким уровнем МА [19].

Цель работы — разработка дополнительного метода коррекции функционального состояния системы «мать—плацента—плод» при УПР на основе изучения характера сократительной активности правых и левых отделов матки, гормонального профиля и мелатонинового обмена, кровотока в сосудах МППК, состояния плода до и после проведения стандартного медикаментозного лечения и сочетанной терапии, предусматривающей использование световой депривации.

Материал и методы

Обследовано 547 женщин с угрозой преждевременных родов в сроки 33–36 нед беременности. Из них 198 беременных, получавших стандартную терапию (1-я клиническая группа) и 196 женщин, получавших сочетанное с темновой терапией лечение (2-я группа); 3-ю (контрольную) группу составили 153 женщины с физиологическим течением беременности (ФБ).

Критериями включения в 1-ю и 2-ю клинические группы явились: субъективные жалобы на боли внизу живота и поясничной области; наличие сократительной активности матки, подтвержденной механоистрографией; при ультразвуковом исследовании длина цервикального канала не менее 3 см; отсутствие укорочения шейки матки, обычная консистенция; зрелость шейки матки по шкале Bishop не более 3 баллов; отрицательный результат определения фибронектина плода в шейечно-влагалищном секрете.

К критериям исключения из клинических групп исследования были отнесены беременности, наступившие в результате программ вспомогательных репродуктивных технологий; хромосомные aberrации и врожденные аномалии развития плода; врожденные пороки развития у женщин; декомпенсация экстрагенитальных заболеваний и эндокринопатий; применение токолитической, гормональной и антибактериальной терапии в течение беременности, а также нежелание женщин участвовать в исследовании.

Критериями включения в 3-ю группу были: возрастной диапазон 20–28 лет; одноплодная беременность с неосложненным её течением; отсутствие признаков акушерской патологии по итогам клинических, гормональных, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических исследований.

Срочный токолиз (внутривенное капельное введение 4 мл гинипрала на 200 г физиологического раство-

ра с одновременным трёхкратным внутримышечным введением дексаметазона с целью профилактики респираторного дистресса плода) проводили после исследования гормонального профиля, уровня мелатонина и регистрации маточной активности. У женщин 1-й клинической группы проводили только срочный токолиз (медикаментозная терапия — МТ). У беременных 2-й группы срочный токолиз осуществляли в условиях специально оборудованной комнаты с ограничением естественного и искусственного освещения (сочетанная со световой депривацией терапия — СТ). СТ предусматривала проведение срочного медикаментозного токолиза у женщин с УПР в специальном затемнённом помещении с ограничением светового режима: пребывание в затемнённой палате (шторы рулонные Эскар «Ролло Blackout», светонепроницаемые) на момент внутривенного капельного введения препаратов и с 18.00 предыдущих суток до 8.00 последующих суток. Общее пребывание в условиях световой депривации — не менее трёх суток. В качестве дополнительного освещения при необходимости выполнения манипуляций использовалась лампа искусственного освещения (ночник мощностью не более 2–3 Вт).

У всех пациенток до начала терапии и после её окончания при помощи наружной кардиотокографии исследовали характер контрактильной активности правых и левых отделов матки и кардиоритм плода (кардиотокограф Сономед-200, Россия, ТУ № 9442-042-31322051-2006). Результат распечатывали в виде отчёта с учётом критериев Доуза–Редмана. Кодифицировались 4 градации маточной активности: изолированные «правосторонние», «левосторонние», «двухсторонние» контракции и «отсутствие сократительной активности матки».

Допплерометрическое исследование кровотока проводили с помощью дуплексного и триплексного ультразвукового сканирования на ультразвуковом аппарате Voluson E8 Expert (Австрия) с режимом цветового доплеровского картирования (ЦДК) в левой и правой артериях матки, а также пуповинной и средней мозговой артериях плода. Нарушение кровотока в МППК оценивали по классификации М.В. Медведева (2005) [20].

