

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА**Чеботарева Ю. Ю., Арндт И. Г., Котиева И. М., Петров Ю. А.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), 344022, переулок Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Чеботарева Ю. Ю., доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

For correspondence: Yulia Yu. Chebotareva, MD, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Information about authors:

Chebotareva Yu. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>

Arndt I. G., <https://orcid.org/0000-0001-8100-6241>

Kotieva I. M., <https://orcid.org/0000-0001-7657-4762>

Petrov Yu. A., <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

РЕЗЮМЕ

Патофизиологические механизмы задержки роста плода могут быть установлены в эксперименте. Однако способы моделирования имеют недостатки, связанные трудоемкостью, низкой воспроизводимостью процесса, высокими показателями антенатальной гибели плода. Разработка способа моделирования, имеющего признаки, сходные с клинической картиной у беременных, имеет актуальное значение. Цель исследования: разработка экспериментальной модели задержки роста плода с использованием дидрогестерона и патогенетическое обоснование механизма развития. Материал и методы. В качестве лабораторных животных было использовано 20 самок крыс Wistar, из них 1 группа (n=10) – первобеременные крысы и моделирование с использованием дидрогестерона; 2 группа (n=10) – первобеременные крысы. В первые 14 дней эксперимента, утром и вечером крысы получали смесь, содержащую 0,5 мг дидрогестерона. Определяли концентрации прогестерона, кортикостерона. На 21 день – осуществляли эвтаназию, забор плодов и последов с определением веса и гистологической структуры. Анализ исследований проведен с использованием программы Statistica 10.0. Результаты. У крыс 1 группы, в сравнении с крысами 2 группы, отмечалось повышение уровней прогестерона, снижение концентрации кортикостерона. Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнями прогестерона и кортикостерона ($r = -0,862$; $p < 0,05$). Крысы имели более низкие показатели веса и длины плодов, низкий вес последов. В плацентах отсутствовали плацентарные макрофаги. Механизм задержки развития плода в экспериментальной модели связан с потенциальной гепатотоксичностью дидрогестерона. Снижение кортикостерона связано с нарушением метаболизма глюкокортикоидов в печени. Дидрогестерон может связываться с глюкокортикоидными рецепторами. Низкий уровень кортикостерона перед родами свидетельствует о расстройстве адаптационных механизмов. Пониженный уровень кортикостерона приводит к плацентарным нарушениям. Заключение. Способ моделирования задержки роста плода подтверждается результатами роста, веса плодов, гистологического исследования плаценты. Механизм возникновения связан с гепатотоксичностью гестагенов.

Ключевые слова: задержка роста плода, моделирование, дидрогестерон.

EXPERIMENTAL MODELING OF FETAL GROWTH RETARDATION**Chebotareva Yu. Yu., Arndt I. G., Kotieva I. M., Petrov Yu. A.**

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

The pathophysiological mechanisms of fetal growth retardation can be established experimentally. However, modeling methods have disadvantages related to labor intensity, low reproducibility of the process, and high rates of antenatal fetal death. The development of a modeling method with signs similar to the clinical picture in pregnant women is of urgent importance. The purpose of the study: to develop an experimental model of fetal growth retardation using didrogestrone and a pathogenetic substantiation of the mechanism of development. Material and methods. 20 female Wistar rats were used as laboratory animals, of which group 1 (n=10) were pre-pregnant rats and didrogestrone modeling; group 2 (n=10) were pre-pregnant rats. In the first 14 days of the experiment, the rats received a mixture containing 0.5 mg of didrogestrone in the morning and evening. The concentrations of progesterone and corticosterone were determined. On day 21, euthanasia was performed, fetuses and afterbirth were collected, and weight and histological structure were determined. The research analysis was carried out using the Statistica 10.0 program. Results. In group 1 rats, compared with group 2 rats, there was an increase in progesterone levels and a decrease in corticosterone concentration. A negative correlation was established between progesterone and corticosterone levels ($r = -0.862$; $p < 0.05$). The rats had lower fetal weight and length, and lower weight of the afterbirth. Placental macrophages were absent in the placentas. The mechanism of fetal development delay in the experimental model is related to the potential hepatotoxicity of didrogestrone. A decrease in corticosterone is associated with impaired glucocorticoid metabolism in the liver. Didrogestrone can bind to glucocorticoid receptors. A low level of corticosterone before childbirth indicates a disorder of adaptive mechanisms. Low levels of corticosterone lead to placental disorders. Conclusion. The

method of modeling fetal delay is confirmed by the results of growth, fetal weight, and histological examination of the placenta. The mechanism of occurrence is related to the hepatotoxicity of progestogens.

