ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԽՈՒԴԱՎԵՐԴՅԱՆ ԱՆՆԱ ԴՐԱՍՏԱՄԱՏԻ

ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՀՈԳԵՀՈՒԶԱԿԱՆ ՍԹՐԵՍ ԿՐՈՂ ՀՂԻՆԵՐԻ ՄԱՅՐ-ԸՆԿԵՐՔ-ՊՏՈՒՂ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՀՈՐՄՈՆԱԼ ՀԱՇՎԵԿՇՌԻ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԼԻՐ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ԿԱՆԽՈՐՈՇԻՉ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

ԺԴ.00.01 – Մանկաբարձություն և գինեկոլոգիա
մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների դոկտորի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2016

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГЕРАЦИ

ХУДАВЕРДЯН АННА ДРАСТАМАТОВНА

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности
14. 00. 01 – “Акушерство и гинекология”

ЕРЕВАН – 2016

© National Library of Armenia OCR by Portmind

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ԵՊԲՀ-ի գիտակոորդինացիոն խորհրդի նիստում 2012 թ.:

Գիտական խորհրդատու՝ ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, բ.գ.դ., պրոֆ. *Ռ.Ա. ԱԲՐԱՀԱՄՅԱՆ*

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ ՀՀ գիտ. վաստ. գործիչ, բ.գ.դ., պրոֆեսոր Գ.Ա.ԲԵԳԼԱՐՅԱՆ

ՀՀ գիտ.վաստ. գործիչ, բ.գ.դ., պրոֆեսոր, Ա.Վ. ԶԻԼՖՅԱՆ

բ.գ.դ. Ա.Կ.ՂԱԶԱՐՅԱՆ

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԱՆ Մոր և մանկան առողջության պահպանման գիտահետազոտական կենտրոն

Պաշտպանությունը կայանալու է 2016թ-ի հունիսի 28-ին ժամը 15.00-ին Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ գործող ԲՈՀ-ի 061 Մանկաբարձության, գինեկոլոգիայի և ուռուցքաբանության մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Մ.Հերացու անվ. ԵՊԲՀ գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 27 մայիսի 2016թ:

Մասնագիտական խորհրդի գիտքարտուղար,
բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆ. Տ.Գ. Ավագյան

Тема диссертации утверждена на Научно-координационном совете ЕГМУ им. М. Гераци в 2012 г.

Научный консультант: академик НАН РА, доктор медицинских наук, профессор *Р.А. АБРАМЯН*

Официальные оппоненты: засл. деятель науки РА, д.м.н., профессор Г.А. БЕГЛАРЯН

засл. деятель науки РА, д.м.н., профессор, А.В. ЗИЛЬФЯН

д.м.н. А.К. КАЗАРЯН

Ведущая организация: НИЦ по охране здоровья матери и ребенка МЗ РА

Защита диссертации состоится 28 июня 2016 г. на заседании специализированного совета ВАК 061 по “Акушерству, гинекологии и онкологии” при Ереванском государственном медицинском университете им.М. Гераци (РА, 0025, г. Ереван, Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ им. М. Гераци

Автореферат разослан 27 мая 2016 г.

Ученый секретарь специализированного совета,
доктор медицинских наук, проф. Т.Г. Авакян

© National Library of Armenia

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Одной из важнейших задач современного здравоохранения является создание оптимальных условий для сохранения и нормального развития беременности, а также обеспечение здоровья потомства. Многочисленными исследованиями установлено, что на течение, исходы беременности, состояние плода и потомства существенное влияние оказывают различные факторы окружающей среды, среди которых важную роль отводят стрессогенным воздействиям (Мальгина Г.Б., 2003; Мухамедиев И.М., 2004; Татарчук Т.Ф., 2006; Рафиева З.Х., 2010; Сароян М.Ю., 2015; Chan C.Y. et al., 2013; Helbig A. et. al., 2013; Sabri Y., Nabel H., 2015; Glover V., 2015; Staneva A. et al., 2015; Liliecreutz C. et al., 2016).

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

Репродуктивная система женского организма, будучи одной из наиболее чувствительных систем, реагирующей на любые изменения внутренней среды, становится мишенью воздействия указанных факторов, приводящих к различным нарушением в ее деятельности и, как следствие, в деятельности развивающегося плода и потомства (Абрамченко В.В.,1991; Мурашко Л.Е. и соавт. 1996; Вейн А.М., 1998; Brown S. et al., 2011). Согласно статистическим данным, у женщин стрессовые расстройства встречаются в 3 раза чаще, чем у мужчин (Galluci W.T. et al, 1993). Установлено, что хронический стресс, переносимый женщинами в период беременности, может быть причиной преждевременных родов, внутриутробной задержки роста и гипоксии плода, рождения маловесных детей, а также нарушения функционального состояния нервной системы и стрессустойчивости на протяжении

© National Library of Armenia

всей последующей жизни (King C.et al., 2004; Liliecreutz C. et al., 2016). В настоящее время установлена существенная роль пренатального стресса в возникновении болезней Альцгеймера, Паркинсона, аутизма, эпилепсии (Li J. et al., 2008; Kinney D.K. et al., 2008), а также патологии иммунной системы (Петренко В.М., Петренко Е.В., 2001). Несмотря на это, многие вопросы, связанные с механизмом и зависимостью их возникновения от природы, продолжительности, силы стрессогенного воздействия, сроков беременности, а также исходного функционального состояния различных систем организма беременных, переносящих стресс, остаются недостаточно изученными. В конечном счете повреждение механизмов реализации стресс-реакции в любом из звеньев ее осуществления, в зависимости от вышеуказанных условий и их возможного отдельного или сочетанного действия, может явиться основой для их возникновения. Исходя из этого и с учетом ключевой роли эндокринной системы в реализации стресс-реакции, в последние годы особое внимание уделяется исследованию роли различных гормонов в этих нарушениях. Имеются, в частности, данные о включении основного стресс-гормона – кортизола а также задействованных в стресс-реакцию половых гормонов, пролактина и медиаторов иммунной системы в эти процессы (Татарчук Т.Ф., 2006). Несмотря на исключительную ценность этих исследований и вытекающих из них положений, они не носят комплексного характера и в большинстве своем не оценивают их роль, с позиций системного анализа происходящих в организме стресспереносящих беременных изменений в деятельности стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем. Вместе с тем реализация влияний нарушенного при стрессе беременных гормонального баланса на организм плода может осуществиться лишь при наличии условий, определяющих возможность проникновения гормонов из организма матери в организм плода, что обосновывает важность исследований в этих условиях состояния кровотока в системе мать-плацента- плод и плацентарного барьера. В литературе практически отсутствуют исследования по изучению особенностей маточно-плацентарно-плодового кровообращения и морфо-функционального состояния плаценты при стрессе беременных. Между тем, не вызывает сомнений, что реализация стрессовых воздействий и возможность влияния образующихся в организме матери стресс-факторов на плод может иметь место только при наличии определенных условий, к каковым следут отнести нарушения проницаемости плацентарного барьера и кровотока в системе мать-плод, на что указывают и другие авторы (Wadwa P.D. et al., 2004; Glover V., 2015).

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

© National Library of Armenia

Цель и задачи исследования. Цель работы – сравнительное, комплексное клинико-экспериментальное исследование содержания (баланса) различных стресс-гормонов и кровотока в системе мать-плацента-плод, а также морфо-функционального состояния плацентарного барьера в условиях нормально протекающей беременности и действия на беременных хронического психоэмоционального стресса и на их основе разработка рекомендаций по патогенетически обоснованной коррекции нарушений, наблюдаемых при стрессе беременных.

В соответствии с этим были поставлены следующие задачи:

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

Основные результаты и новизна полученных данных.

Проведено многостороннее, комплексное, клинико-экспериментальное исследование у беременных процессов, лежащих в основе влияния хронического психоэмоционального стресса на функциональное состояние системы мать-плацента-плод и на их основе даны рекомендации по пренатальной коррекции наблюдаемых при этом нарушений.

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

В клинико-экспериментальных исследованиях на беременных женщинах и крысах, переносящих хронический психоэмоциональный стресс и у их новорожденных, установлено значительное возрастание в крови уровня основных

© National Library of Armenia

стресс-реализующих гормонов (АКТГ, кортизол, СТГ) и понижение уровня СТГ у новорожденных, а также незначительное увеличение содержания стресс-лимитирующего пролактина с нарушением их баланса в системе мать-плод и новорожденный.

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

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

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

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

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

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

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

© National Library of Armenia

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

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: 3-ем Международном медицинском конгрессе Армении "Вместе во имя здоровья", Ереван 2011; 4-ом съезде физиологов СНГ, Сочи-Дагомыс, Россия, 2014; 4-ом Международном медицинском конгрессе Армении "Вместе во имя здоровой нации", Ереван, 2015; World Congress on Building consensus in gynecologe, infertility and perinatology, Barcelona, Spain, 2012; 22-nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Copenhagen, Denmark, 2012; International Symposium on Neuroscience and Biological Psychiatry "Stress and behavior" Yerevan-2013; 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Barcelona, Spain, 2014; 12th World congress of Perinatal Medicine, Madrid, Spain, 2015; V International symposium "Interaction of the nervous and immune systems in health and disease", Saint Petersburg, Russia, 2015. Работа апробирована на заседании научно-координационного совета ЕГМУ 4 мая 2016 года.

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

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 206 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, 5 глав собственных исследований, общего заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 463 источников, иллюстрирована 16 рисунками и 9 таблицами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Общая характеристика проведенных исследований

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

В клинические исследования были вовлечены 42 небеременных и 342 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет. У всех женщин проводился сбор анамнестических данных по специально составленному нами анкете-опроснику на наличие (отсутствие) в повседневных условиях стрессовых ситуаций, а также производилась оценка уровней реактивной и личностной тревожностей по

© National Library of Armenia

Спилбергеру (Spielberger Ch.D., 1972). Женщины с наличием сопутствующих заболеваний и нарушений в деятельности тех или иных систем, были исключены из исследований. Исследуемые беременные были разделены на группы. Одну из них составили женщины с нормально протекающей беременностью, без наличия в анамнезе стрессовых ситуаций (132 беременных). После их тестирования по Спилбергеру беременные с низкими уровнями реактивной и личностной тревожностей были выделены в стресс не переносящую, контрольную группу (40 беременных).

Другую группу (135 беременных) составили женщины с наличием в анамнезе различных стрессовых ситуаций хронического действия (постоянные семейные ссоры, необустроенность быта, финансовые трудности, смерть близких родственников, переживания, связанные с проживанием в приграничных районах и в зоне перманентно происходящих военных действий и т.д.). Выявленные в этой группе беременные с высокими уровнями реактивной и личностной тревожностей составили стресс переносящую, основную группу (63 беременных). Все последующие исследования по изучению уровня гормонов в крови беременных и их новорожденных, состояния кровотока в системе мать-плацента-плод, а также морфологии плацентарного барьера были проведены на контрольной и основной группах беременных женщин.

С целью характеристики состояния плацентарного барьера в условиях острого стресса, было проведено изучение морфологических изменений в плаценте 15 беременных женщин, которым по акушерским показаниям вводили внутримышечно 24 мг дексаметазона (по 12 мг в течение двух дней) (Chitrit Y. et al., 2000; Reynolds R.M., 2013).

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

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

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

Наряду с вышеизложенным, у исследуемых групп женщин проводилась комплексная, сравнительная клинико-лабораторная характеристика особенностей течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного (вес, рост, оценка по шкале Апгар). Одновременно проводили общую оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы беременных по таким показателям как частота пульса, уровень

© National Library of Armenia

кровяного давления, а также ультразвуковую фетометрию, оценку анатомического строения плода, количества околоплодных вод и плацентографию.

