

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 618.39+618.2:618.36:618.29
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-60-67

Влияние световой депривации на функциональные процессы в системе «мать – плацента – плод» при угрозе преждевременных родов и её клиническое значение

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

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: 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:** обследованы 547 женщин с угрозой преждевременных родов в сроки 28 – 35 недель беременности. Из них 198 беременных, получавших стандартную терапию, и 196 женщин, получавших сочетанное 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:** угрожающие преждевременные роды сопровождаются повышением уровня генерализованной (двусторонней) 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», содействующей профилактике дистресса плода. **Выводы:** проведенные исследования свидетельствуют об улучшении лечебного эффекта при использовании световой депривации, как дополнительного метода при проведении токолиза у женщин с угрозой преждевременных родов.

Ключевые слова: угрожающие преждевременные роды, сократительная активность матки, световая депривация, мелатониновый обмен, гормональный статус, функциональная симметрия-асимметрия, доплерометрия, дистресс плода.

Для цитирования: Пелипенко И.Г., Боташева Т.Л., Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф., Железнякова Е.В., Заводнов О.П. Влияние световой депривации на функциональные процессы в системе «мать-плацента-плод» при угрозе преждевременных родов и её клиническое значение. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):60-67. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-60-67

Контактное лицо: Боташева Татьяна Леонидовна, t_botasheva@mail.ru.

The effect of light deprivation on functional processes in the system «mother – placenta – fetus» in case of threatening preterm birth and its clinical significance

I.G. Pelipenko, T.L. Botasheva, E.Yu. Lebedenko, A.F. Mikhelson, E.V. Zheleznyakova, O.P. Zavodnov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

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. **Materials and methods:** a total of 547 women with threatening preterm birth were examined at 28 – 35 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:** 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:** the

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: threatening preterm delivery, contractile activity of the uterus, light deprivation, melatonin metabolism, hormonal status, functional symmetry-asymmetry, dopplerometry, fetal distress.

For citation: Pelipenko I.G., Botasheva T.L., Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.F., 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 and its clinical significance. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):60-67. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-60-67

Corresponding author: Botasheva Tatyana Leonidovna, t_botasheva@mail.ru..

Введение

Несмотря на большие научные и практические достижения в профилактике и лечении невынашивания беременности (НБ), до окончательного решения этой многогранной проблемы все еще далеко. Можно с полной уверенностью утверждать, что мнение Е. Дж. Квиллигена (1984) о причинах НБ («...хотя нам известно, что некоторые состояния матери и плода связаны с повышенным риском НБ, считать их причиной преждевременных родов было бы слишком самонадеянным, ведь мы не знаем даже причины своевременных родов») по-прежнему является актуальным. Подтверждением правоты цитаты автора является не меняющийся вопреки усилиям медиков всего мира, разработке дорогостоящего оборудования и соответствующих медикаментозных препаратов за последние 30 лет титр НБ (15 – 20 %), [1-5].

Данные литературы свидетельствуют о том, что во время беременности имеется неоднородность маточной активности (МА) в правых и левых ее 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 двусторонняя 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-плацентарного комплекса, что дополняет и расширяет исследования румынских авторов Думитру И., Ротару М., Теодореску-Эксарку И. (1981) о формировании в беременной матке особой региональной адаптационной системы, включающей в себя контрактильный аппарат матки и гемодина-

мические процессы в маточно-плацентарном сосудистом бассейне под названием «маточно-плацентарная помпа», функционирование которой направлено на поддержание оптимального уровня кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе [8].

Для коррекции патологических форм МА разработаны многочисленные методы, предусматривающие преимущественно так называемый фармакологический токолиз. Однако, учитывая приведенные 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 маточной активности и профилактики угрожающего прерывания беременности. К их числу следует отнести темновую терапию, обеспечивающую условия полной или частичной световой депривации (СД) и сопровождающуюся повышением синтеза мелатонина [9]. Темновая терапия также 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 до 8 ч. утра каждую ночь в течение трех последовательных дней.