Гормональное исследование включало в себя определение уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в сыворотке крови (твёрдофазный иммуноферментный анализ (анализатор «Пикон»), наборы реагентов АСТН ELISA («Biomerica», США); Кортизол-ИФА-БЕСТ (Х-3964), Россия. Кровь брали натощак с 6.00 до 8.00 из локтевой вены. Обработку результатов проводили автоматически при помощи компьютерной программы «Viktor-Wallak» (Финляндия). Концентрацию прогестерона в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов СтероидИФА-прогестерон (Россия) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа. Для количественного определения концентрации эстриола в сыворотке крови использовали флуоресцентный иммунный анализ с применением тест-систем DELFIA Unconjugated Estriol (uE3), Финляндия. Коли-

чество плацентарного лактогена в негемолизированной сыворотке определяли иммуноферментным методом (набор реагентов uE3 kit, «DELFLIA», Финляндия). Продукцию мелатонина определяли по уровню экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) иммуноферментным анализом с помощью набора ELISA фирмы «BUHLMANN», Германия.

Статистическая обработка данных для проверки нормальности распределений базировалась на применении критерия Шапиро—Уилка и критерия Гири. В случае когда изучаемые параметры не подчинялись закону нормального распределения, в качестве дескриптивных статистик использовали непараметрические методы (медиана и межквартильный размах).

Все количественные признаки в сравниваемых группах оценивали по медианам, с определением 25% и 75% перцентилей (1–3 квартиль). Сравнение межгрупповых различий проводили с помощью непараметрического критерия Краскела—Уоллиса для независимых выборок и критерия *U* Манна—Уитни. Для исследования взаимосвязи входных переменных использовался непараметрический корреляционный и многофакторный анализ «Деревья решений». Обработку исходных признаков осуществляли с использованием пакетов прикладных программ Statistica, версии 12.5, Excel 2010, IBM SPSS 25.0.0.2.

Результаты

В процессе анализа кривых механогистерограмм у женщин с ФБ установлена выраженная асимметрия МА: в 75,4% случаев преобладали односторонние сокращения; в 24,6% случаев — МА не регистрировалась ($p = 0,0354$). В свою очередь, при рассмотрении односторонней МА выявлено, что у 83,2% беременных преобладала правосторонняя МА и лишь в 16,8% случаев — левосторонняя МА ($p = 0,0179$), что указывает на качественные отличия механизмов, определяющих интенсивность контрактильной активности правых и левых отделов матки в норме.

В случае УПР у подавляющего большинства женщин (75,4%) регистрировалась двухсторонняя генерализованная форма МА, сопровождавшаяся укорочением шейки матки ($p = 0,0196$) (рис. 1), что свидетельствовало о преобладании процессов функциональной симметрии в матке. У 19,2% женщин регистрировалась односторонняя (правосторонняя) МА ($p = 0,0321$), в 5,4% случаев отмечалась МА слева ($p = 0,0295$).

В случае использования стандартной медикаментозной терапии у беременных с УПР отмечалось подавление всех видов МА у 82,2% женщин ($p = 0,0224$) (см. рис. 1), тогда как при световой депривации значительно возрастал удельный вес односторонней (правосторонней) МА у 70,4% женщин ($p = 0,0114$) (рис. 2).