В дополнение клинических исследований, было проведено сравнительное исследование уровня стресс-гормонов в крови не подвергнутых и подвергнутых действию хронического психоэмоционального стресса небеременных и беременных крыс и их крысят. У 6-ти месячных крысят проводилось также сравнительное изучение состояния приспособительных реакций на иммобилизацию с оценкой особенностей протекания общего адаптационного синдрома. О характере протекания общего адаптационного синдрома судили путем изучения в крови динамики колебаний уровня АКТГ и кортизола в различные сроки иммобилизации (до, через 5 ч., 24 ч. и 48 часов после иммобилизации). Иммобилизацию крыс вызывали путем их помещения в специально сконструированные клетки-панели из органического стекла, максимально ограничивающие их движения на желаемые сроки.

Хронический психоэмоциональный стресс у крыс моделировали сочетанным, последовательным действием на них 2-х стресс-факторов – звука и света. Параметры экспозиции: звук мощностью 70 дБ, частотой – 4кГц; свет – частотой 1Гц с длительностью воздействия каждого в 360 сек и интервалами между воздействиями в 15000 сек (по 6 экспозиций за сутки в течение всей беременности). Эти величины звукового раздражения соответствуют воспринимаемым параметрам шума, причем, допустимая граница шумового воздействия составляет 60-80 дБ. Выбор светового раздражителя исходит из того, что крысы более активны в темное время суток и хроническое воздействие на них в течение дня и ночи света приводит к существенному нарушению их поведенческих реакций и психоэмоционального статуса. Вообще, длительное пребывание на свету темнолюбивых ночных грызунов и инверсию светового режима рассматривают в качестве стресс-факторов, нарушающих деятельность различных систем организма (Рыкунова А.Я., 2012).

Определение уровней тревожности по Спилбергеру.

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

© National Library of Armenia

конкретной, количественной оценкой тех или иных особенностей индивида или определенной группы лиц.

Определение содержания стресс-гормонов в крови

У беременных женщин и крыс, а также у их новорожденных, проводилось определение в крови содержания различных стресс-реализующих (АКТГ, кортизол, СТГ) и стресслимитирующих (пролактин) гормонов. Кровь для исследования бралась из локтевой вены беременных женщин непосредственно перед родами и из пуповины их новорожденных, а у крыс - методом кардиопункции. Определение содержания кортизола, СТГ и пролактина проводили в сыворотке, а АКТГ – в плазме крови. Для получения сыворотки кровь забирали в обычные пробирки, а плазмы – в специальные пробирки, стенки которых были покрыты тонким слоем ЭДТА и центрифугировали со скоростью 2000 об/мин в течение 10 минут. Плазму и отделившуюся сыворотку до определения в них исследуемых гормонов хранили в морозильной камере при температуре – 20^0C.

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

Допплерометрическое исследование маточно - плацентарно – плодового кровотока

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

1. Частотный фильтр, применяемый для устранения интенсивных помех, производимых пульсовыми движениями стенок сосуда, устанавливался на уровне 100 Гц.
2. Контрольный объем, представляющий собой объем исследуемого участка объекта, в котором измеряется допплеровский частотный сдвиг, полностью перекрывал просвет сосуда.
3. Угол инсонации, т.е. угол между продольной осью сосуда и направлением допплеровского луча, не превышал 60^0.
4. Исследование проводилось в положении беременной лежа на спине с использованием ультрасонографического геля.

Кровоток исследовали в маточных артериях (МА), в артерии пуповины (АП),а также в нисходящей аорте (НА) и в средней мозговой артерии (СМА) плода. Исследования

© National Library of Armenia

кровотока в каждом из указанных сосудов проводились с учетом методических особенностей, присущих данному сосуду.

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

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

Морфологическое исследование плацентарного барьера

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

Полученные у этих женщин кусочки из плодной и материнской частей плаценты фиксировали в течение 24 часов в 10% растворе формалина, промывали в проточной воде в течение 12 часов, дегитратировали в спиртах возрастающей концентрации ($60\text{-}100^0$) и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону с последующим исследованием гистоструктур плацентарного барьера световым микроскопом “Micros ” (Австрия) со встроенной цифровой фотокамерой “Canon” (Япония).

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

Выражаю благодарность проф. Азнауряну А.В. – за помощь в проведении морфологических исследований; ассистенту кафедры физиологии ЕГМУ, к.м.н. Сароян М.Ю. – за совместно проведенные экспериментальные исследования; руководителю

© National Library of Armenia

диагностического мед. центра “Бегларян”, к.м.н. Бурназяну Р.А., а также сотруднику НИЦ ЕГМУ (руководитель - проф. Зильфян А.В.) к.б.н. Авакяну С.А. – за иммуноферментное определение уровней гормонов в крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Состояние реактивной и личностной тревожностей у небеременных и беременных женщин

По современным представлениям высокие уровни реактивной и личностной тревожностей, определяемые у людей методом Спилбергера (Spielberger Ch.D., 1972), являются отражением степени психоэмоционального напряжения и переносимого ими стресса. Исходя из этого, у всех исследованных нами женщин проводилась предварительная оценка уровней реактивной и личностной тревожностей с последующим их распределением по группам и проведением у них соответствующих исследований.

Анализ полученных данных (табл. 1) показал почти одинаковое распределение уровней реактивной и личностной тревожностей среди не беременного контингента протестированных женщин, с превалированием лиц с низкой тревожностью. Такая идентичность распределения тревожностей среди лиц женского и мужского пола обнаружена и другими исследователями (Секоян И.Э., 2008).

В отличие от небеременных женщин, у беременных с аналогичными условиями проживания и с таким же отсутствием в анамнезе стрессовых ситуаций, наблюдаются заметные изменения как по распределению уровней тревожности, так и по силе их проявлений: увеличивается число беременных с высокими уровнями тревожностей и уменьшается число таковых с умеренной и низкой тревожностями. Эти данные находятся в соответствии с результатами исследований (Gallucci W.T. et al., 1993), показавших, что женщины, в частности, беременные, в 3 раза более подвержены стрессу, чем мужчины, что связывают с тем, что сама беременность в определенной мере является фактором, повышающим их психоэмоциональное напряжение в связи с постоянным беспокойством за сохранение развивающегося плода.

Интересными представляются результаты сравнительного анализа показателей тревожностей у беременных женщин с отсутствием и наличием в анамнезе постоянно действующих стрессоров. При этом, как и ожидалось, соотношение уровней тревожностей у беременных с наличием в анамнезе стрессовых ситуаций, изменилось в сторону уменьшения показателей с низкой и умеренной тревожностями со значительным и достоверным увеличением показателей с высокой тревожностью (табл.1). Эти данные указывают на то, что повседневное воздействие на беременных различных стресс-факторов приводит к еще большему повышению их тревожности, а соответственно и психоэмоциональному напряжению (стрессу).

© National Library of Armenia

Таблица 1

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

Контингент исследуемых	Тревожность					
	Реактивная (РТ)			Личностная (ЛТ)		
	Низкая	Умеренная	Высокая	Низкая	Умеренная	Высокая
1.Небеременные женщины, без наличия в анамнезе стресса (n=42)	27,95±0,39 n=19	38,60±0,91 n=15	48,63±0,60 n=8	28,13±0,45 n=15	37,73±1,11 n=15	50,0±0,81 n=12
2. Женщины с нормально протекающей беременностью, без наличия в анамнезе стресса (n=132)	25,73±0,41 n=40 p<0,001	40,70±0,88 n=44 p>0,05	51,13±0,52 n=48 p<0,005	26,55±0,41 n=40 p<0,05	38,70±0,62 n=43 p>0,05	53,31±0,55 n=49 p<0,001
3.Беременные женщины, с наличием в анамнезе хронически действующих стрессоров (n=135)	28,48±0,23 n=33 p_1<0,001	44,13±0,24 n=39 p_1<0,001	57,22±1,07 n=63 p_1<0,001	27,77±0,29 n=35 p<0,05	43,41±0,31 n=37 p<0,001	59,95±0,94 n=63 p<0,001

p- сравнение показателей 1 и 2 групп; p_1 - сравнение показателей 2 и 3 групп.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что у женщин с нормально протекающей беременностью и отсутствием в течение беременности стрессогенных воздействий постоянного (хронического) характера и, в особенности, у беременных с наличием таковых, существенно возрастают показатели с более высокими уровнями реактивной и личностной тревожностей, что свидетельствует о их большей подверженности действию стресс-факторов среды, а соответственно и постоянно испытываемом стрессе. Это позволяет отнести беременных женщин к группе риска для развития различных стресс-зависимых нарушений у матери, плода и потомства с необходимостью проведения соответствующих мероприятий по профилактике таких состояний.

2. Особенности колебаний уровня стресс-реализующих (АКТГ, кортизол, СТГ) и стресс-лимитирующих (пролактин) гормонов в крови беременных женщин и крыс перед родами и у их новорожденных в условиях действия на них хронического психоэмоционального стресса

Основной предпосылкой, предопределившей проведение исследований гормонального баланса в системе мать-плод и новорожденный у беременных женщин и крыс в условиях действия на них хронического психоэмоционального стресса, явились

© National Library of Armenia

данные о развитии различных осложнений у беременных, переносящих стресс, их плодов и потомства с необходимостью выяснения роли стресс-зависимых гормональных нарушений в их возникновении. В этих условиях особый интерес представляли исследования роли основных стресс-реализующих (АКТГ, кортизол, СТГ) и стресс-лимитирующих (пролактин) гормонов.

2.1. Изменения в содержании АКТГ и кортизола

Общеизвестно, что при стрессе вслед за активацией центрального и периферического звеньев симпато-адреналовой системы, в адаптивный процесс последовательно включаются гипаталамо-гипофизарно-надпочечниковое, соматотропное и тиреоидное звенья реализации стресс-реакций.

Как показали исследования, хронический психоэмоциональный стресс беременных женщин и крыс сопровождается значительным нарушением содержания и баланса стресс-гормонов в системе мать-плод и новорожденный (табл. 2,3).

Как видно из таблицы 2 содержание АКТГ в крови, взятой перед родами, у женщин с нормально протекающей беременностью составляет 14,82±0,59 пг/мл, а в пуповинной крови их новорожденных – 13,27±0,43 пг/мл, то есть показатели содержания АКТГ у матери и плода находятся практически на одном уровне, что указывает на наличие определенного баланса гормона в организме матери и плода.

Хронический психоэмоциональный стресс беременных женщин сопровождается значительным повышением содержания АКТГ как в крови матерей, так и в пуповинной крови их новорожденных. Уровень АКТГ у матерей, переносящих стресс повысился до 24,55±0,90 пг/мл($p<0,001$), а в пуповинной крови их новорожденных составил 20,35±0,75 ($p<0,001$). Результаты исследования уровня кортизола показали, что также как и в случае с АКТГ, стресс беременных приводит к более выраженному возрастанию его содержания как в крови матерей, так и в пуповинной крови их новорожденных. В крови женщин с нормально развивающейся беременностью перед родами содержание кортизола составляет 471,96±7,01 нг/мл, в то время как у стресс-переносящих беременных его уровень повышается до 610,61±8,39 нг/мл ($p<0,001$). У новорожденных, перенесших пренатальный стресс, содержание кортизола в пуповинной крови также достоверно повысилось до 499,85±9,06 нг/мл против 460,07±10,59 нг/мл ($p<0,001$) в контроле.