Key words: fetal growth retardation, modeling, dydrogesterone

Беременность протекает на фоне изменений нейроэндокринного статуса и может восприниматься как психологический стресс [1]. Проявление психогенного гестационного стресса связывают с глюкокортикоидной активацией, влияющей на осложнения беременности и неблагоприятные перинатальные исходы, включая задержку роста плода (ЗРП) [2]. ЗРП является распространенным осложнением беременности в следствии плацентарной недостаточности и характеризуется тем, что плоды имеют более высокий риск перинатальной смертности по сравнению с плодами того же гестационного возраста [3-5].

Глюкокортикоиды играют решающую роль в программировании развития и росте плода. Ключевыми молекулами, регулируемыми тканеспецифические действия глюкокортикоидов, являются изоферменты 11β-гидроксистероиддегидрогеназы (11-β-HSD) которые экспрессируются в плаценте и плодных оболочках [6]. При физиологическом течении гестации материнский кортизол уравнивается 11-β-HSD, при этом понижается концентрация плацентарных глюкокортикоидов. Гестационный стресс снижает концентрацию 11-β-HSD и повышает уровни материнского кортизола. Снижение 11-β-HSD связано с ЗРП, низким весом ребенка в первые 12 месяцев жизни, риском развития метаболических заболеваний в онтогенезе [7]. Повышение глюкокортикоидов и плацентарного кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ) влияет на плодовой нейрогенез, уменьшение объема коры, плотности нейронов в лимбических областях, синаптической пластичности [8]. Увеличение КРГ во время беременности может способствовать повышению реактивности кортизола у младенцев [9].

Синтез кортизола непосредственно связан с прогестероном. Так, продуцируемый плацентой прогестерон в коре надпочечников матери и плода трансформируется в кортизол [10]. Целесообразно назначать гестагены, включая дидрогестерон, согласно инструкции только при установленном снижении прогестерона.

Изучение патофизиологических механизмов ЗРП, определение эффективности ее лечения, возможно благодаря экспериментальному моделированию [11]. Несмотря на наличие различных способов воспроизведения ЗРП, отмечены их недостатки, связанные с трудоемкостью, низкой воспроизводимостью процесса, высокими показателями антенатальной гибели плода [12; 13]. Экспериментальная модель ЗРП с исполь-

зованием дидрогестерона у крыс линии Wistar практически отсутствует. Поэтому разработка новых способов моделирования ЗРП, имеющего признаки, сходные с клинической картиной у беременных, имеет актуальное значение.

Цель исследования: разработка экспериментальной модели задержки роста плода с использованием дидрогестерона и патогенетическое обоснование механизма развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальный раздел исследования был проведен на кафедре патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2022-2023 гг. Исследование одобрено локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 19/22 от 01. 12. 2022).

В качестве лабораторных животных было использовано 20 самок крыс линии Wistar, из них 1 группа (n=10) – первобеременные крысы и моделирование ЗРП с использованием дидрогестерона; 2 группа (n=10) – первобеременные крысы. Критерии включения: первобеременные, возраст 5-8 месяцев, вес 150-200 грамм. Критерии исключения: повторная беременность, избыток или недостаток веса, возраст животного менее 5 и более 8 месяцев. В контрольной группе никаких воздействий к животным не применяли. Метод исследования состоял из серии наблюдений.

Крыс содержали, соблюдая требования, изложенные в приказе Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Крыс размещали в персональных клетках со свободным доступом к корму (специализированный корм для крыс Sultan BIO Appetite (Россия, Технология успеха) и воде. К самке в диэструсе подсаживали самца Wistar. Первый день гестации устанавливали на основании наличия сперматозоидов в вагинальном мазке [14]. Все манипуляции выполняли в соответствии с принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

Способ моделирования ЗРП состоял в том, что в течение первых 14 дней эксперимента в утренний и вечерний рацион питания включали смесь, содержащую 0,5 мг дидрогестерона [15].

