

Интервью

Современные технологии диагностики и скрининга генетических нарушений468

Акушерство и гинекология.

Оригинальные исследования

Выбор метода родоразрешения при преждевременных родах в сроке 24–28 недель. Опыт Перинатального центра г. Киева
Белая В.В.471

Диагностика психосоматических расстройств во время беременности
Каминский В.В., Ткачук Р.Р.479

Психоэмоциональный статус и особенности биосинтеза стрессовых гормонов у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий
Выговская Л.Н., Усевич И.А., Олешко В.Ф.493

Как сообщить беременной пациентке о проблемах с плодом?
Тихоненко И.В.501

Особенности течения беременности и родов у женщин, перенесших ранний гестоз
Леуш С.Ст., Загородняя А.С., Демьяненко А.С.510

Дисфункциональные нарушения эндотелия и их коррекция при варикозной болезни у беременных
Бенюк В.А., Манжула Л.В., Курочка В.В.516

Современные аспекты терапии тошноты и рвоты у беременных женщин
Козлякова О.В., Михалевич С.И., Недень Л.Ч., Силява В.Л., Касько Л.П.522

Оценка эффективности дифференцированной терапии сочетанной дисгормональной патологии репродуктивных органов у женщин фертильного возраста с коморбидными состояниями
Шурпак С.А.534

Микробиоценоз половых путей у пациенток с хроническим эндометритом
Лызикова Ю.А.545

Сомнительное состояние плода как показание к проведению кесарева сечения
Гончарук Н.П.551

Лечение и профилактика акушерских и перинатальных осложнений у беременных женщин с лейомиомой матки
Семенова Г.Б., Федорив Г.Ю.556

Онкогинекология.

Оригинальные исследования

Выживаемость при раке эндометрия IAG1 стадии без инвазии в миометрий в зависимости от метода лечения
Мавричев С.А.567

Пренатальная диагностика.

Оригинальные исследования

Нормальный кариотип в клетках трофобласта ворсин хориона у плодов с трисомиями 13, 18, 21: значение для интерпретации неинвазивного пренатального тестирования
Головатая Е.И.577

Неонатология.

Оригинальные исследования

Энтеропатия критических состояний у доношенных новорожденных детей (литературный обзор)
Ломако С.В.586

Практикующему врачу

Дополнительные возможности в лечении и профилактике гиперпластического синдрома в гинекологии
Громыко Н.Л.598

Профилактика репродуктивных нарушений при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста
Семенюк Л.Н., Ларина О.В.607

Гиперпролактинемия и гипопрогестеронемия. Пути оптимизации фармакотерапии
Цубанова Н.А.618

УДК 618.3:618.177-089.888.11:612.018+616.89-008.19

Выговская Л.Н., Усевич И.А., Олешко В.Ф.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Yygivska L., Usevych I., Oleshko V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Психоэмоциональный статус и особенности биосинтеза стрессовых гормонов у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий

Characteristics of psychoemotional condition and features of stress-associated hormones bioproduction in pregnant women after application of assisted reproductive technologies

Резюме

В статье приведены результаты проспективного обследования женщин с отягощенным бесплодием анамнезом, беременность у которых наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель исследования. Изучить особенности психоэмоционального состояния и концентрацию стресс-ассоциированных гормонов в сыворотке крови беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий в динамике беременности.

Материалы и методы. Основную группу составили 80 беременных с бесплодием эндокринного генеза, у которых беременность наступила в результате лечебных циклов вспомогательных репродуктивных технологий, контрольную – 50 первобеременных женщин с самопроизвольным оплодотворением. С целью определения психоэмоционального состояния в режиме скрининга проводилось клиническое интервью путем заполнения анкет, которые вмещали составляющие вопросы тестов Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина и «Тест отношения беременной» по методике И.В. Добрякова. В динамике беременности определяли концентрацию пролактина (ПРЛ) и кортизола (К) иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Для беременных с бесплодием в анамнезе характерно состояние хронического стресса. По результатам теста Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина каждая вторая беременная основной группы имела высокий уровень реактивной, а каждая четвертая – личной тревоги. Для 90,0% беременных основной группы характерно наличие патологического ПКГД, среди которых тревожный и депрессивный тип регистрировался у каждой 6-й и 12-й беременной соответственно. Полученные данные подтверждаются результатами исследования уровня К и ПРЛ. Для женщин с бесплодием в анамнезе и беременностью, которая является результатом лечебных циклов ВРТ, присуще повышение концентраций стресс-ассоциированных гормонов – кортизола и пролактина, что является одной из причин осложненного течения беременности и требует обоснованной патогенетической коррекции.

