

## Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

**Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Михельсон А.Ф., Фабрикант А.Д.,  
Хлопонина А.В., Железнякова Е.В., Заводнов О.П.**

### ПРОДУКЦИЯ НЕКОТОРЫХ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЁННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПЛОДА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344012, г. Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Боташева Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: [t\\_botasheva@mail.ru](mailto:t_botasheva@mail.ru)

*Цель работы* — исследование уровней некоторых сосудисто-эндотелиальных факторов и цитокинов у женщин на различных этапах неосложнённой беременности в зависимости от половой принадлежности плода.

*Материал и методы.* Обследована 1101 беременная женщина. В 1-ю группу (с физиологической беременностью) включены 584 женщины, из которых 280 беременных вынашивали плоды женского пола и 304 — плоды мужского пола; 2-ю группу (с плацентарной дисфункцией) составили 517 женщин (из них 253 — беременные девочками и 264 — мальчиками). В сыворотке крови беременных методом иммуноферментного анализа определяли уровень эпидермального фактора роста (ЭФР), сосудисто-эндотелиального фактора роста А (СЭФР-А), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фактора роста плаценты (ФРП), эндотелина-1 (ЭТ-1) и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12) во II и III триместрах беременности.

*Результаты.* У женщин при неосложнённом течении гестации и плацентарной дисфункции в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода выявлены статистически значимые различия уровней некоторых ангиогенных факторов и цитокинов: в случае женского пола плода отмечены более высокие их концентрации, что свидетельствует о более выраженной активности иммунной системы материнского организма во время гестационной перестройки при этой форме половой принадлежности плода. При плацентарной дисфункции отмечается снижение уровней некоторых цитокинов.

*Ключевые слова:* пол плода; ангиогенные факторы; цитокины; неосложнённая физиологическая беременность; маточно-плацентарно-плодовый комплекс.

*Для цитирования:* Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Михельсон А.Ф., Фабрикант А.Д., Хлопонина А.В., Железнякова Е.В., Заводнов О.П. Продукция некоторых ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической и осложнённой беременности в зависимости от пола плода // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2020. Т. 7. № 4. С. 195–200. doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-195-200

**Botasheva T.L., Rymashevskiy A.N., Mikhelson A.F., Fabrikant A.D., Khloponina A.V., Zheleznyakova E.V.,  
Zavodnov O.P.**

### PRODUCTION OF SOME ANGIOGENIC FACTORS AND CYTOKINES DURING PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED PREGNANCY, DEPENDING ON THE FETUS SEX

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344012, Rostov-on-Don, Russian Federation

*Objective of the study* was to evaluate the levels of certain vascular-endothelial factors and cytokines in women at various stages of uncomplicated pregnancy, depending on the gender of the fetus.

*Materials and methods.* 1101 pregnant women were examined. Group 1<sup>st</sup> with physiological pregnancy included 584 women, among them 280 women were pregnant with female fetuses and 304 were pregnant with male fetuses. Group 2<sup>nd</sup> with placental dysfunction included 517 pregnant women (253 pregnant women with female fetuses and 264 with male fetuses). Serum levels of epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), placental growth factor (PLGF), endothelin-1 (ET-1) and interleukins (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12) were determined using ELISA method in the second and third trimesters of pregnancy.

*Results.* Statistically significant differences in the levels of some angiogenic factors and cytokines were revealed in pregnant women with uncomplicated gestation and placental dysfunction, depending on the sex of the fetus: in the case of the female gender, their higher levels were revealed, which indicates a more pronounced activity of the mother's immune system during gestational adjustment with this form of fetal gender. With placental dysfunction, a decrease in the levels of certain cytokines is noted.

*Keywords:* sex of the fetus; angiogenic factors; cytokines; uncomplicated physiological pregnancy; utero-placental-fetal complex.

