

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
ФГБОУ ВО «ТУЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ХАДАРЦЕВА К.А., ГРАНАТОВИЧ Н.Н.

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ
И ФЕРТИЛЬНОСТЬ ЖЕНЩИН.
САНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Учебное пособие

Тула – 2016



Утверждено на заседании
Ученого совета медицинского института
ГОУ ВО «Тульский государственный
медицинский институт»
15 мая 2016 г., протокол № 9

К.А. Хадарцева, Н.Н. Гранатович

**Механизмы адаптации и фертильность женщин.
Саногенетические механизмы**

Учебное пособие

Тула – 2016

УДК 612.663;616.003.96

В I разделе рассмотрены программы адаптации, их диагностика и принципы коррекции их нарушений. Детально представлены основные фертильные факторы (α_2 -микроглобулин фертильности, трофобластический β -гликопротеин, плацентарный α_1 и α_2 микроглобулин фертильности, хорионический гонадотропин человека).

Проведена оценка акушерско-гинекологической патологии с позиции эндогенного стресса, переходящего в дистресс. Изложены основы коррекции нарушений механизмов адаптации.

Во II разделе изложены психонейроиммунологические механизмы формирования плацентарной недостаточности и возможности ее ранней диагностики и коррекции. Кратко охарактеризованы использованные инструментальные методы ее диагностики и оценки эффективности коррекции, показана взаимозависимость результатов динамики коэффициента активности фертильных факторов – с течением и степенью выраженности плацентарной недостаточности.

В III разделе дана характеристика сааногенеза и его классификация, освещены принципы «золотого сечения» и «золотой пропорции», вурфов, с фрактальных позиций, дана характеристика фракталов и их сопряженность со строением биологических объектов. Показана значимость гемоиммунной системы, модульного ее строения, эритрона.

Изложенные материалы являются базой для принятия клиницистами-акушерами управленческих решений, они позволяют по иному взглянуть на общепринятую трактовку патогенеза акушерской патологии и направить усилия на разработку новых эффективных технологий ранней диагностики, профилактики, лечения и прогнозирования болезней гестационного периода.

Учебное пособие рассчитано на студентов и аспирантов медвузов, врачей-лаборантов, гематологов, акушеров-гинекологов, физиологов.

Организация-разработчик:

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт

Авторы:

д.м.н., доцент Хадарцева К.А., к.м.н. Гранатович Н.Н.

ISBN 978-5-7679-3444-7

© Хадарцева К.А., Гранатович Н.Н., 2016

© Изд-во ТулГУ, 2016

ВВЕДЕНИЕ

В концепции Г. Селье (1960) о стрессе, как общем приспособительном механизме человека и животных к окружающей среде были выделены два вида веществ, или адаптогенов. Это *синтоксины* – вещества, сопереживающие с организмом, отвечающим на воздействие экзогенного, либо эндогенного стрессорного агента. И *кататоксины* – вещества, отторгающие стрессорного агента [54].

Эти теоретические предпосылки способствовали разработке понятия о *синтоксических* (СПА) и *кататоксических* (КПА) программах адаптации при действии на гипоталамус естественных *синтоксिन*ов и *кататоксин*ов [34].

Раздел I

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ К СТРЕССУ

Существует группа веществ, на фоне введения которых действие сильных стрессоров (холод, травма и др.) не приводит к нарушениям, характерным для данной патологии. Не отмечается при этом классических симптомов стресса. В указанную группу вошли: фертильные факторы и плацентарные белки (α_2 -микроглобулин *фертильности* (АМГФ), *трофобластический- β_1 -гликопротеид* (ТБГ), *плацентарный лактоген человека* (ПЛЧ), и др.), фитоэкдистероиды, сперма, зооэкдистероиды (спиртовые экстракты из различных насекомых, к которым относятся восковая моль, колорадский жук, личинки домашней мухи и др.). Аналогичные свойства проявили фармакологические препараты, блокирующие адренореактивные структуры гипоталамуса (пирроксан, бутироксан и др.). Блокада адренореактивных структур центральными α -адреноблокаторами, реципрокно приводит к активации холинореактивных структур гипоталамуса. Тяжесть заболевания соответству-

ет определенной степени вариации колебания *коэффициента активности синтоксических программ адаптации* (КАСПА), и чем выше показатель этого коэффициента, тем легче протекает патологический процесс. Следовательно, обнаруженное нами состояние СПА и КПА при различного рода патологических процессах указывает на дизадаптацию организма с нейродинамической перестройкой вегетативного обеспечения метаболических и пластических процессов исследуемого организма, что может служить диагностическим показателем степени нарушения при любом патологическом процессе. Чем ниже КАСПА, тем сильнее нарушения в тканях при различных патологических процессах.

КАСПА рассчитывается следующим образом:

$$\text{КАСПА} = \frac{A_{\text{ат-ш}} \% + A_{\text{аоа}} \% + C_{\text{ах}} \% + C_{\text{IgM}} \%}{C_{\beta 2-\text{мг}} \% + C_{\text{мда}} \% + C_{\text{ад}} \% + C_{\text{IgA}} \%}$$

где, $A_{\text{ат-ш}}$ – активность антитромбина III в %; $A_{\text{аоа}}$ – общая антиокислительная активность плазмы в %; $C_{\text{ах}}$ – концентрация ацетилхолина в крови в нмоль/л; C_{IgM} – концентрация иммуноглобулинов М в крови; $C_{\alpha 2-\text{мг}}$ – концентрация α_2 -макроглобулина в мкмоль/л; $C_{\text{мда}}$ – концентрация малонового диальдегида в мкмоль/л; $C_{\text{ад}}$ – адреналина в нмоль/л; C_{IgA} – концентрация иммуноглобулинов А в мкмоль/л [1].

В природе имеются вещества, модулирующие СПА или КПА, непосредственно влияющие на активность адренореактивных и холинореактивных структур мозга. К веществам, модулирующим СПА, относятся по нашим экспериментальным данным и клиническим наблюдениям спиртовые экстракты из личинок колорадского жука, мухи, и других насекомых. К ним относятся также фитоэкдистероиды, плацентарные белки беременности (АМГФ, ТБГ, ПЛЧ, ПАМГ-1), и сперма человека. Подобным эффектом

обладают блокаторы центральных адренорецепторов, не позволяющих включение КПА, такие как бутироксан и пирроксан, а также и ацетилхолин, как медиатор холинореактивных структур мозга. К веществам, модулирующим КПА, относятся, например, спиртовые экстракты из элеутерококка, китайского лимонника, а также *плацентарный α_1 -микроглобулин* (ПАМГ), медиаторы адренореактивных структур мозга (адреналин, норадреналин) и многие другие вещества. Синтоксические программы запускаются холинореактивными структурами мозга, возбуждение которых сопровождается активацией антиоксидантного и противосвертывающего потенциалов крови с явлениями иммуносупрессии, что позволяет организму сопереживать с раздражителем и соответственно поддерживать гомеостатические параметры. Обычно вещества типа синтоксина оптимально содержатся в репродуктивных тканях животного и растительного организмов и необходимы для вынашивания (вызревания) образующегося плода. Так как развивающийся плод является в генетическом плане чужеродным, то включение КПА будет тормозить развитие эмбриона вплоть до его гибели. Поэтому в эволюционном плане выработались механизмы, направленные на торможение КПА, что способствует нормальному развитию плода с улучшением микроциркуляции при беременности, за счет доминирования СПА. Патологические процессы, сопровождающиеся нарушением выработки синтоксина, характерны не только для акушерской патологии, но также и хирургической, терапевтической патологии. В частности, при ишемической болезни сердца, когда организм не способен в достаточном объеме вырабатывать синтоксин (например, в климактерической фазе развития выработка АМГФ резко снижается), возникает доминирование КПА, приводящих к депрессии антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуноагрес-

сии, конечным результатом которого является активный тромбогенез с повреждением соответствующих тканей. Поэтому данная группа заболеваний должна считаться типичной болезнью адаптации, связанной с нарушением синтеза синтоксина (гипосинтоксинемия), она сопровождается реципрокным усилением КПА, приводящем к соответствующей симптоматике [8, 9].

Важными составляющими неспецифических адаптивных перестроек являются состояние психофизиологических особенностей личности, показатели биологически активных аминов, обменных процессов, антиоксидантных и противосвертывающих потенциалов крови, а также иммунного статуса. Какой тип адаптации запускается влиянием гипоталамических структур головного мозга, такой и будет сопровождать очередной менструальный цикл, зависящий также от влияния психологических особенностей личности.

При обследовании женщин с внешне нормальным менструальным циклом обнаружено, что в течение его у 70% женщин изменяются показатели антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови и эти женщины не страдают бесплодием. При этом у них преобладают *синтоксические программы адаптации*. У 30% женщин показатели антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови в течение менструального цикла не изменялись, оставаясь на уровне первого дня. Данная группа женщин часто обращается к акушерам по поводу неспособности к зачатию, и как показали исследования, у них преобладали *кататоксические программы адаптации*.

Возникающий при патологическом процессе стресс-синдром играет важную роль в процессах перепрограммирования адаптивных реакций организма в ответ на повреждение тканей. Запускающиеся в начальный этап повреж-

дения КПА в зависимости от силы раздражителя требуют определенной энергетической емкости для ее обеспечения.

При действии слабых и средних раздражителей, когда устойчивые гомеостатические параметры не выходят за пределы физиологических колебаний, доминирование КПА продолжается в течение 1–2 часов. В дальнейшем начинают доминировать *синтоксические программы адаптации*, которые направлены на поддержание гомеостатического баланса с меньшей энергетической затратой, так как в процессе эволюции преобразование адаптивной реакции происходило с замещением более энергоемких адаптивных механизмов на менее энергоемкие, что имело большое значение для выживания вида [35, 51].

При увеличении силы патогенного раздражителя СПА уже не способны поддерживать изменившиеся функции, им на смену приходят КПА с большой затратой энергетических ресурсов. Поэтому поддержание гомеостаза и способы его сохранения целиком зависят от активности синтоксических программ. При изменении внешних воздействий они либо поддерживаются, либо устраняются, что определяется общей интегративной стратегией организма. Поэтому от активности СПА зависят такие функции как воспроизводительная (репродуктивная) функция, а также выживаемость организма (адаптивная функция). Основной стратегией СПА является повышение устойчивости гомеостатических показателей с понижением энергетических затрат на действие раздражителей. С этим связано и доминирование синтоксических программ над кататоксическими, замещением их более эффективными и малоэнергоемкими процессами, которые приводят к стабилизации функциональных систем (активация антиоксидантных, противосвертывающих и иммунных механизмов), обуславливающих интегративный эффект в сохранении гомеостаза.

Этого не происходит при действии сильного патогенного раздражителя, когда начинают доминировать КПА, что не сопровождается стабилизацией функциональных систем, приводящих к нарушению гомеостаза, а происходит переход на включение механизмов, направленных уже не на сопереживание, а на поддержание функций организма, что требует более выраженных затрат энергии. В данной ситуации энерготраты идут в основном на *адаптивные механизмы (выживание)* в ущерб другим, например, репродуктивным. Этим и объясняется *снижение репродуктивной функции при различных стрессовых состояниях* [33, 37].

У больных с меньшей степенью повреждения отмечается незначительное доминирование *кататоксических программ адаптации* над *синтоксическими*, проявляющееся незначительной депрессией холинергических, антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями активации иммуногенеза. При более сильном повреждении доминирование кататоксических программ усиливается, что сопровождается резкой депрессией антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови с активацией иммуногенеза. Поэтому лечение данной группы больных должно быть направлено на снижение активности КПА и активации *синтоксических программ адаптации*.

Адаптация в процессе репродуктивного цикла возможна только в тесном взаимодействии метаболических процессов с эндокринной системой женщины и ее вегетативным статусом. Это единство позволяет подготовить яйцеклетку к оплодотворению, а слизистую матки к возможной имплантации оплодотворенной яйцеклетки. При этом тормозятся иммунные реакции с активацией СПА, центром которых являются передние ядра гипоталамуса. При нормальном репродуктивном цикле в первые дни доминируют КПА с активацией биологически активных аминов симпатического типа, функции коры надпочечников и депресси-

ей холинореактивных, антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с повышением иммунной реактивности. За счет этого механизма происходит отторжение слизистой матки – менструация. Снижается концентрация ГАМК в структурах ЦНС за счет повышения концентрации гормонов щитовидной железы. Дальнейшее течение цикла сопровождается активацией СПА с угнетением иммунных процессов (снижение концентрации $CD3^+$, $CD16^+$, $CD4^+$ -лимфоцитов и увеличением содержания $CD20^+$, $CD8^+$ -лимфоцитов). Повышение Т-супрессоров приводит к торможению клеточного и активации гуморального иммунитета с угнетением неспецифической иммунной резистентности. Активность СПА сопровождалась также изменением психофизиологических показателей (снижение уровня тревожности), которые напрямую зависели от выработки гликоделинов, суммарным показателем которых является показатель КАФФ. Для изучения степени включения *синтоксических* и *кататоксических программ адаптации* нами также рассчитывался *коэффициент активности фертильных факторов* (КАФФ) следующим образом:

$$\text{КАФФ} = \frac{\text{АМГФ}\% + \text{ТБГ}\%}{\text{ПАМГ} - 1\% + \text{КОРТИЗОЛ}\%},$$

где $K_{\text{АМГФ}}$ – концентрация α_2 -микроглобулина фертильности в %; $K_{\text{ТБГ}}$ – концентрация трофобластического β_1 -гликопротеида в %; $K_{\text{ПАМГ-1}}$ – концентрация плацентарного α_1 -микроглобулина в % и $K_{\text{КОР}}$ – концентрация кортизола в %. Концентрация используемых для расчета величин выражена в % от значения контрольных величин.

В качестве контроля служили данные, полученные у 100 здоровых мужчин и женщин детородного возраста (18–30 лет). Данный коэффициент отражает степень адаптивности неспецифических программ адаптации и проявляется в характерной симптоматике.

КАФФ объективно отражает степень включения активности *синтоксических программ адаптации* и соответственно *кататоксических программ*. У здоровых людей он в среднем составляет 1,0–1,05 [38].

Следовательно, определенному вегетативному статусу соответствует психофизиологический статус, запускающий антиоксидантные и противосвертывающие процессы и поддерживающий определенные иммунологические механизмы, которые необходимы для протекания нормального репродуктивного цикла. Резкое изменение активности психофизиологического статуса, связанное с недостаточной выработкой синтоксинов *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системой*, сопровождается нарушением репродуктивного цикла с депрессией *синтоксических программ адаптации* и, соответственно, доминированием *кататоксических программ адаптации*, приводящих в случае зачатия к удалению оплодотворенной яйцеклетки, то есть к угрожающему выкидышу. Данное состояние проявляется повышенной тревожностью по Тейлору и Спилбергеру в течение всего менструального цикла. Одновременно появляются специфические визуальные имажинации, свидетельствующие о формировании в бессознательном пациенток маскулинности, склонности к накоплению негативных аффектов, нарушению полоролевой идентификации, хотя и не в 100% случаев. Депрессия антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями активации иммуногенеза сопровождается десквамацией эпителия метки с удалением оплодотворенного яйца, и это удаление или задержка будет зависеть от степени активности КПА, что позволяет предварительно диагностировать развитие *плацентарной недостаточности* в будущей беременности («Способ прогнозирования предрасположенности к плацентарной недостаточности» патент № 2180756 от 20.03.2002 г.), показателем которого является коэффициент КАФФ [39, 49].

Применение *фитоэкдистероидов*, воздействуя на гипоталамические структуры, способствует включению СПА, что позволяет нормализовать чувствительность гипоталамических структур к выделяющимся *фертильным факторам*, и при этом оптимизирует менструальный цикл. В итоге женщина становится фертильной и может нормально вынашивать плод. Показаны изменения у пациентов с измененным менструальным циклом, леченных *фитоэкдистероидами*. Лечение измененного менструального цикла *фитоэкдистероидами* практически восстанавливает до нормы все вегетативные показатели крови [9].

Следовательно, имеется часть женщин, которая вроде бы имеет нормальные менструации, но они несколько отличаются от нормы тем, что колебания антиоксидантного и противосвертывающего потенциала крови у них незначительное, что обеспечивает постоянное доминирование в менструальном цикле *КПА*, и затрудняет nidацию оплодотворенной клетки. Применение *фитоэкдистероидов* позволяет нормализовать чувствительность гипоталамических структур к выделяющимся *фертильным факторам*, что нормализует менструальный цикл. В итоге женщина становится фертильной и может нормально вынашивать плод.

Изучена также роль программ адаптации в приспособительных возможностях организма женщины при плацентарной дисфункции в первый триместр беременности, и леченных *фитоэкдистероидами*. Для решения поставленной задачи было обследовано 120 беременных женщин с *плацентарной недостаточностью* и 20 женщин с нормально протекающей беременностью в первом триместре беременности. Все женщины детородного возраста (18–30 лет). У женщин с *плацентарной недостаточностью* в первый триместр беременности обнаружен ряд изменений.

Так, исследование концентрации биологически активных аминов у 330 женщин с плацентарной дисфункцией показало, что у них отмечается увеличение концентрации катехоламинов и снижение концентрации серотонина, что является показателем недостаточной активности *синтоксических программ адаптации*, клинически проявляющейся в развитии угрожающего выкидыша.