Выводы. Для женщин, беременность у которых наступила в результате применения лечебных циклов ВРТ, присущ высокий уровень личной и реактивной тревоги и ПКГД, которые подтверждают наличие нервно-психических и афферентных нарушений. Повышение

концентрации стресс-ассоциированных гормонов является одной из причин осложненного течения беременности и требует обоснованной патогенетической коррекции.

Ключевые слова: беременность, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, психологический статус, кортизол, пролактин.

Abstract

The article represents the results of a prospective examination of women with a history of infertility, pregnancy in which occurred as a result of the assisted reproductive technologies application.

The aim of research. To study in the dynamics of pregnancy features of the psychoemotional condition and the concentration of stress-associated hormones in the serum of pregnant women after the application of assisted reproductive technologies in order to improve the tactics of antenatal care and prevention of obstetric and perinatal complications.

Materials and methods. The main group consisted of 80 pregnant women with endocrine infertility, in which pregnancy occurred as a result of therapeutic cycles of ART, control – 50 first-pregnant women with spontaneous fertilization, taken in an arbitrary order of clinical, statistical and laboratory and instrumental studies. In pregnant women of the study groups, in order to determine the psycho emotional state in the screening mode, a clinical interview was conducted by filling out questionnaires that contained the Spielberger test questions in modification of Yu. Hanina and "Test of relation of pregnant" by the method of I. Dobryakova. In the dynamics of pregnancy, the concentration of prolactin (PRL) and cortisol (K) was determined by the enzyme immunoassay.

The results and discussion. Pregnant women with infertility in past history were characterized by a state of chronic stress. According to the results of the Spielberger test in modification Yu. Hanina every second pregnant of main group had a high level of reactive and every fourth personal anxiety. Almost 90.0% of pregnant women after art are characterized by the presence of pathological PKGD, among which an alarming and depressive type was registered in every sixth and twelfth pregnant woman, respectively. The obtained data are confirmed by the results of the study of the level of K and PRL. For women with a history of infertility and pregnancy, which is the result of therapeutic cycles of ART, inherent in increasing concentrations of stress-associated hormones – cortisol and prolactin, which is one of the reasons for the complicated course of pregnancy and requires reasonable pathogenetic correction.

Conclusion. For women who are pregnant as a result of the use of therapeutic cycles of art characterized by a high level of personal and reactive anxiety and PKGD, which confirm the presence of neuropsychiatric and afferent disorders. Increasing the concentration of stress-associated hormones is one of the causes of complicated pregnancy and requires a reasonable pathogenetic correction.

Keywords: pregnancy, infertility, assisted reproductive technologies, psychological status, cortisol, prolactin.

■ ВВЕДЕНИЕ

Сохранение репродуктивного здоровья является приоритетным направлением во всем мире. Стремительное падение уровня рождаемости, увеличение числа женщин репродуктивного возраста с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, негативное влияние хронического стресса, бесплодие, осложнения в течение беременности и родов – далеко не полный список основной проблематики современного акушерства [1, 2].

Особого внимания заслуживают семейные пары с бесплодием, количество которых неуклонно растет. Сегодня в Украине их зарегистрировано около 1 млн, что составляет 6,8% от общего числа [3].

За последние годы существенно возросло количество женщин, беременность у которых наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [4]. Использование ВРТ рассматривается во всем мире как наиболее перспективный и эффективный способ лечения бесплодия, широкое внедрение которого уже позволило улучшить демографические показатели и рождаемость, в том числе и в Украине более чем в 4 раза [5–7].

С другой стороны, беременность, наступившая в результате применения циклов ВРТ, зачастую отличается высоким риском развития плацентоассоциированных осложнений, в том числе невынашивания, преэклампсии, задержки роста плода и фетального дистресса [1, 2, 8, 9].