*For citation:* Botasheva TL, Rymashevskiy AN, Mikhelson AF, Fabrikant AD, Khloponina AV, Zheleznyakova EV, Zavodnov OP. Production of some angiogenic factors and cytokines during physiological and complicated pregnancy, depending on the fetus sex. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020;7(4):195–200. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-195-200

**For correspondence:** Tatyana L. Botasheva, MD, DSci., Professor, Chief Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics of Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: [t\\_botasheva@mail.ru](mailto:t_botasheva@mail.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Information about authors:**

Botasheva T.L., <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

Rymashevskiy A.N., <https://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

Mikhelson A.F., <https://orcid.org/0000-0002-6792-0982>

Fabrikant A.D., <https://orcid.org/0000-0002-4376-8111>

Khloponina A.V., <https://orcid.org/0000-0002-2056-5231>

Zheleznyakova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>

Zavodnov O.P., <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>

Received 28.07.2020

Accepted 25.09.2020

## Введение

В последние два десятилетия внимание учёных приковано к уникальной системе ангиогенных факторов и цитокинов, поскольку от её состоятельности зависят процессы ангиогенеза в плаценте и иммунологической защиты маточно-плацентарно-плодового комплекса [1–3]. Именно дисфункциональным отклонениям в жизнедеятельности сосудистой системы плаценты отводится большая роль в механизмах формирования большинства акушерских осложнений. Ангиогенные факторы роста (АФР) относятся к семействам белков и пептидов, участвующих в различных видах регуляции клеточных реакций за счёт взаимодействия с определёнными рецепторами на поверхности клетки [4, 5].

В основе формирования наиболее значимых осложнений беременности лежит универсальный патогенетический механизм нарушения экспрессии АФР: фактора роста плаценты (ФРП), сосудисто-эндотелиального фактора роста А (СЭФР-А), эндотелина-1 (ЭТ-1), эпидермального фактора роста (ЭФР), а также фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), значимого регуляторного цитокина. В настоящее время предметом изучения многих исследователей является выявление влияния цитокинового каскада на особенности течения и исход гестации [4–8]. На сегодняшний день известно, что с увеличением срока беременности происходит изменение количественной и качественной структуры цитокинов. Различные акушерские патологии, в том числе и плацентарная дисфункция, ассоциируются с дифференцированным цитокиновым сопровождением.

Однако при рассмотрении функционирования этой важной системы не учитывается существование биохимического и гуморального сигналинга между материнским и плодовым организмами, который формируется по мере становления плод-материнских отношений и во многом определяется полом вынашиваемого плода [9–13]. Так, ранее доказана более выраженная активация свёртывающей системы у женщин, вынашивающих мальчиков [12]. Немаловажное значение половой диморфизм имеет для изучения патогенеза гестационного сахарного диабета: результаты исследования Е. Sheiner и соавт. (2004) показали, что его развитие чаще отмечается у беременных с мужским полом плода.

В 2014 г. мужской пол плода признан FIGO (Международная федерация акушерства и гинекологии) фактором риска угрозы преждевременных родов [14]. Доказано также, что некоторые формы хромосомных aberrаций сцеплены с полом плода [15–17]. Представляют значительный интерес исследования ангиогенных подсистем и цитокинового баланса организма беременных с учётом половой принадлежности плода. Наибольшее значение такие исследования приобретают у беременных с плацентарной дисфункцией в связи с наиболее выраженными изменениями в сосудистой системе плаценты [18].

## Материал и методы

В 1-ю группу с физиологической беременностью включены 584 женщины, из которых 280 беременных вынашивали плоды женского пола и 304 беременных — плоды мужского пола; 2-ю группу с плацентарной дисфункцией составили 517 беременных, 253 из них — беременные с плодами женского пола и 264 — беременные с плодами мужского пола.

Критериями включения в 1-ю группу являлись возрастная диапазон 18–28 лет; одноплодная беременность с неосложнённым течением; отсутствие признаков акушерской патологии по итогам клинических, гормональных, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических исследований. К критериям исключения из 1-й группы на этом этапе исследования отнесены беременности, наступившие в результате программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); хромосомные aberrации и врождённые аномалии развития плода; врождённые пороки развития у женщин, в том числе мочеполовой системы; стадия декомпенсации экстрагенитальных заболеваний и эндокринопатий; нежелание женщин участвовать в исследовании.

