

© Коллектив авторов, 2019
УДК 577.112:618.2+618.36-008-64+618.293
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14079>
ISSN – 2073-8137

ПОЛ ПЛОДА В ЭКСПРЕССИИ ANGIOГЕННЫХ ФАКТОРОВ И ПОДДЕРЖАНИИ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА В МАТЕРИНСКОМ ОРГАНИЗМЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Т. А. Боташева¹, В. Е. Радзинский², А. В. Хлопонина¹, В. В. Васильева¹,
О. П. Заводнов¹, Е. В. Железнякова¹, О. Д. Саргсян¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
² Российский университет дружбы народов, Москва

ROLE OF FETUS SEX IN EXPRESSION OF ANGIOGENIC FACTORS AND SUPPORTING OF CITOKINE BALANCE IN MATERNAL ORGANISM IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND IN PLACENTARY INSUFFICIENCY

Botasheva T. L.¹, Radzinsky V. E.², Khloponina A. V.¹, Vasil'eva V. V.¹,
Zavodnov O. P.¹, Zheleznyakova E. V.¹, Sargsyan O. D.¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Изменение характера экспрессии биоактивных пептидов способствует формированию многих осложнений гестации. Целью исследования явилось изучение влияния половой принадлежности плода на продукцию ангиогенных факторов и цитокинов у женщин при физиологической и осложненной беременности. У 172 женщин с физиологической беременностью и 188 – с плацентарной недостаточностью определяли уровень ангиогенных факторов и цитокинов в венозной крови беременных с учетом пола вынашиваемого плода. Обнаружено, что у беременных девочками независимо от характера течения беременности отмечались более высокие уровни сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинов. Выявленная динамика биоактивных полипептидов указывает на существование специфики сигналов со стороны маточно-плацентарно-плодового комплекса материнскому организму, которые статистически значимо связаны с полом вынашиваемого плода и свидетельствуют о более выраженной заинтересованности иммунной системы в ответе материнского организма на гестационные изменения. Указанные изменения более характерны для беременных с девочками.

Ключевые слова: физиологическая беременность, плацентарная недостаточность, пол плода, биоактивные полипептиды

Changes in the expression of bioactive peptides contribute to the formation of many complications of gestation. The aim of the research was to study the effect of fetal sex on the production of angiogenic factors and cytokines in women during physiological and complicated pregnancy. In 172 women with physiological pregnancies and 188 with placental insufficiency, the level of angiogenic factors and cytokines in the venous blood of pregnant women was determined taking into account the sex of the fetus. It was found that in pregnant women with female fetuses, regardless of the nature of the course of pregnancy – physiological or complicated, higher levels of vascular endothelial factors and cytokines were noted. The identified dynamics of bioactive polypeptides indicates the existence of specific signals from the utero-placental-fetal complex to the maternal organism, which are statistically significantly related to the sex of the fetus and indicate a more pronounced interest of the immune system in the response of the maternal organism to gestational changes. These changes are more characteristic for pregnant women with female fetuses.

Keywords: physiological pregnancy, placental insufficiency, fetal sex, bioactive polypeptides

Для цитирования: Боташева Т. Л., Радзинский В. Е., Хлопонина А. В., Васильева В. В., Заводнов О. П., Железнякова Е. В., Саргсян О. Д. ПОЛ ПЛОДА В ЭКСПРЕССИИ ANGIOГЕННЫХ ФАКТОРОВ И ПОДДЕРЖАНИИ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА В МАТЕРИНСКОМ ОРГАНИЗМЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):325-329. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14079>

For citation: Botasheva T. L., Radzinsky V. E., Khloponina A. V., Vasil'eva V. V., Zavodnov O. P., Zheleznyakova E. V., Sargsyan O. D. ROLE OF FETUS SEX IN EXPRESSION OF ANGIOGENIC FACTORS AND SUPPORTING OF CITOKINE BALANCE IN MATERNAL ORGANISM IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND IN PLACENTARY INSUFFICIENCY. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(2):325-329. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14079> (In Russ.)