Именно мелатонину принадлежит важная роль в блокировании МА во время беременности и ее 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 часа 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 исследования — изучение характера сократительной активности правых и левых отделов матки, гормонального профиля и мелатонинового обмена, кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса,

состояния плода при угрожающих преждевременных родах до и после стандартного медикаментозного лечения и сочетанной терапии, предусматривающей использование световой депривации.

Материал и методы

Обследовано 547 женщин с угрозой преждевременных родов в сроки 33 – 36 недель беременности. Из них – 198 беременных, получавших стандартную терапию (I клиническая группа) и 196 женщин, получавших сочетанное с темновой терапией лечение (II группа). III группу контроля составили 153 женщины с физиологическим течением беременности (ФБ).

Критериями включения в I и II группы явились субъективные жалобы на боли внизу живота и поясничной области, наличие сократительной активности матки, подтвержденной механогистерографией; при ультразвуковом исследовании длина цервикального канала не менее 3 см, отсутствие укорочения шейки матки, обычная консистенция, зрелость шейки матки по шкале «Bishop» не превышала 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, а также нежелание женщин участвовать в исследовании.

Критериями включения в III группу являлись возрастной диапазон женщин 20 – 28 лет, одноплодная беременность с неосложненным ее 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 раствора с одновременным трехкратным в/м введением дексаметазона с целью профилактики респираторного дистресса плода) проводили после исследования гормонального профиля, уровня мелатонина и регистрации маточной активности. У женщин I клинической группы проводили только срочный токолиз (медикаментозная терапия – МТ). У беременных II группы – срочный токолиз осуществляли в условиях специально оборудованной комнаты с ограничением естественного и искусственного освещения (сочетанная со световой депривацией терапия – СТ). В комнате со светоизоляцией использовалось при необходимости искусственное освещение не более 1,5 люмен.

В исследование были включены беременные, не получавшие ранее токолитическую, гормональную и антибактериальную терапию.

У всех пациенток до начала терапии и после ее окончания при помощи наружной кардиотокографии исследовали характер сократительной активности правых и левых отделов матки и кардиоритм плода (кардиотокограф «Сономед-200», Россия, ТУ №9442-042-31322051-2006). Результат распечатывался в виде отчета с учетом

«Критериев Доуса-Редмана». Кодифицировались четыре градации маточной активности: изолированные «правосторонние», «левосторонние», «двусторонние» 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 ЦДК в левой и правой артериях матки, а также пуповинной и средней мозговой артериях плода. Нарушение кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе оценивали по классификации Медведева М.В. (2005) [20].

Гормональное исследование включало в себя определение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в сыворотке крови (твердофазный иммуноферментный анализ (анализатор «Пикон»), наборы реагентов «ACTH ELISA» (Biomerica, США); Кортизол-ИФА-БЕСТ (Х-3964), Россия). Взятие крови у рожениц проводилось натощак с 6.00 до 8.00 из локтевой вены. Обработка результатов проводилась автоматически при помощи компьютерной программы «Viktor-Wallak» (Финляндия). Концентрацию прогестерона в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов «СтероидИФА-прогестерон» (Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для количественного определения концентрации эстриола в сыворотке крови использовали флюоресцентный иммунный анализ с использованием тест систем DELFIA Unconjugated Estriol (uE3), Финляндия. Количество плацентарного лактогена в негемолизированной сыворотке определялось иммуноферментным методом (набор реагентов «uE3 kit», (DELFA, 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 Гиря. В случае, когда изучаемые параметры не подчинялись закону нормального распределения, в качестве дескриптивных статистик использовались непараметрические методы (медиана и межквартильный размах).

Все количественные признаки в сравниваемых группах оценивались по медианам, с определением 25 % и 75 % процентилей (1 – 3 квартиль). Сравнение межгрупповых различий проводилось непараметрическим критерием Краскала-Уоллиса для независимых выборок и критерием U Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи входных переменных использовался непараметрический корреляционный анализ и многофакторный анализ «Деревья решений». Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 12.5, EXCEL 2010, IBMSPSS 25.0.0.2.