В исследовании Ю.В. Карасевой обследовано 330 беременных женщин с плацентарной дисфункцией и 150 женщин с нормально протекающей беременностью во втором триместре беременности. Все женщины детородного возраста (18–30 лет). О *плацентарной недостаточности* судили по данным инструментального обследования (УЗИ, КТ и др.), концентрации специфических белков беременности (АМГФ, ТБГ, ХГЧ и ПАМГ-1), а также по состоянию антиоксидантного и противосвертывающего потенциалов крови. У всех женщин проводилось комплексное обследование состояния психофизиологического статуса (определение концентрации адреналина, норадреналина и серотонина), а также иммунологического статуса.

У женщин с *плацентарной недостаточностью* во втором триместре беременности отмечалось увеличение концентрации катехоламинов и снижение концентрации серотонина, что является симптомом гипофункции *синтоксических программ адаптации*. Реципрокно возрастает активность адренореактивных структур мозга с доминированием *кататоксических программ адаптации*, которые клинически проявляются симптоматикой угрожающего выкидыша [50, 52].

У женщин с угрожающим прерыванием беременности отмечалось резкое увеличение концентрации гидроперексидов липидов в среднем на 25–30%, малонового диальдегида на 15–20%. Снижалась общая антиокислительная активность плазмы на 20–25% и каталазы на 10–15%. Эти дан-

ные указывают на недостаточное включение *синтоксических* механизмов с доминированием *кататоксических программ*, что проявлялось в увеличении концентрации лимфоцитов за счет $CD3^+$, $CD20^+$, $CD16^+$ и $CD4^+$, в то время как концентрация лимфоцитов Т-супрессоров $CD8^+$ снижалась, а синтез иммуноглобулинов *G*, *A*, и *M* увеличивался.

Резко активизировалась неспецифическая иммунная резистентность с нарастанием титра комплемента. Одновременно увеличивался % фагоцитоза и количество активных фагоцитов с НСТ и ЛКБ тестами. Гемолитическая активность комплемента возрастала с $62,0 \pm 2,17\%$ до $85,0 \pm 3,2\%$.

При обследовании беременных с угрожающим прерыванием беременности во втором триместре (26-30 недель) были отмечены те же тенденции, что и в наблюдениях у больных в первом триместре. Белково-синтетическая активность синцитиотрофобласта и децидуального отделов плаценты была нарушена. Причем эти нарушения носили более глубокий характер, чем при угрожающем прерывании в ранние сроки.

КАФФ резко снижался при развитии плацентарной дисфункции во втором триместре и при изменении менструального цикла в течение нормальной беременности, 21 дня нормального и измененного менструального цикла.

Следовательно, *плацентарную недостаточность во втором триместре можно рассматривать как более выраженную гиподисфункцию плаценты, по сравнению с плацентарной недостаточностью в первом триместре, сопровождающуюся снижением выработки специфических белков беременности, приводящих к развитию симптомокомплекса, угрожающего прерыванием беременности.*

Нами проведено лечение женщин с *плацентарной недостаточностью* во втором триместре пероральным введением спиртового экстракта *фитоэкдистероидов* в течение

ние четырех недель из расчета 10 мг препарата на 10 кг массы тела беременной женщины утром натощак за 30 минут до еды и вечером до 18 часов также за 30 минут до еды. Проведенное лечение снимало явления угрожающего выкидыша, и беременность протекала нормально. Биохимические изменения крови соответствовали нормальному течению беременности, они практически не отличались от показателей первого триместра беременности при нормальном ее течении. Для примера приводим данные о состоянии антиоксидантного и противосвертывающего потенциалов крови через 4 недели после перорального введения спиртового экстракта *фитозкдистероидов*, данные о лечебном эффекте фитозкдистероидов представлены следующими биохимическими изменениями, отраженными в таком интегральном показателе как КАФФ.

Нормальная продукция *синтоксина* и *кататоксина* в динамике беременности сопровождается ее нормальным течением и родоразрешением. Во время родов концентрация *синтоксина* резко снижается, а концентрация *кататоксина* возрастает, что развязывает родовую деятельность. Резкое снижение концентрации *синтоксина* в первом и втором триместрах сопровождается *плацентарной недостаточностью*, которая купируется введением таких *синтоксина*, как *фитозкдистероиды*, что приводит к нормализации течения беременности с дальнейшим нормальным родоразрешением. Понятно, почему при угасании половой функции быстро развиваются болезни адаптации типа артериальной гипертонии, инфаркта миокарда, различных сосудистых нарушений, ибо здесь первичным является нарушение выработки *синтоксина* половыми железами. Назначение естественных *синтоксина* из личинок различных насекомых (восковой моли, колорадского жука и др.), а также из семян растительного происхождения (эк-

дистероидов), приводит к нормализации патологических процессов.

Тяжесть заболевания соответствует определенной степени снижения КАСПА, и, чем выше этот коэффициент, тем легче протекает патологический процесс. Лечение патологического процесса нормализует КАСПА. Следовательно, обнаруженное состояние *синтоксических* и *ката-токсических* программ адаптации при различного рода патологических процессах, указывает на дизадаптацию организма, нейродинамическую перестройку вегетативного обеспечения метаболических и пластических процессов, что может быть диагностическим показателем степени нарушения при любом патологическом процессе. Чем ниже КАСПА, тем сильнее нарушения в тканях при различных патологических процессах.

В результате исследований установлено, что важное значение в осуществлении адаптивных реакций принадлежит вентромедиальному ядру гипоталамуса. Выявлена обратная зависимость между активностью вентромедиального ядра гипоталамуса и включением СПА. Чем выше стимуляция вентромедиального ядра гипоталамуса, тем менее активны проявления синтоксических механизмов адаптации. Напротив, снижение активности указанной структуры мозга (за счет фармакологической блокады, разрушения или незрелости) приводит к резкой активации синтоксических адаптивных программ. Этим обстоятельством объясняется устойчивость новорожденных животных к действию низких температур, которое не приводят к развитию отморожения. Отморожение происходит на 8–14 день после рождения, когда созревает вентромедиальное ядро гипоталамуса. Эти явления невозможно объяснить с позиций общепринятых теорий стресса (и различных их модификаций).

Острую актуальность приобретает поиск средств для укрепления устойчивости организма. К таким веществам относятся метаболиты растений и насекомых, которые наряду с синтезом белков, жиров и углеводов, обеспечивают образование множества полициклических биомолекул, ограниченно представленных в организме человека, в частности зоо- и фитоэкдистероидов. Они не служат ни пластическим, ни энергетическим материалом, но выполняют информационно-регуляторную функцию. Поступая в организм человека, они компенсируют дефицит собственных синтоксических регуляторов, тем самым нивелируют метаболическую «некомпетентность» организма и его неспособность к эндогенному синтезу аналогичных структур. Использование в пищу рафинированных продуктов привело к потере большого спектра биологически активных веществ. Не только общеизвестные микронутриенты – витамины, потребность в которых бесспорна, но и различные полициклические соединения, типа *фитоэкдистероидов*, выполняют уникальную функцию, включают СПА, и тем самым позволяют организму человека сопереживать с различного рода раздражителями, интегрируя человека в окружающую Природу.

Адаптивные механизмы (синтоксические и кататоксические) тесно связаны с функцией мозга. Как основные факторы прогрессивного эволюционного развития, они включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Включение КПА, наблюдаемое при действии стресса большой интенсивности, сопровождается активацией *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*. Это приводит к выработке энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами через усиленный распад жиров и белков (гликолиз и глюконеогенез), с одновременной депрессией антиоксидантных, противосвертывающих механизмов

крови и активацией иммуногенеза. Организм готовится к активному отражению агрессии, но при превышении ее силы в определенных пределах, может привести к гибели организм. Вот почему одновременно с активацией *ката-токсических* программ запускаются и *синтоксические программы* адаптации, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. Возникает парадокс – вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель, организм его ослабляет, так как от активности последней зависит дальнейшая жизнь. Активность КПА начинает сдерживаться, так как усиление депрессии антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к снижению физиологической устойчивости с разрушением мембранных структур, массивным тромбиногенезом и развитием коагулопатии потребления. Это сдерживание осуществляется включением СПА из-за активации холинореактивных структур мозга за счет постоянно присутствующих в крови синтоксинов, активно вырабатываемых в репродуктивных органах – α_2 -микроглобулина *фертильности* (АМГФ) и др. так называемых *фертильных факторов*.

Потребляющиеся в начальный период стресса, они начинают активно вырабатываться активирующейся *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системой* по механизму обратной связи, приводящей к выбросу в кровоток синтоксинов (АМГФ), которые, через холинореактивные структуры гипоталамуса, тормозят энергогенез, активируют антиоксидантную и противосвертывающую систему крови с явлениями иммуносупрессии, и притормаживают активность *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*, тем самым, способствуя восстановлению гомеостатических параметров.

Следовательно, доминирующие СПА прежде всего изменяют состояние липидных мембран практически всех

тканей организма. Снижение концентрации оксалацетата и других метаболитов цикла Кребса указывает на переключение расщепления глюкозы по пентозному пути, – пути прямого окисления. Этот путь дает возможность синтезировать длинные цепи жирных кислот с образованием большого количества НАДФ·Н₂. При этом активируются такие процессы как секреция и фагоцитоз, которые в свою очередь требуют образования эндоплазматических мембран, богатых липидами и составляющими существенный компонент их ультраструктур. *Фитоэксдистероиды*, переключая обмен глюкозы на прямой путь окисления на уровне клеточного метаболизма, способствуют переходу клетки в состояние покоя, перезарядке ее калием и депонированию молекул водорода для последующих восстановительных синтезов, направленных на поддержание гомеостаза. *Синтоксические программы адаптации* сложились в процессе эволюции как необходимые, неспецифические звенья более сложного целостного механизма адаптации, куда входят и кататоксические программы адаптации. Кататоксическая группа адаптивных программ реализуется в условиях целостного организма как реакция на агрессию и является одним из способов защиты нашей жизни, которая осуществляется либо путем «бегства», то есть ухода от вредного фактора, либо путем борьбы с ним. Освобождающийся при этом адреналин вызывает эффекты на уровне органов (сужение сосудов чревной области), а также на клеточном уровне (за счет усиления окислительного фосфорилирования), что позволяет организму уничтожить вредный агент или уклониться от его действия. При этом не поддерживается гомеостаз, а напротив, – нарушается, вызывая гипергликемию, активацию перекисного окисления липидов и повышение свертывающих механизмов крови. Стабильность гомеостаза в этой ситуации приводит к патологическому состоянию. Употребляя термины ки-

бернетики, можно сказать, что организм должен сохранять постоянство функций благодаря наличию отрицательной обратной связи с внешней средой (то есть включить энантиостатические механизмы) опосредованно – также через мембранные системы клеток. Жирно-кислотный состав органов и тканей может быть модифицирован не только диетой, но и введением синтоксенов или кататоксенов, которые в условиях целостного организма обеспечивают обновление мембран, их текучесть, и тем самым – обеспечивают липидное окружение жизненно важных интегральных белков и функций органов и систем под влиянием различных раздражителей. В организме, наряду с оксидативным четырех-электронным восстановлением кислорода на цитохромоксидазе дыхательной цепи, постоянно реализуется оксигенативный путь, активность которого зависит от кататоксенов [46].

Раздел II

ДИАГНОСТИКА. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В исследовании Ю.В. Карасевой (2005) установлены изменения антиоксидантных, обменных, антисвертывающих и психонейроиммунологических параметров, обосновывающих возможность проведения оценки психонейроиммунологических механизмов крови в диагностике нарушенного менструального цикла, плацентарной дисфункции и развитии климактерического синдрома, а также возможность слежения за лечением этих патологических процессов [15].

Одним из наиболее важных факторов нарушения репродуктивного цикла является возникновение *эмоционального стресса*, который через гипоталамические структуры запускает КПА, приводящие к нарушению взаимодействия

организма матери и плода. Реальной основой воспроизведения и изучения, различных по своей биологической модальности, качеству, степени выраженности и знаку эмоциональных состояний служат современные теоретические представления о психологической и нейрофизиологической сущности эмоций, их важной роли в организации поведения и воспроизведения.

Поскольку эмоции, с одной стороны, являются субъективными переживаниями индивидуума, а с другой – функцией нервной системы, перспективность исследований психофизиологических основ эмоционально-стрессовых реакций тесно связана с разработкой комплексного подхода к их анализу с широким использованием методических возможностей психонейроиммунологических, обменных процессов биологически активных аминов, состояния антиоксидантной и противосвертывающей систем крови. Весьма плодотворным, как в построении общих концепций *эмоционального стресса*, так и разработке различных физиологических и патологических моделей эмоционально-стрессовых реакций, оказался интегративный подход к исследованию нарушения репродуктивной системы. Данный механизм предусматривает необходимость оценки отдельных психонейроиммунологических, вегетативных, коагуляционных и других проявлений эмоциональных реакций в репродуктивных процессах. Показано, что при чрезмерном эмоциональном напряжении, в до репродуктивный период, в результате срыва нейрофизиологических механизмов происходит стойкое доминирование КПА, результатом которого является нарушение психической и психосоматической функции с изменением репродуктивного механизма [3, 52].

Высокий филогенетический уровень структурно-функциональной организации головного мозга человека, отражающийся в прогрессивном развитии определенных образований мозга по сравнению с животными, в первую

очередь, проявляется в количественном и качественном развитии коры больших полушарий и особенно лобных долей, усложнении и организации новых рецепторно-корковых, корково-подкорковых и межкорковых связей, обеспечивающих качественно новую и более совершенную интегративную деятельность мозга, а также в более тонком дифференцировании и значительном усложнении цитоархитектонической структуры гипоталамуса мозжечка и других образований мозга и внутримозговых связей позволяет изучать у женщин закономерности функций центральной нервной системы, эмоций и соматовисцеральной патологии [2].

Таким образом, изучение психонейроиммунологического статуса по экспериментальным и экспириентальным методикам повышает качество диагностики *плацентарной дисфункции*, способствует оценке эффективности лечения этого патологического процесса.

Изучение психонейроиммунологических адаптивных механизмов у женщин в процессе репродуктивного цикла, а также в процессе беременности и *плацентарной дисфункции* находят свое клиническое выражение в психосоматических изменениях, являющихся одной из наиболее важных в современной медицинской науке. Наряду с традиционным изучением психофизиологических изменений при беременности методами экспериментального тестирования уровня тревожности (по Спилбергеру, Тейлору), показало повышенную эмоциональную нагрузку в процессе гестации [55, 56, 58], но в настоящее время все большее значение приобретают исследования, посвященные глубинным аспектам психогенной патологии, выявляемой *экспириентальными методами*.

Расширение теоретических представлений о патогенетических механизмах психофизиологических изменений при *плацентарной дисфункции*, как механизмах дизадапта-

ции, является базисом для разработки новых научно обоснованных подходов к их коррекции, особенно значимы эмоционально-стрессовые воздействия в период становления личности будущей матери. Изучение психосоматических взаимосвязей должно опираться на знание основных закономерностей функционирования личности и организма. Психосоматические взаимоотношения станут доступными только после освоения основ учения о личности, психогении, *эмоциональном стрессе* и нейродистрофическом процессе. Исходя из этого, психосоматическое заболевание является физиологическим выражением хронического или периодически повторяющегося эмоционального напряжения, как проявления глубокого личностного конфликта и различной степени его подавления и вытеснения, что было выявлено у больных с *плацентарной дисфункцией* проективными методами исследования (техники кататимного переживания образов и использование имажинаций методом эриксоновского гипноза).

Изучение психосоматических отношений при *плацентарной дисфункции* возможно только при мультидисциплинарном подходе, включающем методы психофизиологического анализа в сочетании с исследованием физиологических процессов, например состояния психонейроиммунологических, обменных, антиокислительных и противосвёртывающих потенциалов крови. При этом возникают многочисленные трудности, связанные с отсутствием общепринятой психологической терминологии, единой оценкой результатов психофизиологического и вегетативного обследования.

При изучении механизмов, обуславливающих возникновение и развитие состояний, психоэмоциональному напряжению и невротическим расстройствам, нами показана роль процессов перекисного окисления липидов и противосвёртывающего потенциала крови в сложном комплексе

адаптационных реакций организма женщины в процессе гестации. Активация перекисного окисления липидов с одновременной депрессией противосвёртывающих механизмов крови, является компонентом *эмоционального стресса*, который выполняет функцию моста, переброшенного между психическими и соматическими явлениями [53]. При этом нарушается плацентарное кровообращение с последующим снижением выработки плацентарных белков, в результате чего организм беременной не способен включать СПА, а реципрокно активирующиеся КПА усиливают процессы перекисного окисления липидов с дальнейшей депрессией противосвёртывающих механизмов крови. Активация процессов перекисного окисления липидов сопровождается дестабилизацией мембран, что обуславливает нарушение функции многих клеток, в том числе и клеток центральной нервной системы. При значительном усилении процессов перекисного окисления липидов изменяется активность калиево-натриевой аденозинтрифосфатазы, что сопровождается накоплением ионов натрия и кальция в нейронах с их последующей деполяризацией. Перекисное окисление нейрональных мембран активирует аденилатциклазу, которая индуцирует цепь усиления метаболических внутриклеточных процессов, обуславливающих активацию нейрона. Усиленный вход ионов Ca^{++} вызывает не только гиперактивацию, но и при избыточном его содержании приводит к патологическим изменениям метаболизма с внутриклеточным повреждением.

Возникающее болезненное состояние, понимаемое с точки зрения психосоматического подхода, при *плацентарной дисфункции*, является расстройством личностного бытия, которое вне зависимости от характера адаптивных нарушений ставит врача перед необходимостью коррекции и психофизиологического статуса.