Вторая группа сформирована с использованием следующих критериев включения: возраст женщин в пределах 18–28 лет; одноплодная беременность; нарушения кровотока в сосудах маточно-плацентарного комплекса по данным доплерометрического исследования; задержка роста плода (асимметричная и симметричная формы); патологические показатели биофизического профиля плода (изменения характера кардиоритма

плода на основании ареактивного нестрессового теста, характера двигательной активности, дыхательных движений и тонуса плода, наличие маловодия) [19, 20]. Критерии исключения из 2-й группы аналогичны таковым в 1-й группе.

В сыворотке крови женщин методом иммуноферментного анализа определяли уровень ЭФР, СЭФР-А, ФНО- $\alpha$ , фактора роста плаценты (ФРП), ЭТ-1 и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12) во II и III триместрах беременности. Все пациентки подписали информированное согласие для участия в исследовании. Исследование проводилось с соблюдением основных биоэтических правил.

Обработку данных осуществляли с помощью методов дескриптивной статистики: определяли медианы (с оценкой 1-го и 3-го квартилей). Статистическую значимость результатов определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, исходя из доверительной вероятности 95%, с использованием пакетов SPSS, Statistica, MedCalc. Непараметрический критерий Спирмена использовали для оценки корреляционных коэффициентов [21].

## Результаты и обсуждение

В процессе анализа полученных данных выявлено, что у женщин с физиологической беременностью по мере её прогрессирования концентрация СЭФР-А повышалась как у беременных с плодами мужского пола, так и у беременных с плодами женского пола. При этом у беременных с плодами женского пола и во II, и в III триместре гестации отмечался достоверно более высокий абсолютный уровень данного фактора ( $p = 0,0428$  и  $0,0359$  соответственно) (табл. 1). В то же время в III триместре у беременных с плодами мужско-

го пола прирост СЭФР-А по сравнению с показателями II триместра был более весомым (в 1,7 раза).

Эндотелиальная дисфункция представляет собой один из факторов риска патологического течения беременности, так как нарушение целостности эндотелия с последующим повреждением его функции являются базисом для формирования аномальных эндотелий-зависимых механизмов регуляции проницаемости и тонуса сосудов, обуславливающих большинство акушерских осложнений. В данной работе в динамике физиологической гестации констатировали повышение содержания ЭТ-1 у беременных с плодами женского пола ( $p = 0,0027$ ), в то время как у беременных с плодами мужского пола достоверного изменения его уровня не отмечали.

Сравнительный анализ содержания ЭФР при физиологическом течении беременности во II и III триместрах позволил выявить его достоверно более высокие концентрации у беременных с плодами женского пола ( $p = 0,0231$  и  $0,0373$  соответственно). По мере прогрессирования беременности отмечалось снижение содержания ЭФР как у беременных с плодами мужского пола, так и у беременных с плодами женского пола, причём у беременных с плодами мужского пола различия были достоверны ( $p = 0,04894$ ), а у беременных с плодами женского пола отмечена лишь тенденция ( $p = 0,0573$ ).

Начиная с периода имплантации, а также на этапе формирования плаценты высокая степень дифференциации и пролиферации клеток имеют большое значение. Известно, что плацента развивается благодаря каскаду последовательных реакций, регулируемых отдельными медиаторами, при этом контролирующая функция в этом процессе принадлежит ангиогенным факторам.

Таблица 1

### Уровни сосудисто-эндотелиальных факторов в сыворотке крови беременных при физиологической гестации и при плацентарной дисфункции в зависимости от пола вынашиваемого плода, пг/мл