Психологический статус женщины играет особую роль в процессах физиологического течения беременности и родов [10]. Состояние хронического стресса у женщины с бесплодием в анамнезе негативно сказывается на возможности реализации репродуктивной функции, на эффективности лечебных циклов ВРТ, а в случае наступления беременности – на ее течении. Нарушение психологических адаптационно-приспособительных механизмов способствует увеличению частоты акушерских и перинатальных осложнений во время беременности и в родах, а хроническое эмоциональное перенапряжение как реализация страхов за исход беременности снижает адаптационные возможности женского организма к функции фетоплацентарного комплекса [11–13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить в динамике беременности особенности психоэмоционального состояния и концентрацию стрессовых гормонов в сыворотке крови беременных после применения ВРТ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 130 беременных, которые были разделены на две группы. Основную группу сформировали 80 женщин с эндокринным бесплодием в анамнезе после успешного выполнения лечебных циклов ВРТ. В контрольную группу вошли 50 первобеременных женщин со спонтанно наступившей беременностью. Беременные обеих групп были обследованы в соответствии с приказом МОЗ Украины № 417 от 15.07.2011 г. «Методические рекомендации по оказанию амбулаторной акушерско-гинекологической помощи». Беременные основной группы были более детально обследованы на доимплантационном этапе в соответствии с приказом МОЗ Украины № 771 от 23.12.2008 г. «Об утверждении инструкции о порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий».

Для изучения психоэмоционального состояния у беременных обследованных групп в режиме скрининга проводилось клиническое интервью путем заполнения анкет, содержащих вопросы тестов Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина и «Теста отношения беременной» по методике И.В. Добрякова [14–16].

В целом тенденция увеличения количества супружеских пар с бесплодием характерна для народонаселения стран всего мира, что и обусловило стремительный поиск методов его лечения.

Кроме общеклинических обследований, у беременных основной и контрольной группы проводилось определение кортизола (К) и пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови с использованием аппарата Ридер-MSR-1000 и тест-систем производства ООО «Хема-Медика» (Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента и метода углового преобразования Фишера. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст беременных основной и контрольной группы достоверно не отличался и в среднем составил 27,6 года. У значительного числа беременных основной группы (69–86,3%) бесплодие обусловлено длительным течением синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Удельный вес генитального эндометриоза (7–8,6%) и синдрома гиперпролактинемии (4–5,0%) в структуре причин бесплодия у женщин основной группы достоверных различий не имел. В основной группе преобладали женщины с вторичным бесплодием (48–60,0%), в анамнезе которых имелись ранние самопроизвольные выкидыши (35–72,9%), замершие беременности (5–10,4%), а также искусственные аборты (5–10,4%). Продолжительность периода инфертильности у беременных основной группы колебалась от 3,8 до 7,3 года и в среднем составила $5,6 \pm 2,3$ года. Удлинение данного периода, как правило, наблюдалось у женщин с бесплодием на фоне СПКЯ за счет комбинации гормонального и хирургического лечения.

У беременных основной группы длительный период бесплодия, а также лечение с применением комбинированных и дорогостоящих методов, как и наступление беременности путем применения ВРТ, приводили к возникновению состояния хронического стресса.

Согласно результатам теста Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина, средний балл реактивной тревоги (РТ) у беременных основной группы превышал аналогичный показатель группы контроля в среднем в 2,1 раза и составил 51. Высокий уровень РТ отмечен у 41 (51,2%), умеренный у 15 (18,8%), а низкий у 24 (30,0%) беременных основной группы. В группе контроля преобладали беременные с низким уровнем РТ (26 – 52,0%; $p < 0,05$). Умеренный и высокий уровни РТ регистрировались у 17 (34,0%) и 7 (14,0%) беременных ($p < 0,05$) соответственно. Показатели личностной тревоги (ЛТ) у беременных основной и контрольной групп также достоверно отличались и составили 52 и 31 балл. Низкий уровень ЛТ отмечен у каждой третьей беременной основной группы (33,8%; в группе контроля – 66,0%; $p < 0,05$), умеренный у каждой второй (46,3%; в группе контроля – 22,0%; $p < 0,05$), что практически в два раза выше в сравнении с показателями контрольной группы. Высокий уровень ЛТ наблюдался у 20,0% беременных основной группы (контрольная группа – 12,0%; $p < 0,05$).

Результаты теста И.В. Добрякова указывают на умеренный и высокий уровень личностной и реактивной тревоги у беременных основной группы. Оптимальный тип психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) выявлен только у 8 (10,0%) женщин основной группы (контрольная группа – 27 (54,0%); $p < 0,05$). Эйфоричный – у 12 (15,0%; контрольная группа – 7 (14,0%)), гипогестогнозичный – у 26 (32,5%;

контрольная группа – 16 (32,0%) беременных основной группы соответственно. У 12 беременных основной группы зарегистрирован тревожный (15,0%) и у 6 – депрессивный тип (7,5%) ПКГД, которые не регистрировались у беременных контрольной группы.