Анализ интенсивности гемодинамических процессов в МППК позволил установить, что у беременных с УПР до проведения терапии доминировали нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) у подавля-

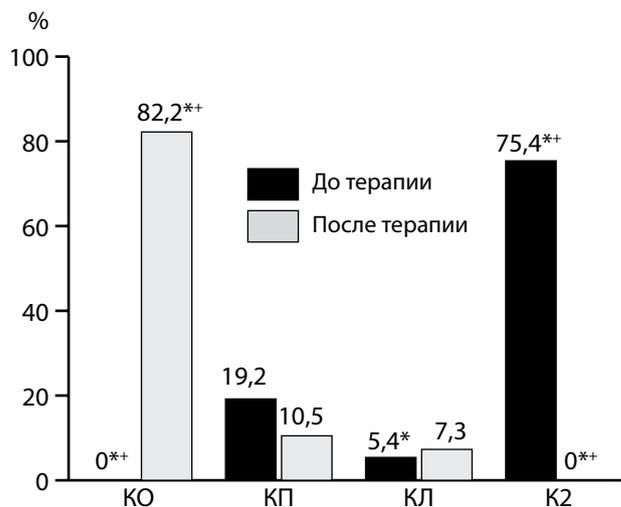


Рис. 1. Особенности различных форм маточной активности до и после медикаментозной терапии у пациенток 1-й группы.

Примечание. * — статистически значимые отличия между различными формами маточной активности до и после терапии; * — статистически значимые отличия между одноимёнными формами маточной активности до и после терапии; КО — отсутствие контракций; КП — правосторонние контракции; КЛ — левосторонние контракции; К2 — двухсторонние контракции.

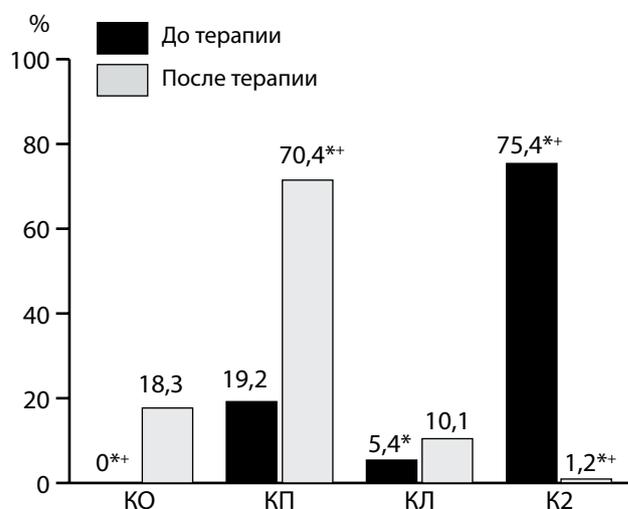


Рис. 2. Особенности различных форм маточной активности до и после сочетанной терапии у пациенток 2-й группы.

Примечание. * — статистически значимые отличия между различными формами маточной активности до и после терапии; * — статистически значимые отличия между одноимёнными формами маточной активности до и после терапии; КО — отсутствие контракций; КП — правосторонние контракции; КЛ — левосторонние контракции; К2 — двухсторонние контракции.

ющего большинства (78,5%) женщин; в 14,1% случаев отмечались нарушения фетоплацентарного кровотока (рис. 3).

После проведения МТ улучшение показателей кровотока в маточных артериях выявлено у 30,7% женщин. Вместе с тем в этой клинической группе регистрировалось также значительное (почти в 2 раза) увеличение числа случаев с нарушениями кровотока в артерии пуповины. При СТ выявлено улучшение показателей маточно-плацентарной гемодинамики у 50,4% женщин.