Факторы роста	II триместр		III триместр	
	беременные с плодами женского пола	беременные с плодами мужского пола	беременные с плодами женского пола	беременные с плодами мужского пола
<b>Физиологическая беременность</b>				
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста А	56,6 (47,4–65,6)	38,8 (20,6–56,4)*	76,9 (70,7–82,9)	66,6 (50,4–84)*/♦
Эпидермальный фактор роста	346,8 (323,5–370,2)	303,2 (262,6–309,4)*	245,2 (196,5–293,7)	221,1 (167,8–284,7)*/♦
Фактор роста плаценты	92,5 (74,0–110,9)	67,9 (44,6–124,1)*	731,5 (659,9–802,8)♦	436,7 (278,3–614,6)*/♦
Эндотелин-1	0,41 (0,36–0,42)	0,51 (0,30–0,60)	0,61 (0,50–0,80)♦	0,52 (0,48–0,65)
<b>Плацентарная дисфункция</b>				
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста А	206,3 (63,4–271,2)	41,8 (19,6–212,2)*	303,7 (179,6–466,6)♦	139,1 (87,6–191,8)*/♦
Эпидермальный фактор роста	237,8 (182,8–261,7)	322,4 (319,7–351,3)	142,2 (141,8–226,5)	235,1 (206,8–253,5)*
Фактор роста плаценты	47,4 (29,1–120,4)	38,8 (25,5–71,7)*	543,9 (450,6–960,9)♦	528,1 (350,0–625,6)♦
Эндотелин-1	0,51 (0,46–0,59)	0,21 (0,20–0,60)*	0,51 (0,45–0,57)	0,71 (0,40–0,90)*/♦

Примечание. \* — статистическая значимость различий показателей между матерями девочек и мальчиков в рамках одного триместра ( $p < 0,05$ ); ♦ — статистическая значимость различий показателей в рамках одного пола в динамике беременности ( $p < 0,05$ ).

ФРП выступает в роли одного из наиболее важных медиаторов, участвующих в процессах формирования и интенсификации кровообращения в плацентарной ткани, необходимых для оптимального функционирования всего фетоплацентарного комплекса (ФПК).

В ходе исследования установлено, что по мере прогрессирования физиологической беременности у беременных с плодами как мужского, так и женского пола отмечалось статистически значимое увеличение уровня ФРП, при этом значения показателя были выше у беременных с плодами женского пола как во II, так и в III триместрах ( $p = 0,0294$  и  $0,01768$  соответственно).

На следующем этапе работы осуществлялось изучение концентрации исследуемых пептидов при осложнённом течении беременности. В результате выявлено, что уровень СЭФР-А повышался к концу беременности как у беременных с плодами женского, так и мужского пола ( $p = 0,0271$  и  $0,03423$  соответственно). Следует отметить, что по сравнению с неосложнённым течением беременности у женщин с плодами женского пола концентрация СЭФР-А во II и III триместрах превышала таковую у беременных с плодами мужского пола в 2,2 и 4,9 раза соответственно.

У пациенток с плацентарной дисфункцией, вынашивающих и мальчиков, и девочек, имел место рост продукции ФРП с увеличением срока беременности (в 13,6 и 11,5 раза соответственно). У беременных с плодами женского пола по сравнению с беременными с плодами мужского пола только во II триместре регистрировались достоверно более высокие показатели уровня ФРП (на 18,1%).

На протяжении осложнённой беременности по сравнению с физиологическим её течением отмечено статистически значимое повышение уровня ЭТ-1 у беременных с плодами мужского пола ( $p = 0,0123$ ), в то время как у беременных с плодами женского пола выработка его не претерпевала достоверных изменений. В то же время обращало на себя внимание, что во II триместре содержание ЭТ-1 было выше у беременных с плодами женского пола ( $p = 0,0123$ ), а к концу беременности — у беременных с плодами мужского пола ( $p = 0,0212$ ).

ФНО- $\alpha$ , оказывающий прямое влияние на развитие соединительнотканной составляющей хориона, также участвует в индукции и сохранении активности коллагеназы. Физиологическое течение беременности сопровождалось достоверным повышением уровня ФНО- $\alpha$  у беременных с плодами мужского пола ( $p = 0,042876$ ), а в случае противоположного пола отмечалась тенденция к уменьшению его концентрации ( $p = 0,05337$ ) (табл. 2).

Сравнительный анализ уровня ИЛ-1 $\beta$  в случае физиологической гестации позволил обнаружить, что у беременных с плодами женского пола с 13 по 28-ю неделю беременности он статистически достоверно ( $p = 0,02764$ ) был выше, чем в III триместре ( $p = 0,04969$ ). У беременных с плодами мужского пола отмечалась обратная закономерность.