БПЖП	– беременные плодами женского пола
БМПМ	– беременные плодами мужского пола
ЗРП	– задержка развития плода
ИЛ	– интерлейкин
ПН	– плацентарная недостаточность
СЭФР-А	– сосудисто-эндотелиальный фактор роста-А
ФБ	– физиологическая беременность

ФНО- α	– фактор некроза опухоли α
ФСМПП	– функциональная система «мать-плацента-плод»
ФРП	– фактор роста плаценты
ЭФ	– эндотелиальные факторы
ЭФР	– эндотелиальный фактор роста
ЭТ-1	– эндотелин-1

Плацентарная недостаточность (ПН) обычно расценивается как последствие плацентарной болезни [1–4], возникновение которой зависит от самых разных этиологических факторов [5–9]. Характеризуется ПН структурно-функциональными изменениями в плацентарной ткани с нарушением обменных процессов, которые приводят к задержке роста плода (ЗРП) [5, 6, 10, 11], негативно влияют на развитие детского организма в последующие этапы онтогенеза. Подтверждено, что одним из наиболее тяжелых осложнений для материнского организма на фоне ПН является преэклампсия и эклампсия [12–14]. Медико-биологические и социальные последствия такой ситуации очевидны. Особый интерес представляет изучение закономерностей формирования взаимоотношений в системе «мать – плацента – плод» (ФСМПП) в процессе физиологической беременности (ФБ) и беременности, осложненной ПН [12].

Ведущими звеньями ФСМПП являются подсистемы «мать» и «плод», коммуникативную функцию между которыми на ранних этапах гестации осуществляет канал связи – подсистема «маточно-плацентарный комплекс». Деятельность различных звеньев ФСМПП способствует поддержанию гомеостаза [15]. Тем не менее концепция о ФСМПП не учитывает, что подсистема «плод» имеет генетически детерминированный признак – пол.

В последние годы появились публикации о влиянии полового диморфизма на течение беременности и родов [12, 16]. Итогом исследовательского интереса в этом направлении стало решение Всемирной организации акушеров гинекологов Figo (2013), что мужской пол плода является самостоятельным фактором риска формирования угрозы невынашивания, а также неблагоприятных исходов беременности [9, 12, 17].

Прогрессирование беременности не может происходить без полноценного функционирования сосудистой сети маточно-плацентарного комплекса, формирование которого регулируется различными биоактивными пептидами, в том числе ангиогенными факторами, интерлейкинами. Изменение характера их экспрессии на самых ранних сроках беременности способствует формированию многих осложнений гестации [4, 17].

Существенное влияние на характер течения гестационных процессов оказывают, например, цитокины, среди которых различают про- и противовоспалительные. Известно, что цитокиновый баланс существенно изменяется при различных гестационных осложнениях, к числу которых относится ПН [3, 7, 12, 18]. Поскольку экспрессия цитокинов является индуцибельным процессом, считается, что их индукция осуществляется в плацентарной ткани и в дальнейшем выполняет иммунорегулирующее действие.

Цель работы – изучить влияние половой принадлежности плода на продукцию ангиогенных факторов и цитокинов у женщин при ФБ и ПН.

Материал и методы. Обследовано 360 беременных. В процессе организации исследования сформированы две клинические группы: I – 172 женщины с ФБ (из них 94 беременные плодами мужского пола –

БМПМ и 78 – плодами женского пола – БПЖП. II группа представлена 188 женщинами с ПН (98 – БМПМ и 90 – БПЖП).

Критериями включения для женщин с ФБ явились отсутствие жалоб, а также признаков акушерской патологии при клиническом, гормональном и биохимическом исследованиях. Критериями включения в группу ПН были нарушения кровотока в маточных, средней мозговой и пуповинной артериях плода (нарушения маточно-плацентарной и фетоплацентарной гемодинамики I–II степени); задержка роста плода (асимметричная и симметричная форма), патологические показатели биофизического профиля плода. Из выборки были исключены женщины с многоплодной беременностью, эндокринной патологией, тяжелой экстрагенитальной патологией, а также с аномалиями развития внутренних половых органов и доброкачественными опухолями женской репродуктивной системы.

Исследование проводилось с письменного информированного согласия беременных на медицинское вмешательство и заключения этического комитета. Рандомизация выборки проведена по методу «Монета».