Результаты

При анализе механогистерограмм в контрольной группе было выявлено очевидное неравенство симметричных отделов матки по уровню МА. У 75,4 % женщин преобладала односторонняя МА, у 24,6 % — МА не ре-

гистрировалась ($p = 0,0354$). В структуре односторонней МА у 83,2 % беременных доминировала правосторонняя МА и лишь в 16,8 % случаев — левосторонняя МА ($p = 0,0179$), что подтверждает существование качественных отличий механизмов, определяющих интенсивность контрактильной активности правых и левых отделов матки в норме.

При УПР ситуация была несколько иной: у подавляющего большинства женщин (75,4 %) регистрировалась двусторонняя генерализованная форма МА, сопровождавшаяся укорочением шейки матки ($p = 0,0196$) (рис. 1).

У 19,2 % женщин регистрировалась односторонняя (правосторонняя) МА ($p = 0,0321$), в 5,4 % случаев отмечалась МА слева ($p = 0,0295$).

В случае использования МТ отмечалось подавление всех видов маточной активности у 82,2 % женщин ($p = 0,0224$) (рис. 1), тогда как при СТ значительно возрастал удельный вес односторонней (правосторонней) МА у 70,4 % женщин ($p = 0,0114$) (рис. 2).

Анализ показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе позволил установить, что у беременных с УПР до проведения терапии доминировали

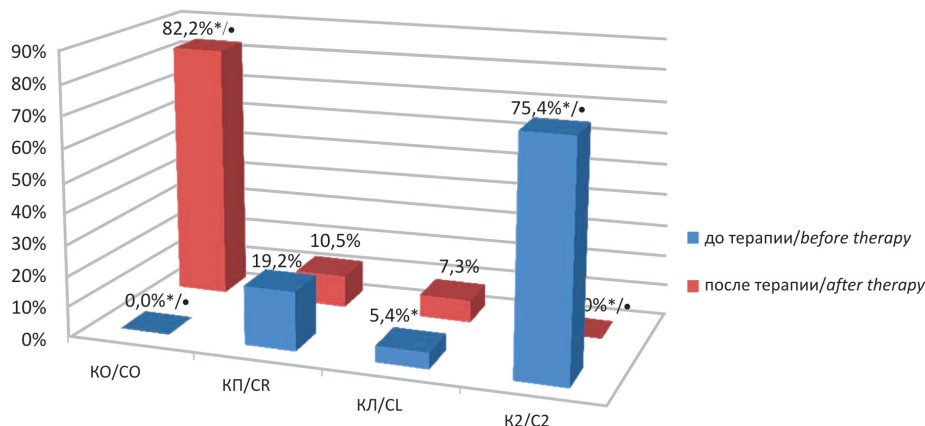


Рисунок 1. Особенности различных форм маточной активности до и после медикаментозной терапии.

Figure 1. Features of various forms of uterine activity before and after drug therapy.

Примечание: K0 — отсутствие контракций; KP — правосторонние контракции; KL — левосторонние контракции; K2 — двусторонние контракции; * — статистически значимые отличия между различными формами маточной активности до или после терапии; • — статистически значимые отличия между одноименными формами маточной активности до или после терапии.

Notes: C0 — lack of contracting; CR — right-sided contracting; CL — left-sided contractions; C2 — bilateral contractions; * — statistically significant differences between different forms of uterine activity before or after therapy; • — statistically significant differences between the same forms of uterine activity before or after therapy.