В первой серии эксперимента на ИФА-анализаторе Stat Fax 2100 в динамике гестации определяли концентрации прогестерона, кор-

тикостерона. Кровь брали из хвостовой вены, утром, после кратковременной эфирной анестезии. Прогестерон определяли с помощью тест-системы прогестерон-ИФА-БЕСТ РУ № РЗН 2015/2927 (чувствительность: 0,4 нмоль/л, диапазон измерений: 0-100 нмоль/л). Уровень кортикостерона - использованием тест-системы «IDS Corticosterone EIA» (Великобритания).

Во второй серии эксперимента на 21 день беременности осуществляли эвтаназию на фоне анестезии 0,2 мл нембутала, забор плодов и последов с определением веса и гистологической структуры.

Анализ проведенных экспериментальных исследований проведен с использованием программ Statistica 10,0 и Excel. С помощью описательной статистики вычисляли медиану (Med), минимум (Min), максимум (Max). Используя тест Колмогорова-Смирнова, устанавливали соответствие

выборки нормальному распределению. Применяли критерий Стьюдента в случае нормального распределения, а критерий Уитни-Манна – при ненормальном. Для оценки силы взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ, с оценкой коэффициента корреляции (r) Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе экспериментального исследования изучалась роль гестагенов в развитие плацентарных нарушений и их взаимосвязь с концентрацией глюкокортикоидов.

В первой серии экспериментов были установлены исходные, и определенные на 2 и 3 неделях гестации, уровни прогестерона, кортикостерона у крыс опытной и контрольной групп (таблица 1).

Таблица 1. Уровни прогестерона и кортикостерона у крыс опытной и контрольной групп, медиана, минимум, максимум

Table 1. Progesterone and corticosterone levels in rats of the experimental and control groups, Med, Min, Max

Показатель	1 группа n=10	2 группа (контроль) n=10	p
Прогестерон исх., нмоль/л	19,5; 15,6; 20,2	20,95; 18,9; 26,1	0,05
Прогестерон 2 неделя гестации, нмоль/л	194,6; 166,2; 215,1	66,4; 57,1; 76,1	0,003
Прогестерон 3 неделя гестации, нмоль/л	229,7; 199,6; 232,4	71,1; 59,0; 75,4	0,02
Кортикостерон исх., нг/мл	240,5; 209,3; 274,9	239,3; 204,9; 75,1	0,4
Кортикостерон 2 неделя гестации, нг/мл	173,4; 130,2; 181,8	289,9; 208,5; 303,3	0,003
Кортикостерон 3 неделя гестации, нг/мл	87,9; 80,9; 110,0	211,2; 205,7; 236,9	0,04

Показано, что в динамике гестации у крыс 1 (опытной) группы, в сравнении с крысами 2 (контроль) группы, отмечалось повышение уровней прогестерона, при этом концентрация кортикостерона в динамике беременности снижалась.

Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнями прогестерона и кортикостерона ($r = -0,862$; $p < 0,05$). В таблице 2 представлены определенные показатели плодов и последов экспериментальных животных.

Таблица 2. Показатели плодов и последов экспериментальных животных, медиана, минимум, максимум.

Table 2. Indicators of fetuses and afterbirth of experimental animals, Med, Min, Max.

Показатели	1 (опытная) группа (ЗРП) n=10	2 группа (контроль) n=10	p
Количество плодов	2,0; 1,0; 3,0	7,5; 5,0; 9,0	0,039
Вес плодов, мг	1131,6; 1031,9; 1231,3	3223,1; 2675,3; 3770,9	0,044
Длина плодов, мм	22,1; 20,9; 23,3	30,5; 25,4; 34,6	0,0331
Вес последов, мг	198,9; 160,4; 237,4	411,6; 378,7; 444,5	0,030

Результаты, представленные в таблице 2 свидетельствуют о том, что крысы 1 (опытной) группы, по сравнению с животными 2 (контрольной) группы, имели меньше плодов, при этом у последних отмечались более низкие показатели веса и длины плодов. Посledы также имели значительно низкий вес.

Гистологическое исследование последа крыс 1 (опытной) группы, в сравнении с крысами 2 (контроль) группы, показало отсутствие в плаценте плацентарных макрофагов, признаки эндотелиальной дисфункции (рис. 1, рис. 2).