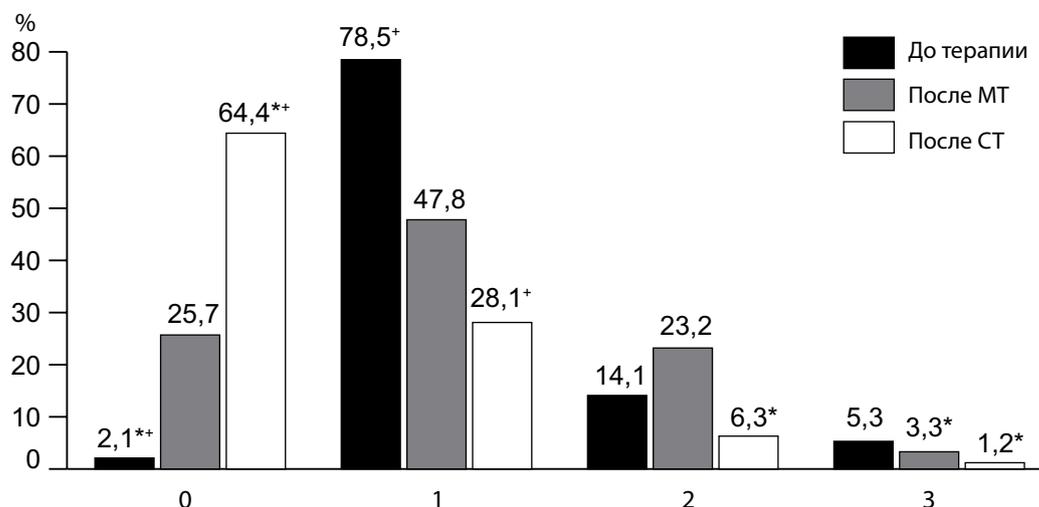


Рис. 3. Степени выраженности нарушений кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в зависимости от вида проводимой терапии.

Примечание. * — статистически значимые отличия между степенью выраженности нарушений кровотока в МППК в пределах одной группы до и после терапии; + — статистически значимые отличия между одноимёнными нарушениями кровотока в различных группах; 0 — нет нарушений гемодинамики; 1 — нарушение маточно-плацентарной гемодинамики; 2 — нарушение фетоплацентарной гемодинамики; 3 — нарушение маточно- и фетоплацентарной гемодинамики; МТ — медикаментозная терапия; СТ — сочетанная терапия.

Особый интерес представляет тот факт, что показатели фетальной гемодинамики так же значительно (более чем у половины пациенток с УПР, у которых до лечения регистрировались нарушения кровотока в пуповинной артерии) улучшились на фоне СТ.

Это подтверждено при анализе состояния кардиореспираторной системы плода по данным наружной кардиотокографии (КТГ): на кардиотокограмме плодов у беременных с УПР до терапии в 72,7% случаев регистрировались проявления дистресса плода. При использовании МТ состояние плода улучшилось лишь в 58,8% случаев, тогда как при СТ — в 88,4% случаев.

Поскольку функциональный отклик на световую депривацию в значительной степени затрагивает активность эпифиза и гипоталамо-гипофизарных структур головного мозга, на следующем этапе исследования изучали характер экспрессии мелатонина и особенности гормонального статуса женщин с УПР в зависимости от вида проводимой терапии.

При анализе экспрессии 6-сульфатоксимелатонина у женщин контрольной группы с ФБ уровень 6-сульфатоксимелатонина составил 79,7 (63,7–82,4) нг/мл ($p = 0,0248$), тогда как у беременных с УПР этот показатель был значительно ниже и составил 53,6 (39,9–58,9) нг/мл ($p = 0,0342$).

В зависимости от характера проводимой терапии установлено, что при использовании МТ уровень 6-сульфатоксимелатонина статистически значимо не менялся и составил 63,1 (55,2–66,7) нг/мл ($p = 0,0623$). В случае применения СТ отмечалось значительное (в 2 раза) увеличение экспрессии мелатонина — до 123,2 (115,1–127,5) нг/мл ($p = 0,0428$).

В процессе изучения уровня гормонов у пациенток 1-й клинической группы после курса стандартной терапии не обнаружено статистически значимого повы-

шения уровней плацентарного лактогена и эстриола по сравнению с исходными показателями до лечения ($p = 0,0593$ и $0,0617$ соответственно), тогда как во 2-й клинической группе отмечалось увеличение уровня эстриола на 24,2% ($p = 0,0478$) и плацентарного лактогена на 28,1% ($p = 0,0311$), что свидетельствовало об улучшении гормонпродуцирующей функции плаценты. При исследовании уровня гормонов стресса (кортизола и АКТГ) на фоне проводимой СТ отмечалось снижение уровня АКТГ на 12,6% ($p = 0,0425$) и кортизола — на 15,3% ($p = 0,0492$), тогда как при сочетанной терапии в условиях световой депривации уровень этих гормонов снизился более существенно (26,8 и 35,4% соответственно; $p = 0,0418$ и $0,0296$).