К большому сожалению, даже в тех случаях, когда имеется четкое нарушение психофизиологического статуса, очевидного для самих больных, они практически не обращаются за специализированной психотерапевтической помощью. Главными причинами этого явления являются – общий низкий уровень психотерапевтической помощи и инспирируемое средствами массовой информации предубеждение против института психиатрии в целом.

Таким образом, возникает ситуация, при которой, с одной стороны, психотерапевтическая служба чаще имеет дело с запущенными формами психосоматической патологии, когда нарушения в маточно-плацентарном кровообращении становятся необратимыми, приводя к выкидышу, а в последующем и неоднократному, ставя под сомнение репродуктивную способность женщины, а с другой стороны – ставят перед психотерапевтами задачу о необходимости ранней диагностики психофизиологических сдвигов у женщин до рождения ребенка, а именно в процессе репродуктивного цикла.

Как показали наши исследования, развитие *плацентарной дисфункции* можно диагностировать до беременности, что защищено патентом [32]. По характеру изменений в репродуктивном цикле (месячный цикл 1–28 дней) адаптивных механизмов, компонентами которых являются психофизиологический статус и связанные с ним антиокислительные и противосвертывающие механизмы крови, – можно судить о репродуктивной способности женщины, а в случае нарушения – корректировать их.

При нормально протекающем репродуктивном цикле возникающие адаптивные механизмы характеризуются в первый день цикла включением КПА, проявляющихся повышением уровня личностной тревожности, но без изменения глубинных личностных процессов за счет активации адренореактивных структур в последующем, усилением

процессов перекисного окисления липидов и депрессией противосвертывающих механизмов крови, направленных на удаление неоплодотворенного плодного яйца и быструю остановку кровотечения, на что указывает такой интегративный показатель как КАФФ, который на первые сутки менструации равен $0,40 \pm 0,01$. Через 7 дней от начала репродуктивного цикла отмечается включение СПА, проявляющееся снижением процессов перекисного окисления липидов на 5–10%, а активацией противосвёртывающих механизмов крови на 10–15% и увеличением коэффициента КАФФ до $0,77 \pm 0,01$. К 14 дню менструального цикла уже полностью доминируют СПА, коэффициент КАФФА при этом равняется $1,19 \pm 0,02$. К 21 дню месячного цикла эти процессы усиливаются на 25–30%. Изменения вегетативного статуса отражаются и на психофизиологическом статусе (уровень тревожности по Спилбергеру снижался на 40–60% от исходного уровня), что отражается и на доминировании СПА, показателем которых является коэффициент КАФФА – $1,95 \pm 0,03$, а это позволяет яйцеклетке «спокойно проводить» нидацию. Следовательно, у женщин с нормальным репродуктивным циклом изменения в психофизиологическом статусе, антиокислительном и противосвёртывающем потенциале крови претерпевают существенные изменения, их колебания достигают в течение месяца 30–50% [10].

Нарушения в эмоциональном статусе женщин с измененным репродуктивным циклом сопровождаются включением КПА, которые доминируют над синтоксическими. Отсюда и иная клиническая картина у женщин с нарушенным репродуктивным циклом. При исследовании психофизиологического статуса в течение всего репродуктивного цикла отмечалось незначительное колебание уровня тревожности – в среднем на 5–10%. При проведении проективных методик, характеризующих состояние эмоцио-

нальной сферы, обнаруживали глубинные невротические комплексы (нарушение полоролевой идентификации). Подобная картина отмечалась и с изменением антиоксидательного и противосвёртывающего потенциалов крови. Их колебания были в пределах 5–10%, то есть данная группа женщин не способна в начальном периоде цикла включать СПА. Доминирование КПА препятствует подготовке репродуктивной системы к нидации возможно оплодотворенной яйцеклетки, а если и произойдет нидация, то организм матери не будет способен вынашивать беременность и, в зависимости от степени недостаточности включения СПА, будет самопроизвольный выкидыш или в первом, или во втором триместре беременности.

Для установления связи между нарушением процессов адаптации вне беременности и вероятностью развития первичной *плацентарной недостаточности* во время беременности наблюдались женщины репродуктивного возраста, планирующие беременность.

В настоящее время известно, что программы адаптации по их физиологическим проявлениям подразделяются на синтоксические и кататоксические.

КПА поддерживаются:

- симпатическим отделом вегетативной нервной системы (катехоламинами);
- эндокринной системой – адренкортикотропным гормоном, кортизолом глюкокортикоидом, эндотелином;
- ферментами, пептидами, цитокинами, медиаторами, аминокислотами, липопротеидами – ангиотензином II, эритропиезином, липопротеидами низкой и очень низкой плотности, интерлейкинами-1,4,6,10, лейкотриеном B₂, простагландинами F₂, D₂, H₂, лактадегидрогеназой, креатинфосфокиназой, дофамином, сурфактантом;
- форменными элементами крови – остеокластами, нейтрофильными лейкоцитами, Т-хелпер-2 клетками;

- микроэлементами – натрием, железом, медью, кальцием;
- системой гемокоагуляции – свертывающей системой крови;
- иммунной системой – иммуноактивацией;
- окислительными процессами – оксидантной системой.

СПА поддерживаются:

- парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы (ацетилхолином);
- эндокринной системой – соматолиберин, гормоном роста, тироксином, трийодтиронином, мелатонином, инсулином;
- ферментами, пептидами, цитокинами, медиаторами, аминокислотами, липопротеидами высокой плотности, оксидом азота, веществом Р, вазоактивным кишечным пептидом, серотонином, интерлейкинами-2,-12, лейкотриеном В₂, простагландинами Е₁, Е₂, простагланцином, предсердным натрийуретическим пептидом, γ -интерфероном, γ -аминомасляной кислотой;
- форменными элементами крови – остеобластами, эозинофилами, Т-хелпер-1 клетками;
- микроэлементами – калий, магний, цинк, селен;
- системой гемокоагуляции – противосвертывающей системой крови;
- иммунной системой – иммуносупрессией;
- окислительными процессами – антиоксидантной системой крови.

Из множества перечисленных компонентов адаптивных реакций для разработки способа догестационного прогноза предрасположенности к развитию *плацентарной недостаточности* выбраны только две наиболее изученные и доступные для анализа системы: гемокоагуляция и окислительные процессы.

Поскольку доказано, что антисвертывающие механизмы крови отражают неспецифические компоненты адаптации, то были изучены некоторые антикоагуляционные свойства крови в процессе менструального цикла путем анализа их в 1-й, 7-й, 14-й и 21-й дни *менструального цикла* (МЦ) у 17 здоровых женщин детородного возраста (18–26 лет). Исследования показали, что существует устойчивая динамика роста антикоагулянтного потенциала крови. Наиболее низкое его значение отмечено в 1-й день цикла, в последующие дни отмечается практически линейное возрастание активности противосвертывающей системы крови на фоне устойчивого снижения активности антифибринолитических факторов. К 21 дню МЦ (или 3/4) указанные процессы выражены максимально. В период с 22 по 28 день МЦ (при продолжительности МЦ 28 дней) отмечается достаточно резкое снижение активности противосвертывающей системы крови и повышение активности антифибринолитических показателей крови. К окончанию МЦ значения показателей противосвертывающей и антифибринолитической систем крови имеют значения практически равные 1-ому дню данного МЦ. С наступлением очередной менструации процесс повторяется вновь.

Графическое подтверждение данных исследования отражено на рис. 1–6.

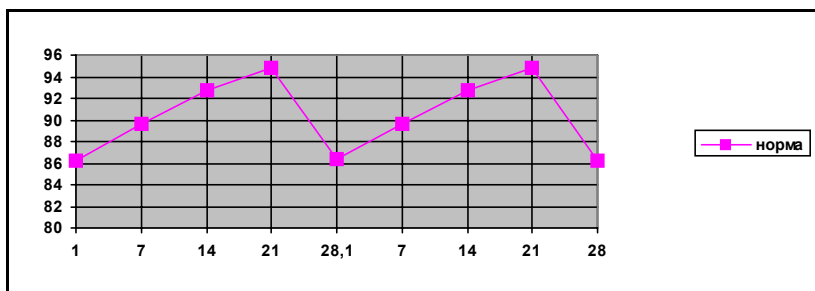


Рис. 1. Характер изменения активности антитромбина-III на протяжении двух последовательных МЦ (%)

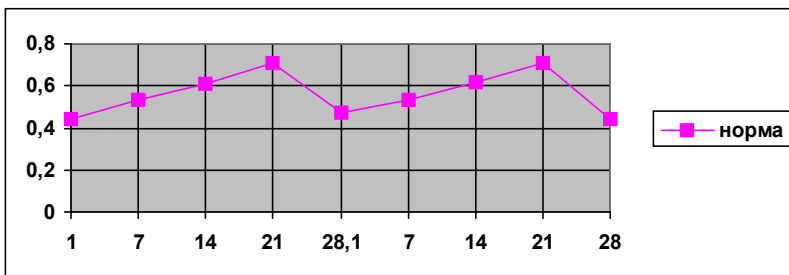


Рис. 2. Характер изменения концентрации гепарина на протяжении двух последовательных МЦ (Е/мл)

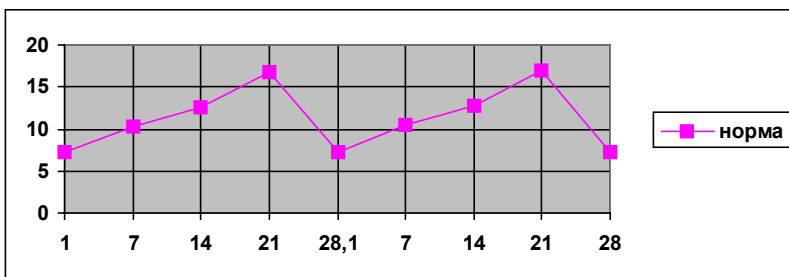


Рис. 3. Характер изменения активности плазмينا на протяжении двух последовательных МЦ (мм²)

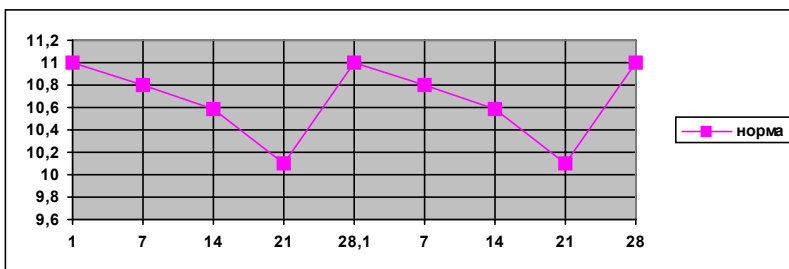


Рис. 4. Характер изменения концентрации фибриногена на протяжении двух последовательных МЦ (мкмоль/л)

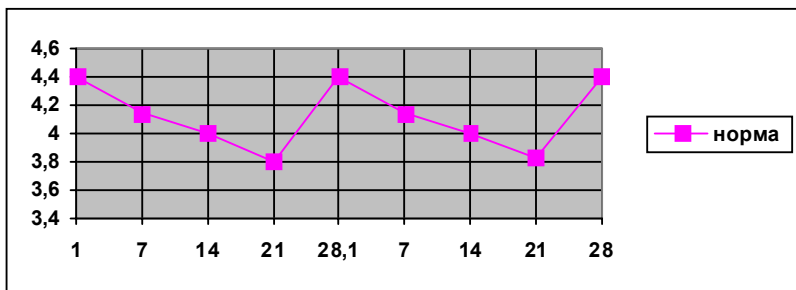


Рис. 5. Характер изменения концентрации α_2 - макроглобулина на протяжении двух последовательных МЦ (мкмоль/л)

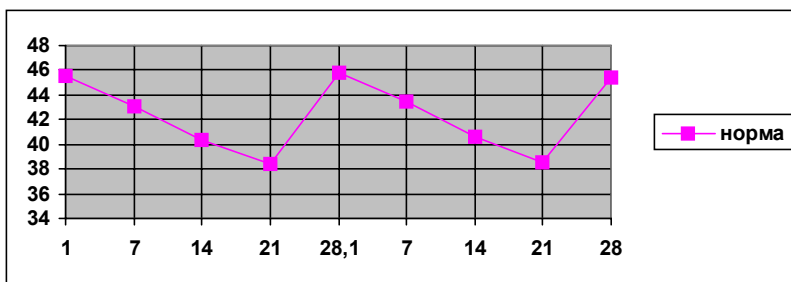


Рис. 6. Характер изменения концентрации α_1 - антитрипсина на протяжении двух последовательных МЦ (мкмоль/л)

Установленный характер изменения указанных факторов обосновывает возможность проведения оценки антикоагуляционных свойств крови по ее заборам только в 1-й и 21-й (или 3/4) дни МЦ (принимая среднюю продолжительность нормального менструального цикла 28 дней). Кроме экспериментального подтверждения, теоретически это обосновывается тем, что в 1-й день цикла у женщины отмечается самый низкий уровень эстрогенов и прогестерона, а на 21-й день, в «фазу расцвета желтого тела», отмечается максимальный уровень прогестерона и достаточно

высокий уровень эстрогенов («второй пик эстрогенов»). Отсутствие указанной динамики или ее вялый характер, а, следовательно, и низкий уровень адаптивных реакций на догестационном этапе, отсутствие их правильного гетерохронного доминирования, говорит о наличии дизадаптации женского организма, что при наступлении беременности может проявиться развитием патологии беременности, в том числе первичной плацентарной недостаточностью и невынашиванием беременности. Установленные закономерности позволяют предложить *способ догестационного прогноза* предрасположенности к развитию *плацентарной недостаточности* у женщин, планирующих беременность, основанный на вычислении индивидуальных количественных показателей адаптационной возможности организма

Предлагаемый патентованный способ осуществляется следующим образом: у женщины, планирующей беременность, в 1-й и 21-й дни МЦ осуществляется забор крови из локтевой вены.

Затем по результатам проведенных анализов рассчитывается *индивидуальный показатель динамики депрессии противосвертывающей системы крови (ИП_{ДДПС})* в течение менструального цикла по зависимости:

$$\text{ИП}_{\text{ДДПС}} = \frac{C_{\Gamma}^1 + A_{\text{AT-III}}^1 + A_{\Pi}^1}{C_{\Phi}^1 + C_{\alpha_2-\text{МГ}}^1 + C_{\alpha_1-\text{АТ}}^1} - \frac{C_{\Gamma} + A_{\text{AT-III}} + A_{\Pi}}{C_{\Phi} + C_{\alpha_2-\text{МГ}} + C_{\alpha_1-\text{АТ}}},$$

где относительные величины C_{Γ}^1 и C_{Γ} – концентрации гепарина, $A_{\text{AT-III}}^1$ и $A_{\text{AT-III}}$ – активности антитромбина-III, A_{Π}^1 и A_{Π} – активности плазмина, C_{Φ}^1 и C_{Φ} – концентрации фибриногена, $C_{\alpha_2-\text{МГ}}^1$ и $C_{\alpha_2-\text{МГ}}$ – концентрации α_2 -макроглобулина, $C_{\alpha_1-\text{АТ}}^1$ и $C_{\alpha_1-\text{АТ}}$ – концентрации α_1 -антитрипсина, рассчитанные как отношения полученных при лабораторных анализах значений соответственно для заборов в 21-й и 1-й дни цикла к их средним арифметическим значениям.

По динамике изменения за МЦ антисвертывающего потенциала крови, характеризуемого его индивидуальным показателем, прогнозируется предрасположенность к *плацентарной недостаточности* в случае, если $ИП_{ДДПС} \leq 0,4$. Отсутствие предрасположенности к развитию плацентарной недостаточности прогнозируется при $ИП_{ДДПС} \geq 0,6$. Случаи, характеризуемые значениями индивидуального показателя $0,4 < ИП_{ДДПС} < 0,6$, рассматриваются как пограничные в отношении прогнозирования предрасположенности к *плацентарной недостаточности* по фактору динамики антисвертывающего потенциала крови и требуют дополнительного анализа.

Предложенный способ позволяет в амбулаторных условиях оценить циклические изменения адаптивных механизмов, действующих в МЦ у женщин, планирующих беременность, по динамике характеристик антисвертывающего потенциала крови. Это позволяет прогнозировать предрасположенность к *плацентарной недостаточности* в период беременности, либо ее отсутствие. Данная диагностика обосновывает необходимость профилактического лечения до начала беременности, с целью подготовки и коррекции соответствующих адаптивных программ матери, направленных на сопереживание с развивающимся плодом и тем самым способствующих благоприятному исходу беременности.

Кроме указанных исследований динамики в активности антисвертывающих и свертывающих механизмов крови и ее связи с состоянием адаптивных реакций женщин, в процессе специальных исследований было установлено наличие аналогичной связи между антиоксидантными механизмами крови и дизадаптивными процессами, также указывающей на возможность развития первичной *плацентарной недостаточности* во время будущей беременности. У женщин с нормальным МЦ, в период с 1-ого по

21-ый день МЦ (при продолжительности МЦ 28 дней) отмечаются динамические изменения и в антиоксидантной системе крови, причем наблюдается достаточно равномерное увеличение общей антиокислительной активности плазмы и концентрации каталазы – маркеров выраженности синтоксических процессов, и достаточно равномерное снижение концентрации гидроперекисей липидов и малонового диальдегида – маркеров выраженности кататоксических процессов в организме (рис. 7–10). Но, как и в предыдущем варианте способа, важно констатировать не только наличие изменений (они могут наблюдаться в разной степени выраженности и у женщин с нарушенным МЦ), но и диапазон данных изменений. На базе этого разработан второй вариант запатентованного способа прогнозирования предрасположенности к плацентарной недостаточности, базирующийся на изучении антиоксидантных механизмов крови до начала беременности.