Общеизвестно, что интерлейкин-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  выступают в роли соответствующих индукторов ИЛ-6, относящегося к группе провоспалительных цитокинов. Учитывая вышеизложенное, тенденция повышения его содержания во II триместре у беременных с плодами

Таблица 2

**Уровни некоторых показателей цитокинового баланса в сыворотке крови беременных при физиологической гестации и плацентарной дисфункции в зависимости от пола вынашиваемого плода, пг/мл**

Показатель	II триместр		III триместр	
	беременные с плодами женского пола	беременные с плодами мужского пола	беременные с плодами женского пола	беременные с плодами мужского пола
<b>Физиологическая беременность</b>				
Фактор некроза опухоли $\alpha$	6,8 (6,3–6,5)	6,6 (4,8–12,0)	5,6 (3,9–7,2)	7,5 (5,6–9,3)♦
Интерлейкин-1 $\beta$	149,3 (122,0–176,3)	93,8 (77,7–139,4)*	62,9 (58,4–67,2)♦	128,8 (102,5–182,0)♦
Интерлейкин-6	8,7 (1,8–15,4)	4,8 (3,8–10,9)*	3,6 (3,1–3,8)♦	4,2 (3,4–5,3)
Интерлейкин-10	2,5 (1,3–3,2)	0,5 (0,1–1,1)*	1,3 (0,8–1,5)♦	1,2 (0,3–2,5)♦
Интерлейкин-12	7,7 (1,0–14,2)	2,1 (1,3–3,2)*	3,5 (2,1–4,8)♦	4,6 (1,4–4,7)♦
<b>Плацентарная дисфункция</b>				
Фактор некроза опухоли $\alpha$	7,9 (6,7–9,9)	8,5 (6,8–8,5)	9,1 (6,8–11)	8,9 (6,1–9,3)
Интерлейкин-1 $\beta$	532,1 (232–906)	100,1 (98,4–367,6)*	113,5 (102,3–141,7)♦	176,1 (80,8–509,0)*
Интерлейкин-6	22,1 (2,7–41)	10,1 (6–54)*	3,3 (2,9–3,3)♦	5,9 (5,5–34,9)*/♦
Интерлейкин-10	2,5 (0,0–2,9)	0,6 (0,4–0,7)*	2,4 (1,8–4,2)	2,2 (1,3–2,4)♦
Интерлейкин-12	1,2 (1,0–1,3)	10,9 (7,7–11,2)*	2,5 (2,0–3,2)♦	4,8 (4,8–12,4)*/♦

Примечание. \* — достоверность различий показателей между беременными с плодами мужского пола и женского пола в рамках одного триместра ( $p < 0,05$ ); ♦ — достоверность различий показателей в рамках одного пола плода в динамике беременности ( $p < 0,05$ ).

женского пола ( $p = 0,07392$ ) была закономерной. К концу беременности уровень ИЛ-6 снижался как в случае женского пола плодов, так и мужского, причем у беременных с плодами женского пола более значимо.

У беременных с плодами женского пола концентрация ИЛ-10 во II триместре физиологической беременности, по аналогии с гестационными изменениями ИЛ-1 $\beta$ , повышалась ( $p = 0,04263$ ), а затем снижалась в III триместре ( $p = 0,048512$ ). В случае мужского пола плода отмечалась обратная тенденция.

Важным противовоспалительным цитокином, инициирующим оптимальное антиинфекционное противодействие и участвующим в усиленной клеточно-опосредованной иммунной реакции, является ИЛ-12. Уровень ИЛ-12 во II триместре беременности в случае плодов женского пола был в 3,8 раза выше ( $p = 0,03764$ ), затем отмечалось достоверное снижение его в III триместре ( $p = 0,05179$ ). У беременных с плодами мужского пола регистрировались противоположные изменения.

При анализе цитокинового баланса у беременных с плацентарной дисфункцией отмечена тенденция к нарастанию концентрации ФНО- $\alpha$  по мере увеличения срока гестации, в отличие от физиологически протекающей беременности, как у беременных девочками ( $p = 0,05732$ ), так и у беременных мальчиками ( $p = 0,04867$ ).

Уровень ИЛ-1 $\beta$  в случае осложнённой беременности претерпевал изменения, аналогичные таковым при физиологическом течении: у беременных с плодами женского пола во II триместре он был выше в 5,3 раза ( $p = 0,04653$ ), с последующим снижением в III триместре ( $p = 0,03749$ ), и обратная зависимость отмечена у беременных с плодами мужского пола.