Необходимо подчеркнуть, что у исследованных беременных существенно изменилось и соотношение в содержании АКТГ и кортизола в крови матерей и их плодов-новорожденных. Так, если у беременных женщин контрольной группы и их новорожденных разница в содержании АКТГ в крови составила 1,55 пг/мл, то у основной, стресс-переносящей группы беременных она увеличилась до 4,19 пг/мл, что свидетельствует о существенном изменении баланса АКТГ между кровью матери и новорожденного. Аналогичным образом, но очень выраженно изменилось и соотношение в содержании кортизола и составило 110,96 нг/мл против 11,95 нг/мл в контроле (почти в 10 раз).

© National Library of Armenia

Таблица 2

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

Исследуемые группы женщин		Тревожность		Гормоны			
		Реактивная	Личностная	АКТГ	Кортизол	СТГ	Пролактин
Контрольная	Женщины с нормально протекающей беременностью	23,90±0,29	24,10±0,22	14,82±0,59	471,96±7,01	17,10±0,12	110,93±0,93
	Новорожденные			13,27±0,43	460,07±10,59	16,50±0,17	111,53±2,06
Основная	Беременные, переносящие хронический психоэмоциональный стресс	66,72±0,52 p<0,001	67,32±0,77 p<0,001	24,55±0,90 p1<0,001	610,61±8,39 p1<0,001	18,27±0,18 p1<0,001	112,47±1,02 p1>0,05
	Новорожденные			20,35±0,75 p2<0,001	499,85±9,06 p2<0,001	13,22±0,16 p2<0,001	113,13±1,65 p2>0,05

p - показатели достоверности изменений реактивной и личностной тревожностей у беременных

p_1 - показатели достоверности изменений уровней гормонов у контрольной и основной групп беременных

p_2 - показатели достоверности изменений уровней гормонов у контрольной и основной групп новорожденных

Дальнейшие исследования, проведенные на крысах, показали (табл.3) существенные изменения в деятельности этой основной стресс-реализующей системы в условиях как нормально развивающейся беременности, так и действия на беременных хронического стресса. Установлено, в частности, что нормально протекающая беременность сопровождается активацией ее деятельности с увеличением в крови содержания АКТГ и кортизола, что является адаптивным процессом, мобилизующим организм беременных на сохранение развивающегося плода.

© National Library of Armenia

Таблица 3

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

Исследуемые группы		Сроки исследования и определяемые гормоны											
		До беременности и действия стресса				20-21 дни беременности (1-2 дня до родов)				3-4 дни после родов			
		АКТГ	Кортизол	СТГ	Пролактин	АКТГ	Кортизол	СТГ	Пролактин	АКТГ	Кортизол	СТГ	Пролактин
Контрольная	Крысы с нормально протекающей беременностью	53,55±2,09	103,5±5,23	0,61±0,10	2,37±0,08	73,47±0,89 p<0,001	196,3±12,98 p<0,001	0,72±0,05 p>0,05	2,72±0,19 p>0,05				
	Новорожденные крысята (3-4 дни после рождения)	-	-	-	-	-	-	-	-	126,61±3,05	16,76±1,88	0,63±0,05	2,42±0,08
Опытная	Крысы, подвергнутые хроническому стрессу с первого дня беременности	56,85±1,56	105,2±5,76	0,58±0,06	2,39±0,04	77,74 ±1,62 p<0,001, p1<0,05	211,04±10,69 p<0,001 p1> 0,05	0,91±0,11 p<0,05 p1>0,05	3,07±0,11 p<0,001 p1>0,05				
	Новорожденные крысята (3-4 дни после рождения)	-	-	-	-	-	-	-	-	177,71±5,73 p2<0,001	23,32±2,95 p2<0,001	0,59±0,03 p2>0,05	4,01±0,42 p2<0,01

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

p1 – показатели достоверности изменений уровней гормонов у контрольной и опытной групп беременных крыс до родов (сравнение показателей по вертикали)

p2 – показатели достоверности изменений уровней гормонов у новорожденных крысят контрольной и опытной групп

Приведенные в таблице 3 данные указывают на сильно выраженную активацию деятельности системы АКТГ-кортизол у беременных крыс, подвергнутых действию хронического психоэмоционального стресса, что проявляется значительным повышением содержания АКТГ и кортизола в крови как матерей, так и их новорожденных крысят. Последствия такого повышения содержания АКТГ и кортизола в крови беременных с

© National Library of Armenia

возможностью их свободного проникновения в организм плода и морфогенетического действия, могут быть функционально и патологически значимыми для развивающегося плода и потомства, что подтверждается как литературными, так и полученными нами данными.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенном нарушении у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, механизмов поддержания уровней АКТГ и кортизола в системе мать-плод, что может быть следствием как проникновения гормонов из организма матери в организм плода, так и активации при стрессе их образования у плода. Независимо от причин возникновения таких изменений, они могут стать основой для развития различных АКТГ- и кортизол-зависимых нарушений у плода и потомства стресс-переносящих беременных. Вместе с тем, они указывают на значительное активирование у стрессопереносящих беременных деятельности стресс-реализующей системы АКТГ – глюкокортикоиды.

2.2. Изменения в содержании соматотропного гормона

В свете вышеизложенного представляет интерес исследование при стрессе беременных состояния соматотропного звена реализации стресс-реакций. По имеющимся данным (Шестопалов А.В. и др., 2011; Шульга А.С. и др., 2013; Geiger W. et al., 1978) во время физиологически протекающей беременности особых изменений уровня СТГ в крови не наблюдается, хотя в конце беременности его содержание несколько возрастает. Исходя из этого, представляют интерес полученные нами данные по содержанию СТГ в крови беременных женщин и крыс, а также их новорожденных до и после действия на них хронического психоэмоционального стресса. Приведенные в таблице 2 показатели свидетельствуют о том, что содержание СТГ в сыворотке крови женщин с нормально протекающей беременностью перед родами составляет в среднем 17,10±0,12 нг/мл. У беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, содержание гормона повышается, составляя 18,27±0,18 нг/мл ($p<0,001$). Обращают на себя внимание результаты исследования содержания СТГ в пуповиноой крови. Как видно из представленных данных, содержание гормона в пуповинной крови новорожденных стресс-группы достоверно ниже показателей контрольной группы (13,22±0,16 нг/мл против 16,50±0,17 нг/мл; $p<0,001$). Интересно и то, что в крови новорожденных от женщин с нормально протекающей беременностью и, в особенности, переносящих стресс, уровень гормона ниже показателей, зарегистрированных у их матерей (табл.2). Это указывает на существование в системе мать-плод механизмов поддержания такого дисбаланса, что может быть связяно как с трудностью проникновения крупномолекулярного белкового гормона роста через плацентарный барьер, так и уменьшения его выработки у плода.

Эксперименты, проведенные на крысах, подтвердили эти исследования. Прежде всего удалось установить, что беременность действительно сопровождается повышением уровня СТГ в крови, что, в связи с известным действием гормона на процессы синтеза белков и роста тканей, следует рассматривать в качестве процесса, поддерживающего нормальное развитие плода. Далее, как и ожидалось, было обнаружено, что по сравнению с беременными контрольной группы, у беременных крыс, подвергнутых стрессу, уровень СТГ в крови повышается. Это позволяет сделать важный вывод о том, что стресс

© National Library of Armenia

беременных, по аналогии с АКТГ и кортизолом, сопровождается активацией деятельности и соматотропного звена стресс-реализующей системы. Интересным является и то, что также как и у беременных женщин, уровни СТГ в крови новорожденных крысят и, в особенности крысят, перенесших пренатальный стресс, ниже их содержания, определяемого у их матерей, что может быть следствием известного (Татарчук Т.Ф.; 2006) конкурентного подавления его образования у плода избыточными количествами глюкокортикоидов, образующихся при стрессе беременных. Это, в свою очередь, может быть причиной выявленного нами уменьшения росто-весовых показателей плодов и новорожденных от беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс.

Резюмируя вышеизложенные клинико-экспериментальные данные, можно заключить, что у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, значительно активируется деятельность всех звеньев стресс-реализующей системы с нарушением баланса АКТГ, кортизола и СТГ в системе мать-плод и новорожденный.

2.3. Изменения в содерании пролактина

Пролактин – белковый гормон передней доли гипофиза, содержание которого в крови перманентно возрастает в динамике развития беременности (Хворостухина Н.Ф., 2013; Mermet C.C., 1988). Сравнительное изучение эффектов пролактина явилось основанием для его отнесения к стресс-лимитирующей системе, противодействующей стресс-реализующей системе АКТГ-глюкокортикоиды (Юматов Е.Н., Мещерякова О.А., 1990). Исходя из этого, было интересно исследовать у не переносящих и переносящих хронический стресс беременных женщин и крыс, а также у их новорожденных, изменения в крови уровня пролактина и проанализировать их в контексте взаимодействия с изменениями в этих условиях содержания стресс-реализующих гормонов.

Как показали исследования (табл.2) содержание пролактина в крови, взятой перед родами у женщин с нормально развивающейся беременностью и у беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный, несколько ниже уровня гормона в пуповинной крови их новорожденных.

Сравнительный анализ показателей уровня пролактина в крови контрольной и основной групп беременных женщин и их новорожденных свидетельствует о незначительном повышении его содержания у основной группы. Так, если содержание пролактина в крови беременных и в пуповинной крови новорожденных контрольной группы составляет 110,93±0,93 нг/мл и 111,53±2,06 нг/мл, то в основной группе оно несколько повышается и составляет соответственно 112,47±1,02 нг/мл ($p>0,05$) и 113,13±1,65 нг/мл ($p>0,05$), что, будучи статистически не достоверным, не может, как мы полагаем, существенно противодействовать в значительной мере активированной в этих условиях, стресс-реализующей системе.

Дальнейшие исследования, проведенные на беременных крысах и их новорожденных в условиях нормально развивающейся беременности и действия хронического психоэмоционального стресса, также показали увеличене содержания пролактина у беременных и новорожденных каждой из исследованных групп. Однако, при сравнительном анализе показателей уровня пролактина у контрольной и опытной

© National Library of Armenia

группы, хотя и отмечается некоторое увеличение его содержания у стресс-переносящих беременных и новорожденных, колебания оказались не достоверными (3,07±0,11 нг/мл против 2,72±0,19 нг/мл в контроле ($p>0,05$)). Это соответствует данным, полученным у беременных женщин, и дополняет высказанное выше предположение об отсутствии у стресс-переносящих беременных существенных изменений деятельности пролактинового звена стресс-лимитирующей системы, а, соответственно, и невозможности его активного противодействия резко активированным при стрессе беременных стресс-реализующим механизмам.

Таким образом, если подвести итог вышеизложенным клинико-экспериментальным исследованиям состояния гормональных механизмов адаптации у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, и у их новорожденных можно придти к заключению о значительном усилении в этих условиях стресс-реализующей составляющей ответной реакции и относительно невыраженной активации ее стресс-лимитирующего звена с нарушением баланса соответствующих гормонов в системе мать-плод и новорожденный.

3. Допплерометрическое исследование кровотока в системе мать-плацента-плод у женщин с нормально протекающей беременностью и переносящих хронический психоэмоциональный стресс.