С целью изучения взаимосвязи показателей гормонального статуса, мелатонинового обмена и характера МА проведён корреляционный анализ. Обнаружено, что у женщин контрольной группы регистрировалась статистически значимая связь средней силы ($r = 0,6$) между уровнями 6-сульфатоксимелатонина и прогестерона. У беременных с УПР в случае двухсторонней МА регистрировались статистически значимые отрицательные связи ($r = -0,2$) между уровнем кортизола и прогестерона, а также между уровнем кортизола и плацентарного лактогена ($r = -0,2$) и слабая положительная связь ($r = 0,2$) между уровнем мелатонина и эстриола.

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

После МТ отмечалось сохранение интеграции гормональных подсистем окружения со стресс-

либерирующими подсистемами: при отсутствии МА — слабая положительная связь между уровнем мелатонина и кортизола ($r = 0,2$); при односторонней (правосторонней) МА — слабая отрицательная связь между уровнем АКТГ и плацентарного лактогена ($r = -0,3$) и слабая положительная связь между уровнем АКТГ и эстриола ($r = 0,3$). При левосторонней МА выявлена отрицательная связь средней силы между уровнем АКТГ и эстриола ($r = -0,6$) и положительная корреляция средней силы между уровнем мелатонина и плацентарного лактогена ($r = 0,7$).

При использовании световой депривации у беременных с отсутствием МА выявлена статистически значимая слабая положительная связь между уровнем мелатонина и эстриола ($r = 0,3$). В случае односторонней (правосторонней) МА выявлена статистически значимая слабая отрицательная связь между уровнем кортизола и прогестерона ($r = -0,2$) и значимая слабая положительная связь между уровнем кортизола и эстриола ($r = 0,2$). При левосторонней МА обнаружена значимая отрицательная связь средней силы между эстриолом и лактогеном ($r = -0,6$).

В процессе обработки данных с помощью многофакторного метода «Деревья решений» установлено, что чувствительность МТ составила 0,848, специфичность — 0,731, тогда как при СТ чувствительность метода составила 0,978, специфичность — 0,943. Первые позиции в иерархии нормализованной важности независимых переменных в отношении развития УПР как для группы МТ, так и группы световой депривации занимали двухсторонние маточные сокращения (100%).

Представляет значительный интерес тот факт, что у 87,1% женщин с УПР, получавших СТ, эпизоды среднесуточного времени сна были на 4,5 часа больше, чем у женщин с МТ, что в значительной мере повышает стрессоустойчивость женского организма и способствует нормализации функционального состояния беременных.

Обсуждение

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о преобладании функциональной асимметрии маточной активности при физиологическом течении беременности, заключающейся в появлении односторонних (преимущественно правосторонних) изотонических маточных сокращений, физиологическая целесообразность которых заключается в поддержании оптимального уровня кровотока в МППК. При УПР регистрируется нарастание функциональной симметрии в матке, при этом появляются двухсторонние изометрические маточные сокращения, способствующие динамике со стороны шейки матки, что соответствует данным литературы [6, 7].