Полученные результаты гормонального обследования свидетельствуют о повышении уровня стресс-ассоциированных гормонов в сыворотке крови беременных основной группы, в частности К. Учитывая, что концентрация К в миометрии увеличивается в 9 раз при ее увеличении в сыворотке крови в 3 раза, большую часть осложнений во время беременности связывают с нарушением биосинтеза именно этого глюкокортикоида [17]. При физиологическом течении беременности избыток К инактивируется плацентарными ферментами. В случае нарушения плацентарного гомеостаза высокие концентрации К приводят к развитию перинатального стресса и низкой массе детей при рождении [17, 18].

Как свидетельствуют результаты проведенных исследований, концентрация К в плазме крови беременных основной группы в динамике беременности прогрессивно снижалась и в III триместре составила $306,25 \pm 5,06$ нг/мл, что является верхней границей физиологической нормы, но практически в два раза превышала показатели контрольной группы ($146,17 \pm 7,02$ нг/мл; $p < 0,05$) (рис. 1). Возможно, стабилизация уровня концентрации данного гормона связана с уменьшением стрессовой нагрузки, что обусловлено увеличением вероятности выживания недоношенного новорожденного с увеличением гестационного возраста в III триместре.

Показатели концентрации ПРЛ в сыворотке крови беременных основной группы как в I, II, так и в III триместрах беременности выявились повышенными в сравнении с показателями контрольной группы (рис. 2). Они составляли $143,39 \pm 4,88$ нг/мл, $172,16 \pm 4,34$ нг/мл и

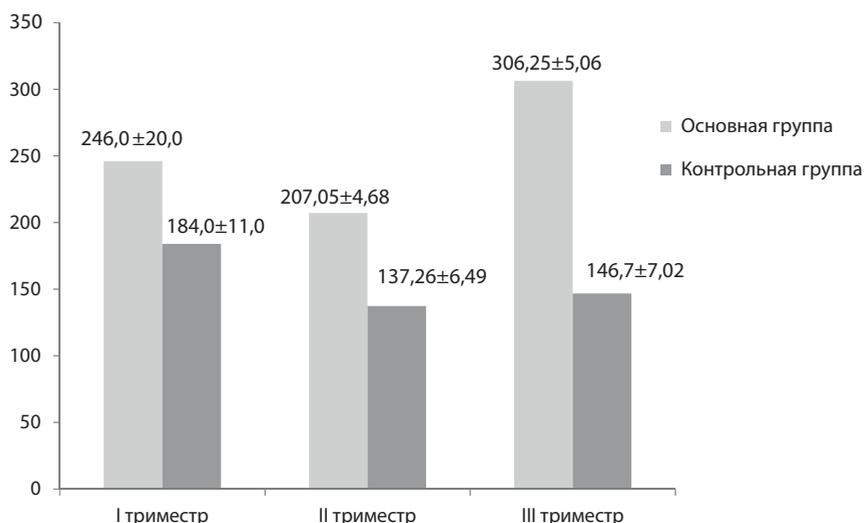


Рис. 1. Значение показателей кортизола в динамике беременности у беременных обследованных групп (M±m), нг/мл

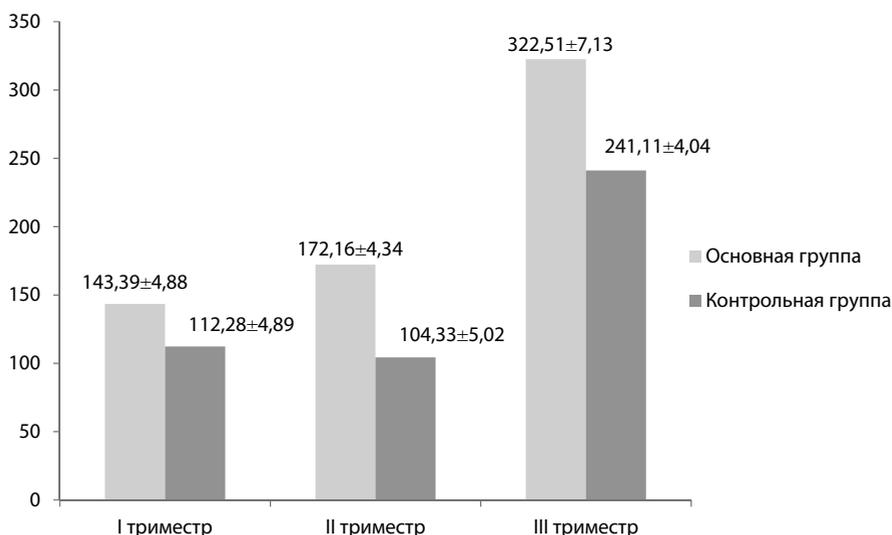


Рис. 2. Значение показателей пролактина в динамике беременности у беременных обследованных групп (M±m), нг/мл