Все беременные были обследованы клинически по общепринятому протоколу. Биохимический фрагмент предусматривал использование иммунофлуоресцентного анализа на фотометре «TECAN», («Tecan Austria GmbH», Австрия). Ангиогенные факторы определяли в сыворотке крови: СЭФР-А – сосудисто-эндотелиальный фактор роста, ЭФР – эндотелиальный фактор роста (наборы «BIOSOURCE», США); эндотелин-1 (наборы «BIOMEDICA GRUPPE», Германия); фактора роста плаценты (наборы «R&D Systems», США). Содержание цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО- α) определяли с помощью тест-систем фирмы «Cytimmune» (США) на многофункциональном счетчике иммуноферментных исследований с программным обеспечением «Victor» (Финляндия).

Статистическая оценка результатов исследования проводилась при помощи пакета STATISTICA 6.0, программы EXCEL 2011 с надстройкой MedCalc, AtteStat и пакета Deductor Studio Pro версии 5.2. Для оценки многомерных нелинейных зависимостей использовался пакет PolyAnalyst 3.5 Pro. Статистическое обоснование различий между показателями проводилось при помощи U-критерия Манна – Уитни. Данные продемонстрированы в формате: медиана (25–75 процентиля).

Результаты и обсуждение. Анализ полученных данных позволил установить, что в I группе по мере увеличения срока беременности уровень СЭФР-А увеличивался у всех женщин, независимо от пола вынашиваемого плода. Во втором триместре этот показатель был значительно выше у БПЖП ($p=0,0428$). Более высокие показатели СЭФР-А, по-видимому, связаны со стабилизацией процессов оксигенации в гемодинамическом пространстве маточно-плацентарно-плодового комплекса (МППК) на фоне низкой концентрации кислорода на этом этапе гестации [10]. По мере приближения срока родов установлен прирост (в 1,7 раза относительно второго триместра) показателей СЭФР-А также у БПЖП (табл. 1).

Таблица 1

Продукция ангиогенных факторов и эндотелина-1 при физиологической и осложненной беременности с учетом пола плода, пг/мл

Показатель	II триместр		III триместр	
	БПЖП	БМПП	БПЖП	БМПП
Физиологическая беременность (n _{II} =82; n _{III} =90)				
Эндотелин-1	0,4 (0,36-0,4)	0,6 (0,4-0,7)	0,5 (0,4-0,9)	0,7 (0,46-0,66)
Эндотелиальный фактор роста	346,8 (322,5-71,1)	302,9 (261,9-365,2)	245,0 (196,4-293,6)*	221,0 (168,1-284,6)♦
Фактор роста плаценты	92,4 (74,0-110,79)	67,7 (34,5-124,0)	731,5 (659,8-802,7)♦	436,5 (278,2-614,5)* ♦
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста-А	56,4 (47,6-65,7)	38,6 (20,7-56,4)*	76,9 (70,8-81,9)	66,4 (50,3-84,1)*/♦
Плацентарная недостаточность (n _{II} =97; n _{III} =91)				
Эндотелин-1	0,4 (0,4-0,5)	0,2 (0,1-0,7)*	0,6 (0,46-0,55)	0,7 (0,5-0,8)
Эндотелиальный фактор роста	237,5 (181,8-60,5)	321,8 (277,8-350,7)	142,4 (141,2-224,4)	235,1 (205,8-254,1)
Фактор роста плаценты	47,2 (29,1-121,1)	38,5 (25,3-71,7)	542,8 (450,4-960,7) ♦	527,6 (349,1-625,5) ♦
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста-А	206,1 (63,2-270,9)	41,8 (19,5-212,1) * ♦	302,9 (179,2-467,3) ♦	138,2 (87,4-190,9) *

Примечание: * – p<0,05 у беременных мальчиками и девочками в рамках одного триместра; ♦ – p<0,05 в рамках одного пола плода в динамике беременности; БПЖП – беременные плодами женского пола, БМПП – беременные плодами мужского пола (U-критерий Манна – Уитни).

Известно, что дисфункция эндотелия способствует формированию большинства гестационных осложнений [3, 16] за счет альтерации, изменения под влиянием ЭТ-1 регуляции тонуса сосудов и их проницаемости [5, 19].