Концентрация провоспалительного ИЛ-6 с увеличением срока осложнённой гестации статистически достоверно уменьшалась у беременных с плодами женского пола ( $p = 0,03572$ ) и у беременных с плодами мужского пола ( $p = 0,04217$ ). В то же время, как и в случае физиологической беременности, его пороговое значение было максимальным во II триместре у беременных с плодами женского пола ( $p = 0,07392$ ) по сравнению с беременными с плодами мужского пола.

В случае плацентарной дисфункции максимальная концентрация ИЛ-10, по аналогии с физиологической беременностью, регистрировалась во II триместре у беременных с плодами женского пола ( $p = 0,02164$ ), с последующим незначимым её снижением к III триместру гестации. У беременных с плодами мужского пола имела место обратная зависимость, причём более выраженная.

В отличие от показателей при физиологическом течении беременности, уровень ИЛ-12 на фоне плацентарной дисфункции у беременных с плодами мужского пола был статистически достоверно выше как во II ( $p = 0,03543$ ), так и в III ( $p = 0,03185$ ) триместре гестации. По мере прогрессирования беременности отмечалось его снижение в 2,2 раза, а у беременных с плодами женского пола наблюдалась обратная тенденция.

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для каждого триместра как физиологической, так и осложнённой беременности характерен различный уровень активности систем ангиогенных факторов и цитокинового баланса в материнском организме в зависимости от пола вынашиваемого плода. У беременных с плодами женского пола на протяжении всей беременности отмечаются более высокие уровни некоторых пептидов и цитокинов, что свидетельствует о существовании бóльшей вовлечённости иммунных процессов в формирование плодo-материнских отношений при вынашивании девочек. Значимую роль в полученных закономерностях играют особенности биохимического и гуморального сигналинга со стороны плодов разного пола.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абдуллаева О.И., Абзалова Ш.Р., Ахмедова Ш.У., Даминова М.Н., Капранов С.В., Капранова Т.С., и др. Современные аспекты эндокринологии и иммунологии. Новосибирск : СибАК, 2015.
2. Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Азиев О.В., Айламазян Э.К., Акулин И.М., Андреева В.О., и др. Гинекология. Национальное руководство (2-е изд., перераб. и доп.). М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017.
3. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. Нормальная физиология. Учебник. МИА, 2009.
4. 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. Т. 22. № 6. С. 115–119.
5. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А. Влияние модификации первичной структуры цитоплазматических и мембранных белков плаценты на развитие ее недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. № 1. С. 4–8. doi: 10.17116/rosakush20171714-8
6. Тетруашивили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н., Сухих Г.Т. Соотношение цитокинов на ранних этапах гестации у больных с привычным выкидышем в анамнезе // Материалы IV Российского научного форума «Мать и дитя». М., 2002. С. 102.
7. Тетруашивили Н.К. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше // Иммунология. 2008. № 2. С. 124–129.
8. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Ларичкин А.В., Чеботарев Д.А. Особенности окислительно-восстановительных процессов в околоплодных водах при плацентарной недостаточности // Биомедицинская химия. 2018. Т. 64. № 3. С. 290–297.
9. Баринаева В.В. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы у плодов мужского и женского пола в динамике физиологической беременности и в зависимости от стереофункциональных особенностей системы «мать-плацента-плод» // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2011.
10. Радзинский В.Е., Линде В.А., Баринаева В.В., Боташева Т.Л., Авруцкая В.В., Гудзь Е.Б., Хлопонина А.В. Адаптационные особенности кардиореспираторной системы плода во внутриутробном периоде онтогенеза в зависимости от полового диморфизма и их клиническое значение // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». 2011. № 6. С. 90–101.
11. Боташева Т.Л., Линде В.А., Погорелова Т.Н., Ермолова Н.В., Гунько В.В., Саргсян О.Д., Баринаева В.В. Влияние пола плода на систему ангиогенных факторов и цитокинов у женщин во II–III триместрах физиологической и осложненной беременности // Акушерство и гинекология. 2014. № 8. С. 40–46.
12. Капустин Е.А., Боташева Т.Л., Линде В.А., Авруцкая В.В., Каушанская Л.В. Влияние пола плода на функциональное состояние крови женщин при физиологической беременности // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. URL: <http://>