322,51±7,13 нг/мл, что практически в 1,3, 1,7 и в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Исследования последних лет установили наличие обратной корреляционной связи между уровнями стресс-ассоциированных, гонадотропных и половых стероидов, что с высокой долей вероятности является пусковым моментом в развитии раннего прерывания беременности и проявляется прогрессирующей недостаточностью желтого тела с низкой секреторной активностью на фоне повышенного уровня ПРЛ.

В то же время во II и III триместрах беременности гиперпролактинемия приводит к прогрессированию плацентарной дисфункции с дисбалансом основных плацентарных гормонов, нарушением кровообращения в маточно-плацентарном русле и патологическим изменениям в плаценте [19]. Триггерами синтеза ПРЛ гипофизом вместе с серотонином являются эстрогены. Природный прогестерон и его производные не угнетают секрецию внегипофизарного ПРЛ, что в большинстве случаев реализуется невынашиванием беременности. С другой стороны, повышенные концентрации ПРЛ оказывают негативное влияние на печень путем снижения уровня глобулина, связывающего половые стероиды, что в свою очередь приводит к увеличению уровня свободного эстрогена в плазме крови [20].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования психоэмоционального статуса беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий свидетельствуют о наличии у беременных основной группы умеренного и высокого уровня личностной и реактивной тревоги, которая негативно влияет на течение беременности и формирование гестационной

доминанты. Для большинства беременных основной группы характерны патологические психологические компоненты гестационной доминанты, подтверждающие наличие нервно-психических и афферентных нарушений, а именно – гипогестогнозический (35,0%), эйфорический (32,5%), тревожный (15,0%) и депрессивный (7,5%).

Для беременных с бесплодием в анамнезе, беременность которых наступила в результате проведения лечебных циклов вспомогательных репродуктивных технологий, характерно повышение в динамике беременности концентрации стресс-ассоциированных гормонов – кортизола (I триместр – на 34%, II триместр – на 51%, III триместр – на 109%) и пролактина (I триместр – на 17%, II триместр – на 65%, III триместр – на 34%), что является одной из ведущих причин осложненного течения беременности и требует проведения патогенетически обоснованной терапии.

С нашей точки зрения, беременным после применения ВРТ с целью коррекции выявленных психоэмоциональных нарушений и улучшения перинатальных результатов патогенетически обоснована необходимость консультации психолога и психотерапевта.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Adamov M. (2011) Vagitnist' i pology pislja zastosuvannja dopomizhnyh reproduktyvnyh tehnologij, vykonanyh za vidsutnosti ta najavnosti matkovykh trub [Pregnancy and delivery after application of assisted reproductive technologies which were conducted in a case uterus tubes presents and absents]. *Zdorov'e zhenshiny*, vol. 5, pp. 159–160.
2. Aleksandrova N., Baev O., Ivanec T. (2012) Prezhdevremennye rody pri beremennosti, nastupivshej s ispol'zovaniem vspomogatel'nyh reproduktyvnyh tehnologij. Puti profilaktiki [Premature birth at pregnancy which has resulted due to using of assisted reproductive technologies. Ways of prevention]. *Akusherstvo i ginekologija*, vol. 4, no 2, pp. 33–38.
3. Vygivska L., Nykonjuk T., Kovaljuk T., Lastovec'ka L. (2016) Stan systemy gemostazu ta endotelial'nogo statusu u vagitnyh pislja zastosuvannja DRT [The condition of hemostatic system and endothelial status in pregnant women after the use of ART]. *Zbirnyk prac' Asociacij' akusheriv-ginekologiv Ukrainy*, vol. 2, no 38, pp. 109–114.
4. Astahov V., Bylym A. (2011) Osoblyvosti perebigu vagitnosti, pologiv ta pisljapologovogo periodu u zhinok zi zmishanoju infekcijeju genial'nogo traktu v anamnezi [Features of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with a mixed infection of the genital tract in history]. *Pediatrics, akusherstvo ta ginekologija*, vol. 3, pp. 85–89.
5. Lesovs'ka S. (2017) Stan vprovadzhennja dopomizhnyh reproduktyvnyh tehnologij v Ukraini [Status of implementation of assisted reproductive technologies in Ukraine]. *Slovo o zdorov'e*, vol. 8, pp. 12–16.
6. Shafrans'kii V. (ed.) (2016) *Shhorichna dopovid' pro stan zdorov'ja naselennja, sanitarno-epidemicynu situaciju ta rezul'taty dijagnostychnykh systemy ohorony zdorov'ja Ukrainy* [Annual report on the state of health of the population, the sanitary and epidemic situation and the results of the health system of Ukraine]. MOZ Ukrainy; DU „UISD MOZ Ukrainy”. K., p. 452.
7. Michael A.E., Papageorgiou A.T. (2008) Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Human Reproduction Update*, vol. 14, no 5, pp. 497–517.