Показатель ЭТ-1 возрастал с увеличением гестационного срока в большей степени у БПЖП. Аналогичная ситуация отмечалась и в отношении ЭФР: его продукция в течение всего гестационного срока была значимо выше у БПЖП (p=0,0001). Напротив, при ПН обнаруживалась большая экспрессия ЭФР у БМПП (p=0,0213).

Как показывают некоторые исследования, более выраженная интенсивность дифференцировки и пролиферации клеток характерна для имплантационного и плацентационного периодов, в эти процессы включены ЭФ, которые ответственны за последовательность функциональных реакций в плаценте. К их числу относится ФРП, занимающий ведущие позиции в становлении плацентарного кровообращения в МППК [1, 2, 11, 20].

При анализе экспрессии ФРП отмечалось его увеличение у всех респонденток с ФБ, но абсолютный уровень более выражено повышался у БПЖП (p=0,0392). Существенное увеличение экспрессии этого показателя в динамике гестации связано, прежде всего, с большими темпами прироста ткани

плаценты, синхронизированного с формированием сосудистой системы и капиллярной сети ворсин хориона во время процессов инвазии. Также известно, что на фоне значительного роста экспрессии ФРП до 28 недель гестации происходит увеличение интенсивности кровообращения в МППК. Установлено существенное повышение продукции ФРП при ФБ у БПЖП в третьем триместре гестации.

У пациенток с ПН по мере увеличения гестационного срока обнаружено, как и в случае ФБ, нарастание показателя СЭФР-А независимо от половой принадлежности плода, однако степень выраженности этого увеличения была выше у БПЖП (во втором триместре – почти в 5,2 раза, в третьем – в 2,1 раза) по сравнению с БМПП. Такое выраженное увеличение показателей СЭФР-А при ПН может указывать на прогрессирующую гипоксемию в месте имплантации плодного яйца.

Выявлено также существенное увеличение продукции ФРП в динамике гестации при обоих вариантах пола плода (на 91,4 и 93,6 % соответственно), однако выраженность прироста показателя была выше у БПЖП на 21,8 %. Показатели ЭТ-1 были выше у БПЖП (p=0,0012), но наиболее значительное его увеличение (в 3,5 раза) отмечалось у БМПП на финальных этапах беременности (табл. 2).

Таблица 2

Продукция интерлейкинов при физиологической и осложненной беременности с учетом пола плода, пг/мл

Показатель	II триместр		III триместр	
	БПЖП	БМПП	БПЖП	БМПП
Физиологическая беременность (n _{II} =82; n _{III} =90)				
ИЛ-1β	148,9 (122,1-175,8)	92,9 (77,9-138,7)*	62,9 (58,5-67,4)♦	128,8 (102,4-182,2)♦
ИЛ-6	8,7 (1,9-15,6)	4,8 (3,9-11,0)*	3,4 (3,2-3,7)♦	4,2 (3,5-7,2)
ИЛ-10	2,2 (1,2-3,1)	0,3 (0,3-1,2)*	1,3 (0,9-1,7)♦	1,2 (0,4-2,6)♦
ИЛ-12	7,8 (1,2-14,4)	2,2 (1,2-3,1)	3,5 (2,3-4,9)♦	4,6 (1,5-8,6)♦
ФНО-α	6,8 (6,2-7,52)	6,9 (4,7-11,9)	5,7 (3,9-7,1)	7,3 (5,5-9,2)
Плацентарная недостаточность (n _{II} =97; n _{III} =91)				
ИЛ-1β	532,2 (231,9-905,8)	100,1 (98,3-367,5)*	113,3 (102,2-141,7) ♦	175,7 (80,7-508,7)
ИЛ-6	22,1 (2,8-40,9)	9,9 (5,7-53,9)*	3,1 (2,8-3,4) ♦	5,9 (5,2-34,8)* ♦
ИЛ-10	2,3 (0,2-2,8)	0,6 (0,5-0,8)*	2,2 (1,9-4,4)	2,2 (1,4-2,7) ♦
ИЛ-12	1,2 (1,1-1,4)	10,7 (7,8-11,3)*	2,5 (2,8-3,1) ♦	4,8 (1,5-12,3)
ФНО-α	7,7 (5,6-9,8)	8,3 (6,7-8,4)	9,2 (6,7-10,9)	8,7 (6,3-9,1)

Примечание: см. таблицу 1.