Несмотря на интенсивные исследования, проводимые с целью выявления возможных последствий психоэмоционального стресса на организм матери и плода, остаются малоизученными вопросы кровообращения в системе мать-плацента-плод у беременных, переносящих стресс. Исходя из этого, нами проведено сравнительное допплерометрическое исследование особенностей маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин с нормальным течением беременности, без наличия в анамнезе стрессовых ситуаций и низкими показателями реактивной и личностной тревожностей и женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, с высокими уровнями реактивной и личностной тревожностей. Исследовали кровоток в маточных артериях, а также в артерии пуповины, нисходящей аорте, средней мозговой артерии плодов, с качественным анализом кривых скоростей кровотока в исследуемых сосудах и подсчетом индексов сосудистого сопротивления (рис.1).

В контрольной группе беременных КСК в маточных артериях характеризовались высоким диастолическим компонентом кровотока, что характерно для сосудов с низким периферическим сопротивлением. Результаты проведенных допплерометрических исследований кровотока в МА у беременных основной группы выявили снижение диастолического компонента кровотока, а также появление дикротической выемки в фазу ранней диастолы, что является характерным признаком патологических КСК и указывает на высокое сопротивление току крови в МА. Это подтверждается и результатами исследований кровотока в МА исследуемых групп беременных, где выявлено достоверное повышение ИР в основной группе по сравнению с контрольной с 0,51±0,01 до 0,59±0,01 ($p<0,001$).

Согласно существующим представлениям ухудшение кровотока в маточных артериях указывает на феномен неполной инвазии трофобласта в спиральные артерии на

© National Library of Armenia

ранних сроках беременности, а патологические КСК в МА прогнозируют такие осложнения беременности, как преэклампсию, внутриутробную задержку роста плода.

Дальнейшие исследования были направлены на оценку плодово-плацентарного кровотока с регистрацией КСК в артерии пуповины, нисходящей аорте и средней мозговой артерии плода.

Для оценки состояния плода наиболее информативным является определение показателей гемодинамики в артерии пуповины, так как ее периферическим руслом является микроваскулярная сеть плаценты. Анализ результатов исследований кровотока в АП у беременных, переносящих психоэмоциональный стресс, выявил достоверное повышение значений ПИ и СДО по сравнению с контрольной с 0,96±0,02 до 1,15±0,03 ($p<0,001$) и с 2,81±0,08 до 3,43±0,11 ($p<0,001$).

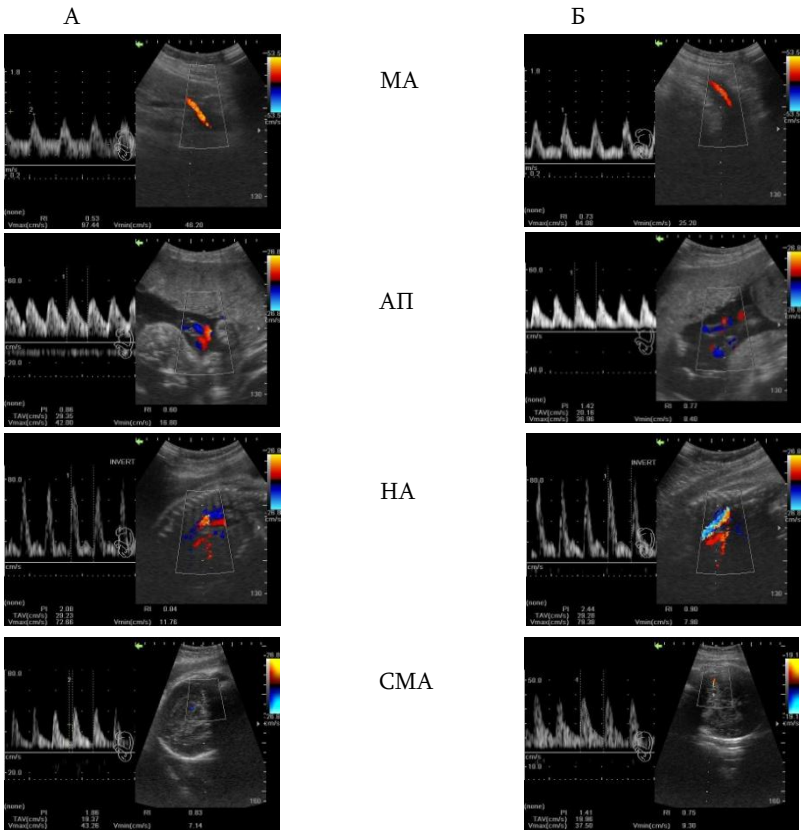


Рисунок 1. Кривые скоростей кровотока в маточных артериях и сосудах плода в условиях нормально протекающей беременности (А) и хронического психоэмоционального стресса (Б)

© National Library of Armenia

В АП контрольной группы обнаружены кривые с высокой диастолической скоростью кровотока, что является отражением относительно низкого периферического сосудистого сопротивления, связанного с увеличением дифференциации ворсин в плаценте. Напротив, КСК в артерии пуповины основной группы беременных характеризовались понижением, а у 6-ти из них - отсутствием конечно-диастолического кровотока.

Повышение индексов сосудистого сопротивления и появление патологических волн в КСК артерии пуповины беременных, переносящих психоэмоциональный стресс, являются отражением морфофункциональных нарушений в плаценте и свидетельствуют о повышении периферического сосудистого сопротивления плодовой части плаценты, что коррелирует с увеличением частоты акушерских и неонатальных осложнений.

Анализ КСК в нисходящей аорте плодов основной группы также выявил понижение диастолического кровотока, несмотря на незначительное повышение ПИ в НА беременных основной группы по сравнению с контрольной соответственно с 2,00±0,02 до 2,04±0,02 ($p>0,05$).

Сравнительное изучение кровотока в СМА плодов исследуемых групп беременных и последующий анализ значений пуповинно-мозгового отношения, выявил достоверное понижение ПИ в основной группе беременных по сравнению с контрольной с 1,96±0,02 до 1,85±0,02 ($p<0,001$). Причем, характерной особенностью КСК в СМА явилось повышение конечной диастолической скорости кровотока, что указывает на уменьшение сопротивляемости сосуда току крови. Наиболее информативным показателем, указывающим на компенсаторную централизацию кровотока (brain sparing effect) и изменение собственной плодовой гемодинамики, является пуповинно-мозговое отношение. Результаты наших исследований показали достоверное повышение значений пуповинно-мозгового отношения в основной группе беременных по сравнению с контрольной группой с 0,49±0,01 до 0,63±0,02 ($p<0,001$), что указывает на перераспределение кровотока с наибольшим кровоснабжением головного мозга плода.

На основании комплексной оценки кровотока в маточных артериях и артерии пуповины плода по классификации А.Н. Стрижакова и соавт. (1989), нами в группе беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, выявлено следующее соотношение гемодинамических нарушений: I(А) степени у 23-х (36,5%); I(Б) степени у 3-х (4,76%); II- ой степени - у 5-ти (7,9%) и III-ей степени - у 6-ти (9,52%).

Исследования выявили также существенные отклонения и в общих показателях деятельности сердечно-сосудистой системы беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, что проявилось достоверным учащением числа сердечных сокращений, повышением систолического и диастолического артериального давлений по сравнению с женщинами контрольной группы с 82,28±1,22 до 97,43±1,71 сокр./мин. ($p<0,001$), с 102,75±1,68 мм рт.ст. до 110,87±1,68 мм рт.ст. ($p<0,001$) и с 65,38±1,05 мм рт.ст. до 72,78±1,20 мм рт.ст. ($p<0,001$) соответственно.

Основной причиной указанных нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод следует признать характерное для хронического психоэмоционального

© National Library of Armenia

стресса повышение концентраций вазоактивных веществ в крови беременных, приводящее к сужению маточных артерий, а соответственно и уменьшению тока крови к плоду.

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

4. Морфо-функциональная характеристика плаценты беременных женщин, переносящих острый и хронический психоэмоциональный стресс

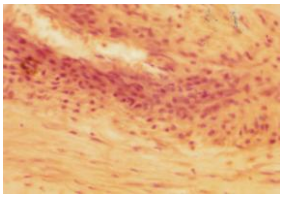
Исследования механизмов развития плацентарной недостаточности, возникающей при различных воздействиях на организм беременной, являются важной проблемой акушерства и неонаталогии, так как функциональная несостоятельность этого связывающего, барьерного звена в системе мать-плод является основной причиной невынашивания, замедленного роста, развития и гибели плода. С учетом этого и обнаруженного нами при стрессе беременных существенного увеличения случаев нарушений течения беременности, родов и послеродовых осложнений, было проведено сравнительное исследование морфо-функционального состояния плацентарного барьера при остром и хроническом психоэмоциональном стрессе беременных женщин. Как оказалось, характерными проявлениями острого стресса беременных, смоделированного введением дексаметазона, были полнокровие сосудов, наличие в строме ворсин слабо выраженных признаков местного воспаления с появлением плацентарных макрофагов – клеток Кащенко-Гофбауэра, нарушение целостности эпителиального покрова ворсин со слабо выраженной дистрофией (рис.2).

На основании изложенного можно заключить, что, в целом, острый стресс не сопровождается существенными изменениями морфо-функционального состояния плацентарного барьера, а обнаруженные полнокровие сосудов, появление плацентарных макрофагальных клеток и признаки провоспалительного характера, скорее являются следствием активации в этих условиях механизмов стресс-защиты.

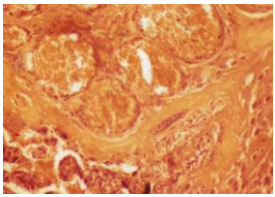
Дальнейшие исследования показали существенное повреждение структур плацентарного барьера у беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс. В этих условиях обнаруживается диффузная активация склеротических процессов в ворсинках с разрастанием соединительной ткани за счет пролиферации фибробластов и усиленного биосинтеза ими различных типов коллагена, гликозаминогликанов. Наиболее ярко диффузный склероз стромы и терминальных ворсин проявляется их фиброзом, гипертрофией медии сосудов, облитерацией артерий и артериол опорных ворсин, что, в итоге, приводит к последовательно развивающемуся сдавлению плодных капилляров, их тромбозу с развитием инфарктов и некрозов (рис 2).

© National Library of Armenia

Острый стресс

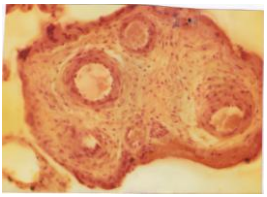


Плацентарные макрофаги, клетки Кащенко-Гофбауэра. Окраска гематоксилин-эозином, ув.Х200

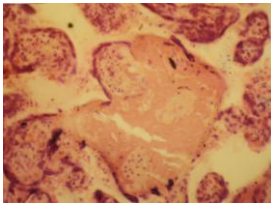


Полнокровие в артериях опорных ворсин. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, ув.Х400

Хронический стресс



Фиброз стенки сосудов и стромы ворсин. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, ув. Х400



Некроз эпителия ворсин. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, .Х200

Рисунок 2. Структурные нарушения в плаценте беременных женщин с острым и хроническим психоэмоциональным стрессом.

Выявленные при хроническом психоэмоциональном стрессе беременных женщин повреждения структур гемато-плацентарного барьера являются, как мы полагаем, основой для развития плацентарной недостаточности, повышения его проницаемости для гормонов, различных физиологически активных веществ и стресс-метаболитов, нарушения диффузии газов и поступления питательных веществ к плоду, что, в конечном счете, может привести к гипоксии плода, задержке его роста и другим осложнениям.

5.Последствия хронического психоэмоционального стресса для беременных, плодов и потомства.

Вышеизложенные данные о существенном повреждении в условиях хронического психоэмоционального стресса механизмов поддержания гормонального баланса и кровотока в системе мать-плод, а также плацентарного барьера, предполагают возможность развития в этих условиях различных осложнений у беременных, плодов и потомства.