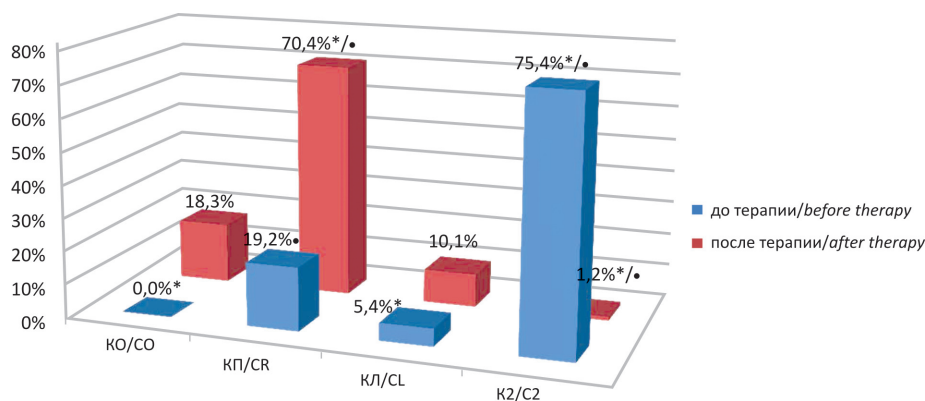


Рисунок 2. Особенности различных форм маточной активности до и после сочетанной терапии.

Figure 2. Features of various forms of uterine activity before and after combination therapy.

Примечание: K0 — отсутствие контракций; KP — правосторонние контракции; KL — левосторонние контракции; K2 — двусторонние контракции; * — статистически значимые отличия между различными формами маточной активности до или после терапии; • — статистически значимые отличия между одноименными формами маточной активности до или после терапии.

Notes: C0 — lack of contracting; CR — right-sided contracting; CL — left-sided contractions; C2 — bilateral contractions; * — statistically significant differences between different forms of uterine activity before or after therapy; • — statistically significant differences between the same forms of uterine activity before or after therapy.

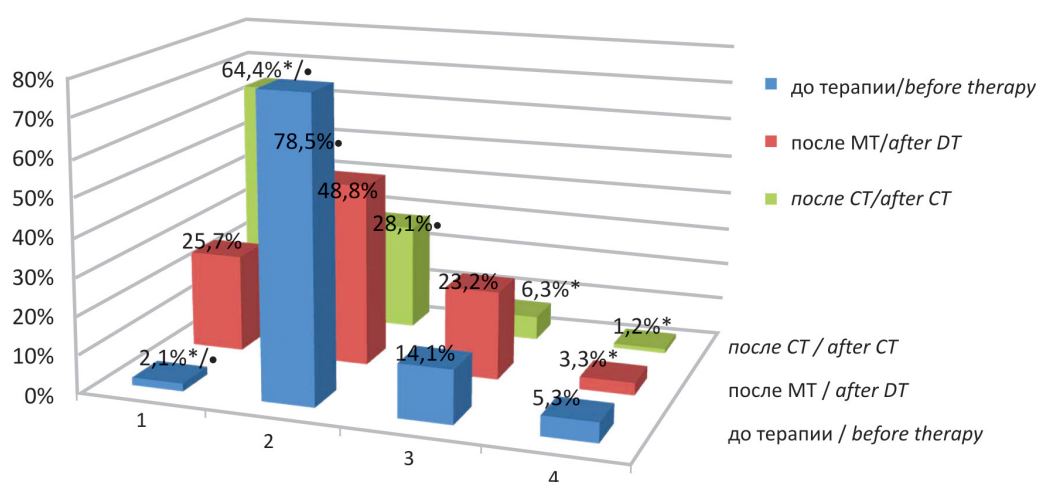


Рисунок 3. Степени выраженности нарушений кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в зависимости от вида проводимой терапии.

Figure 3. Degrees of severity of blood flow disorders in the uteroplacental—fetal complex, depending on the type of therapy.

Примечание: 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; * — статистически значимые отличия между степенью выраженности нарушений кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в пределах одной группы до или после терапии; • — статистически значимые отличия между одноименными нарушениями кровотока в различных группах.

Notes: 0 — no hemodynamic disturbances; 1 — violation of uteroplacental hemodynamics; 2 — violation of fetoplacental hemodynamics; 3 — violation of uterine and fetoplacental hemodynamics; DT — drug therapy, CT — combined therapy; * — statistically significant differences between the severity of blood flow disorders in the uteroplacental-fetal complex within the same group before or after therapy (horizontal); • — statistically significant differences between the same blood flow disorders in different groups.

нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) у подавляющего большинства женщин (78,5 %) НМПК; в 14,1 % случаев отмечались нарушения фетоплацентарного кровотока (рис. 3).

После МТ отмечалось улучшение показателей кровотока в маточных артериях у 30,7 % женщин, однако регистрировалось так же значительное (почти в 2 раза) увеличение числа случаев с нарушениями фетальной гемодинамики. При СТ выявлено улучшение показателей маточно-плацентарной гемодинамики у 50,4 % женщин. 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 было подтверждено при анализе состояния кардиореспираторной системы плода по данным наружной КТГ: на кардиотохограмме 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-оксисульфатмелатонина 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 было установлено, что при использовании МТ уровень 6-сульфатоксимелатонина статистически значимо не менялся. Он составил 63,1 [55,2 – 66,7] нг/мл ($p =$ 0,0623). В случае СТ отмечалось значительное (в 2 раза) увеличение экспрессии мелатонина 123,2 [115,1 – 127,5] нг/мл ($p =$ 0,0428).

В процессе изучения гормонов у пациенток I группы после курса стандартной терапии не обнаружено статистически значимого повышения плацентарного лактогена и эстриола, по сравнению с исходными показателями до лечения ($p =$ 0,0593 и $p =$ 0,0617), тогда как во II 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 АКГГ) на фоне проводимой СТ отмечалось снижение уровня АКГГ на 12,6 % ($p =$ 0,0425) и кортизола — на 15,3 % (0,0492), тогда как при сочетанной терапии в условиях СД уровень этих гормонов снизился более существенно (26,8 % и 35,4 % соответственно ($p =$ 0,0418 и $p =$ 0,0296)).

С целью изучения взаимосвязи показателей гормонального статуса, мелатонинового обмена и характера МА был проведен 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 двусторонней маточной ак-

тивности регистрировались статистически значимые отрицательные связи ($r = -0,2$) между уровнем кортизола и прогестерона, ($r = -0,2$) между уровнем кортизола и плацентарного лактогена и положительная слабая связь ($r = 0,2$) между уровнем мелатонина и эстриола.

У женщин с односторонними (правосторонними) контракциями выявлены 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 кортизолом и плацентарным лактогеном ($r = -0,6$).

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 АКТГ и эстриолом ($r = 0,3$). 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 СТ у беременных с отсутствием МА выявлена 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 номализованной важности независимых переменных в отношении развития УПР как для группы МТ, так и СД занимали двусторонние 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

Проведенные исследования свидетельствуют об улучшении лечебного эффекта при дополнительном использовании световой депривации как дополнительного метода в процессе проведения токолиза у женщин с угрозой преждевременных родов. 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 двусторонних изометрических форм маточной активности и повышает активацию изотонических правосторонних сокращений. В отличие от стандартного токолиза, при котором происходит подавление любых форм маточной активности и, возможно, ухудшение состояния плода, правосторонняя асимметричная маточная активность способствует функционированию маточно-плацентарной «помпы», нагнетанию оксигенированной крови в кателидоны плаценты и поддержанию оптимального уровня кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе.

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 так же 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 маточной активности 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 маточную активность. Немаловажное значение имеет изменение характера суточного цикла «сон – бодрствование» в достижении лечебного эффекта при использовании СТ.

Выводы

1. Для физиологической беременности наиболее характерна маточная активность правых отделов, выполняющая роль физиологического «поршня» в поддержании оптимального уровня кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса.
2. Для беременных с угрожающими преждевременными родами наиболее характерна двусторонняя маточная активность, 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 про-

филактируют возникновение постмедикаментозного дистресса плода.