При анализе продукции интерлейкинов в динамике ФБ выявлено значимое их снижение (в среднем в 2,5 раза) у БПЖП (p=0,026, p=0,0263, p=0,0426, p=0,0312), тогда как у БМПП, напротив, отмечалось увеличение уровня ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-12 (p=0,0235, p=0,0268, p=0,0036) в 1,5–1,8 раза.

При сравнении абсолютных значений в обеих подгруппах выявлено, что показатели ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10

независимо от гестационного срока оказались выше у БПЖП ($p=0,0211$, $p=0,0196$, $p=0,0418$). Экспрессия ФНО- α при ФБ начиная со II триместра увеличивалась (в среднем в 1,2–1,4 раза) при обоих вариантах полового диморфизма, однако к III триместру наиболее выраженное повышение продукции этого цитокина отмечалось у БПМП, а для БПЖП было более характерно снижение показателя. Такая динамика уровня ФНО- α при ФБ, по-видимому, объясняется увеличивающейся потребностью хориона в соединительной ткани, для чего ФНО- α осуществляет активацию коллагеназы [10, 16].

При ПН, как и в случае ФБ, по мере прогрессирования гестации у БПЖП обнаружено значимое уменьшение показателей ИЛ-1, ИЛ-6 – более чем в 5 раз ($p=0,0432$ и $p=0,0322$) и увеличение ИЛ-12 (в 2 раза) ($p=0,0001$), тогда как у БПМП достоверно был ниже уровень ИЛ-6 ($p=0,0134$) и в 4 раза были выше показатели ИЛ-10 ($p=0,0422$).

Неоднозначные результаты получены при анализе данных в зависимости от срока беременности: во втором триместре содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 было выше у БПЖП, тогда как в третьем триместре более высокое содержание ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12 найдено у БПМП.

Для изучения прогностической значимости биоактивных пептидов в отношении возникновения шанса формирования ПН провели многофакторный анализ (метод «Деревья решений»). Во втором триместре беременности у БПМП выявлена статистически значимая прогностическая триада: ЭФР, ИЛ-12, ФРП; у БПЖП – ЭТ-1, ИЛ-1, ФНО- α . В третьем триместре в обеих подгруппах наиболее значимым фактором оказался СЭФР-А, однако у БПМП изучаемый ангиогенный фактор дополнен ИЛ-6 и ИЛ-12, а у БПЖП – ИЛ-1 и ИЛ-10.

Закключение. Проведенные исследования позволили установить, что у беременных девочками как при ФБ, так и при ПН зарегистрированы более высокие показатели цитокинов и сосудисто-эндотелиальных факторов, что указывает на существование определенной специфики сигналов материнскому организму со стороны МППК, свидетельствующих о более выраженной «заинтересованности» иммунной системы беременных девочками в ответ на гестационные изменения. Следует также предположить, что структурная и функциональная перестройка в женском организме, обусловленная спецификой пола плода во время гестации, оказывает влияние на адаптивность женщины на всех последующих этапах онтогенеза.