Выявлено улучшение лечебного эффекта при использовании световой депривации как дополнительного метода в процессе проведения токолиза у женщин с УПР. По-видимому, световая депривация, лежащая в

основе темновой терапии, с одной стороны, способствует изменению порогов чувствительности рецепторов матки к используемым токолитическим препаратам. С другой стороны, световая депривация способствует повышению синтеза мелатонина, который, являясь антагонистом гонадотропных гормонов и окситоцина, через усиление процессов центральных и периферических асимметрий опосредует подавление двухсторонних изометрических форм маточной активности и повышает активацию изотонических правосторонних сокращений. В отличие от стандартного токолиза, при котором происходит подавление любых форм МА и возможно ухудшение состояния плода, правосторонняя асимметричная МА способствует функционированию маточно-плацентарной «помпы», нагнетанию оксигенированной крови в котиледоны плаценты и поддержанию оптимального уровня кровотока в МППК.

Сочетанное медикаментозное воздействие на рецепторы гладкомышечных клеток миометрия, а также блокирование кальциевых каналов в миометрии приводит к изменению характера афферентации из матки. Световая депривация позволяет ограничить поступление световых импульсов через сетчатку глаза и уменьшает процессы возбуждения в затылочной коре и лимбико-диэнцефальной зоне, что сопровождается снижением активности стресс-либерирующих структур мозга и также способствует усилению межполушарной асимметрии.

В случае медикаментозного воздействия отсутствует возможность прекращения воздействия внешнего стрессора (света) на кору и подкорковые структуры головного мозга, поэтому реализуется в основном периферический (медикаментозно обусловленный) механизм блокирования МА и вместе с ней маточно-плацентарной «помпы», что сопровождается ухудшением состояния плода.

Мелатонин, по-видимому, выполняет роль функционального триггера в активации и блокировании центральных и периферических механизмов, опосредующих МА. Немаловажное значение имеет изменение характера суточного цикла «сон—бодрствование» в достижении лечебного эффекта при использовании СТ.

Выводы

1. Для физиологической беременности наиболее характерна МА правых отделов, выполняющая роль физиологического «поршня» в поддержании оптимального уровня кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса.
2. Для беременных с УПР наиболее характерна двухсторонняя МА, способствующая повышению внутриамниального давления и динамике со стороны шейки матки.
3. Стандартная медикаментозная терапия способствует подавлению сократительного аппарата матки, что в некоторых случаях сопровождается ухудшением функционального состояния плода.

4. Для сочетанной терапии, предусматривающей использование световой депривации, характерно усиление асимметрии функциональных процессов в миометрии, сопровождающееся повышением титра правосторонних маточных сокращений, которые поддерживают функционирование маточно-плацентарной «помпы», обеспечивающей оптимальный уровень маточно-плацентарно-плодового кровотока, и предупреждают возникновение пост-медикаментозного дистресса плода.
5. Для женщин с УПР характерна менее выраженная экспрессия 6-сульфатоксимелатонина по сравнению с физиологическим течением беременности.
6. Корреляционные плеяды, выявленные в процессе корреляционного анализа, свидетельствуют, что для женщин с УПР характерны положительные и отрицательные корреляции уровня мелатонина и гормонов стресса с половыми гормонами (независимо от вида МА). При проведении медикаментозной терапии интеграция между мелатонином, гормонами стресса и половыми гормонами сохраняется, тогда как при сочетанной терапии уровень стрессированности значительно снижается.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 15, 16, 19 см. REFERENCES)