5.1. Осложнения в течении беременности, родов, у плодов и потомства женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс

Как оказалось, спектр этих осложнений в основной группе обследованных достаточно широкий. В частности, выявлены угрожающие преждевременные роды в 61,9% случаев, в то время как в контрольной группе данное осложнение встречалось у 7,5% женщин. В группе беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс,

© National Library of Armenia

обнаружена преэклампсия тяжелой степени в 4,76% случаев, в то время как у беременных контрольной группы подобного осложнения не было выявлено вообще.

Общепризнано, что плацентарная недостаточность (ПН) – это симптомокомплекс, в основе которого лежат патологические изменения в фетоплацентарном комплексе, нарушения его компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Согласно результатам наших исследований, проявления хронической плацентарной недостаточности (ХПН) у беременных основной группы выявлялись у 40 (в 63,49% случаев). Как известно, основным клиническим проявлением плацентарной недостаточности является внутриутробная задержка роста плода (ВЗРП), которая выявлялась в основной группе беременных в 22,2% случаев. Во всех случаях определялось снижение массы тела плодов менее 10 перцентилей для данного срока беременности. В контрольной группе ВЗРП не было выявлено.

В основной группе выявлялись также такие проявления ХПН, как патология плаценты в 58,73% и маловодие в 19% случаев; у 3,17% беременных обнаружены внутриутробные пороки развития лица и легких плодов.

Исходы беременностей и особенности родового акта у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, характеризовались учащением случаев преждевременных родов в 68,42%, преждевременного излития околоплодных вод в 21,05%, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в 5,26%, слабости родовой деятельности в 14,0%, оперативного родоразрешения путем Кесарева сечения в 40,35% случаев. У женщин контрольной группы осложнения выявлялись значительно реже и проявлялись преждевременным отхождением околоплодных вод в 5,71% случаев, отсутствием случаев преждевременной отслойки плаценты и аномалий родовой деятельности. У 2-х беременных (5,71%) родоразрешение проводилось путем Кесарева сечения в плановом порядке из-за высокой близорукости в одном и тазового предлежания и наличия крупного плода - в другом случае.

Высокие уровни гестационных осложнений, безусловно, отразились и на состоянии новорожденных. Установлены наиболее низкие росто-весовые показатели и значения оценок по шкале Апгар у новорожденных группы беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс. Так, проведенные исследования выявили достоверное понижение у таких новорожденных средней массы и показателей оценки по шкале Апгар на первой и пятой минуте по сравнению с новорожденными контрольной группы соответственно с 3264,86±64,23 г. до 2635,44±111,76 г. ($p<0,001$), с 7,40±0,08 до 6,38±0,19 баллов ($p<0,001$) и с 8,40±0,08 до 7,53±0,13 баллов ($p<0,001$). Рост при этом составил в контроле 51,0±0,31 см, а в основной группе 46,89±0,81см ($p<0,001$).

Резюмируя полученные данные, можно заключить о значительном возрастании различных осложнений у плодов и новорожденных стрессперенесших беременных женщин.

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

Возникновение существенных нарушений в деятельности различных органов и систем у потомства животных и лиц, перенесших пренатальный стресс, позволило допустить, что

© National Library of Armenia

аналогичное может иметь место в системе эндокринной регуляции функций и гормонально обусловленных адаптивных реакций. Для выяснения этого вопроса и было проведено сравнительное исследование уровня основных стресс-гормонов (АКТГ, кортизол) в крови и приспособительных реакций у крыс не перенесших и перенесших пренатальный стресс.

У пренатально стрессированных 6-ти месячных крысят содержание АКТГ и кортизола в крови значительно ниже их уровня у пренатально не стрессированной, контрольной группы крысят. Так, если уровни АКТГ и кортизола в контроле составили 61,19±4,35 пг/мл и 104,26±8,95 нг/мл, то в опытной группе крысят они значительно понизились и составили соответственно 29,06±2,32 пг/мл и 60,35±5,72 нг/мл. Это позволяет сделать важный вывод о подавлении и низком уровне функциональной активности системы образования этих основных гормонов адаптации у перенесших пренатальный стресс крысят.

В связи с этим было интересно выяснить характер гормонально обусловленной приспособительной способности таких крыс. С этой целью провели сравнительное исследование у исследуемых групп крысят изменений уровня АКТГ и кортизола в различные сроки их иммобилизации. Результаты показали более чем 2-х кратное понижение уровней АКТГ и кортизола через 5ч и 24ч после иммобилизации и особо выраженное через 48 часов (в 6 и более раз для АКТГ и в 2,5 раза для кортизола). Так, если содержание гормонов в контроле через 5ч., 24ч. и 48 часов после иммобилизации составило для АКТГ 87,19±7,06 пг/мл, 104,94±12,48 пг/мл и 83,11±4,35 пг/мл, а кортизола – 140,15±20,51нг/мл, 179,26±21,14 нг/мл и 343,96±47,29 нг/мл, то в опытной группе, в те же сроки уровни АКТГ резко понизились и составили соответственно 42,78±4,37 пг/мл, 34,42±4,25 пг/мл и 13,56±1,76 пг/мл, а для кортизола – 121,08±19,2нг/мл, 136,11±10,55 нг/мл и 145,87±17,55 нг/мл.

Сравнение данных контрольной и опытной групп крысят показывает выраженное подавление ответной реакции стресспереносящих крысят, как по силе, так и по времени протекания адаптивной реакции. То есть, по сути, можно считать, что имеет место смещение фаз течения общего адаптационного синдрома с укорочением длительности их протекания и, в особенности, силы проявления.

Интересно, что исходный уровень пролактина в крови пренатально стрессированных крысят был выше его содержания у не стрессированных (1,71±0,23 нг/мл против 1,19±0,07 нг/мл; $p<0,005$). Однако, и в данном случае ответная реакция таких крыс на иммобилизацию, особенно в поздние ее сроки, была слабо выраженной по сравнению с контролем. Это, в свою очередь, указывает на относительную ареактивность пролактинового звена стресс-защиты у пренатально стрессированных крысят.

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

Вышеизложенное позволяет заключить о существенном подавлении у пренатально стрессированных крысят стресс-реактивности и приспособительной способности, что

© National Library of Armenia

может быть причиной развития различных постстрессовых нарушений и роста заболеваемости.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Проведенные исследования позволили, прежде всего, придти к важному заключению о существенном изменении психоэмоционального состояния у женщин с нормально протекающей беременностью и без наличия в анамнезе стрессовых ситувций. Установлено, в частности, что у них, по сравнению с небеременными женщинами, тревожность усиливается, что выражается существенным изменением в соотношении различных уровней тревожностей с уменьшением числа беременных с низкой и умеренной тревожностями и возрастанием числа беременных с высокими уровнями реактивной и личностной тревожностей. Далее было установлено, что у беременных с наличием в анамнезе стрессовых ситуаций долговременного характера, тревожность еще более усиливается, что проявилось подавляющим числом беременных с высокими

© National Library of Armenia

уровнями тревожностей. Практическое значение установленного факта повышения тревожности у практически здоровых, не находившихся по анамнестическим данным под влиянием стрессовых ситуаций беременных женщин заключается в выделении их в группу "риска", подверженному действию различных стресс-факторов среды и необходимости принятия мер по их ограждению от таких воздействий, чреватых различными осложнениями как у матери, так и плода.

Для решения вопроса о возможной роли наблюдаемых при пренатальном стрессе нейроэндокринных расстройств в развитии различных нарушений у плода и потомства следующим из запланированных нами пошаговых задач явилось изучение у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, состояния гормонального баланса в системе мать-плацента – плод. С этой целью был применен методологический подход, при котором кровь на исследование забиралась из вены беременной до начала родов и из пуповины ее новорожденного, что позволило судить о балансе исследуемых стресс-гормонов у матери и плода. Сравнительные исследования уровней стресс-реализующих (АКТГ, кортизол, СТГ) и стресс-лимитирующего (пролактин) гормонов в крови беременных и в пуповинной крови их новорожденных в условиях нормально протекающей беременности и хронического психоэмоционального стресса беременных показал существенное нарушение как в содержании, так и в балансе этих гормонов в системе мать-плод при стрессе. Установлено, в частности, достоверное повышение в крови беременных, переносящих стресс, содержание АКТГ и кортизола, что полностью укладывается в существующие представления о механизме развития стресса в норме и в различных условиях и подтверждается исследованиями (Сидельникова В.М., 2010; Гузов И.М., 2003; Galuucci W.T. et al, 1993; Hill E.E., 2008), выявившими увеличение при стрессе беременных содержания АКТГ и кортизола в крови. Интересным представляется то, что повышениие уровней АКТГ и кортизола выявлено и в пуповинной крови новорожденных, перенесших пренатальный стресс, что указывает на то, что эндокринная функция АКТГ-продуцирующих структур гипофиза и кортизол-продуцирующих клеток надпочечных желез плода – новорожденного полностью сформирована и способна реагировать на воздействие окружающей среды. Это подтверждается литературными данными (Скебельская Ю.Б., 1964), свидетельствующими о начале продукции АКТГ гипофизом плода, начиная с 7-10 недели внутриутробного развития и окончательном его "взрослении" после 34 недель беременности. Секреторная активность надпочечников также начинает проявляться на ранних сроках внутриутробного развития, а секреция кортизола у плода обнаруживается на 7-8 неделе беременности с его значительным возрастанием после 30 недели и таким же уровнем как и у взрослых на первой неделе после рождения (Михайлов А.В. и соавт., 2001). Однако, принципиально важным в полученных нами данных является выявленная способность АКТГ и кортизол-продуцирующих структур плода-новорожденного так же реагировать на стресс, как и организм стресс-переносящих матерей. Это, как будет отмечено далее, относится и к другим исследованным нами стресс-гормонам. К сожалению, ни наши данные, ни данные литературы не позволяют указать причины такого ответа. Можно лишь предположить, что хронический психоэмоциональный стресс, переносимый беременной передается плоду

© National Library of Armenia

какими-то гуморальными факторами, поскольку структурных основ нервных механизмов передачи психоэмоционального напряжения матери плоду не имеется. Не исключено, что катехоламины и кортизол в избытке продуцируемые в организме стресспереносящих матерей могут проникать в организм плода и индуцировать усиленный выброс АКТГ и кортизола у плода. Такая возможность вполне вероятна, поскольку известно (Татарчук Т.Ф., 2006) свободное проникновение катехоламинов и кортизола через гемато-плацентарный барьер.

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

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

Установив таким образом значительное нарушение при стрессе беременных механизмов функционирования стресс-реализующей системы и возможные его последствия для матери, плода и новорожденного, дальнейшие наши действия были направлены на анализ функционирования в этих условиях и стресс-лимитирующей системы. Как известно, одним из основных стресс-лимитирующих гормонов является пролактин (Юматов Е.А., Мещерякова О.А., 1990; Riegle G.D., Meites J., 1976; Drago F. et al., 1985; El-Feki A., Sakly M., 1988), содержание которого в процессе нормально развивающейся беременности значительно повышается (Тарасова М.А.,Шапавалова К.А., 2011; Ehara Y. et al., 1976; Chrousos G.P. et al., 1998), обеспечивая, таким образом, нормальное течение беременности. Получается, что организм женщины в процессе

© National Library of Armenia

эволюции выработал определенный физиологический механизм, который, с одной стороны, способствует нормальному течению беременности, а, с другой, предохраняет материнский организм и плод от воздействия различных вредоносных стресс-факторов окружающей среды. Исходя из этого, следовало полагать, усиление у стресс переносящих беременных женщин механизмов пролактиновой стресс-защиты. И действительно, полученные нами данные показали некоторое, недостоверное повышение уровня пролактина в крови стресс-переносящих беременных женщин и их новорожденных. Последнее, конечно, следует рассматривать как определенный защитный механизм, поскольку установлено, что функциональная гиперпролактинемия, наблюдаемая при стрессе, может подавлять репродуктивную функцию и стресс-реакцию на различных уровнях (Bauman R.A.,Kant G.J., 2000; Татарчук Т.Ф., 2006). Однако, такая незначительная активация при стрессе беременных пролактинового звена стресс-защиты, как мы полагаем, не в состоянии блокировать резко выраженную в этих условиях активацию стресс-реализующей системы.