5. Для женщин с угрожающими преждевременными родами характерна менее выраженная экспрессия 6-оксисульфатмелатонина, 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 мелатонина и гормонов стресса с половыми гормонами (независимо от вида маточной активности). При проведении медикаментозной

терапии интеграция между мелатонином, гормонами стресса и половыми гормонами сохраняется, тогда как при сочетанной терапии уровень стрессированности значительно снижается.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы выражают благодарность А.Ю. Ильину за помощь в статистической обработке данных при написании статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей*. — Москва: Медицинское информационное агентство; 2011.
2. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. *Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации*. — Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия v. 2.0*. — М.; 2017.
4. Баев О.Р., Дикке Г.Б., Дмитриев Д.В., Долеханова Э.Р., Енькова Е.В., и др. *Акушерство и гинекология: методические рекомендации*. — М: Группа Ремедиум; 2017.
5. Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К. Анализ частоты и структуры невынашивания беременности // *Современные проблемы науки и образования*. — 2018. — №6. — С. 141. eLIBRARY ID: 36871058
6. Боташева Т.Л., Григорянц А.А., Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Заводнов О.П., Железнякова Е.В. Прогностическая значимость различных форм контрактильной активности матки при дискоординации родовой деятельности у беременных с сахарным диабетом // *Современные проблемы науки и образования*. — 2018. — №3. — С.35. eLIBRARY ID: 35166848
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). — С.63-70. eLIBRARY ID: 37024359
8. Думитру И., Мэйканеску-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.:Издательство «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., Борисенков М.Ф., Попович И.Г., и др. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у человека: состояние проблемы. // *Вопросы онкологии*. — 2013. — Т.59, №3. — С. 302-313. eLIBRARY ID: 20292105
12. Симуткин Г.Г., Бохан Н.А., Счастный Е.Д. Хронотерапия аффективных расстройств. // *Лечащий врач : мед. науч.-практ. журн.* — 2015. — №5. — С. 29-33. eLIBRARY ID: 23405441
13. Анисимов В.Н. Свет, старение и рак. // *Природа*. — 2018. — №6(1234). — С.19-22. eLIBRARY ID: 35102693
14. Анисимов В.Н. Световой десинхроноз и здоровье. // *Светотехника*. — 2019. — №1. — С.30-38. eLIBRARY ID: 37003772

REFERENCES

1. Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. *Miscarriage: A Guide for Practitioners*. Moscow: Medical News Agency; 2011. (In Russ.)
2. Saveleva G.M., Serov V.N., Suhikh G.T. *Obstetrics and Gynecology. Clinical recommendations*. Moscow: GeOTAR-Media; 2016. (In Russ.)
3. Radzinsky V.E. *Obstetric aggression. v. 2.0*. Moscow; 2017. (In Russ.)
4. Baev O.R., Dikke G.B., Dmitriev D.V., Doletkhanova E.R., Enkova E.V., et al. *Obstetrics and gynecology: guidelines*. Moscow: Remedium Group; 2017. (In Russ.)
5. Samigullina A.E., Kushubekova A.K. Analysis of frequency and structure of non-breaking pregnancy. *Modern problems of science and education*. 2018;6:141. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36871058
6. Botasheva T.L., Grigoryants A.A., Avrutskaia V.V., Krukier I.I., Zavodnov O.P., Zheleznyakova E.V. Prognostic significance of various forms of contractive uterine activity in discoordination of labour in women with diabetes mellitus. *Modern problems of science and education*. 2018;3:35. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35166848
7. Paliyeva N.V., Botasheva T.L., Khloponina A.V., Zavodnov O.P., Zheleznyakova E.V., Ganikovskaya Y.V. Effect of morpho-functional asymmetries of the mother — placenta — fetus system on metabolic homeostasis during pregnancy. *Bulletin of the Adyghe State University. A series of natural-mathematical sciences*. 2018;4(231):63-70. (In Russ.). eLIBRARY ID: 37024359
8. Dumitru I., Meikanescu-Georgescu M., Rotaru M., Theodorescu-Escarco I. et al. *Physiology and pathophysiology of human reproduction*. Bucharest; 1981. (In Russ.)
9. Fokin V.F., Ponomareva N.V. *Energy physiology of the brain*. Moscow: Publishing house "Antidor"; 2003. (In Russ.)
10. Vinogradova I.A., Anisimov V.N. *Light mode of the North and age-related pathology*. Petrozavodsk: Petro-Press; 2012. (In Russ.)
11. Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Bukalev A.V., Borisenkov M.F., Popovich I.G., et al. The light desynchronization and the risk of cancer in humans: the state of the problem. *Problems in oncology*. 2013;59(3):302-313. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20292105
12. Simutkin G.G., Bohan N.A., Schastny E.D. Chronotherapy of affective disorders. // *The attending physician: honey. scientific-practical journal*. 2015;5:29-33. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23405441
13. Anisimov V.N. Light, Aging, and Cancer. *Nature*. 2018;6(1234):19-22. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35102693
14. Anisimov V.N. Light desynchronization and health. *Lighting engineering*. 2019;1:31-38. eLIBRARY ID: 37003772
15. Barbini B., Benedetti F., Colombo C., Dotoli D., Bernasconi