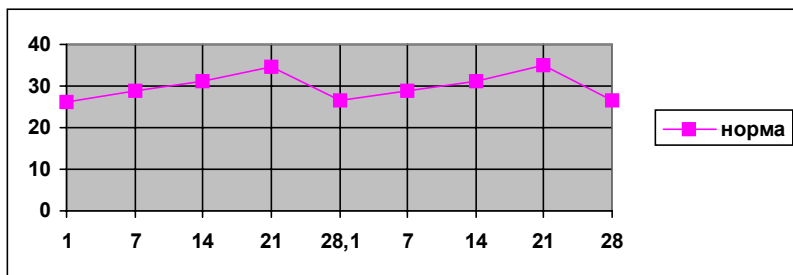


Рис. 7. Характер изменения общей антиокислительной активности плазмы на протяжении двух последовательных МЦ (%)

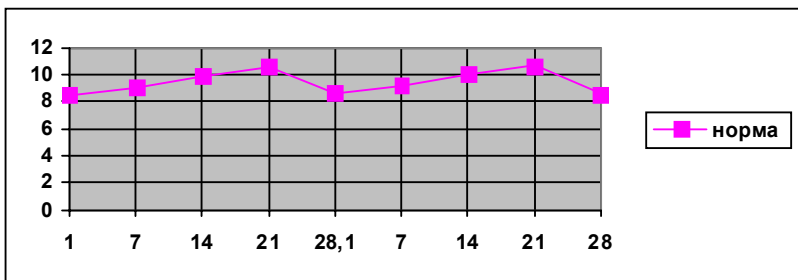


Рис. 8. Характер изменения концентрации каталазы на протяжении двух последовательных МЦ (мкат/л)

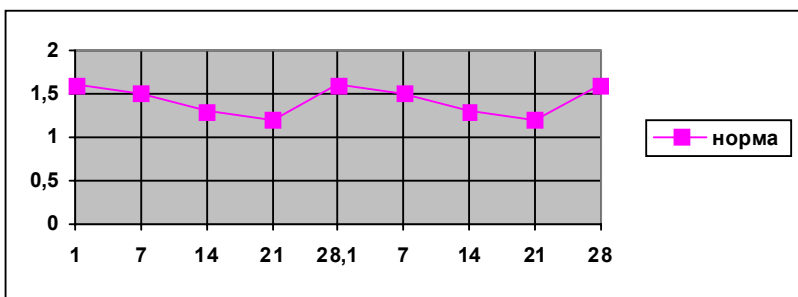


Рис. 9. Характер изменения концентрации гидроперекисей липидов на протяжении двух последовательных МЦ (ОЕ/л)

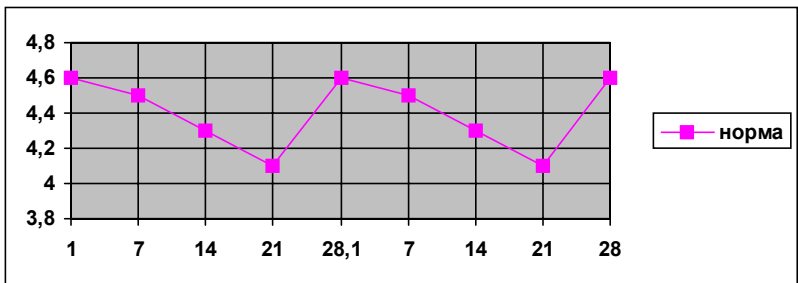


Рис. 10. Характер изменения концентрации малонового диальдегида на протяжении двух последовательных МЦ (мкмоль/л)

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом: у женщины, планирующей беременность, в 1-й и 21-й дни МЦ осуществляется забор крови из локтевой вены и проводится анализ.

Затем по результатам проведенных анализов крови рассчитывается индивидуальный показатель динамики депрессии антиоксидантного потенциала крови (ИП_{ддап}) в течение МЦ по зависимости:

$$\text{ИП}_{\text{ддап}} = \frac{A_{\text{АОА}}^1 + A_{\text{КАТ}}^1}{C_{\text{ГП}}^1 + C_{\text{МДА}}^1} - \frac{A_{\text{АОА}} + A_{\text{КАТ}}}{C_{\text{ГП}} + C_{\text{МДА}}},$$

где относительные величины $A_{\text{АОА}}^1$ и $A_{\text{АОА}}$ – общие антиокислительные активности, $A_{\text{КАТ}}^1$ и $A_{\text{КАТ}}$ – активности каталазы, $C_{\text{ГП}}^1$ и $C_{\text{ГП}}$ – концентрации гидроперекисей, $C_{\text{МДА}}^1$ и $C_{\text{МДА}}$ – концентрации малонового диальдегида, рассчитанные как отношение активностей или концентраций соответственно в 21-й и 1-й дни цикла к их средним арифметическим значениям.

По динамике изменения антиоксидантного потенциала крови прогнозируется предрасположенность женщины, планирующей беременность, к *плацентарной недостаточности* если $\text{ИП}_{\text{ддап}} \leq 0,2$. Отсутствие предрасположенности констатируется при $\text{ИП}_{\text{ддап}} \geq 0,5$. Случаи, характеризующиеся значениями $0,2 < \text{ИП}_{\text{ддап}} < 0,5$, предлагается рассматривать как пограничную зону в отношении прогноза предрасположенности к *плацентарной недостаточности* по фактору динамики антиоксидантного потенциала крови.

Способ также позволяет в амбулаторных условиях оценить адаптивные возможности организма женщины, планирующей беременность, по динамике циклических изменений активности антиоксидантных механизмов крови в процессе менструального цикла и на их основе спрог-

нозировать предрасположенность к плацентарной недостаточности в период беременности, либо ее отсутствие.

Оба предложенных варианта способа являются равноценными и могут применяться как отдельно, так и в совокупности. Если в одном из способов значение индивидуального показателя попадает в пограничную зону, то дополнительная оценка проводится по другому варианту способа. Если результаты исследований, полученные по обоим вариантам, попадают в пограничные области, то не представляется возможным дать достоверный догестационный прогноз о предрасположенности женщины к плацентарной недостаточности. В случае наступления беременности, женщинам данной группы предлагается как можно раньше встать на учет по беременности в женской консультации для осуществления контроля за состоянием программ адаптации, с целью раннего выявления возможных отклонений.

Внедрение в практику работы женских консультаций и центров планировании семьи данных способов оценки предрасположенности к развитию *плацентарной недостаточности* у женщин, планирующих беременность, может быть использовано для прогнозирования первичной плацентарной недостаточности до развития беременности, что крайне важно для выбора эффективных мер профилактики нормального протекания беременности при ее планировании.

1. Инструментальные методы исследования

1.1. Лазерная доплеровская флоуметрия

Осуществлялась с помощью отечественного прибора ЛАКК-01, производимого НПП «Лазма» (длина волны лазерного излучения 0,63 мкм, мощность – до 0,5 мВт). Обработка сигнала по Фурье и при помощи непрерывного вейвлет-преобразования [30].

Определяли параметр микроциркуляции (ПМ), амплитуду вазомоторных колебаний (АСФ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), индекс сосудистого тонуса (ИСТ), индекс концентрации пульсовых колебаний (ИКСФ). Проводили функциональные пробы – дыхательную, постуральную и окклюзионную с расчетом резерва капиллярного кровотока (РКК).

1.2. Аутофлуоресценция

Широкое распространение в биологии и медицине получил метод собственной *ультрафиолетовой флуоресценции* (УФ), живых клеток, для оценки изменения их функционального состояния.

Показана высокая чувствительность флуоресцентных «откликов» на очень незначительные изменения в изучаемых системах. Установлено [6], что молекулы посторонних газов могут влиять на флуоресценцию паров сложных молекул, так как их появление изменяет закономерности внутри- и межмолекулярного механизмов преобразования поглощенного кванта света и элементарные акты обмена энергией при столкновениях. В основном электронном состоянии добавление газовых примесей влияет на бесколебательные (чисто электронные) переходы. Однако при таком возбуждении в ансамбль молекул в электронно-возбужденном состоянии оптическим путем не вводится дополнительная колебательная энергия. Спектр без постороннего газа демонстрирует почти полное отсутствие диффузной составляющей, это является свидетельством того, что селективный отбор обеспечивает перевод в возбужденное состояние весьма холодных молекул.

В биологической литературе часто используется термин *биолюминесценция* (БЛ). Обычно под БЛ понимается результат некоторых биохимических реакций. Механизм реакций у разных видов одноклеточных и многоклеточных

организмов включает в себя химическое превращение люциферина, катализируемое ферментом люциферазой. Способностью к БЛ обладают организмы, принадлежащие к самым разным систематическим группам: бактериям, грибам, моллюскам, насекомым.

Однако всем биолуминесцентным реакциям свойственно то общее, что излучаемый свет не зависит от световой или другой энергии, непосредственно поглощаемой организмом, он не связан с термическим возбуждением при высокой температуре.

Основной вклад в УФ флуоресценцию живых тканей вносят белки. Организм человека насыщен белками первого класса, содержащими *флуоресцирующие аминокислоты*: альбумин, пепсин, трипсин, хемотрипсин, лизоцим, глобулин, папаин, *мышечные белки* – актин, миозин, тропанин, ферменты – дегидрогеназы, фосфатазы, оксидазы, *гормоны* – АКТГ, гормон роста, тиреоглобулин, паратиреоидный гормон и другие флуоресцируют с преобладанием триптофановой компоненты. В меньших по числу белках второго класса (без триптофана), флуоресцируют в основном остатки тирозина. В сравнительно небольшом числе белков третьего класса (кальций связывающие миогены – парвальбумины, гепатокупреин) флуоресценция обеспечивается только фенилаланином.

Установлено, что интенсивной УФ флуоресценцией обладают эпителиальные клетки всех типов. Ядра этих клеток флуоресцируют слабее, чем органеллы. Характер флуоресценции меняется в период эмбрионального и постэмбрионального развития. Нарушения обмена ионов кальция и магния в тканях организма способны приводить к изменению параметров флуоресценции клеток.

В животном организме существуют сильно флуоресцирующие, слабо и практически не флуоресцирующие клетки соединительной ткани. Среди клеток гемоиммунной системы в костном мозге наиболее интенсивно флуо-

ресцируют мегакариоциты и незрелые предшественники миелоидного ряда. Опухолевая трансформация приводит к заметным отличиям по ряду параметров флуоресценции от нормальных клеток. Слабо флуоресцирующими считаются зрелые клетки красного ростка крови [41].

Отмечена тесная связь между параметрами естественной флуоресценции тканей с изменениями местного и системного иммунитета при заболеваниях с различной степенью морфологических изменений как в органах, так и в гемоиммунной системе [40]. Разнородные методы лечения могут влиять на параметры флуоресценции.

Определяющими в оценке функционального состояния организма и его реактивности могут стать ткани и системы, обеспечивающие такие проявления его жизнедеятельности, как защитные функции (покровные ткани) и *клеточное дыхание – биологическое окисление* (самые разнообразные ткани, особенно система крови и ее самая многочисленная клеточная компонента – эритроцит).

Молекулярные механизмы взаимодействия флуоресцентных зондов и меток с клеточными структурами широко используют для расшифровки механизмов их «ответов» на воздействие стресс-агентов.

В плане исследований по приспособлению организма человека к воздействию стрессорных факторов, особое внимание привлекают исследования таких энергозависимых процессов на субклеточном уровне, как клеточное дыхание.

В клеточном дыхании или в биологическом окислении активно участвуют потоки электронов и протонов, перемещающихся по ферментному конвейеру – *дыхательной цепи* (ДЦ), функционирующей с участием молекул пиридиннуклеотидов (ПН) – NAD^+ , $NADH_2$, флавопротеидов (ФП) – FAD , $FMNH_2$, коэнзима Q (CoQ^+ , $CoQH_2$), группы цитохромов (b , c , a), железосодержащего FeS -белка и некоторых других веществ.

Смысл функционирования ДЦ состоит в получении энергии клетками и тканями из питательных веществ в процессе их распада до несгораемых продуктов – CO_2 и H_2O . Это реакция распада биологических веществ до конечных «негорючих» продуктов, неспособных к дальнейшему разложению в животном организме и не содержащих запасов энергии, которая может быть освобождена посредством обычных химических реакций:

биомолекула → биоокисление → углекислый газ, вода, энергия

Современные волоконно-оптические телевизионные спектрофлуориметры используются для контроля флуоресценции тканей живого организма, групп и отдельных живых или переживающих клеток, либо их отдельных участков (компарментов). Эти приборы записывают спектр естественной флуоресценции живых объектов в форме несимметричной колоколообразной кривой. На этой кривой выделяют свечение на двух участках длин волн: $\lambda = 520\text{--}530$ нм и $\lambda = 455\text{--}470$ нм. Считается, что первый участок отражает интенсивность обмена электронов и протонов во флавопротеидах ДЦ, а интенсивность свечения (I) во втором участке зависит от окислительно-восстановительных процессов в группе пиридиннуклеотидов. Интенсивность клеточного дыхания косвенно определяют по соотношению интенсивностей свечения ФП и ПН: $\xi = I_{520\text{--}530}/I_{465\text{--}470}$ нм. Значение остальных участков спектра флуоресценции на данной кривой остается пока недостаточно ясным.

УФ-биоспектрофотометрия аутофлуоресценции кожи для оценки изменения функционального состояния клеток 25 женщинам проводилась с помощью комплекса на основе бинокулярного микроскопа ЛЮАМ-Р1 с контактным эпиобъективом 10x0,30 ДТ 190 (ГОИ) и многоканальной светооптической микроспектрофотометрической установки, имеющей источники видимого света и ультрафиолетового излучения.

2. Способ ранней диагностики формирующейся плацентарной недостаточности

Разработка данного способа решает задачу повышения достоверности ранней диагностики формирующейся *плацентарной недостаточности* в I-ом триместре беременности, возможности на основании этого, проведения своевременного лечения, технической простоты выполнения диагностики и абсолютной безвредности способа для матери и плода.

На начальных этапах гестации оценка состояния антиоксидантной системы крови, являющейся одним из маркеров адаптационных возможностей организма (СПА, КПА, дизадаптация), а следовательно, и формирующейся *плацентарной недостаточности* как проявления дизадаптации организма во время гестации, играет важную роль. Активность каталазы и антиокислительная активность плазмы в совокупности отражают состояние антиоксидантной системы крови (выраженность СПА, в норме доминирующих в I-ом триместре беременности, направленных на сопереживание материнского организма и плода). Концентрация малонового диальдегида и гидроперекисей липидов в совокупности отражают насколько интенсивно протекают в организме оксидантные процессы (выраженность КПА, в норме доминирующих только в конце III-его триместра беременности, направленных при патологических состояниях на ранних сроках беременности на отторжение плода, прерывание беременности, и стимулирующих родовой акт в конце беременности).

Предлагаемый патентозащищенный способ осуществляется следующим образом: в период с 6-ой по 12-ую неделю беременности однократно производится забор венозной крови женщины в количестве 10 мл, определяются антиоксидантные параметры крови (активность каталазы, ан-

тиокислительная активность плазмы) и параметры крови, отражающие интенсивность протекания оксидантных процессов в организме, связанных с перекисным окислением липидов, образованием свободных радикалов, гидроперекисей липидов (концентрация гидроперекисей липидов, концентрация малонового диальдегида). По их значениям предлагается рассчитывать *коэффициент депрессии антиоксидантной системы крови* ($K_{ДАС}$). Данный коэффициент отражает степень включения СПА. Нижняя граница диапазона сроков беременности, на которых рекомендовано проводить диагностику формирующейся *плацентарной недостаточности* по данному способу, обосновывается результатами клинических наблюдений, подтверждающих, что с наибольшей достоверностью установить наличие беременности удастся при сроках беременности 5-6 недель, кроме того первичное обращение женщины, как правило, происходит чаще всего именно в эти сроки.

Этот коэффициент рассчитывается по зависимости:

$$K_{ДАС} = \frac{A_{АОА}^{om} + A_{КАТ}^{om}}{C_{ГП}^{om} + C_{МДА}^{om}},$$

где относительные величины $A_{АОА}^{om}$ – общая антиокислительная активность плазмы, $A_{КАТ}^{om}$ – активность каталазы, $C_{ГП}^{om}$ – концентрация гидроперекисей, $C_{МДА}^{om}$ – концентрация малонового диальдегида, рассчитанные как отношение активностей или концентраций соответствующих параметров крови обследуемой беременной к нормальным идентичным среднестатистическим показателям здоровых женщин в I-ом триместре беременности.

Проведенный анализ показал практически полное соответствие численных характеристик исследуемых параметров крови, достигаемых к 21 дню (3/4 продолжительности) нормального менструального цикла, идентичным

среднестатистическим показателям здоровых женщин в I-ом триместре беременности. Это позволяет принять за вариант нормы численные значения исследуемых параметров крови к указанному моменту нормального МЦ [29, 47].

По данной методике обследовано 54 женщины в I-ом триместре беременности (группа Б), с последующим контролем за течением беременности на протяжении II-го и III-го триместров беременности. На основании полученных данных, было установлено и клинически подтверждено, что при численных значениях $K_{\text{ДАС}} \leq 0,75$ диагностируют формирующуюся ПН. Обобщенные данные по результатам анализов для указанной группы (группа Б) приведены в табл. 1.