Литература/References

1. Айламазян Э. К., Полякова В. О., Кветной И. М. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты). СПб.: Издательство Н-Л, 2012. [Aylamazyan E. K., Polyakova V. O., Kvetnoy I. M. Functional morphology of the human placenta in norm and in pathology (neuroimmunoenocrinological aspects). SPb.: «Publishing House of N-L», 2012. (In Russ.)].
2. Зайналова С. А., Синчихин С. П., Степанян Л. В. Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии. *Астраханский медицинский журнал*. 2014;9(2):15-23. [Zainalova S. A., Sinchikhin S. P., Stepanyan L. V. Placental insufficiency – problems of etiopathogenesis, diagnosis, clinic and treatment. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. – *Astrakhan Medical Journal*. 2014;9(2):15-23. (In Russ.)].
3. Погорелова Т. Н., Гунько В. О., Никашина А. А., Аллилуев И. А., Боташева Т. Л. Посттрансляционные модификации и дифференциальная экспрессия белков при плацентарной недостаточности. *Проблемы репродукции*. 2016;22(6):115-119. [Pogorelova T. N., Gunko V. O., Nikashina A. A., Alliluev I. A., Botasheva T. L. Post-translational modifications and differential expression of proteins in placental insufficiency. *Problemy reprodukcii*. – *Problems of reproduction*. 2016;22(6):115-119. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro2016226115-119>
4. Di Renzo G. C., Cabero Roura L., Facchinetti F., Helmer H., Hubinont C. [et al.]. Visser. G. H. A. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J. Maternal-Fetal and Neonatal Med*. 2017;30(17):2011-2030.
5. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. Москва, 2012. [Radzinsky V. E. Obstetric aggression. Moskva, 2012. (In Russ.)].
6. Савельева Г. М. Серов В. Н., Сухих Г. Т. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Savelieva G. M., Serov V. N., Suhikh G. T. Obstetrics and Gynecology. Clinical recommendations. Moscow: «GeOTAR-Media», 2016. (In Russ.)].
7. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. Руководство. Москва: МЕДпресс-информ, 2015. [Serov V. N., Prilepskaya V. N., Ovsyannikova T. V. Gynecological endocrinology. Guideline. Moscow: «MEDpress-inform», 2015. (In Russ.)].
8. Стрижаков А. Н., Липатов И. С., Тезиков Ю. В. Плацентарная недостаточность: патогенез, прогнозирование, диагностика, профилактика, акушерская тактика. Самара: ООО «Офорт», 2014. [Strizhakov A. N., Lipatov I. S., Tezиков Yu. V. Placental insufficiency: pathogenesis, prognosis, diagnosis, prevention, obstetric tactics. Samara: ООО «Etching», 2014. (In Russ.)].
9. Стрижаков А. Н., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Шарыпова М. А., Анпилогова И. В. [и др.]. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(3):5-12. [Strizhakov A. N., Tezиков Ju. V., Lipatov I. S., Sharypova M. A., Anpilogova I. V. [et al.]. Standardization of diagnosis and clinical classification of chronic placental insufficiency. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. – *Problems of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2014;13(3):5-12. (In Russ.)].
10. Кулакова В. А., Боташева Т. Л., Орлов А. В., Зенкина З. В. Прогнозирование гипоксически-ишемических поражений мозга плода при оценке оксиданто-антиоксидантного статуса беременных накануне родов. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17818>. Ссылка активна на 15.01.2018. [Kulakova V. A., Botasheva T. L., Orlov A. V., Zenkina Z. V. Prediction of hypoxic-ischemic brain damage of the fetus in assessing the oxidant status of pregnant women before delivery. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – *Modern problems of science and education*. 2015;1. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17818>. Accessed January 15, 2018. (In Russ.)].
11. Gerli S., Giordano C., Del Sordo R., Fratini D., Di Renzo G. C. Early ultrasonographic diagnosis of placental mesenchymal dysplasia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2014;18(17):2419-2423.
12. Боташева Т. Л., Линде В. А., Саргсян О. Д., Ермолова Н. В., Гимбут В. С. [и др.]. Течение беременности и исходы родов в зависимости от особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=15830>. Ссылка активна на 15.01.2018. [Botasheva T. L., Linde V. A., Sargsyan O. D., Ermolova N. V., Gimbut V. S. [et al.]. Angiogenic factors and cytokines levels in maternal blood may predict birth outcomes and its connection to the fetal gender. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – *Modern problems of science and education*. 2014;6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=15830>. Accessed January 15, 2018. (In Russ.)].
13. Галина Т. В., Девятова Е. А., Гагаев Ч. Г. Преэклампсия: новые аспекты патогенеза, концепции скрининга и про-