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей*. М.: Мед. информ. агентство; 2011.
2. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. *Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия, в. 2.0*. М.: Изд-во журнала Status Praesens; 2017.
4. Баев О.Р., Дикке Г.Б., Дмитриев Д.В., Долеханова Э.Р., Енькова Е.В., Ермакова Е.И. и др. *Акушерство и гинекология: методические рекомендации*. М.: Группа Ремедиум; 2017.
5. Самигуллини А.Э., Кушубекова А.К. Анализ частоты и структуры невынашивания беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (6): 141. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28461>
6. Боташева Т.Л., Григорянц А.А., Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Заводнов О.П., Железнякова Е.В. Прогностическая значимость различных форм контрактальной активности матки при дискоординации родовой деятельности у беременных с сахарным диабетом. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27624>
7. Палиева Н.В., Боташева Т.Л., Хлопонина А.В., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., Ганиковская Ю.В. Влияние морфо-функциональных асимметрий системы «мать-плацента-плод» на метаболический гомеостаз при беременности. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. 2018; 4(231): 63-70.
8. Думитру И., Мэйкэнеску-Джорджеску М., Ротару М., Теодореску-Эскарку И. и др. *Физиология и патофизиология воспроизводства человека*. Бухарест; 1981.
9. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. *Энергетическая физиология мозга*. М.: Антидор; 2003.
10. Виноградова И.А., Анисимов В.Н. *Световой режим Севера и возрастная патология*. Петрозаводск: Петро-Пресс; 2012.
11. Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалев А.В. и др. Световой десинхронизм и риск злокачественных новообразований у человека: состояние проблемы. *Вопросы онкологии*. 2013; 59 (3): 302-13.
12. Симуткин Г.Г., Бохан Н.А., Счастный Е.Д. Хронотерапия аффективных расстройств. *Лечащий врач*. 2015; (5): 29-33.
13. Анисимов В.Н. Свет, старение и рак. *Природа*. 2018; (6): 19-22.
14. Анисимов В.Н. Световой десинхронизм и здоровье. *Светотехника*. 2019; (1): 30-8.
17. Боташева Т.Л., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Заводнов О.П., Каушанская Л.В., Железнякова Е.В. Сезонная периодичность мелатонинового обмена и гормонального статуса беременных в зависимости от пола плода. *Медицинский вестник Юга России*. 2018; 9 (3): 70-6.
18. Хижкин Е.А., Илюха В.А., Виноградова И.А., Антонова Е.П., Морозов А.В. Циркадианные ритмы активности антиоксидантных ферментов у молодых и взрослых крыс в условиях световой депривации. *Успехи геронтологии*. 2018; 31(2): 211-22.
20. Медведев М.В. *Пренатальная эхография: Практическое руководство*. М.: Реальное Время; 2005.