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

Интересным представляется отдельный сравнительный анализ уровня этих гормонов в крови женщин перед родами и их новорожденных, а также готовых к родоразрешению беременных крыс и их крысят. Ознокомление с полученными данными показывает значительную их разницу в женском и крысинном организмах. Так, если у женщин и их новорожденных уровни исследованных гормонов в целом близки, у крыс и их крысят они в значительной мере разнятся, причем эти различия в основном касаются АКТГ и кортизола: АКТГ в крови крысят намного больше, чем у их матерей, а кортизола – наоборот. Однако, в целом, у беременных женщин и, в особенности, у крыс существует определенный баланс между содержанием стресс-гормонов в крови беременных и их новорожденных, который в значительной мере нарушается при стрессе. Это может указывать на определенные различия в процессе развития и окончательного созревания системы АКТГ-кортизол в человеческом и крысинном организмах, а соответственно и механизмов формирования их стресс-реактивности на различных этапах пре- и постнатального онтогенеза. Общеизвестно, что тиреодные гормоны активно включаются в стресс-реакции (Селятицкая В.Г. и соавт., 2001; Терпугова О.В., 2002; Тапбергенов С.О. и соавт., 2013), а тириоидная ось, вместе с кортикоидной и соматотропной осями составляет общую стресс-реализующую систему, поэтапно включающуюся в стресс-реакции в условиях острого и хронического стресса. Исходя из этого, исследование возможного

© National Library of Armenia

включения тиреоидной оси в механизмы реализации хронического психоэмоционального стресса беременных могло дополнить представления о роли стресс-реализующей системы в этом процессе. Вообще, известно значительное возрастание содержания тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) в организме беременных и их активное проникновение через гемато-плацентарный барьер (Савельева Г.М. и соавт., 2010). Однако, имеющиеся в литературе данные о роли тиреоидных гормонов при стрессе крайне противоречивы (Акмаев И.Г., 2003; Судаков К.В., 2005; Косаревич С.Б., 2002; Maralcan G. et al., 2008). Причем, одни считают, что стресс вызывает ингибирование выработки тиреоидных гормонов, а другие – активацию. Одной из причин этих противоречий считается чрезвычайно выраженная чувствительность щитовидной железы к изменениям окружающей среды. Но, в целом, принято считать, что для поддержания гомеостаза при стрессах, важное значение имеет стресс-ассоциированная модуляция функционального состояния гипаталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (Акмаев И.Г., 2003; Судаков К.В., 2005). И все же на основании исследований, проведенных на беременных крысах, подвергнутых стрессу (Сароян М.Ю., 2015) мы склоны полагать, что хронический психоэмоциональный стресс беременных сопровождается активацией и тиреоидной оси стресс-реализующей системы.

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

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

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

Проведенные при стрессе беременных допплерометрические исследования особенностей кровотока в маточных артериях, обеспечивающих поступление крови к плоду, а также в сосудах плода позволили установить такие нарушения, анализ последствий воздействия которых позволил приблизится к пониманию патогенетических механизмов становления различных осложнений у плода и потомства, перенесшего пренатальный стресс. Прежде всего эти нарушения проявляются повышением сопротивления току крови в основных сосудах, обеспечивающих поступление крови к органам плода. Основной причиной этого следует признать характерное для хронического психоэмоционального стресса перманентное поступление в организм плода повышенных концентраций катехоламинов, окситоцина, вазопрессина и других вазоактивных веществ. Они, обладая выраженным вазоконстрикторным эффектом, уменьшают ток крови к плоду со всеми, характерными для этого последствиями (ограничение поступления к плоду кислорода, питательных веществ и избыточное поступление продуктов переокисления липидов и т.д.). Возможность подобного развития событий обосновывается, в том числе и тем, что указанные вазоактивные вещества, будучи низкомолекулярными веществами,

© National Library of Armenia

свободно проникают через гематоплацентарный барьер и могут вызывать, наряду с вазомоторными, различные, свойственные им, метаболические и иные эффекты. Наши представления находят подтверждение в исследованиях, проведенных другими авторами (Teixeira J.A. et al., 1999; Ridding G. et al., 2014; Wallace A.E. et al., 2015). В литературе достаточно сведений о возможности диагностики хронической гипоксии плода на основании исследований кровотока в его сосудах. Так, обнаруженные нами повышенные показатели пуповинно-мозгового соотношения находятся в полном соответствии с данными литературы (Arduini D., Rizzo G. et al., 1992; Arias F., 1994; Piazze J. et al., 2005; Khalil A. et al., 2014; Regan J. et al., 2014; Uma N. et al., 2015) и свидетельствуют о централизации кровотока плода, которое признается предвестником внутриутробной задержки роста плода, неблагоприятных перинатальных исходов и неонатальной заболеваемости.

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

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

В проведенных нами гистологических исследованиях структур плацентарного барьера у рожениц, перенесших острый (беременные, которым по акушерским показаниям был введен стресс-гормон - дексаметазон) и, в особенности, хронический психоэмоциональный стресс, выявлены признаки острой и хронической плацентарной недостаточности. Причем, изменения, обнаруженные при однократном введении дексаметазона, хотя и характеризовались реактивной гиперемией плодных сосудов, изменениями в целостности эпителиального покрова ворсинчатого аппарата, не могли иметь функционально значимого влияния на барьерную функцию плаценты и плода. Видимо, надо с определенной издержкой подойти к однократному введению диксаметазона, как модели острого стресса, поскольку, согласно имеющимся данным в условиях резко выраженного острого стресса, зарегистрировано большое число нервно-психических расстройств и прерываний беременности. Обстоятельства существенно

© National Library of Armenia

изменяются в условиях действия на беременных хронического психоэмоционального стресса. При этом на уровне основной структуры барьера – ворсин хориона – обнаружены такие морфологические изменения, которые считаются доминирующими признаками хронической плацентарной недостаточности. К таковым, в частности, относятся обнаруженные очаги некрозов эпителия ворсин с кровоизлияниями в межворсинчатое пространство, выраженная гипертрофия медии артериол и капилляров опорных ворсин с сужением (облитерацией) их просвета, нарушение кровотока в хориальной пластинке и ворсинчатом древе. Не вызывает сомнений то обстоятельство, что подобное повреждение при хроническом психоэмоциональном стрессе практически всех гистоструктур, составляющих основу гемато-плацентарного барьера, может стать основой повышения его проницаемости для различных веществ. Это подтверждается исследованиями (Милованов А.П., 1995; Милованов А.П., 1999), в которых указанный характер гистоструктурных нарушений принимается в качестве основы для повышения проницаемости плацентарного барьера для различных веществ. Подобное в полной мере относится и к образующимся в организме стресс-переносящих беременных избыточных количеств стресс-гормонов и других гуморально активных факторов, которые могут проникнуть в организм плода и индуцировать у него развитие различных, свойственных эти веществам, морфо-генетических и метаболически-зависимых функциональных и патологических нарушений. Проведенные в этом направлении дальнейшие исследования, их анализ и сопоставление с результатами выполненных нами клинико-экспериментальных исследований, а также с данными литературы позволили с современных позиций обосновать правомерность этих соображений.

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

© National Library of Armenia

кортизола, поскольку установлена (Jovanivic S. et al., 2000; Reynolds R.M. et al., 2013) возможность его опосредованного, через активацию вазоконстрикторных механизмов, действия на маточно-плацентарное кровообращение. Подобное нарушение кровотока, а также выявленные нами дистрофические, некротические и другие повреждения практически всех структур плацентарного барьера являются основой гипоксии плода в условиях стресса, что также обосновывается соответствующими литературными данными (Sjostrom K., 1997; Roos A., et al., 2015).

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

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

И, наконец, фактом важной патогенетической значимости, в свою очередь, определяющим возможность нарушения механизмов нормального жизнеобеспечения плода при стрессе может служить незначительное повышение уровня стресс-лимитирующего пролактина в крови матери и плода, свидетельствующая об относительной ареактивности стресслимитирующей пролактиновой системы у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс и ее не способности в полной мере противодействовать резко выраженным в этих условиях стресс-реализуемым механизмам.

Параллельно проведенные экспериментальные исследования на 6-ти месячных крысятах, перенесших хронический психоэмоциональный пренатальный стресс, показали существенное нарушение стресс-реактивности и приспособительных реакций, что нашло свое выражение как в срыве гормональных механизмов реализаций общего адаптационного синдрома, так и в ослаблении у таких животных реактивности сердечно-сосудистой системы. Это полностью подтверждает вышеизложенные клинические данные

© National Library of Armenia

и представления о повреждающем влиянии пренатального стресса не только на развивающийся плод, но и на процессы, обеспечивающие функционирование жизненно-важных органов и систем у потомства.

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

- непрерывное возбуждение в условиях стресса высших стресс-центров – среднего мозга и гипоталамуса
- активация симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем
- усиление выброса в кровь беременной норадреналина, адреналина, АКТГ, глюкокортикоидов, СТГ, тиреоидных гормонов с увеличением их содержания в крови
- спазм под влиянием различных гормонов и медиаторов сосудов матери и плода, с повышением сопротивления току крови и ограничением ее поступления к плоду
- повреждение структур плацентарного барьера (ишемия, дистрофия, инфаркты и некрозы)
- развитие хронической плацентарной недостаточности с повышением проницаемости гемато-плацентарного барьера и проникновением избытка стресс-гормонов (АКТГ, кортизол, норадреналин, адреналин и др,), продуктов ПОЛ и других физиологически активных веществ и метаболитов в организме плода
- морфогенетическое и функциональное действие гормонов и указанных веществ на различные структуры развивающегося плода
- развитие различных функциональных и патологически-значимых нарушений у матери, плода и потомства.