- филактики. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017;3(17):66-77. [Galina T. V., Devyatova E. A., Gagaev Ch. G. Preeclampsia: the newest points in pathogenesis, screening and prophylaxis. *Akusherstvo i ginekologija: novosti, mnenija, obuchenie. – Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2017;3(17):66-77. (In Russ.)].
14. Медведев Б. И., Сяндюкова Е. Г., Сашенков С. Л. Возможности профилактики преэклампсии. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;2. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26296>. Ссылка активна на 20.01.2018. [Medvedev B. I., Sjundjukova E. G., Sashenkov S. L. Possibilities of preeclampsia prophylaxis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – Modern problems of science and education*. 2017;2. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26296>. Accessed January 20, 2018. (In Russ.)].
 15. Линде В. А., Палиева Н. В., Боташева Т. Л., Авруцкая В. В., Дударева М. В. Роль про- и контринсулярных факторов в формировании акушерской патологии. *Акушерство и гинекология*. 2017;2:32-38. [Linde V. A., Palieva N. V., Botasheva T. L., Avrutskaya V. V., Dudareva M. V. Role of pro- and contra-insular factors in the formation of obstetric pathology. *Akusherstvo i ginekologija. – Obstetrics and gynecology*. 2017;2:32-38. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.32-8>
 16. Боташева Т. Л., Линде В. А., Саргсян О. Д., Рымашевский А. Н., Ермолова Н. В., Михельсон А. А. Роль системы ангиогенных факторов и цитокинов в прогнозировании плацентарной недостаточности в зависимости от пола плода. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;4. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=14112>. Ссылка активна на 22.01.2018. [Botasheva T. L., Linde V. A., Sargsyan O. D., Rimashevskiy A. N., Ermolova N. V., Mihelson A. A. The role of the system of angiogenic factors and cytokines in the prognosis of placental insufficiency in dependence on fetal. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – Modern problems of science and education*. 2014;4. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=14112>. Accessed January 22, 2018. (In Russ.)].
 17. Палиева Н. В., Боташева Т. Л., Линде В. А., Авруцкая В. В., Железнякова Е. В. Особенности некоторых вазоактивных гормонов и сосудистых факторов у женщин с метаболическим синдромом и их влияние на формирование акушерских осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2017;6:48-54. [Palieva N. V., Botasheva T. L., Linde V. A., Avrutskaya V. V., Zheleznyakova E. V. Features of some vasoactive hormones and vascular factors in women with metabolic syndrome and their influence on the development formation of obstetric complications. *Akusherstvo i ginekologija. – Obstetrics and gynecology*. 2017;6:48-54. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.48-54>
 18. Левкович М. А., Афонин А. А., Левкович А. Ю., Кравченко Л. В., Куценко И. И. [и др.]. Оценка цитокинового баланса околоплодных вод беременных с плацентарной недостаточностью при ранней и отсроченной манифестации церебральной патологии у их новорожденных. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(20)(3):408-410. [Levkovich M. A., Afonin A. A., Levkovich A. Yu., Kravchenko L. V., Kutsenko I. I. [et al.]. Evaluation of cytokine balance of amniotic fluid in pregnant women with placental insufficiency in early and delayed manifestation of cerebral pathology in their newborns. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal. – Russian immunological journal*. 2017;11(20)(3):408-410. (In Russ.)].
 19. Радзинский В. Е., Палиева Н. В., Боташева Т. Л., Железнякова Е. В. Влияние эндотелий-опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;5. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25145>. Ссылка активна на 23.01.2018. [Radzinsky V. E., Palieva N. V., Botasheva T. L., Zheleznyakova E. V. Effect of endothelium-mediated factors on the formation of obstetric pathology in case of metabolic disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – Modern problems of science and education*. 2016;5. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25145>. Accessed January 23, 2018. (In Russ.)].
 20. Nikolova T., Bayev O., Nikolova N., Di Renzo G. C. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J. Perinatal Med*. 2015;43(4):395-402. <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0300>

Сведения об авторах:

Боташева Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник;
тел.: 88632009259, 89064248103; e-mail: t_botasheva@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии;
тел.: 84951374881; e-mail: radzinsky_ve@rudn.university

Хлопонина Анна Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник;
тел.: 88632343944, 89185560032; e-mail: annakhloponina@yandex.ru

Васильева Валентина Валерьевна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник;
тел.: 88632009259, 89094080159; e-mail: v.vasiljeva@rniirp.ru

Заводнов Олег Павлович, кандидат биологических наук, научный сотрудник;
тел.: 88632009259, 89034015009; e-mail: ozz2007@mail.ru

Железнякова Елена Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник;
тел.: 88632009259, 89518459451; e-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru

Саргсян Оксана Джемсиовна, младший научный сотрудник;
тел.: 88632275207, 89185684040; e-mail: oksana-sar@rambler.ru