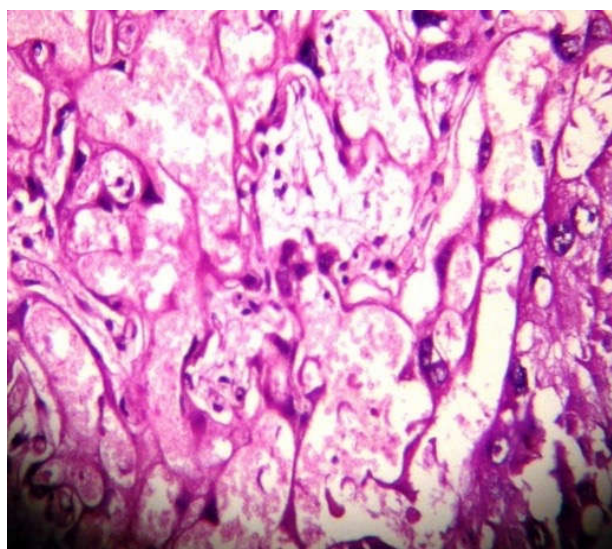


Рис. 1. Плацента крысы 1 (опытной) группы 21 день гестации (нет плацентарных макрофагов, 1 – признаки эндотелиальной дисфункции) Увеличение x40, окраска гематоксилин-эозин.
Fig. 1. Placenta of rat 1 (experimental) group 21 days of gestation (no placental macrophages, 1 – signs of endothelial dysfunction) Magnification of 40, hematoxylin-eosin staining.

Наличие низких параметров веса и роста плодов, а также отсутствие в последах клеток Кашенко-Гофбауэра свидетельствует о плацентарных расстройствах и, как следствие, ЗРП [11; 16].

ОБСУЖДЕНИЕ

ЗРП – патологически маленький плод с высоким риском перинатальных осложнений [3]. Различают материнские, плацентарные, плодовые и генетические факторы риска ЗРП [17]. Однако, вне зависимости от патогенеза, различные факторы риска в итоге приводят к «ишемической плацентарной болезни», связанной со снижением маточно-плацентарной перфузии и трофики плода [18]. ЗРП является следствием плацентарной недостаточности [3].

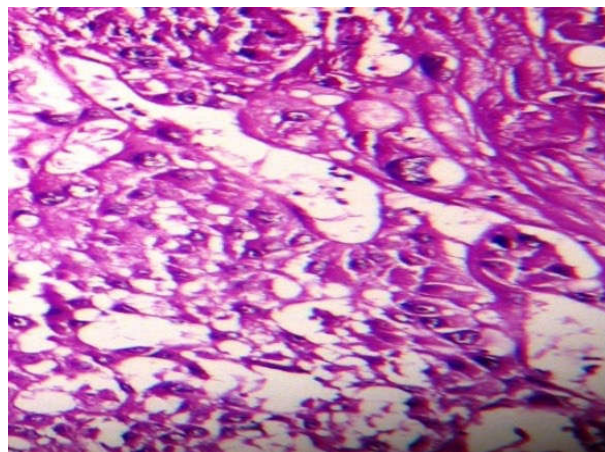


Рис.2. Крыса 3 (контроль) группы, спонгиозная часть плаценты (1- клетки Кашенко – Гофбауэра). Увеличение x40, окраска гематоксилин-эозин
Fig. 2. Rat of the 3rd (control) group, the spongy part of the placenta (1- Kashchenko – Hofbauer cells). X40 magnification, hematoxylin-eosin staining

Изучение патофизиологических механизмов плацентарной недостаточности, включая ЗРП, определение эффективности ее лечения, возможно благодаря биологическому моделированию [16]. Предлагаемый нами способ моделирования ЗРП достоверен, имеет клинические признаки максимально схожие с клинической картиной у пациентов, подтверждается результатами измерения роста, веса плодов, гистологического исследования последа, позволяет получить морфологически верифицированную картину патологии, эффективен, легко воспроизводим и практически исключает выкидыши у экспериментальных животных [15].

Экспериментальное исследование проведено для уточнения патогенетических аспектов плацентарных расстройств и ЗРП.