- science-education.ru/ru/article/view?id=12398 (дата обращения: 06.09.2020).
13. Хлопонина А.В., Боташева Т.Л., Радзинский В.Е., Быстрая К.А., Железнякова Е.В. Особенности почечного и мозгового кровотока плода в зависимости от полового диморфизма при физиологической и осложненной беременности // *Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова*, 18-22 сентября 2017 г. Воронеж, 2017. с. 948–949.
  14. Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F.; the EAPM-Study Group on «Preterm Birth». Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011. VI. 24. N 5. P. 659–667.
  15. Larsen S.O., Wojdemann K.R., Shalmi A.C., et al. Gender impact on first trimester markers in Down syndrome screening // *Prenatal Diagnosis.* 2002. Vol. 22. P. 1207–1208.
  16. Knippel A.J. Role of fetal sex in amniotic fluid alphafetoprotein screening // *Prenatal Diagnosis.* 2002. Vol. 22. Iss.10. P. 941–945.
  17. Gol M., Tuna B., Doğan E., Gulekli B., Bagci M., Altunyurt S., et al. Does fetal gender affect cytotrophoblast cell activity in the human term placenta? Correlation with maternal hCG levels // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004. Vol. 83. N 8. P. 711–715.
  18. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М., 2012.
  19. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: Мед. информ. агентство, 2010.
  20. Sherer D.M., Kogan M.G. Abnormal nonstress test yet otherwise reassuring biophysical profile in a compromised fetus with severe antepartum intracranial hemorrhage // *Gynec Obstet Invest.* 2001. Vol. 52. N 1. P. 66–70.
  21. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ. Пер. с англ. М.: Мир, 1982.
  7. Tetrushvili NK. The role of immune interactions in the early stages of physiological pregnancy and with the usual miscarriage. *Immunologiya.* 2008;2:124–129. (In Russ).
  8. Pogorelova TN, Gun'ko VO, Nikashina AA, Larichkin AV, Chebotarev DA. Features of redox processes in amniotic fluid in placental insufficiency. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2018;64(3):290–297. (In Russ).
  9. Barinova VV. Morphofunctional features of the cardiovascular system of the fetus in male and female in the dynamics of physiological pregnancy, depending on the stereofunctional features of the mother-placenta-fetus system. In: *Materials of the XII All-Russian Scientific Forum "Mother and Child"*. Moscow; 2011. (In Russ).
  10. Radzinskiy VE, Linde VA, Barinova VV, Botasheva TL, Avrutskaya VV, Gudz EB, et al. Adaptation features of the fetal cardiorespiratory system in the prenatal period of ontogenesis, depending on sexual dimorphism and their clinical significance. *Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya».* 2011;(6):90-101. (In Russ).
  11. Botasheva TL, Linde VA, Pogorelova TN, Yermolova NV, Gun'ko VV, Sargsyan OD, Barinova VV. The influence of the fetal sex on the system of angiogenic factors and cytokines in women in the II-III trimesters of physiological and complicated pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014;(8):40-6. (In Russ).
  12. Kapustin EA, Botasheva TL, Linde VA, Avrutskaya VV, Kaushanskaya LV. The influence of the fetal sex on the functional state of the blood of women during physiological pregnancy. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014;(2). (In Russ). Access mode: [www.science-education.ru/116-12398](http://www.science-education.ru/116-12398). (In Russ).
  13. Khloponina AV, Botasheva TL, Radzinskiy VE, Bystraya KA, Zheleznyakova EV. Features of renal and cerebral blood flow of the fetus depending on sexual dimorphism in physiological and complicated pregnancy. In: *Materials of the XXIII Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlova*, September 18-22, 2017. Voronezh; 2017. p. 948–949. (In Russ).
  14. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F; the EAPM-Study Group on «Preterm Birth». Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(5):659–667.
  15. Larsen SO, Wojdemann KR, Shalmi AC, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A. Gender impact on first trimester markers in Down syndrome screening. *Prenatal Diagnosis.* 2002;22:1207–1208.
  16. Knippel AJ. Role of fetal sex in amniotic fluid alphafetoprotein screening. *Prenatal Diagnosis.* 2002;22(Iss.10):941–945.
  17. Gol M, Tuna B, Doğan E, Gulekli B, Bagci M, Altunyurt S, et al. Does fetal gender affect cytotrophoblast cell activity in the human term placenta? Correlation with maternal hCG levels. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(8):711–715.
  18. Radzinsky VE. Obstetric aggression. Moscow; 2012. (In Russ).
  19. Sidel'nikova VM, Sukhikh GT. Miscarriage. Moscow; 2010. (In Russ).
  20. Sherer DM, Kogan MG. Abnormal nonstress test yet otherwise reassuring biophysical profile in a compromised fetus with severe antepartum intracranial hemorrhage. *Gynec Obstet Invest.* 2001;52(1):66–70.
  21. Afifi A, Eizen S. *Statistical analysis: A computer-based approach.* Transl. from Engl. Moscow: Mir; 1982. (In Russ).