REFERENCES

1. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Miscarriage: A Guide for Practitioners. [Nevynashivaniye beremennosti: Rukovodstvo dlya praktikiyushchikh vrachey]*. Moscow: Med. inform. agentstvo; 2011. (in Russian)
2. Savel'yeva G.M., Serov V.N., Sukhikh G.T. *Obstetrics and Gynecology. Clinical Recommendations. [Akusherstvo i ginekologiya. Klinicheskiye rekomendatsii]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian)
3. Radzinskiy V.E. *Obstetric Aggression, v. 2.0. [Akusherskaya agresiya, v. 2.0]*. Moscow: J. Status Praesens; 2017. (in Russian)
4. Bayev O.R., Dikke G.B., Dmitriyev D.V., Doletkhanova E.R., En'kova E.V., Ermakova E.I. et al. *Obstetrics and Gynecology: Guidelines. [Akusherstvo i ginekologiya: metodicheskiye rekomendatsii]*. Moscow: Gruppya Remedium; 2017. (in Russian)
5. Samigullini A.E., Kushubekova A.K. Analysis of frequency and structure of non-breaking pregnancy. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; (6): 141. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28461> (in Russian)
6. Botasheva T.L., Grigoryants A.A., Avrutskaya V.V., Krukiyer I.I., Zavadnov O.P., Zheleznyakova E.V. Prognostic significance of various forms of contractive uterine activity in discoordination of labour in women with diabetes mellitus. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27624> (in Russian)
7. Paliyeva N.V., Botasheva T.L., Khloponina A.V., Zavadnov O.P., Zheleznyakova E.V., Ganikovskaya Yu.V. Effect of morpho-functional asymmetries of the mother – placenta – fetus system on metabolic homeostasis during pregnancy. *Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 4: Estestvenno-matematicheskiye i tekhnicheskiye nauki*. 2018; 4(231): 63-70. (in Russian)
8. Dumitru I., Meykenesku-Dzhordzhesku M., Rotaru M., Teodoresku-Eskarku I. et al. *Physiology and pathophysiology of human reproduction. [Fiziologiya i patofiziologiya vosproizvodstva cheloveka]*. Bucharest; 1981. (in Russian)
9. Fokin V.F., Ponomareva N.V. *Energy physiology of the brain. [Energeticheskaya fiziologiya mozga]*. Moscow: Antidor; 2003. (in Russian)
10. Vinogradova I.A., Anisimov V.N. *Light mode of the North and age-related pathology. [Svetovoy rezhim Severa i vozrastnaya patologiya]*. Petrozavodsk: Petro-Press; 2012. (in Russian)
11. Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Bukalev A.V. et al. The light desynchronization and the risk of cancer in humans: the state of the problem. *Voprosy onkologii*. 2013; 59 (3): 302-313. (in Russian)
12. Simutkin G.G., Bokhan N.A., Schastnyy E.D. Chronotherapy of affective disorders. *Lechashchiy vrach*. 2015; (5): 29-33. (in Russian)
13. Anisimov V.N. Light, Aging, and Cancer. *Priroda*. 2018; (6): 19-22. (in Russian)
14. Anisimov V.N. Light desynchronization and health. *Svetotekhnika*. 2019; (1): 30-8. (in Russian)
15. Barbini B., Benedetti F., Colombo C. et al. Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord*. 2005; 7 (1): 98-101.
16. Wirz-Justice A., Benedetti F., Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy/2nd rev. ed.* Basel: Karger; 2013.
17. Botasheva T.L., Khloponina A.V., Vasil'yeva V.V., Zavadnov O.P., Kaushanskaya L.V., Zheleznyakova E.V. Seasonal periodicity of melatonin exchange and hormonal status of pregnant women in dependence on fetus sex. *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2018; 9 (3): 70-6. (in Russian)
18. Khizhkin E.A., Ilyukha V.A., Vinogradova I.A., Antonova E.P., Morozov A.V. Circadian rhythms of antioxidant enzyme's activity

- in young and adult rats under light deprivation conditions. *Uspekhi gerontologii*. 2018; 31(2): 211-22. (in Russian)
19. Chen Y.-C., Sheen J.-M., Tiao M.-M., Tain Y.-L., Huang L.-T. Role of Melatonin in Fetal Programming in Compromised Pregnancies. *J. Mol. Sci.* 2013; 14: 5380-401.
20. Medvedev M.V. *Prenatal Echography: a Practical Guide [Prenatal'naya ekhografiya: Prakticheskoye rukovodstvo]*. Moscow: Real'noye Vremya; 2005. (in Russian)

Поступила 20.03.2020
Принята к печати 30.03.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Боташиева Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор [Tatyana L. Botasheva, MD, PhD, Professor]; адрес: 344012, г. Ростов-на-Дону, Россия; [address: 344012, Rostov-on-Don, Russian Federation]; e-mail: t_botasheva@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

Лебеденко Елизавета Юрьевна, д.м.н., профессор [Elizaveta Y. Lebedenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: lebedenko08@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>

Михельсон Александр Феликсович, д.м.н., профессор [Alexander F. Mikhelson, MD, PhD, Professor]; e-mail: michelson.a.f@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6792-0982>

Пелипенко Ирина Григорьевна [Irina G. Pelipenko]; e-mail: rim.cesar@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2714-6179>

Васильева Валентина Валерьевна, д.б.н. [Valentina V. Vasil'eva, MD, PhD]; e-mail: v.vasiljeva1965@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5948-6605>

Железнякова Елена Васильевна, к.м.н. [Elena V. Zheleznyakova, MD, PhD]; e-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>

Заводнов Олег Павлович, к.б.н. [Zavodnov Oleg P., MD, PhD]; e-mail: ozz2007@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>