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

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

© National Library of Armenia

ВЫВОДЫ

1. Установлено различное распределение уровней реактивной и личностной тревожностей среди беременных и небеременных женщин с относительно высокими их уровнями у женщин с нормально протекающей беременностью и, в особенности, у беременных с наличием в анамнезе постоянно действующих стресс-факторов и низкими – у небеременных, что свидетельствует о стрессированности и более выраженной предрасположенности беременных женщин к действию различных факторов окружающей среды.
2. Хронический психоэмоциональный стресс беременных женщин и крыс приводит к значительному увеличению содержания стресс-реализующих (АКТГ, кортизол, СТГ) и незначительному стресс-лимитирующего (пролактин) гормонов в крови как матерей, так и плодов-новорожденных. Содержание СТГ в крови новорожденных в этих условиях понижается.
3. Хронический психоэмоциональный стресс беременных женщин вызывает нарушение кровообращения в функциональной системе мать-плацента-плод с повышением показателей индексов резистентности в маточных артериях, систоло-диастолического отношения в артерии пуповины и в нисходящей аорте плода, пуповино-мозгового отношения, что указывает на повышение сопротивляемости току крови в сосудах матери и плода, ограничение поступления крови к плацентарному ложу и плоду, а соответственно и на возможность развития у матери, плода и новорожденного различных нарушений.
4. При остром стрессе отмечается функционально незначимая реактивная гиперемия плодных сосудов, признаки дистрофии эпителия ворсин, активация макрофагальных клеток плаценты, а при хроническом – фиброз стромы ворсин, диффузное сужение просвета артериол, наличие ишемических инфарктов, очагов некроза, являющихся основой развития стресс-зависимой плацентарной недостаточности и повышения проницаемости гематоплацентарного барьера для стресс-гормонов, метаболитов, продуктов ПОЛ и др.
5. Системное нарушение при хроническом психоэмоциональном стрессе кровообращения, гормонального баланса, а также структурных основ их поддержания в функциональной системе мать-плацента-плод является причиной развития различных нарушений в течении беременности, родов, а также осложнений у плода и потомства.
6. У беременных женщин, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, установлено возрастание частоты угрожающих преждевременных родов, хронической плацентарной недостаточности, внутриутробной задержки роста плода, а также уменьшение росто-весовых показателей их новорожденных.
7. Обнаружено подавление стресс-реактивности и приспособительной способности у перенесших пренатальный стресс крыс, что обосновывает существующие представления о зависимости значительного роста заболеваемости населения от все возрастающего психологического напряжения общества и переносимого стресса.
8. Установленные у беременных, переносящих хронический психоэмоциональный стресс, нарушения в различных звеньях единой функциональной системы мать-

© National Library of Armenia

плацента-плод являются основой для разработки и рекомендации соответствующих профилактических и лечебных мероприятий по их устранению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абрамян Р.А., Худавердян А.Д. Пренатальная диагностика врожденных пороков сердца. Инновационные подходы в лучевой диагностике.Российско-армянский науч.-практ. конф., Ереван, 18-19 авг., 2008, с.5.
2. Худавердян А.Д., Абрамян Р.А., Абрамян Р.Р., Антонян К. Состояние сердечно-сосудистой системы и кровотока в системе мать-плацента-плод у беременных, перенесших стресс//Материалы 3-го Международного медицинского конгресса Армении “Вместе во имя здоровья”, Ереван, 2011.- с. 440.
3. Худавердян А.Д., Абрамян Р.А., Абрамян Р.Р., Худавердян Д.Н. Состояние кровотока в маточных артериях беременных, переносящих стресс.// Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և նեոնատալոգիա գիտագործնական հանդես, Երևան,2011.- հատոր 5, N1-2. – Էջ. 45-48.
4. Азнаурян А.В., Худавердян А.Д., Сароян М. Ю., Абрамян Р.А. Структурно-функциональная характеристика плаценты при психоэмоциональном стрессе.// “Экспер. и клин. Медицина” научно.-практ. Журнал, Тбилиси, 2012. – N3. – с. 13-17.
5. Бадалян Б. Ю., Саркисян Дж.С., Худавердян А.Д., Амбарцумян Г.Р., Сароян М. Ю., Худавердян Д.Н. Пренатальный стресс – как фактор морфо-функциональных

© National Library of Armenia

нарушений ЦНС в пре- и постнатальном онтогенезе.// “Вопросы теоретической и клинической медицины” научно-практ. журнал, Ереван, 2012.-Т. 15, N3(70). – с.7-19.
6. Khudaverdyan A.D., Abrahamyan R.R. Doppler examination of uterine artery blood flow among pregnant women and histological changes of placenta in stress. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2012, 40 (suppl 1): 118-119. 22-nd World Congress on “Ultrasound in Obstetrics and Gynecology”, Copenhagen, Denmark. Book of Abstracts.
7. Torgomyan A.L., Khudaverdyan A.D., Saroyan M.Yu., Ghambaryan H.K., Khudaverdyan D.N. Prenatal stress as a factor of immune defense mechanisms impairment during the postnatal period. The New Armenian medical Journal, Yerevan, 2012, v. 6, N4. – p. 4-15.
8. Худавердян А.Д. Состояние кровотока в артерии пуповины у беременных, переносящих психоэмоциональный стресс.// Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և նեոնատալոգիա գիտագործնական հանդես, Երևան, 2013.- հատոր. 7, N2. – էջ. 54-57.
9. Худавердян А.Д. Состояние плодового кровотока у беременных женщин, переносящих психоэмоциональный стресс с высокой степенью личностной тревожности. Ж.Акушерство и женские болезни, Санкт-Петербург, 2013. - Т.LXII, вып.4. - с.66-69.
10. Aznauryan A.V., Khudaverdyan A.D. Histological peculiarities of human placenta after chronic psycho-emotional stress. – International Symposium on Neuroscience and Biological Psychiatry “Stress and behavior” , Yerevan- 2013. – p. 11-12.
11. Khudaverdyan D.N., Saroyan M.Y., Khudaverdyan A.D., Ghambaryan H.K. ACTH and cortisol levels in blood of pregnant rats their offspring in the action of chronic stress. – International Symposium on Neuroscience and Biological Psychiatry “Stress and behavior” Yerevan- 2013. – p. 13.
12. Сароян М.Ю., Худавердян А.Д. Содержание АКТГ и кортизола в крови крыс в динамике развития беременности и действия психо-эмоционального стресса. Науч. тр. IV съезда физиологов СНГ, Сочи, Дагомыс, Россия, 8-12 октября, 2014- с. 222.
13. Сароян М.Ю., Худавердян А.Д. Сдвиги уровня пролактина в крови беременных крыс, подвергнутых хроническому стрессу и у их потомства// Мед. наука Армении, Ереван, 2014.- Т. LIV, N 4. – с. 45-51.
14. Сароян М.Ю., Худавердян А.Д., Худавердян Д.Н. Влияние психоэмоционального стресса на содержание тироксина и соматотропного гормона в крови беременных крыс и их потомства//Биологический журнал Армении, Ереван, 2014. - Т. LXVI, N4. – с. 11-16.
15. Худавердян А.Д. Особенности течения и исходы беременности у беременных, переносящих психоэмоциональный стресс//”Современные проблемы клинической медицины”. Сб. науч. статей научно-практической конференции ЕрГМУ, посвященной 100-летию основания университетской клинической больницы N1. Ереван, изд. ЕрГМУ, 2014. – с. 344-350.
16. Худавердян Д.Н., Сароян М. Ю., Худавердян А.Д., Арутюнян А.А.Влияние психоэмоционального стресса на содержание адренокортикотропного гормона и

© National Library of Armenia

кортизола в крови беременных крыс и их потомства//Мед. наука Армении, Ереван, 2014, т.LIV, N3. – с. 39-46.
17. Khudaverdyan A.D., Tokhunts K.A. Doppler examination of fetal blood flow in pregnant women undergoing psychoemotional stress.- Ultrasound in Obstetries and Gynecology. 2014; 44(suppl. 1): 276. 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 14-17 Sep., 2014, Barcelona, Spain. Book of Abstracts.
18. Tokhunts K.A., Khudaverdyan A.D., Julhakyan K.S., Abgaryan N. The assessment of risk factors for expulsion of Levonorgestrel-releasing system Mirena with the use of three-dimensional transvaginal ultrasound.- Ultrasound in Obstetries and Gynecology. 2014; 44(suppl. 1): 112-113. 24-th World Congress on "Ultrasound in Obstetries and Gynecology". Barcelona, Spain. Book of Abstracts.
19. Сароян М.Ю., Худавердян А.Д. Содержание АКТГ и кортизола в крови новорожденных крысят, перенесших пренатальный стресс.//Գիտագործնական հոդվածների ժողովածու՝ նվիրված ԵՊԲՀ գիտահետազոտական կենտրոնի կազմավորման 50-ամյակին. – Եր.: ԵՊԲՀ հրատ., 2014.- էջ. 146-149.
20. Худавердян А.Д. Содержание кортизола в крови женщин в различные периоды развития беременности и действия хронического стресса// Мед. наука Армении, Ереван 2015.- Т. LV, N2- с.123-127.
21. Khudaverdyan D.N., Saroyan M.Y., Khudaverdyan A.D. Peculiarites of urgent adaptive response in prenatally stressed rats in the late period of their postnatal development. V International Symposium "Interaction of the nervous and immune systems in health and disease". Abstracts 2015, Saint Petersburg, Russia: 30.
22. Худавердян А.Д. Состояние реактивной и личностной тревоги у беременных с пороками развития плода// Вестник РАМН, Москва, 2015. - Т.70, N5. - с.604-607.
23. Khudaverdyan A.D., Aznauryan A.V. Histological characteristics of placenta of women undergoing acute and chronic psychoemotional stress. The New Armenian Medical Journal, Yerevan, 2015, vol. 9, N2: 14-20.
24. Худавердян А.Д., Сароян М. Ю., Худавердян Д.Н. Реактивность сердечно-сосудистой системы пренатально стрессированных крыс в позднем периоде их онтогенеза// Мед. новости Грузии, Тбилиси-Нью-Йорк, 2015. - N9 (246)- с.91-94.
25. Khudaverdyan A.D., Tokhunts K.A., Abrahamyan R.R. Condition of state and trait anxiety among pregnant women with fetus congenital heart disease. 12-th World congress of Perinatal Medicine, Madrid, Spain. Abstract book. 2015.: 1109.
26. Тохунц К.А., Худавердян А.Д., Джулакян К.С., Абгарян Н.Б. Определение факторов риска экспульсии левоноргестрел-рилизинг внутриматочной системы "Мирена" с помощью трехмерной трансвагинальной эхографии. Ультразвуковая и функциональная диагностика, Москва, 2015. 2. – с. 56-67.
27. Худавердян А.Д. Допплер исследование кровотока в маточных артериях беременных, переносящих стресс// 4-ый международный медицинского конгресс Армении "Вместе во имя здоровой нации" Сб. материалов. Июль 2-4, 2015, Ереван. - с.202.

© National Library of Armenia

28. Худавердян А.Д., Торгомян А.Л., Худавердян Д.Н. Нарушение иммунных механизмов защиты в результате перинатального стресса по данным экспериментального и клинического исследований / М.: Акушерство и гинекология, N 12, 2015. – с. 51-56.
29. Худавердян А.Д. Особенности колебаний уровня АКТГ в крови беременных женщин, с высоким уровнем тревожности и у их новорожденных//М.: Ж. “Акушерство и гинекология”, N2, 2016. – с.78-82.
30. Худавердян А.Д. Пренатальная диагностика внутриутробных пороков развития сердца плода.// Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և նեոնատալոգիա գիտագործնական հանդես, Երևան, 2016. - հատոր.10, N1. – էջ. 14-17.
31. Худавердян А.Д., Торгомян А.Л., Сароян М.Ю., Худавердян Д.Н. Современные представления о влиянии стресса беременных на систему мать-плод, состояние плода и потомства//“Вопросы теоретической и клинической медицины”, научно-практ. журнал, Ереван, 2016. - Т. 10, N2(105). – с. 28-34.
32. Худавердян А.Д., Абрамян А.С. Перспективы использования математической модели для оценки состояния кровообращения в системе мать-плацента-плод.// “Вопросы теоретической и клинической медицины” научно-практ. журнал, Ереван, 2016. - Т.19, N2(105). – стр. 42-44.
33. Худавердян А.Д., Сароян М.Ю. Особенности гормонального ответа на иммобилизацию у пренатально стрессированных крыс.// Мед. наука Армении. Ереван, 2016. - Т. LIVI, N2, -с. 30-37.
34. Khudaverdyan D.N., Hambardzumyan G.R., Ghambaryan H.K., Hasratyan H.A., Khudaverdyan A.D., Saroyan M.Y., Abrahamyan H.T. Prenatal stress as a disturbance factor of behavioral reactions and memory in postnatal ontogenesis.Literature review. The New Armenian Medical Journal. Yerevan, 2016.- Vol.10, N1: 11-23.

ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՀՈԳԵՀՈՒԶԱԿԱՆ ՍԹՐԵՍ ԿՐՈՂ ՀՂԻՆԵՐԻ ՄԱՅՐ-ԸՆԿԵՐՔ-ՊՏՈՒՂ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՀՈՐՄՈՆԱԼ ՀԱՇՎԵԿՇՌԻ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԼԻՐ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ԿԱՆԽՈՐՈՇԻՉ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա.Դ. Խուդավերդյան

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Քրոնիկական հոգեհուզական սթրես կրող հղիների շրջանում կատարվել են հոգեհուզական կարգավիճակի, մայր-ընկերք-պտուղ համակարգում՝ հորմոնային հավասարակշռության և արյունահոսքի, ինչպես նաև ընկերքային պատնեշի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի առանձնահատկությունների համալիր կլինիկա-փորձարարական հետազոտություններ:

Նորմալ ընթացող հղիությամբ կանանց և, հատկապես, անամնեզում երկարատև ազդեցությամբ սթրեսային իրավիճակի առկայությամբ հղիների մոտ հայտնաբերվել է ռեակտիվ և անձնական տագնապայնության ուժեղացում, ինչը

© National Library of Armenia

մատնանշում է նրանց հոգեհուզական լարվածության բարձր մակարդակի, հետևաբար նաև՝ կրած սթրեսի մասին: Այդ տվյալները հիմք են հանդիսանում շրջակա միջավայրի տարբեր ազդեցություններին ենթարկվող, հետևաբար նաև մոր և պտղի տարբեր խանգարումների զարգացմամբ հղի կանանց առանձնացնել ռիսկի խմբում:

Սթրես կրող հղի կանանց, նրանց նորածինների, ինչպես նաև փորձարարական առնետների արյան սթրես-իրագործող (ԱԿՏՀ, կորտիզոլ, ՍՏՀ) և սթրես-սահմանափակող (պրոլակտին) հորմոնների պարունակության իմունաֆերմենտային հետազոտությունը հաստատել է ինչպես մոր, այնպես էլ պտուղ-նորածնի սթրես-իրագործող համակարգի գործունեության ընգծված ուժեղացում և սթրես-սահմանափակող համակարգի աննշան ակտիվացում: Մասնավորապես, քրոնիկական հոգեհուզական սթրես տանող հղի կանանց և նրանց նորածինների արյան մեջ հայտնաբերվել է ԱԿՏՀ-ի և կորտիզոլի արտահայտված բարձրացում: Այդ պայմաններում հղիների արյան ՍՏՀ-ի քանակը ևս ավելանում է, իսկ նրանց պտուղ-նորածինների պորտալարի արյանը՝ հավաստիորեն նվազում, ինչը կարող է նրանց ներարգանդային զարգացման դանդաղելու և փոքր քաշով ու հասակով երեխաների ծնվելու պատճառ հանդիսանալ: Նման հղիների արյան և նրանց նորածինների պորտալարի արյան սթրես-սահմանափակող պրոլակտինի քանակը միտված է եղել միայն բարձրացման, ինչը վկայում է սթրես-պաշտպանողական մեխանիզմների հարաբերական առեակտիվության մասին: Մայր-պտուղ համակարգում նաև սթրես հորմոնների հավասարակշռության զգալի խանգարում է բացահայտվել, ինչը կարող է կամ մոր օրգանիզմից պտղի օրգանիզմ հորմոնների թափանցման կամ պտղի մոտ դրանց առաջացման հետևանք լինել: Սթրես հորմոնների պարունակության հայտնաբերված փոփոխությունները ստեղծված պայմաններում նաև սիմպաթա-ադրենալային համակարգի, կատեխոլամինների, տարբեր անոթա- և նյութափոխանակային ակտիվ նյութերի սինթեզի և դեպի արյուն արտազատման մեխանիզմների ակտիվացման հետ միասին պատճառ են հանդիսանում տարբեր, մասնավորապես՝ մայր-ընկերք-պտուղ համակարգի արյան շրջանառության խանգարումների հետագա զարգացման համար: Հոգեհուզական քրոնիկական սթրես տանող հղի կանանց մոտ դոպլերաչափական եղանակով հաստատվել է արգանդային զարկերակների ռեզիստենտականության ցուցանիշի, պորտալարի զարկերակի և պտղի վայրէջ աորտայի անոթազարկային ցուցանիշի, պորտալար-ուղեղային հարաբերության մեծացում՝ մոր և պտղի անոթներում արյան հոսքի նկատմամբ դիմադրության բարձրացմամբ և պտղին արյան մատակարարման նվազմամբ, ինչը պտղին թթվածնի, սննդանյութերի մատակարարման սահմանափակման և տարբեր բարդությունների զարգացման պատճառ է հանդիսանում:

24 մգ դեքսամետազոնի (2 անգամ՝ 12–ական մգ) ներմկանային ներարկմամբ մոդելավորված հղիների սուր սթրեսը ընկերքային պատնեշում էական փոփոխությունների չի հանգեցրել. նկատվել են անոթների լեցունություն, տեղային բորբոքման նշաններ՝ ընկերքային մակրոֆագերի առկայությամբ: Քրոնիկական սթրեսի պայմաններում արտահայտված են եղել մորֆոլոգիական փոփոխություններ. նկատվել է ընկերքի թավիկների վնասում, անոթների օբլիտերացիա, մեռուկացումներ, ինֆարկտներ, որոնք կարող են հանգեցնել ընկերքային անբավարարությանը, տարբեր

© National Library of Armenia

նյութերի նկատմամբ (հորմոններ, սթրես-նյութափոխանակային արգասիքներ, ճարպաթթուների գերօքսիդացման արգասիքներ, թունանյութեր և այլն) արյունա-ընկերքային պատնեշի թափանցելիության մեծացմանը:

Մայր-պտուղ համակարգում վերոհիշյալ խանգարումների կլինիկական դրսևորումներն են քրոնիկական սթրես կրող հղիների հղիության ընթացքի, ծննդաբերության, պտղի աճի և զարգացման շեղումներներով ընթացող դեպքերի զգալի ավելացումը, ինչպես նաև սերնդի սթրես-ռեակտիվության և հարմարողականության ընկճումը: Վերջինս հաստատվում է նախածննդյան սթրես տարած 6 ամսական առնետների ինչպես նախքան, այնպես էլ նրանց անշաժացման ուշ ժամկետներում արյան սթրես-իրագործող հիմնական հորմոնների (ԱԿՏՀ և կորտիզոլ) լավ արտահայտված նվազմամբ (2 և ավելի անգամ):

Ստացված տվյալների վերլուծության հիման վրա եզրակացվել է, որ հղի կանանց հոգեհուզական քրոնիկական սթրեսը մոր, պտղի ու սերնդի տարբեր գործառական և ախտաբանական էական խանգարումների զարգացման կարևորագույն ախտածին գործոններից մեկն է:

Հոգեհուզական քրոնիկական սթրես տանող հղիների մայր-ընկերք-պտուղ միասնական գործառական համակարգի գործունեության մեխանիզմների վնասման բացահայտումը կլինիկայի և փորձի պայմաններում հիմք է հանդիսացել գործնական առաջարկների մշակման և մանկաբարձական պրակտիկայում դրանց կիրառման համար:

PROGNOSTIC VALUE OF COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF BLOOD FLOW AND HORMONAL BALANCE PECULIARITIES OF MOTHER-PALCENTA-FETUS SYSTEM IN WOMEN, UNDERGOING CHRONIC PSYCHO-EMOTIONAL STRESS.

A.D. Khudaverdyan

Summary

A comprehensive clinical and experimental research was carried out on peculiarities of psycho-emotional stress, hormonal balance and blood flow in mother-placenta-fetus system, as well as of morphological and functional status of placental barrier among women, undergoing chronic psycho-emotional stress.

Women with normal gestation and, particularly, pregnant women with long lasting stressful situations in past medical history, were identified to have increased level of state and trait anxiety, which evidences the high level of psycho-emotional tension, and consequently, of stress, they undergo. This data serve as a basis to distinguish pregnant women as a risk group, exposed to different influences of the environment, and thus to development of different disorders in mother and fetus.

Immunoenzymometric examination of stress-realizing (ACTH, cortisol, STH) and stress-limiting (prolactin) hormones content in the blood of pregnant women, undergoing stress, their new-born infants, allowed establishing expressed activity of stress-realizing and insignificant activation of stress-limiting systems, both at mother and the fetus-newly born, with decrease of STH level in the umbilical blood of the newly-born. Particularly, expressed

© National Library of Armenia

elevation of ACTH and blood cortisol levels were identified in pregnant women, undergoing chronic psycho-emotional stress and in newly-born. In these conditions, the STH level in the blood of pregnant women also elevates, and in umbilical blood of their fetuses – newly-born significantly decreases, which may cause prenatal development delay of the latter and birth of children with low weight and height. The content of stress-limiting prolactin in blood of such pregnant women and in umbilical blood identified only a tendency for elevation, which evidences relative non-responsiveness of stress resistance mechanisms. A substantive disbalance of stress-hormones in mother-fetus system, which may be the consequence of either passage of hormones from the mother's organism into the fetus, or generation of those in the fetus. Identification of changes in stress-hormones content, along with activation of those under these circumstances of sympathetic-adrenal system, mechanisms of synthesis and discharge of catecholamine, different vaso- and metabolically active matters are causing the further development of various dysfunctions and, particularly, of the blood flow within the mother-placenta-fetus system. Dopplerometry of pregnant women, undergoing chronic psycho-emotional stress showed increase of resistance index in uterine artery, pulsatility index in umbilical artery and in descending aorta of the fetus, umbilical cerebral ratio with increased resistance to the blood flow in mother and fetus blood vessels, with decrease of the fetus blood flow, which is the cause of limitation of oxygen and nutrients flow towards the fetus and development of various complications.

Acute stress of pregnant women, modeled by intramuscular administration of 24 mg of dexamethasone (12mg. 2 times) did not display functionally significant structural changes in placental barrier; vascular congestion, symptoms of local inflammation with appearance of placental macrophages. Under conditions of chronic stress, morphological alterations were expressed: damage of placental villi, vessels obliteration, necrosis, and hemorrhages which may lead to development of placenta insufficiency, increase of hemato-placental barrier permeability for different substances (hormones, stress metabolites, lipid peroxides, toxins, etc.). Clinical implication of the above-mentioned disorders within the mother-fetus system is the significant increase in number of cases with disturbed course of pregnancy, fetal growth and development, established at women, undergoing stress, as well as suppression of stress reactivity and adapting ability. The latter is confirmed by extremely intense drop (2 and more times) of major stress-realizing hormones (ACTH and cortisol) content in blood of 6-months old infant rats, that underwent prenatal stress, both prior to and at the last term of their immobilization.

Based upon the analysis of obtained data a conclusion was made as to chronic psycho-emotional stress of pregnant women being one of the most important pathogenic impacts, causing development of various functionally and pathologically significant disorders and diseases of the mother, fetus and offsprings.

The damage of functioning mechanisms of unitary functional system mother-placenta-fetus, identified in clinical conditions and the experiment in pregnants, undergoing chronic psycho-emotional stress was the baseline for development of practical recommendations for their application in obstetrical practice.

© National Library of Armenia