Таблица 1

Усредненные значения параметров крови по результатам анализов пациенток группы Б

Параметры крови	Б ₁ (формирующ. ПН)	Б ₂ (норм. бер.)
АОА плазмы, мкмоль/л	24,0	35,0
Активность каталазы, мккат/л	9,4	10,9
Концентрация гидроперекисей, ОЕ/мл	1,6	1,21
Концентрация МДА, мкмоль/л	4,76	4,07
$K_{\text{ДАС}}$	0,6	$\geq 0,75$

Способ позволяет оценить характер адаптивных возможностей организма беременной женщины по значению коэффициента депрессии антиоксидантных механизмов крови ($K_{\text{ДАС}}$) на ранних этапах гестации, т.к. он отражает степень включения СПА у беременных в I-ом триместре

беременности. Это позволяет своевременно диагностировать формирующуюся плацентарную недостаточность, что крайне важно для выбора эффективных мер профилактики и лечения на ранних сроках беременности и улучшения гестационного прогноза для матери и плода.

3. Фармакологическая коррекция программ адаптации у женщин с предрасположенностью и формирующейся плацентарной недостаточностью

Разработка способов диагностики состояния программ адаптации женского организма на догестационном этапе и ранних сроках гестации делает необходимым создание метода фармакологической коррекции адаптивных возможностей организма.

Целью разработки настоящего метода является создание нового, быстро действующего, высоко эффективного, не оказывающего отрицательного воздействия на организм матери и плода способа коррекции дизадаптивных процессов в организме женщины, проявлением которых является развитие первичной *плацентарной недостаточности*, и как следствия, угрозы прерывания беременности, привычного невынашивания беременности [28, 36].

Предлагаемый способ заключается в том, что сразу после выявления у женщины, планирующей беременность, предрасположенности к развитию *плацентарной недостаточности*, а также при диагностировании у беременной женщины формирующейся *плацентарной недостаточности* на ранних сроках гестации (что свидетельствует о доминировании КПА, направленных на отторжение плодного яйца, проявляющихся иммуноактивацией, депрессией противосерывающего и антиокислительного потенциала крови) начинается курс фармакологической коррекции программ адаптации, состоящий из трех этапов. В курсе кор-

рекции на первом этапе назначают одновременно, перорально от 7 до 14 дней *пирроксан* в разовой дозе 15 мг 2 раза в день, утром и вечером за 30 минут до еды или через 1,5 часа после еды, и спиртовой экстракт *фитоэкдистероидов* из расчета 10 мг препарата на 10 кг массы тела беременной женщины, разведенный в 25 мл питьевой воды, утром натощак за 30 минут до еды. После чего, на втором этапе лечения, продолжают монотерапию экстрактом *фитоэкдистероидов* в течение 14–21 дня, с учетом того, что в сумме продолжительность первого и второго этапов не превышает 28–30 дней.

На третьем этапе лечения, который начинается сразу после завершения второго этапа, в течение 28–30 дней назначают пероральный прием *леветона* в разовой дозе 0,3 мг 3 раза в день за 30 минут до еды или через 1,5 часа после еды. Через 4–6 недель после окончания указанного курса проводится повторный, аналогичный курс лечения с профилактической целью.

В начале лечения вводится *пирроксан* – центральный и периферический α -адреноблокатор, позволяющий немедленно, в первые часы лечения прервать патологическую импульсацию, поступающую в головной мозг, посредством блокады периферических и центральных адренореактивных систем, что улучшает функциональное состояние организма женщины. *Пирроксан* быстро включает СПА, направленные на сопереживание организма матери и плода. Продолжительность приема пирроксана определяется динамикой изменения показателей антиоксидантной, противосвертывающей системы крови (контрольный забор крови производится на 7-ой день лечения). Если по результатам анализа отмечается прогрессивное увеличение антиоксидантной и противосвертывающей активности крови, то можно ограничиться семидневным приемом *пирроксана*, при отсутствии такой динамики, лечение можно про-

длительность до 14 дней. Однако, как показывает практика, применение *пирроксана* более 14 дней у беременных женщин нежелательно (могут появляться головные боли, головокружение, связанные с понижением артериального давления на фоне приема препарата), а этого срока недостаточно для проведения полноценной коррекции. Поэтому параллельно с *пирроксаном*, женщина начинает пероральный прием композиции фитосборов, содержащих *фитоэкдистероиды*, которые являются биологически активными веществами природного происхождения из группы низкомолекулярных биорегуляторов полиоксистероидной структуры. В организме человека они проявляют анаболическое действие путем стимуляции синтеза белка, повышения активности некоторых ферментных систем, участвующих в липидном и углеводном обмене, и синтоксическое действие [31]. *Синтоксины*, действуя через нейрогуморальные механизмы, активизируют синтоксические программы адаптации. На фоне адекватного доминирования СПА становится возможным зачатие и дальнейшее нормальное развитие эмбриона. На нейрогуморальном уровне обеспечивается сопереживание организма матери и развивающегося плода. Действие спиртового экстракта *фитоэкдистероидов* является кумулятивным, т. е. развивается постепенно и сохраняется некоторое время после окончания приема препарата, поэтому комплексное применение *пирроксана* и *фитоэкдистероидов* создает в организме женщины благоприятный фон для формирования или нормального функционирования уже сформированного фетоплацентарного комплекса. Указанные препараты являются базисом в проводимом курсе лечения. Однако, как показывает практика, применение комплекса, состоящего только из *пирроксана* и фитосборов, содержащих *фитоэкдистероиды*, оказывает положительный, но непродолжительный эффект, и через некоторое время после прекращения лече-

ния возможны рецидивы. Поэтому опытным путем была подтверждена необходимость введения в лечебный комплекс третьего препарата – леветона, который обладает способностью поддерживать длительное время организм беременной женщины на достигнутом на фоне лечения *пирроксаном* и спиртовым экстрактом *фитоэкдистероидов* функциональном уровне. *Леветон* – лечебно-профилактический препарат /ТУ-48700001927–272–93/, состоящий из полиморфной цветочной пыльцы, сухого экстракта из корней левзеи, витамина Е и аскорбиновой кислоты.

Клинические данные подтвердили эффективность выбранных доз препаратов, используемых в курсе лечения. Назначение меньших доз не давало стойкого клинического эффекта, применение больших доз препаратов нецелесообразно.

Лечение по данной схеме получили 38 женщин (с предрасположенностью к развитию *плацентарной недостаточности*), выявленной на догестационном этапе (8 человек), с формирующейся *плацентарной недостаточностью* на ранних сроках гестации (30 человек)). Практически всем женщинам через 4-6 недель после окончания первого курса был проведен повторный курс лечения с профилактической целью. С момента начала лечения по данной схеме, женщинам не назначалось ни одного не указанного в схеме препарата дополнительно (табл. 2, 3).

У наблюдавшихся женщин, планирующих беременность, на фоне осуществленной фармакологической коррекции после проведенной диагностики состояния программ адаптации, наступившая беременность была доношена и имела благоприятный исход.

Назначение *пирроксана*, *фитоэкдистероидов* и *леветона* по данной схеме сопровождается активацией антиоксидантного, противосвертывающего потенциалов крови с

явлениями иммуносупрессии, что характерно для доминирования СПА, направленных на сопереживание организма матери и плода.

Таблица 2

Усредненные сравнительные значения параметров крови группы пациенток, прошедших лечение на догестационном этапе (n=8)

Параметры крови (* концентрация)	До лечения		После лечения	
	1 день МЦ	21 день МЦ	1 ден ь МЦ	21 день МЦ
*Фибриноген, мкмоль/л	10,2	10,6	10,1	11,0
* α_2 -макроглобулина, мкмоль/л	4,4	4,2	4,4	3,8
* α_1 -антитрипсина, мкмоль/л	44,2	42,8	45,6	38,4
* Гепарина, Е/мл	0,43	0,58	0,44	0,71
Активность антитромбина-III, %	85,0	86,8	86,2	94,8
Активность плазмينا, мм ²	7,4	11,4	7,2	16,8
АОА плазмы, %	26,0	27,6	26,2	34,8
Каталаза, мкат/л	7,8	9,4	8,5	10,6
*МДА, мкмоль/л	4,6	4,3	4,6	4,1
* Гидроперекиси липидов, ОЕ/мл	1,6	1,5	1,6	1,2

Таблица 3

**Усредненные сравнительные значения параметров
крови группы пациенток с диагностированной
Формирующейся плацентарной, прошедших лечение
на ранних сроках гестации (n = 30)**

Параметры крови	До лечения	После лечения
АОА плазмы, %	24,3	35,2
Каталаза, мкат/л	9,4	11,0
Концентрация МДА, мкмоль/л	4,76	4,10
Концентрация гидроперекисей липидов, ОЕ/мл	1,6	1,24

Предлагаемый способ позволяет проводить высокоэффективное своевременное лечение *плацентарной недостаточности*, а также осуществлять профилактику ее развития, комплексом препаратов, обладающих патогенетическим механизмом действия, не оказывающих при этом отрицательного воздействия на организм матери и плода. Кроме того, способ прост в реализации, не имеет противопоказаний к применению, за исключением индивидуальной непереносимости используемых препаратов.

Изучая психофизиологический статус и связанные с ним с ним механизмы антиоксидантного и противосвёртывающего потенциалов крови в процессе менструального цикла, можно также диагностировать развитие в будущем *плацентарной дисфункции*, если в динамике репродуктивного цикла эти изменения не будут превышать 5–10% от первого дня месячных. Характерные изменения антиоксидательного и противосвёртывающего потенциалов крови отражаются и на психофизиологическом статусе. Изменяющийся психофизиологический статус может оказывать

через гипоталамические структуры активацию процессов перекисного окисления и депрессию противосвёртывающей системы крови, то есть изменения психофизиологического статуса изменяют функциональное состояние соматовегетативных механизмов, развивающихся в результате нарушения гомеостаза, составляющих основу стресса, а также адренореактивной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Проведенное нами впервые комплексное изучение психофизиологических, антиоксидантных и противосвёртывающих показателей при адаптации к репродуктивному периоду женщин в месячном цикле позволило достаточно четко выделить и охарактеризовать фазы адаптивных механизмов.

В качестве примера приводим кривую изменения коэффициента КАФФ, характеризующий степень включения СПА у женщин в процессе репродуктивного периода. Коэффициент КАФФ отражает степень выделения гликоделинов в динамике репродуктивного цикла, и соответственно готовят структуры гипоталамуса к подготовке внедрения оплодотворенной яйцеклетке в матку. Следовательно, достаточное выделение гликоделинов определяет фертильность женщины, и слабое их выделение сказывается на репродуктивной функции (рис. 11).

Динамика КАФФ показала, что предменструальное напряжение наступает более выражено у женщин с нарушенным менструальным циклом. Объясняется это недостаточной активностью СПА, сменяющейся к первому дню репродуктивного процесса на КПА, которые в случае неоплодотворения способствуют отторжению поверхностного слоя слизистой оболочки и мертвая яйцеклетка удаляется с последующим кровотечением. Функция СПА этим не исчерпывается, что сопровождается изменением психофизиологического статуса, антиокислительного и противосвёртывающего потенциалов крови. По Хорни К. (2002)

предменструальному напряжению особенно подвержены те женщины, у которых желание иметь ребенка по мере накопления жизненного опыта усиливается, но выполнение этого желания по каким-либо причинам становится невозможным.

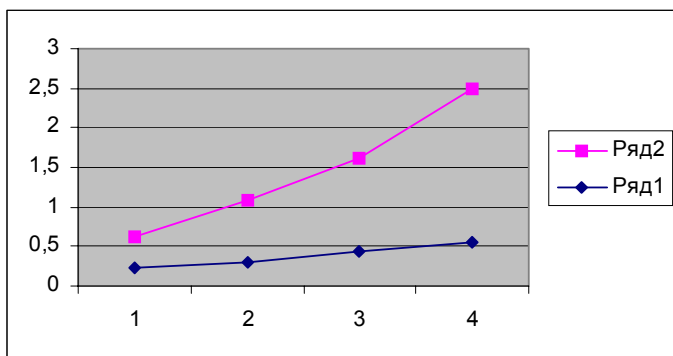


Рис. 11. Сравнительная оценка изменения КАФФ в динамике нормального (второй ряд) и измененного менструального циклов (первый ряд):

1 – первый день цикла, 2 – седьмой день, 3 – четырнадцатый день и 4 – двадцать первый день цикла

По данным Ю.В. Карасевой (2003) при развитии *плацентарной дисфункции*, возникает недостаточная секреция плаценты специфических белков беременности (в центральной нервной системе в виде глубинных невротических конфликтов отождествление себя с символами мужского начала), что определяется проективными методами тестирования – кататимно-имагинативным переживанием образов по Leuner Н. (1996), техникой эриксоновского гипноза и высоким уровнем личностной тревожности по Spielberger С. (1966). Данные психофизиологические изменения при *плацентарной дисфункции* коррелируют с анти-

окислительным и противосвёртывающим потенциалами крови и представляют собой целостный адаптивный процесс, где психофизиологические, антиокислительные и противосвёртывающие механизмы являются компонентами этой адаптивной реакции. Психофизиологические изменения запускают стойкие патологические реакции в механизмах долгосрочной памяти. Неосознаваемая маскулинность, наличие многочисленных конфликтных ситуаций (между генетической предрасположенностью к материнству, женственностью и сформировавшейся маскулинностью, снижением самооценки и др.) при развитии беременности провоцирует комплекс реакций, направленных на освобождение от развивающегося плода. Измененная установка (акцептор результата действия по П.К. Анохину (1980), и наличие беременности вызывает изменение в организме субъекта к другой доминирующей потребности и достижению конечного результата, что на основе ориентировочно-исследовательской реакции приводит к нарастанию общей отрицательной неудовлетворенности, которая позволяет при отсутствии достижения приспособительного результата (сохранение беременности) строить другие формы результативной деятельности, связанной с удалением развивающегося плода. Возникающий эмоциональный стресс [43] резко активизирует адренреактивные гипоталамические структуры, что приводит к доминированию КПА, усугублению психофизиологических изменений, вызывающих депрессию антиокислительных и противосвёртывающих механизмов крови, что сопровождается нарушением плацентарного кровообращения. Это нарушение приводит к торможению выработки плацентарных белков беременности, и неспособности у данной больной включения СПА, направленных на сопереживание организма матери с развивающимся плодом. При этом возникает порочный круг, активация адренореактивных структур мозга

возникшей патологической функциональной системой [27] приводит к нарушению плацентарного кровообращения, а снижению образования плацентарных белков беременности, отсутствие которых реципрочно включает активацию КПА.

Следовательно, при развитии плацентарной дисфункции отмечается снижение концентрации специфических белков беременности, в частности АМГФ, ТБГ, ПЛЧ и др., с одновременным доминированием КПА, которые способствуют ускорению процесса созревания плода, приводя к его повреждению, вплоть до внутриутробной гибели и развитием патологических процессов у матери. Это подтверждает роль белков зоны беременности в формировании адаптивных реакций в организме женщины во время гестационного процесса [10].

Плацентарная дисфункция рассматривается нами в аспекте создания, поддержания и изменения результата, параметры которого необходимы для достижения полезной приспособительной реакции. Полезным результатом в данном случае будет поддержание энантиостаза за счет преждевременного включения адаптивных программ катоксического типа с последующим удалением плодного яйца.

Немаловажное значение в этом механизме отводится и изменению психофизиологических свойств личности, которые отражают создание измененного акцептора результата действия. У данной группы женщин в процессе онтогенеза при строгом воспитании формируется маскулинность, снижение самооценки, возможно обусловленные и врожденными патологическими процессами, увеличивающими концентрацию андрогенов в крови женщины. При протекании беременности у них не возникает отчетливого чувства материнства, что сопровождается включением патологической функциональной системы, повышению тре-

возможности, депрессии антиокислительных и противосвёртывающих механизмов крови.

Сравнивая процессы перекисного окисления липидов и состояние антикоагуляционных механизмов крови с психофизиологическими особенностями личности, можно предсказать развитие плацентарной дисфункции в будущей беременности, а также определить тяжесть ее течения. Чем сильнее депрессия антиокислительных и противосвёртывающих механизмов крови, тем выраженное эмоциональное напряжение женщин, при котором формируются характерные имажинации, соответствующие негативному эмоциональному фону.

Следовательно, нормальное протекание беременности ведёт к смене программ адаптивного типа, проявляющееся в первый триместр доминированием СПА, а к концу второго и, особенно в третьем триместре беременности – доминированием КПА, которые достигают максимума к концу третьего триместра.

В климактерический период жизни женщины, который характеризуется обратным развитием половой системы, происходящем на фоне общих возрастных изменений организма, у женщин у которых были нарушения менструального цикла, развивается климактерический синдром из-за быстрого снижения активности *фертильных факторов*. И, чем быстрее они снижаются в организме, тем тяжелее протекает климактерический синдром. Поэтому основным патогенетически-оправданным способом лечения в данной ситуации является экзогенное введение *синтоксинов*, которые, воздействуя на гипоталамические структуры, смягчают течение климактерического синдрома.

С этой целью мы применили фармакологическое средство (фитоэкдистероиды) у беременных с плацентарной дисфункцией и с климактерическим синдромом. То, что фитоэкдистероиды активируют СПА, доказывается опыта-

ми Ю.К. Гусака и соавт. [7]. В этих экспериментах, проведенных на крысах, показано, что введение фитоэкдистероидов сопровождается повышением активности холинреактивных структур гипоталамуса (снижение концентрации ацетилхолина и увеличение концентрации норадреналина в структурах подбугорья), активацией антиокислительного потенциала крови со снижением концентрации гидроперекисей и малонового диальдегида с увеличением активности общей антиокислительной активности плазмы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы, а также активацией антисвертывающих механизмов, проявляющихся увеличением концентрации гепарина, антитромбина III, плазмина и снижением концентрации антиплазминов (альфа-2-макроглобулина и альфа-1-антитрипсина) с явлениями иммуносупрессии (концентрация иммуноглобулинов G и A снижалась, но повышалась концентрация иммуноглобулинов M). Для лечения больных с плацентарной дисфункцией и климактерическим синдромом предложен патентозащищенный способ ранней диагностики формирующейся плацентарной недостаточности (Патент на изобретение № 2000129023 от 22 ноября 2000 года; Патент на изобретение от 31 января 2001 года № 2434369).