## REFERENCES

1. Abdullayeva OI, Abzalova ShR, Akhmedova ShU, Daminova MN, Kapranov SV, Kapranova TS, et al. Modern aspects of endocrinology and immunology. Novosibirsk; 2015. (In Russ).
2. Abubakirov AN, Adamyan LV, Aziyev OV, Aylamazyan EK, Akulin IM, Andreeva VO, et al. Gynecology. National leadership (2nd ed., rev. and suppl.). Moscow; 2017. (In Russ).
3. Agadzhanian NA, Smirnov VM. Normal physiology. Textbook. Moscow: MIA; 2009. (In Russ.)
4. Pogorelova TN, Gunko VO, Nikashina AA, Alliluyev IA, Botasheva TL. Post-translational modifications and differential expression of proteins in placental insufficiency. *Problemy reproduktcii.* 2016;22(6):115–119. (In Russ).
5. Pogorelova TN, Gun'ko VO, Nikashina AA. The effect of modification of the primary structure of the cytoplasmic and membrane proteins of the placenta on the development of its insufficiency. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2017;17(1):4–8. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush20171714-8
6. Tetrushvili NK, Sidelnikova VM, Veryasov VN, Sukhikh GT. The ratio of cytokines in the early stages of gestation in patients with a history of miscarriage. In: *Materials of the IV Russian Scientific Forum "Mother and Child"*. Moscow; 2002. p. 102. (In Russ).

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Боташева Татьяна Леонидовна**, д.м.н., профессор [Tatyana L. Botasheva, MD, PhD, Professor], адрес: 344012, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43; [address: 344012, Rostov-on-Don, st. Mechnikova, 43, Russian Federation]; e-mail: [t\\_botasheva@mail.ru](mailto:t_botasheva@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

**Рымашевский Александр Николаевич**, д.м.н., профессор [Aleksandr N. Rymashevskiy, MD, PhD, Professor], e-mail: [rymashevskyan@mail.ru](mailto:rymashevskyan@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

**Михельсон Александр Феликсович**, д.м.н., профессор [Aleksandr F. Mikhelson, MD, PhD, Professor], e-mail: [michelson.a.f@mail.ru](mailto:michelson.a.f@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6792-0982>

**Фабрикант Анна Дмитриевна** [Anna D. Fabrikant], e-mail: [annutka944@mail.ru](mailto:annutka944@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4376-8111>

**Хлопонина Анна Валерьевна**, д.м.н., ст. науч. сотр. [Anna V. Khloponina, MD, PhD], e-mail: [annakhloponina@yandex.ru](mailto:annakhloponina@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2056-5231>

**Железнякова Елена Васильевна**, к.м.н., науч. сотр. [Zheleznyakova Elena V., MD, PhD], e-mail: [elena.Gel.1961@yandex.ru](mailto:elena.Gel.1961@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>

**Заводнов Олег Павлович**, к.м.н., науч. сотр. [Oleg P. Zavodnov, MD, PhD], e-mail: [ozz2007@mail.ru](mailto:ozz2007@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>

Поступила 28.07.2020

Принята к печати 25.09.2020