8. NAMN Ukrainy, Chajka V. (ed.) (2012) *Besplodnyj brak: prakt. rukovodstvo* [Infertile marriage: practice guide]. Doneck: ChP "Lavis", 384 p.
9. Grishhenko M. (2011) *Patogenetichni osnovi vdoskonalennja dopomizhnih reproduktyvnyh tehnologij u zhynok, jaki perenesli hronichni zapal'ni zahvorjuvannja organiv malogo taza* [Pathogenetic bases of improving assisted reproductive technologies in women who have undergone chronic inflammatory diseases of the pelvic organs] (PhD Thesis). H., 34 p.
10. Majdan I. (2017) Psyhoemocijni porushennja u zhynok jak predyktor rozvytku nepliddja [Psychoemotional disorders in women as a predictor of infertility]. *Slovo o zdorov'e*, vol. 12, pp. 41–44.
11. Ancheva I. (2017) Psychoprofilaktyka stresu pid chas vagitnosti ta pologiv [Psychoprophylaxis of stress during pregnancy and childbirth]. *Zdorov'e zhenshhyny*, vol. 5, no 121, pp. 32–34.
12. Astahov V., Bylym A. (2011) Osoblyvosti perebigu vagitnosti, pologiv ta pisljapologovogo periodu u zhynok zi zmishanoju infekcijeju genial'nogo traktu v anamnezi [Features of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with a mixed infection of the genital tract in history]. *Pediatryja, akusherstvo ta ginekologija*, vol. 3, pp. 85–89.
13. Vdovichenko Ju., Zhuk S., Shhurevs'kaja O. (2014) Podderzhka beremennosti y rodov v uslovnyjah socyjal'nyh stressov [Support for pregnancy and childbirth in the context of social stress]. *Metodicheskie rekomendacii*. 64 p.
14. Volodin N. (2009) *Perinatal'naja psihologija i psihiatryja* [Perinatal psychology and psychiatry]. M.: Izdatel'skij centr "Akademija". 364 p.
15. Dermanova Y. (2002) Issledovanie trevozhnosti (Ch. D. Spilberger, adaptacija Ju.L. Khanin) [Study of anxiety (C.D. Spielberger, adapted by Y.L. Khanin)]. *Diagnosis of emotional and moral development*. Spb, 124–126 p.
16. Dobrjakov Y., Prohorov V., Prohorova O. (2016) Psihologiches'kaja diagnostika v perinatal'noj psihologii [Psychological diagnosis in perinatal psychology]. *Diagnosis in medical (clinical) psychology: current state and prospects. Kollektyvnaja monografija*, pp. 118–132.
17. Dovzhykova Y. (2010) Kortizol pri beremennosti (obzor literatury). [Cortisol in pregnancy (literature review)]. *Bjul. VSNCSO RAMN*, vol. 6, no 1, pp. 226–229.
18. Dodic M., Hantzis V., Duncan J., Rees S. et al. (2002) Programming effects of short prenatal exposure to cortisol. *The FASEB Journal*, vol. 16, no 9, pp. 1017–1026.
19. Zabarovskaja Z. (2010) Narushenija uglevodnogo obmena vo vremja beremennosti. Gormonal'no-metabolicheskie izmenenija pri fiziologicheski protokajushhej beremennosti. Jendokrinologiches'kaja pomoshh' i principy obuchenija beremennyh zhenshhin pri narushenijah uglevodnogo obmena [Disorders of carbohydrate metabolism during pregnancy. Hormonal and metabolic changes in physiological pregnancy. Endocrinological care and principles of training of pregnant women in disorders of carbohydrate metabolism]. *BGMU*, vol. 1, 142 p.
20. Kerymly L.M. (2012) *Prognostic role of changes in molecular polymorphism of prolactin during pregnancy* [Prognostic role of changes in molecular polymorphism of prolactin during pregnancy] (PhD Thesis), 26 p.