15. Barbini B., Benedetti F., Colombo C., Dotoli D., Bernasconi A., et al. Dark therapy for mania: a pilot study. // *Bipolar Disord.* — 2005. — Vol.7 (1). — P.98-101. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00166.x>
16. Wirz-Justice A., Benedetti F., Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy.* 2-nd rev. ed. — Basel: Karger; 2013.
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. — Т.9, №3. — С.70-76. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-3-70-76>
18. Хишкин 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. — Т.31, №2. — С.211-222. eLIBRARY ID: 35001441
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. — Vol.14. — P. 5380-5401. <https://doi.org/10.3390/ijms14035380>
20. *Пrenатальная эхография. Практическое руководство.* Под ред. Медведева М.В. — М.: Реальное Время; 2005.
- A, et al. Dark therapy for mania: a pilot study. // *Bipolar Disord.* 2005;7(1):98-101. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00166.x>
16. Wirz-Justice A., Benedetti F., Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy.* 2-nd rev. ed. — Basel: Karger; 2013.
17. Botasheva T.L., Khloponina A.V., Vasil'eva 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. *Medical Herald of the South of Russia.* 2018;9(3):70-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-3-70-76>
18. Hizhkin 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. *The successes of gerontology.* 2018;31(2):211-222. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35001441
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;14:5380-5401. <https://doi.org/10.3390/ijms14035380>
20. Medvedev M.V. ed. *Prenatal'naya ekhografiya. Prakticheskoe rukovodstvo.* Moscow: Real Time; 2005. (In Russ.).

Информация об авторах

Пелипенко Ирина Григорьевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2714-6179. E-mail: rim.cesar@yandex.ru.

Боташева Татьяна Леонидовна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5136-1752. E-mail: t_botasheva@mail.ru.

Лебеденко Елизавета Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2602-1486 E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Михельсон Александр Феликсович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6792-0982 E-mail: michelson.a.f@mail.ru.

Железнякова Елена Васильевна — к.м.н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4496-6387. E-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru.

Заводнов Олег Павлович — к.б.н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9555-2267. E-mail: ozz2007@mail.ru.

Information about the authors

Irina G. Pelipenko — graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2714-6179. E-mail: rim.cesar@yandex.ru.

Tatyana L. Botasheva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5136-1752. E-mail: t_botasheva@mail.ru.

Elizaveta Yu. Lebedenko — Dr. Sci. (Med.), associate Professor, Professor of the Chair of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2602-1486 E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Alexander F. Mikhelson — Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Chair of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6792-0982 E-mail: michelson.a.f@mail.ru.

Elena V. Zheleznyakova — Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4496-6387 E-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru.

Oleg P. Zavadnov — Dr. Sci. (Bio.), Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9555-2267 E-mail: ozz2007@mail.ru..

Получено / Received: 14.02.2020

Принято к печати / Accepted: 19.02.2020