Резюме

При нормальном репродуктивном цикле отмечается одновременное включение СПА и КПА. Доминирование КПА осуществляется в первую половину цикла, а доминирование СПА осуществляется во вторую половину репродуктивного цикла.

При измененном репродуктивном цикле доминируют КПА, проявляющиеся увеличением концентрации биологически активных аминов, активацией обменных процессов с депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуноактивации.

По психонейроиммунологическим особенностям личности женщин можно диагностировать плацентарную недостаточность, и проводить контроль за течением беременности.

Эмоциональный фактор обуславливает включение определенных целевых психонейроиммунологических программ адаптации, направленных на поддержание гомеостаза и энантиостаза во время репродуктивного периода и беременности;

Психонейроиммунологические нарушения личности связанные с изменением эмоциональных структур, проявляются изменением обменных, антикоагуляционных, антиокислительных и иммунологических процессов, которые можно корректировать введением *синтоксина*.

Разработан и апробирован патентозащищенный способ диагностики предрасположенности женского организма к *плацентарной недостаточности*, который на основе четких количественных критериев позволяет дифференцировать женщин, планирующих беременность, по адаптационным возможностям их организма и выделять среди них группу риска по предрасположенности к развитию плацентарной недостаточности.

Предложен и опробирован патентозащищенный способ ранней диагностики развивающейся *плацентарной недостаточности* в первом триместре беременности, который позволяет на основе четких количественных критериев оценить угрозу развития плацентарной недостаточности на ранней стадии гестации, а также разработан патентозащищенный способ фармакологической коррекции нарушенных программ адаптации у женщин с диагностированной предрасположенностью к развитию *плацентарной недостаточности* на догестационном этапе и на этапах ее формирования в ранние сроки гестации.

Эти способы позволяют алгоритмически связать между собой процедуры диагностики и лечения и профилактики дизадаптивных процессов.

Раздел III

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ, КАК ОСНОВА САНОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

Понятие *саногенеза* было сформулировано русским патофизиологом С.М.Павленко в 60-е годы XX века. *Саногенез* (от лат. *sanitas* – здоровье, и греч. *genesis* – происхождение) – означает «происхождение здоровья». Это динамический комплекс защитно-приспособительных механизмов, связанный с воздействием на организм чрезвычайного раздражителя, стрессорного агента, функционирующий от предболезни до выздоровления. В реализации *саногенеза* принимают участие и физиологические, и патофизиологические механизмы. Осуществляется самоорганизация функциональных систем организма в период, когда возникает (или может возникнуть) болезнь, или когда наступает выздоровление. *Саногенез* и *патогенез* протекают параллельно, они взаимосвязаны между собой, но противоположны по своей биологической направленности [23].

Необходимы медицинские знания о строении, функциях организма и возможных процессах жизнеобеспечения. Однако, нервно-психические, биоэнергетические и информационные процессы живого организма до недавнего времени невозможно было точно описать законами точных наук. С развитием *теории хаоса и самоорганизации систем* (ТХС) такая возможность появилась [42].

Концепция *саногенеза* долго не признавалась медицинской общественностью, несмотря на то, что она ставила задачу выздоровления пациента, а не симптоматическое пособие. В настоящее время в США, Германии – это направление получило достаточно широкое развитие. Жителей разных стран привлекают возможности лечения методами, исключающими использование химических препаратов или оперативного вмешательства. Около 80% жителей

Европейских стран с доверием относятся к ним, а 60 % всех пациентов, посещающих врачей общей практики, высказываются за применение *неконвенциональных* методов лечения (фитотерапии, применения биопрепаратов, гомеопатии), использующих принципы *саногенеза* [19].

Реабилитация, основанная на концепции *саногенеза*, предусматривает коррекцию функциональных нарушений экзогенным воздействием природных лечебных факторов (климатотерапии, бальнеотерапии, пелоидотерапии, лечебной физкультуры, массажа и т.д.). Параллельно осуществляется борьба с факторами риска, провоцирующими возникновение и прогрессирование патологических изменений в организме.

В здоровом организме механизмы *саногенеза* функционируют как обычные физиологические, обусловленные естественными генетическими программами гармонизации функционального состояния организма. Так, рост уровня углекислого газа в артериальной крови стимулирует увеличение оксигенации тканей организма. Дополнительный кислород активизирует метаболические процессы в клетках тканей, что ведет к нормализации работы организма в целом. Полноценно работающий орган стремится очиститься от продуктов метаболизма, чему способствует углекислый газ, происходит санация организма кислородом и углекислым газом.

Можно выделить *общий саногенез* (раздел общей нозологии, изучающий общие законы выздоровления, как восстановления поврежденных структур и нарушенных функций после болезни) и *частный саногенез* (изучающий процессы выздоровления при каждом конкретном заболевании).

Саногенетические механизмы классифицируются, как первичные и вторичные.

Первичные саногенетические механизмы включают приспособительные, защитные и компенсаторные реакции. Общей характеристикой первичных саногенетических механизмов является тот факт, что они включаются до появления повреждений и направлены на *поддержание* организма, подверженного действию патогенного фактора.

Первичные приспособительные саногенетические механизмы, в отличие от общих приспособительных механизмов, включающихся для физиологической регуляции функций здорового организма, находящегося в изменчивых условиях внешней среды, адаптируют организм к действиям патогенных факторов, предотвращая развитие повреждений (например, спазм периферических сосудов адаптирует организм к действию низких температур и препятствует развитию гипотермии). *Первичные компенсаторные* саногенетические механизмы восполняют недостаточную функцию структур, поврежденных патогенным фактором, останавливая, таким образом, прогрессирование патологического процесса (например, викарная гиперфункция одного легкого при повреждении второго). При полном истощении или относительной недостаточности первичных саногенетических механизмов возникает патологический процесс, заболевание и в этом случае начинают функционировать вторичные саногенетические механизмы.

Вторичные саногенетические механизмы включают защитные, компенсаторные и терминальные механизмы (как видно, в этой группе отсутствуют приспособительные механизмы). *Вторичные защитные* саногенетические механизмы – это те же процессы, что и в преморбидном периоде, но действующие при уже развившемся патологическом процессе и призваны задерживать его развитие. *Терминальные* саногенетические механизмы возникают в экстремальных ситуациях, критических для организма и пред-

ставляют собой последний резерв организма в условиях тяжелых структурных повреждений и функциональных нарушений, представляющих опасность для существования организма.

Биологическое значение вторичных саногенетических механизмов – это *восстановление* уже нарушенного гомеостаза.

Ярким примером, иллюстрирующим принципы классификации саногенетических механизмов, является общая гипертермия: все физиологические реакции, которые разворачиваются с момента действия высоких температур, являются первичными *саногенетическими* механизмами. Те же физиологические реакции, которые разворачиваются с момента поднятия температуры тела выше нормы (собственно гипертермия) являются уже *вторичными саногенетическими механизмами*. Прагматическая значимость концепции *саногенеза* состоит в возможности предотвратить заболевание еще в преморбидном периоде посредством консолидации *первичных саногенетических механизмов* или задержки развития заболевания в любой период его развития посредством стимуляции вторичных саногенетических механизмов. Другой стороной этой концепции является сосуществование и противоборство саногенетических и патогенетических механизмов на всем протяжении заболевания и возможность врача менять равновесие этих процессов в пользу организма, как посредством ограничения деструктивных процессов, так и стимуляцией саногенетических механизмов.

Мир нашей природы по своей структуре (форме) является фрактальным, постоянно изменяющимся, динамичным, а по сущности (содержанию) – электромагнитным. От формы (геометрии), структуры материальных объектов зависит их проявление в различных электромагнитных эффектах и динамических процессах. Динамику в красоте

реальных материальных объектов, их гармонию, люди воспринимали при наблюдении природы. Еще древние греки определили, что мир есть гармония. Во времена Пифагора («Прозревающего гармонию») гармонию стали понимать как всеобщий закон природы. В пифагорейской школе получили развитие математические идеи гармонии: симметрия, средние пропорциональные (арифметическое, геометрическое, гармоническое), пентаграмма. А также пропорция, которая в средние века получила название «*золотая пропорция*» или «*золотое сечение*».

В настоящее время существует гипотеза, что *пентаграмма* – первичное понятие, а «*золотое сечение*» вторично, поскольку *пентаграмму* никто не изобретал, ее только скопировали с натуры: форму пятиконечной звезды имеют пятилепестковые цветы плодовых деревьев и кустарников, морские звезды. Те и другие создания природы человек наблюдает с момента своего появления. Естественно предположить, что геометрический образ этих объектов – *пентаграмма* – стала известна раньше, чем «*золотая*» пропорция. Американский математик Марк Барр, предложил называть отношение двух отрезков, образующих *золотое сечение*, числом ϕ . Буква ϕ (фи) – первая буква по имени античного скульптура Фидия, скульптуры которого, по преданию, были оформлены с использованием *золотого сечения*. Особые замечательные свойства ϕ в различных плоских и пространственных фигурах описаны Лукой Пачоли в трактате «*De Divina Proportione*» вышедшем в 1509 году с иллюстрациями Леонардо да Винчи. Эти свойства проявляются в динамике процессов на всех уровнях природной организации, включая различные биообъекты и в первую очередь человека, его клетки, органы и системы.

Золотое сечение и его производные широко представлены в соотношениях физических величин и химических веществ среды обитания человека, в биологических объек-

тах, в структуре и функциях тела человека, его систем и системы крови, функционирующих с использованием принципов *фрактальности* и резонанса [5, 14].

Золотая пропорция имеет связи с *фрактальностью*. Структура многих объектов не может быть описана без понятия «*фрактал*», появившегося от латинского *fractus* (изломанный, состоящий из фрагментов). Его использованию в науке положил начало Бенуа Мандельброт, словом *фрактал* в 1975 году обозначившим нерегулярные самоподобные структуры.

Вначале фрактальная концепция использовалась в математике для описания геометрических множеств и для решения нелинейных уравнений. Мандельброт ввел математически точное, но в общем случае, неточное определение понятия *фрактала* через размерность Хаусдорфа-Безиковича и первый приложил понятие *фрактала* к различным областям знания. Очень быстро оно было распространено на феномены географии, астрофизики, биологии и медицины [4].

Основу *фракталов* составляет метафизика процессов самоорганизации хаоса. Динамический (детерминированный) хаос и *фракталы*, как понятия, – вошли в научную картину мира в последней четверти XX века и заставили пересмотреть устоявшиеся взгляды на геометрические свойства природных и искусственных объектов. Понятие динамического хаоса изменило понимание того, как эти объекты могут вести себя во времени. В концепции *фрактала* определились различия с традиционными понятиями задания и описания формы, места, границы, ширины, длины, дихотомий. Для *фрактала* не оказалось точного смысла в понятиях «непрерывное – дискретное», «простое – сложное», в определениях типа «сложное есть сумма простых частей». Многие авторские определения *фрактала* страдают недостаточной точностью, так как могут легко

разрушаться контрпримерами. Однако, несмотря на отсутствие точности определения, более важна практика научного применения этого понятия. На практике различают целый ряд *фракталов* (*фрактал* – фигура Коха, *фрактал* – множество Мандельброта и др.). У них есть общее – наличие рекурсивной процедуры их возникновения. Отличаются же они жестким самоподобием (типа самоподобия фигур Коха), связанным инвариантностью относительно масштабных преобразований, или нежестким самоподобием (ковариантное самоподобие типа самоподобия множества Мандельброта), когда преобразование фрагмента во все множества нетривиально. *Фрактал*, никоим образом не похожий на кривую, Мандельброт назвал фрактальной пылью – это классическое множество Кантора, известное с 1875 г. Такое множество разрежено и не содержит интервалов, но, тем не менее, имеет столько же точек, сколько интервалов. Мандельброт использовал такую «пыль» для моделирования стационарного шума в телефонии. Фрактальная пыль является универсальным *фракталом*, поскольку любой *фрактал* – *аттрактор* системы итерированных функций – представляет собой либо фрактальную пыль, либо ее проекцию на пространство с более низкой размерностью [11, 13].

Фракталы другого рода (древовидные) – моделируют очертания деревьев, растений, бронхиального дерева (воздухоносные ветви в легких), структуры почек, кровеносной системы и др. Любопытно, что, не зная понятия «фрактал», Леонардо да Винчи предположил, что все ветки дерева на данной высоте, сложенные вместе, равны по толщине стволу (ниже их уровня). Позже оказалось, что это соответствует модельному расчету для кроны дерева в виде поверхности-*фрактала*.

Во фрактальной концепции нет очевидности частей, границ, для «сборки» целого имеется бесконечно много

перепутанных и наложенных друг на друга частей. Традиционная методология оценки по принципу «часть – граница – целое» не приводит к осмыслению целого, а разрушает познание бесконечными хаотическими усложнениями и ограничениями. Но фрактальная технология позволяет описать многообразие биологических конфигураций, в том числе таких сложных, нерегулярных и функционально асимметричных, как система кровообращения, состоящая из множества капилляров и крупных сосудов и доставляющая с кровью необходимые вещества к каждой клетке человеческого тела.

Оказалось, что за ритмы сердца и головного мозга, внезапные приступы аритмии, которые могут вызвать сбой в работе сердца, ответственны *фракталы* и математический хаос.

Если термин «*фрактал*» чаще относится к некоторой статичной геометрической конфигурации, такой как мгновенный снимок водопада, ракушка, то термин «хаос» динамичен и используется для описания явлений, подобных турбулентному поведению погоды и закручиванию по спирали.

Онтогенез человека и животных иногда представляют в форме спирали с постепенно возрастающими оборотами (наращиванием амплитуд организации физиологических процессов) с последующим, на поздних этапах онтогенеза, сокращением оборотов спирали – угасанием осцилляций. То, что заставляет спирали раскручиваться и закручиваться и достигать завершения процесса, то есть цели, получило название *аттрактора*. *Аттракторы* всегда связывают с условно хаотическими процессами. Образ хаоса в фазовом пространстве – *хаотический аттрактор*, имеющий очень сложную структуру (*странный аттрактор*). Хаос порождается собственной динамикой таких нелинейных систем, как физиологические системы организма. Эти системы ор-

ганизма человека пользуются как упорядоченными (суточный, сезонный ритмы), так и неупорядоченными процессами.

Многие упорядоченные реакции, например, зависящие от восхода и захода Солнца каждые 24 часа, продолжают в течение всей нашей жизни. Вместе с тем, в течение жизни организм сталкивается с неупорядоченными, часто стрессовыми воздействиями, где фрактальные закономерности задают новые «порядки вещей» в плане функционирования органов и систем. При этом возникают новые условия функционирования, создаются динамические подсистемы с настолько неустойчивым поведением, что любые сколь угодно малые возмущения быстро (в масштабе времени, характерном для этой системы) приводят к кардинальному изменению ее функции и ультраструктуры. Становится понятным, что фрактальные интерпретации мира, так же как и евклидианские исследовательские интерпретации, живут по законам собственной метафизики и творят новый нелинейный мир – настоящий фрактальный космос, который возникает из распадающегося линейного знания. Из фрактальной концепции с очевидностью вытекает, что Природа экономит не на структурах, а только на принципах. При этом всеобщий принцип фрактальности открывает простоту сложного – самоподобия процессов и структур на различных иерархических уровнях.

Фрактальные объекты обладают двумя важнейшими признаками: изломанностью и свойством самоподобия (или масштабной инвариантности). Изломанность *фрактала* визуально понятна, а математически выражается как отсутствие производной в каждой точке излома. *Инвариантность* означает, с одной стороны, что фрагмент структуры такого объекта подобен некоторой своей части или более крупному фрагменту или даже структуре в целом. С другой стороны она означает деформированную похожесть

одного фрагмента структуры на другой фрагмент. Эта похожесть проявляется через принцип «всё во всём», то есть через идею единства и согласованности мира и единой всепроникающей связи всего со всем. Но, если представить, что сколь угодно малая часть фрактальной линии содержит в себе уменьшенную копию всей линии, то это будет означать, что она состоит не из точек, а из функций. Тогда это не линии в смысле «длины без ширины» по Евклиду, а нечто большее. Однако фрактальная линия не является и поверхностью размерности «два». По аналогии фрактальная поверхность – это уже не поверхность размерности «два», но и еще не объемное тело размерности «три».

Согласно алгоритму построения, фрактальные структуры можно разделить – на линейные и нелинейные. *Линейные фракталы* обладают самоподобием в чистом виде – любая часть есть точная копия целого. *Нелинейные фракталы* более разнообразны и обладают не точным самоподобием, в них часть – есть не точная, а деформированная копия целого.

Еще одним известным классом *фракталов* являются *стохастические фракталы*, которые получаются в итерационном процессе, когда какие-либо его параметры меняются случайным образом. При этом получаются объекты очень похожие на природные – несимметричные деревья, изрезанные береговые линии и т.д. Двумерные стохастические *фракталы* нашли использование в моделировании рельефа местности и поверхности моря.

Фракталы с наибольшей очевидностью можно усмотреть в формообразованиях живой природы: очертания облаков, ландшафты (морские побережья и русла рек), ветви деревьев, листья и лепестки цветов, ракушки, легкие человека, субклеточные структуры. Фрактальная геометрия становится информационно-компактным способом распознавания простоты сложного.

В хаотических формах за кажущимися хаотическими образованиями проявляются законы роста фрактальной формы. При рассмотрении этих зон более детально вновь обнаруживается хаотичность в виде нарушения фрактальной закономерности прежнего порядка. Итак, в природных формах видно чередование порядка и беспорядка. Следовательно, фрактальные структуры иллюстрируют проявление внутреннего неравновесного состояния системы, балансирующего между порядком и хаосом. В определенном смысле мир – есть фрактальная структура, которую мы наблюдаем, пользуясь своим пространственно-временным масштабом. Свойство самоподобия, являясь основным свойством фрактальных структур, обеспечивает выполнение закона единства в многообразии. Нелинейное самоподобие природных *фракталов* обеспечивает многообразие и разнообразие природных объектов. Самоподобие в них проявляется как разновидность пропорции, динамической симметрии или гармонии. Принцип единого простого, задающего и обеспечивающего разнообразие сложного проявляется в устройстве всего мироздания, от генома человека и животных, когда одна клетка живого организма содержит информацию обо всем жизненном цикле организма, вплоть до космических мегаобъектов.

С локальными и иерархическими неоднородностями связано формирование и существование автономных фрагментов мира со своим внутренним временем (темпомир), идущим независимо от других темпомиров, по причине ограничений или отсутствия с ними взаимодействия. В различных темпомирах темпы времени могут радикально отличаться, хотя темпомир – это локальный фрагмент мира событий, образующий некоторое локальное макропространство связанных и взаимодействующих объектов. Система объектов темпомира может эволюционировать как единое целое. По мнению Я.Д. Иикслюля и Д.Т. Фрей-

зера, каждое животное живет в уникальном, своем собственном окружающем мире – *Umwelt*, который определяется типом организации данной живой особи и, в первую очередь, особенностями или спецификой рецепторов и эффекторов. Именно они определяют, что может стать стимулами для данного животного. Совокупность возможных стимулов для каждого животного есть его «*знаковый мир*». Сумма возможных ответов или ответных реакций составляет его «*активный мир*». Вместе эти два мира (знаковый и активный) составляют его *Umwelt* или окружающий мир. Согласование стимулов, поступающих из внешнего мира, с внутренним миром живой особи – осуществляется посредством адаптации. Такая ориентация включает в себя саморегуляцию поведения, благодаря которой животное выбирает стимулы из внешнего мира и отвечает на них соответствующим образом. Ответные реакции животного направлены на поддержание стабильного состояния, согласованного взаимодействия с окружающей средой.

Согласно концепции Ийксюля, человек, подобно другим живым существам, имеет свой *Umwelt*. Человеческая чувствительность определяется характером мира, который познает человек. Для человека вся реальность определяется парой: *субъективный знаковый мир* и *объективный активный мир*, что не исключает наличия структурно других «*умвельтов*», «*сконструированных*» у организмов, отличных от него самого.

Д.Т. Фрейзер развил эти идеи – каждый интегративный структурный уровень организации материи обнаруживает свою собственную темпоральность, и иерархии уровней организации материи соответствует иерархии связанных с ними темпоральностей. Время и структурно-функциональная организация мира – связаны между собой. Поскольку общепринятой является гипотеза, согласно которой динамика мира заключается в неорганической и ор-

ганической эволюции, то из этого следует, что время само по себе разворачивается в соответствии с иерархией естественных систем.

Мир, как целое, можно истолковать как иерархию темпомиров: внутренний распорядок которых определяется причинно-следственными пространственными взаимодействиями на уровне горизонтальных связей; внешний распорядок определяется иерархией масштабов «микро-, макро-, мега» на уровне вертикальных связей.

Развитие биологических объектов в смысле их роста на клеточном уровне основано на принципе экспансии. В хаотических формах можно легко обнаружить за кажущимся хаосом – законы роста фрактальной формы. При рассмотрении объекта или его части на следующем уровне вновь обнаруживается хаотичность в виде нарушения предыдущей фрактальной закономерности. Так может продолжаться бесконечно, поэтому в природных формах постоянно определяется чередование порядка и беспорядка. Фрактальные структуры иллюстрируют проявление неравновесного состояния системы, балансирующего между порядком и хаосом. Отсюда фрактальная геометрия – двуединая: *как геометрия хаоса, рождающего порядок, и как геометрия порядка, рождающего хаос*. В то же время фрактальная геометрия – это изящный и информационно-компактный способ простого описания сложных форм и динамики процессов. Поэтому понятие темпомира можно связать с иерархической организацией систем. Объекты одного системного уровня соизмеримы по масштабу и взаимосвязаны в единый комплекс причинно-следственных отношений на макроуровне [26]. Они подчинены соизмеримому темпу изменений и образуют единый темпомир природных нелинейно-самоподобных фракталов, что обеспечивает неисчерпаемое многообразие и разнообразие природных форм. При этом самоподобие как

разновидность принципа пропорции или динамической симметрии становится также принципом единого простого, задающего разнообразное сложное и относится как к макромиру, так и к микро- и наномирам. Формирование и существование темпомиров обусловлено локальными и иерархическими неоднородностями мира. Темпомир – как бы автономный фрагмент мира, обладающий внутренним временем, идущим независимо от остальных частей мира – других темпомиров, по причине отсутствия с ними прямого и выраженного взаимодействия или других ограничений. В разных темпомирах темпы времени могут существенно отличаться (например, для клеточных элементов и органов). Но они остаются локальными фрагментами мира событий, формирующими конкретную картину (структуру) макространства, состоящего из связанных и взаимодействующих объектов, способных в рамках темпомира эволюционировать как единое целое.

Конкретное время и структурно-функциональная организация мира связаны между собой. С позиций гипотезы о неорганической и органической эволюции следует, что время само по себе разворачивается в соответствии с иерархией естественных систем. Развитие и жизнь природных объектов носит фрактальный характер. При этом *фрактал* выступает в роли автомата с обратной связью. Он задает итерационный процесс, который не только переопределяет, но и описывает заново границы тел. В процессе роста или умирания объекта *фрактал* самодостаточен, и может представлять собой – не движение по внешнему пространству, а движение по самому себе с бесконечно длящейся обратной связью. Как математический объект *фрактал* всегда не завершён и динамичен. Функционально он выполняет задачи технологии становления, моделирующей процессы *самоорганизации и саморазворачивания*.

С позиций фрактальности живое (растущее или умирающее) тело, есть тело, состоящее из складок, «повсюду сгибаемое», трудно точно локализуемое, в отличие от неизменного (мертвого) тела. Оно динамично и лишь относительно статично. Как система тело может делиться, распадаться на части и самоорганизовываться. Можно заметить, что при переходе на микро- и наноуровни такой системой кажется даже атом. Общий образ атома – это образ точки. По Евклиду точка – это то, что не имеет частей. По внутреннему устройству точки как бы тождественны и не имеют индивидуальных признаков. Вместе с тем любая единица (реальная точка – атом) должна иметь внутреннюю структуру. В таком случае в отличие от математической точки она изменяется, и имеет субструктуру типа «многое в едином». Ее субструктура также постепенно изменяется: кое-что изменяется, а кое-что остается в прежнем положении; отсюда даже в такой «простой субстанции», как атом, должна существовать множественность состояний и отношений, что и подтверждается современной физикой.

Недалек от истины был Платон, утверждавший в «Пармениде», что единое беспредельно, не имеет ни начала, ни конца, ни середины, не стоит на месте и не движется, что оно не причастно ко времени, но причастно к бытию. У *фрактала* также нет конца, начала или середины. Рассматривать фрактал можно с любого места, пользуясь понятием размерности – числом измерений, с помощью которых можно задать положение точки на геометрическом объекте.

В своем раннем обзоре по *фракталам* Я. Б. Зельдович и Д. Д. Соколов показали, что положение точки области плоскости, ограниченной квадратом, можно задать двумя измерениями, и тогда ее размерность будет равна двум. Если же представить себе эту область в виде ломаной ли-

нии с очень сильно прижатыми друг к другу ее звеньями, сложенными наподобие столярного метра, то ее размерность будет иной.

Существующие природные объекты оцениваются при нахождении их в различных относительно устойчивых состояниях. Английский гидромеханик Ричардсон описывая степень извилистости, скрученности побережья, установил, что размерности различных побережий отличаются, что важно для их географической характеристики. Однако побережье «является» *фракталом* и его длина аппроксимируется степенным законом. Со времен Бенуа Мандельброта на примере побережья обычно рассматривается парадокс, когда предмет измерения, в зависимости от понятийных установок исследователя, должен изменять свой понятийный статус. С аналогичным парадоксом постоянно сталкиваются исследователи организации тканей живого организма, его клеток и клеточных мембран, которые построены по принципу фрактальности и *золотой пропорции*.

Золотая пропорция и фибоначчиев ряд чисел природой используется в качестве одной из технологий построения живых объектов, гармонично адаптированных к земным условиям. Фрактальность и *золотая пропорция* определяет формы самых разнообразных представителей растительного и животного мира. Например, у многих бабочек соотношение размеров грудной и брюшной части тела отвечает *золотой пропорции*. Сложив крылья, ночная бабочка образует правильный равносторонний треугольник. При разведенных крыльях проявляется принцип членения тела на 2, 3, 5, 8. Стрекоза также создана по законам *золотой пропорции*: отношение длин хвоста и ее корпуса равно отношению общей длины к длине хвоста. Часто в природных объектах *фрактальность* и *золотое сечение* идут рука об руку [14].

Фракталы находят в движущихся субпопуляциях птиц и рыб. Так ученые Военно-морской исследовательской лаборатории США с целью оценки взвешенных в воде объектов решили применить низкочастотные звуковые волны, для которых вода более «прозрачна», чем для излучения высокочастотных радаров. «Эхо» от этих объектов фиксировали датчики корабля. Таким способом наблюдали за динамикой распределения рыб с интервалом в одну минуту в прибрежных областях океана. На «снимках популяций» ученые обнаружили неожиданные геометрические закономерности: Между двумя косяками макрели, перед тем как они объединятся, образуется тонкий «мост», при этом фигура на карте напоминает песочные часы. Помимо этого, внутри косяков были замечены «волны плотности», которые пробегают сотни километров за короткое время, и фрактальные структуры.

В технологиях фрактальности и *золотого сечения* проявляется дуальность, которая универсальна (разносторонняя) и изменчива, и трудна для описания. Двойственность, пара, дихотомия, двойная оппозиция (возражение), контраст, полярность – это лишь частичный список понятий, некоторым образом затрагивающих сущность дуальности. Дуальность, как проявление фрактальности в реальном проявлении объекта несет информацию о прошлом. Поэтому фрактальная технология позволяет подойти к решению проблемы реконструкции прошлого. Здесь важно следующее условие: кроме самой исследуемой динамической системы в наличии должна быть достаточная по количеству и надежная по качеству информация из этого прошлого, учитывающая, что на разных участках исторического процесса (периода жизни объекта) степень его хаотичности различна и может даже падать до нуля (ситуация, когда все существенное предопределено).

Нам представляется, что в живом организме легко выявляется фрактальная иерархия функциональных модулей, зависящих от специфических задач – *аттракторов*. Так в отношении *гемоиммунной системы* (ГИС) функции модулей выполняют отдельные органы, ткани и клетки, а также субклеточные образования и даже биологические молекулы данной системы. Функция костного мозга по «сборке» с помощью естественных нанотехнологий клеток крови имеет *аттрактором* кроветворение, селезенка – кроверазрушение и регуляцию иммунных функций и так далее. Каждый из подобных модулей отвечает «за свой участок» по поддержанию гармонического постоянства внутренней среды и может поражаться при воздействии различных экстремальных факторов, включая гиподинамию или чрезмерные физические нагрузки. В регуляции важных для организма функций при различных нагрузках участвуют разные сочетания, и даже каскады функциональных модулей. Так, поддержание баланса функций и количества форменных элементов крови обеспечивается за счет согласованного функционирования костного мозга, печени (модуль биохимического и энергетического обеспечения организма), селезенки и лимфатических узлов и, конечно, системы модулей гормональных регуляторов – желез внутренней секреции. Совокупность перечисленных этих и других органов образует один из крупнейших функциональных супермодулей организма – ГИС, состоящую из огромного количества и других мелких, но очень важных для здоровья «живых клеточных модулей». При этом *иммунная система* (ИС) организма выполняет роль лишь одной из частей гемоиммунного модуля и является модулем более низкого уровня. В свою очередь модуль, называемый ИС, также фрактализуется на модули низшего уровня – лимфоидные органы и ткани, которые контролируют и осуществляют гармонизацию «своего» и «чужого» в орга-

низме и обеспечивают антигенное постоянство внутренней среды. Поскольку ИС *in vivo* не является отдельной системой, не может функционировать без системы крови, этот модуль является несколько условным и именно поэтому при изменении функционального состояния организма нередко приходится оценивать обобщающий модуль ГИС.

Все же, с практических позиций, удобно считать, что ИС является реально оформленным модулем ГИС, который по принципу «матрешки» также состоит из бесчисленного числа меньших модулей, вплоть до отдельных клеток или отдельных совокупностей биологических молекул в клетках, выполняющих определенные и специфические роли.

Поскольку ГИС чрезвычайно сложна, в практической работе по оценке изменений ее основных функций у человека в период выполнения физических и иных нагрузок, облегчить эту оценку врачу может анализ не всей ГИС, а тех ее функционально-структурных модулей, функции которых оказываются наиболее востребованными при данной нагрузке.

Для такого анализа удобно, используя принцип фрактализации, выделять *разноуровневые модули*.

В первую очередь это *центральные органые модули* ГИС:

- *красный костный мозг* – его главная функция – продукция иммунокомпетентных клеток из стволовой (потентной) клетки-родоначальницы, обеспечение процессов созревания клеток перед выходом их в кровь;

- *вилочковая железа (thymus)* – модуль, обеспечивающий в первую очередь созревание и дифференцировку тимусзависимых (*T*-лимфоцитов). Впоследствии они заселяют периферические органы иммунитета. В тимусе происходит разделение *T*-лимфоцитов, имеющих чувствительные окончания (рецепторы) к собственным тканям. Счита-

ется, что чем более длительно функционирует тимус, тем дольше живет организм. Наиболее развита эта железа в детском возрасте, а ее медленное и постепенное увядание начинается примерно с 13 лет.

К *периферическим модулям* ГИС можно отнести селезенку. Условно периферическими или вторичными модулями можно считать некоторые клеточные подсистемы, такие как эритрон, лейкоцон. Сюда же можно отнести лимфатические узлы и миндалины, в которых есть так называемые *T*- и *B*-зоны. В них «дозревают» соответственно *T*- и *B*-лимфоциты.

Клеточными модулями ГИС являются *популяции* эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, а также клетки иммунной системы, и, условно, эндотелиальные клетки сосудистого русла. Эти модули участвуют в поддержании гармонических связей организма с внешней средой при различных нагрузках, при этом в адаптации организма к нагрузкам они используют целый ряд механизмов естественного иммунитета. *Естественный иммунитет* может определяться *неспецифическими* и *специфическими* механизмами и факторами.

Неспецифический иммунитет – это ряд защитных факторов, служащих для удаления различных болезнетворных агентов (патогенов). К модулям, обеспечивающим естественный иммунитет, следует отнести *модули-барьеры* – кожу, слизистую, а также выделения потовых, сальных, слюнных желез (содержат разнообразные бактерицидные вещества), соки желез желудка (с соляной кислотой и протеолитическими ферментами). Сюда же относят естественную нормальную микробную флору. Она противодействует расселению в органах и тканях болезнетворных микроорганизмов.

Второй группой модулей (защитных факторов) – могут быть жидкостные (гуморальные) модульные системы ком-

племента, лизоцимов, *b*-лизина, трансферрина и др., а также клеточные модули, обеспечивающие фагоцитоз и работу клеток – естественных киллеров.

Важным молекулярным модулем является система комплемента – совокупность белков сыворотки крови, циркулирующих в неактивном состоянии. Большинство из них являются ферментами способными расщеплять белки, то есть протеазами. При попадании в ткани или кровь бактериальных активаторов (грамположительных или грамотрицательных бактерий, иммунных комплексов) происходит активация системы комплемента по каскадному типу реакций. Данный тип реакций чем-то похож на цепные реакции деления ядер урана. Бактериальный агент вызывает каскадное взаимодействие белков системы комплемента с образованием промежуточных продуктов. А они, в свою очередь повреждают мембраны клеток-мишеней, нейтрализуют вирусы.

В систему комплемента входит более 25 белков. При ее активации происходит расщепление молекул белков на фрагменты в «золотой пропорции» – *a* (меньший) и *b* (большой). Меньший фрагмент, как правило, активный. Многие фрагменты обладают ферментативными свойствами и могут активироваться или инактивироваться при стрессовых нагрузках. Но они же могут выполнять функцию *аттрактора*, подавляя или активируя самые различные процессы ГИС. Активация системы комплемента может приводить к образованию воронкообразных отверстий в мембранах клеток, в результате чего наступает распад (лизис) клетки. В итоге начинается высвобождение веществ (анафилотоксинов), которые способствуют выделению гистамина из базофилов и тучных клеток, других веществ (хемотоксинов), которые вызывают миграцию клеток в места активации комплемента, модуляторов иммунного ответа (фракция комплемента *C3a* подавляет, а *C5a*

усиливает продукцию антител). Следовательно, модуль комплемента служит для обеспечения лизиса клеток, растворения иммунных комплексов, фагоцитоза, для регуляции воспалительной реакции, образования и нейтрализации некоторых ядовитых веществ, нормализации иммунного ответа, в случае его нарушения при воздействии стресс-факторов.

Весьма активным при физических нагрузках функциональным совокупным клеточным модулем, важным для обеспечения гармоничного функционирования всей ГИС, является группа клеток, обеспечивающая фагоцитоз. Это также наиболее часто повреждаемый фактор защиты организма. Модуль фагоцитирующих клеток фрактализуется на:

– *микрофаги* – лейкоциты, имеющие различные по конфигурации ядра (их называют полиморфноядерными клетками); сюда включают подгруппы нейтрофилов, базофилов и эозинофилов, которые эффективны в основном против условно патогенных микроорганизмов.

– *макрофаги* – более крупные одноядерные (моноклеарные) фагоциты, среднее количество которых в крови колеблется около 5 %.

Фагоцитарная реакция представляет собой процесс захвата, умерщвления и переваривания бактерий и других инфекционных агентов. В ней выделяют ряд стадий: **первая** – стадия *хемотаксиса* (приближения к объекту); **вторая** – стадия *опсонизации*, характеризуется процессом взаимодействия иммуноглобулинов (*IgA*, *IgG*, *IgM*) и белков системы комплемента (*C3b*, *C4*, *C5a*) с инфекционной частицей. Затем следует **третья** стадия – прикрепление *опсонизированной частицы* на поверхность фагоцита и захват микроба фагоцитом с образованием внутриклеточного «желудочка» – *фагосомы*, где происходит переваривание инфекционного агента. После этого наступают стадии

умерщвления и переваривания захваченной частицы. Однако при истощении физических сил стадией исхода может наблюдаться *альмацитоз*. Это ситуация, когда микроб поглощается фагоцитом, но не погибает в нем, а начинает размножаться. Фагоцитирующая клетка становится «матерью-кормилицей» (*альмацитом*) для поглощенных микробов и тогда стадией исхода фагоцитарного процесса является гибель фагоцита, что ведет к выходу новых порций бактериальных патогенов в кровь или ткани. Если же фагоцит окажется способным «переварить» микробы, то ферментные хранилища клеток – лизосомы (внутриклеточный модуль) сольются с фагосомами. При этом будут иметь место либо повышение кислотности в фагосоме, либо резкое снижение Ph , начнут действовать ферменты внутриклеточной бактерицидности (система миелопероксидаз). Образуются свободные радикалы, свободный кислород, которые быстро уничтожат бактерии. Таким образом, клетки, осуществляющие фагоцитоз, также выполняют функцию сложного многокомпонентного «кооперативного» модуля ГИС.

К молекулярным модулям ГИС, функционирующим на наноуровне и включающимся в работу при физических и иных нагрузках, следует отнести *антигены* – химические вещества, свободные, либо встроенные в мембрану клетки, способные вызывать *иммунный ответ*. Полноценный антиген состоит из двух частей: а) *носителя* (стабилизирующая часть): 97–99 % молекулы антигена – это, как правило, макромолекулы, инертные корпускулярные частицы; б) *детерминантной группы* или *эпитопа*, состоящей из простых сахаров или олигопептидов. Они располагаются, как правило, на поверхности молекулы (*эпи*); на одном *носителе* может быть несколько *эпитопов*. С функциональных позиций для организма важны следующие свойства антигенов: способность вызывать иммунный ответ и способ-

ность к специфическому взаимодействию с различными молекулами и клетками (эритроцитами и т.д.) Если реализованы оба указанных свойства, то такой антиген называют *полноценным*. Если реализовано только второе свойство, то такой антиген называют неполноценным или *гаптен*ом.

Гаптеновый микромодуль может быть фиксирован на специальных носителях – *адьювантах*. Механизм действия *адьювантов* таков: они создают депо антигенов; укрупняют молекулу; активируют лимфоидную ткань, они также могут определять, в какую зрелую клетку превратится юная клетка (*дифференцировочные антигены*).

В реакциях на стресс и в возникновении болезней важная роль принадлежит *HLA*-антигенам главного комплекса тканевой совместимости и соответствующим *детерминантам*.

Молекулярные образования – *рецепторы* – важнейшие молекулярные модули. Они являются анализаторами внешней среды, их сотни или тысячи на поверхности каждой клетки. Они необходимы для контактов «клетка – молекула», которые способны меняться при различных физических нагрузках. При этом рецепторы могут быть специфическими для конкретного эндогенного или экзогенного вещества, или группы веществ (цитокинов, гормонов).

Открытые в недавнее время цитокины и монокины также обладают свойствами функциональных модулей. Они являются низкомолекулярными гормоноподобными молекулами, выделяемыми активированными иммунокомпетентными клетками, и активно включаются в регуляцию межклеточных взаимодействий.

Различают несколько групп этих молекул – *интерлейкины* (более 12), *факторы роста* (эпидермальный, фактор роста нервов и др.), *колониестимулирующие* (лимфопоэтины), *хемотаксические факторы*, *фактор некроза опухолей*.

Регуляторами межклеточных взаимодействий являются также *интерфероны*. С помощью этих веществ ИС функционирует строго и организованно, ее работа сопряжена и гармонизирована с работой других систем [44, 45].

Основная задача работы всех перечисленных и других модулей ГИС – поддержание высокого уровня устойчивости организма к повреждающим факторам, то есть поддержание естественного иммунитета.

При динамическом наблюдении за изменением здоровья у спортсменов и людей экстремальных профессий наименее трудоемким и удобным может быть модуль, построенный по фрактальному принципу – *эритрон*, а также плазма и другие биологические жидкости крови, образующие в процессе кристаллизации наглядные *тезиограммы* (ТЗГ) [20, 21, 25].

При обследовании людей выполняющих тяжелую физическую работу или упражнения обычные лабораторные исследования оказываются не всегда доступными из-за ограниченности времени, возможности микротравматизации и оказания нецелесообразного психологического воздействия. Исследования феномена *выстраивания краевой линии* (ВКЛ) эритроцитами, ТЗГ цельной крови (тест Болен) – не требуют забора крови из вены, для их постановки достаточно 1 капли крови, полученной из прокола пальца или уха. Препараты могут быть взяты в течение нескольких секунд у одного и того же человека несколько раз: до, в процессе и после различных физических нагрузок или упражнений в динамике. По тесту ВКЛ можно определить *типы ВКЛ, конфигурацию и флуоресценцию эритроцитов*, как в области краевой линии, так и вне ее, *выраженность феномена «выталкивания» частично дегемоглобинизированных эритроцитов* за пределы краевой линии. Могут быть подсчитаны также *показатель пойкилоцитоза* клеток красной крови и *количественная эритрограмма* в этой

зоне (процентное распределение эритроцитов гармоничной формы, в виде квадратов и параллелепипедов, треугольных и трапецевидных клеток, а также других пойкилоцитарных форм) [16, 17, 18, 22, 24, 48].

Важно, что в изменении этих показателей существенная роль принадлежит всем вышеперечисленным модулям ГИС.

Значимость нормального функционирования гемоиммунной системы для вынашивания беременности чрезвычайно велика. Все вышеописанные модули на разных уровнях являются основой саногенетических процессов, обеспечивающих адаптацию организма к стрессорным агентам, в том числе и к имеющимся при беременности [12, 30, 57].

Список литературы

1. Абрамова О.Н., Гусак Ю.К., Дармогай В.Н., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцева К.А. Психонейроиммунологические особенности процессов адаптации у больных с поздним гестозом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007;14(2):75–8.
2. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Адаптационные возможности организма и понятие физиологической нормы. 18 Съезд физиологического общества имени И.П. Павлова: тез. докл. (Казань). М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001:304.
3. Бодров В.А. *Психологический стресс: развитие учения и современное состояние проблемы*. М.: Институт психологии РАН; 1995.
4. Божокин С.В., Паршин Д.А. *Фракталы и мультифракталы*. Изд.: НИЦ РХД; 2001.
5. Бутусов К.П. *Золотое сечение в Солнечной системе*. Москва – Ленинград: АН СССР (Серия: Проблемы исследования Вселенной. Вып. 7); 1978.
6. Вандюков Е.А., Мирумянц С.О. О динамике преобразования квазилинейчатых спектров флуоресценции антрацена в диффузные при атомных молекулярных столкновениях. VIII Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем»; 2001.
7. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Психонейроиммунологические особенности адаптивных механизмов при нормально протекающей беременности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2000;7(3–4):105–9.
8. Гусак Ю.К., Морозов В.Н. Психонейроиммунологические особенности адаптивных механизмов нормального репродуктивного цикла у женщин. *Вестник новых медицинских технологий*. 2000;7(1):97–101.
9. Дармогай В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкдистероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации. *Вестник новых медицинских технологий*. 2005;2:82–5.
10. *Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Том III*. Под ред. Хадарцева А.А., Несмеянова А.А., Гонтарева С.Н. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография»; 2012.

11. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Фрактальная динамика поведения человекомерных систем. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;3:330–1.
12. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Литовченко О.Г. Проблема оценки эффективности лечения на основе кинематической характеристики вектора состояния организма. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;1:143–152.
13. *Избранные технологии диагностики*. Под ред. Хадарцева А.А., Зилова В.Г., Фудина Н.А. Тула: ООО РИФ «ИНФРА»; 2008.
14. Исаева Н.М., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. *Код Фибоначчи и «золотое сечение» в экспериментальной патофизиологии и электромагнитобиологии: Монография* (Серия «Экспериментальная электромагнитобиология», вып. 4). Под ред. Субботиной Т.И., Яшина А.А. Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада»; 2007.
15. Карасева Ю.В. *Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины*: Автореф. дис. ... д.м.н. Тула; 2003.
16. Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Изменения конфигурации и ультраструктуры эритроцитов в экстремальных для клеток условиях. *Вестник новых медицинских технологий*. 2005;1:5–8.
17. Кидалов В.Н., Краюхин А.С., Лушнов М.С., Сясин Н.И., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Изменения формы, ультраструктуры и флуоресценции эритроцитов периферической крови, трансформирующихся в пойкилоциты. *Вестник новых медицинских технологий*. 2005;3–4:26–9.
18. Кидалов В.Н., Сясин Н.И., Хадарцев А.А. К вопросу о физиологической значимости изменений формы, ультраструктуры и флуоресценции эритроцитов периферической крови, трансформирующихся в эхиноциты. *Вестник новых медицинских технологий*. 2005;2:6–10.
19. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Саногенез и саногенные реакции эритрона. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе. *Вестник новых медицинских технологий*. 2005;3–4:5–9.
20. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. *Тезиография крови и биологических жидкостей*. Под ред. Хадарцева А.А. Тула: Тульский полиграфист; 2009.
21. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Багаутдинов Ш.М., Четчин А.В. Постоянство непостоянного в тезиограммах препаратов крови (к

стандартизации исследований кристаллизации биологических жидкостей). *Вестник новых медицинских технологий*. 2008;15(4):7–13.

22. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Гонтарев С.Н. *Возможности исследования эритрона при слабых информационных воздействиях*. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография»; 2011.

23. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Куликова Л.Н., Молочко Л.Н., Игнатьев В.В., Якушина Г.Н., Каретников А.В. *Гармония ритмов, динамика и фрактальность крови, как проявления саногенеза*. Под ред. Хадарцева А.А. Тула – Санкт-Петербург: ООО РИФ «ИНФРА»; 2006.

24. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Сясин Н.И., Якушина Г.Н., Краюхин А.В. *Аутофлуоресценция нативных тканей и клеток крови и ее значение для медицинской практики*. Тула – Санкт-Петербург; 2005.

25. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Тезиснографические исследования крови и их практические возможности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2004;1: 23–5.

26. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н., Яшин А.А. Фрактальность и вурфы крови в оценках реакции организма на экстремальные воздействия. *Вестник новых медицинских технологий*. 2004;3:20–3.

27. Крыжановский Г.Н., Луценко В.К. Значение нейротрофических факторов для патологии нервной системы. *Успехи совр. биологии*. 1995;115(1):31–49.

28. Лазарева Ю.В. *Роль психофизиологических особенностей личности в процессе адаптации*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тула; 1999.

29. Лазарева Ю.В. Состояние антиоксидантного, протвосвертывающего, иммунного потенциалов крови и психофизиологического статуса как показатель адаптивных механизмов у женщин с нормальным и нарушенным репродуктивным циклом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2000;10:40–1.

30. *Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве*. Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тульский полиграфист»; 2013.

31. Морозов В.Н, Гусак Ю.К, Лазарева Ю.В. Оценка состояния адаптивных реакций у здоровых женщин в процессе репродуктивного цикла. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1998;9:44.

32. Морозов В.Н. *Системные механизмы адаптации при криовоздействии и способы их коррекции*: Автореф. дис. ... д.м.н. Тула; 1999.

33. Морозов В.Н., Ветрова Ю.В., Коробкова Е.С., Хадарцев А.А. Способ прогнозирования предрасположенности к плацентарной недостаточности. Патент на изобретение № 2180756 от 20 марта 2002 г.

34. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010;1:15–7.

35. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Ветрова Ю.В., Гуськова О.В. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холодового раздражителя. *Вестник новых медицинских технологий*. 2000;7(3–4):100–5.

36. Морозов В.Н. и др. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса. *Фундаментальные исследования*. 2012;4(часть 2):371–5.

37. Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Назимова С.В. Диагностика плацентарной недостаточности по определению показателя фертильных факторов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2002;10:24–5.

38. Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Чуксеева Ю.В., Назимова С.В. Применение коэффициента активности фертильных факторов для изучения фетоплацентарного комплекса при нормально протекающей беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2002;10:25.

39. Морозова В.И., Морозов В.Н., Чикин В.Г. Состояние адаптивных механизмов в процессе менструального цикла у здоровых женщин. *Вестник новых медицинских технологий*. 1999;6(1)(Прил.):45.

40. Муромцев В.А., Кидалов В.Н. *Медицина в 21 веке. От древнейших традиций до высоких технологий*. СПб.: ИНТАН; 1998.

41. Овсянников В.А. *Биофизика лазерных терапевтических воздействий клиническое использование чрескожной лазерной терапии*: Автореф. дис. ... докт. техн. наук. Санкт–Петербург; 2003.

42. *Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть 7. Синергетический компартментно-кластерный анализ и синтез динамики поведения вектора состояния организма человека на севере РФ в условиях саногенеза и патогенеза*. Под ред. Еськова В.М., Хадарцева А.А. Самара: ООО «Офорт»; 2008.

43. Судаков К.В. Новые акценты классической концепции стресса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1997;123(2):124–130.

44. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов вне-

больничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения. *Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал)*. Доступно по: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>. Ссылка активна на 13.05.2016.

45. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением. *Фундаментальные исследования*. 2014;10(4): 737–741.

46. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами. *Вестник новых медицинских технологий*. 1999;6(2):34–7.

47. Хадарцев А.А. *Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия)*. Германия: Palmarium Academic Publishing; 2012.

48. Хадарцев А.А., Гаврильчак И.Н., Игнатьев В.В., Кидалов В.Н., Рымкевич П.П., Соловьев В.Н. О формообразовании эритроцитов в потоке крови. *Вестник новых медицинских технологий*. 2006;1:6–9.

49. Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Ветрова Ю.В., Морозов В.Н. Способ ранней диагностики формирующейся плацентарной недостаточности. Патент на изобретение № 2180113 от 27 февраля 2002 г.

50. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Гусак Ю.К., Ветрова Ю.В. Способ лечения плацентарной недостаточности. Патент на изобретение № 2188661 от 10 сентября 2002 г.

51. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патофизиология стресса, как баланс стрессогенных и анти-стрессовых механизмов. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2012;7:16–21.

52. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом. *Фундаментальные исследования*. 2012;5(часть 2):359–365.

53. Хадарцев А.А., Потоцкий В.В. *Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии*. Том 2. Тула; 2010.

54. Хадарцев А.А., Тутьельян В.А., Зилов В.Г., Еськов В.М., Кидалов В.Н., Карташова Н.М., Наумова Э.М. *Теория и практика восстановительной медицины*. Том 1. Под ред. Тутьельяна В.А. Тула: Тульский полиграфист – Москва: Российская академия медицинских наук; 2004.

55. Хадарцева К.А. и др. Программы адаптации в различные периоды нормально протекающей беременности. Научно-практическая конференция, посвященная 10-летию деятельности учебного центра послевузовского профессионального образования врачей Тульской области – филиал ФППОВ ММА им.И.М.Сеченова; 2005.

56. Хорни К. *Женская психология*. С-Пб.; 2002.

57. Хромушин В.А., Хадарцева К.А., Копырин И.М., Хромушин О.В. Метод аналитического тестирования в верификации данных медицинских регистров. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(4):252–3.

58. Чуксеева Ю.В. *Управление программами адаптации женского организма на догестационном этапе и ранних сроках беременности*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тула; 2002.

Содержание

Введение	3
Раздел I. Механизмы адаптации к стрессу	3
Раздел II. Диагностика. Возможности ранней	
диагностики и коррекции плацентарной	
недостаточности	19
1. Инструментальные методы исследования	36
1.1. Лазерная доплеровская флоуметрия	36
1.2. Аутофлуоресценция	37
2. Способ ранней диагностики формирующейся	
плацентарной недостаточности	41
3. Фармакологическая коррекция программ	
адаптации у женщин с предрасположенностью	
и формирующейся плацентарной	
недостаточностью	44
Раздел III. Механизмы адаптации, как основа	
саногенетических механизмов	57
Список литературы	83

К.А. Хадарцева, Н.Н. Гранатович

**Механизмы адаптации и фертильность женщин.
Саногенетические механизмы**

Учебное пособие