Первая серия эксперимента показала взаимосвязь гиперпрогестеронемии и глюкокортикоидной дисрегуляции. Так, в опытной группе, в сравнении с интактной группой животных, имело место повышение прогестерона, при снижении концентраций кортикостерона на 2 и 3 неделях гестации. Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнями прогестерона и кортикостерона ($r = -0,862$; $p < 0,05$).

Вторая серия эксперимента показала, что экспериментальное моделирование, путем применения дигидрогестерона в динамике гестации у крыс, приводит к плацентарной недостаточности и ЗРП, о чем свидетельствуют отсутствие плацентарных макрофагов, низкий вес последа и плодов.

Механизм ЗРП в экспериментальной модели мы связываем с потенциальной гепатотоксич-

ностью прогестерона, который по современным данным может вызывать лекарственные поражения печени (ЛПП) [19]. Их частота у беременных возрастает из-за массовой терапии невынашивания гестагенами, при этом автором описан случай ЛПП на фоне применения дидрогестерона [20]. Потенциальная гепатотоксичность маркирована в официальных инструкциях, а применение прогестерона при беременности рекомендуется только при установленной недостаточности прогестерона [21]. Отмечают частое использование гестагенов при неопределенной болезненности, интерпретируемой некоторыми акушерами-гинекологами «a priori» как угроза самопроизвольного аборта [20]. Гепатотоксичность прогестерона обычно недооценивается как пациентами, так и врачами.

Снижение кортикостерона, возможно, связано с нарушением метаболизма глюкокортикоидов в печени, включая процессы окисления, восстановления и конъюгирования. Кроме того, хотя дидрогестерон и не обладает глюкокортикоидной биологической активностью, он может, как производное прогестерона, связываться с глюкокортикоидными рецепторами.

Низкий уровень кортикостерона у крыс перед родами свидетельствует о расстройстве адаптационных механизмов. Это согласуется с работами, которые показали, что крысы с низким уровнем кортикостерона после стрессорной нагрузки, отличаются низким уровнем стрессоустойчивости [22]. Пониженный уровень кортикостерона, нарушает синтез плацентарного кортикотропин релизинг гормона, что приводит к плацентарным нарушениям. Развиваются характерные гистопатологические изменения в плацентах, включая отсутствие плацентарных макрофагов (мезотелиальные стволовые клетки Кащенко-Гофбауэра и признаки эндотелиальной дисфункции микроциркуляторного русла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый нами способ моделирования ЗРП достоверен, имеет клинические признаки максимально схожие с клинической картиной у пациентов, подтверждается результатами измерения роста, веса плодов, гистологического исследования последов, позволяет получить морфологически верифицированную картину патологии, эффективен, легко воспроизводим и практически исключает выкидыши у экспериментальных животных. Механизм ЗРП базируется на гепатотоксичности гестагенов, которые в практической работе врача-акушера-гинеколога необходимо назначать при выкидыше (привычный, угрожающий) на фоне установленного дефицита прогестерона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Răchită A., Strete G. E., Suci L. M., et al. Psychological Stress Perceived by Pregnant Women in the Last Trimester of Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8315. doi:10.3390/ijerph19148315.
2. Зефинова Т. П., Мухаметова Р. Р. Чем опасен психологический стресс для беременных и как снизить его влияние на течение беременности и перинатальные исходы. *Доктор.Ру*. 2023;22(5):34-39. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-5-34-39
3. Ходжаева З. С., Шмаков Р. Г., Ярыгина Т. А. и соавт. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). *Клинические рекомендации*. 2022.
4. Kesavan K., Devaskar S. U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatric Clinics of North America*. 2019;66(2):403. doi:10.1016/j.pcl.2018.12.009.
5. Камилова М. Я., Давлатова З. Д., Давудова Ф. М. Оценка факторов риска роста синдрома задержки роста плода. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2020;2:23. doi:10.33667/2078-5631-2023-3-42-45.
6. Konstantakou P., Mastorakos G., Vrachnis N. et al. Dysregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: implications during pregnancy and beyond. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. 2017;30(3):284-293. doi:10.3109/14767058.2016.1171308.
7. Rogers S. L., Hughes B. A., Jones C. A. et al. Diminished 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Activity Is Associated With Decreased Weight and Weight Gain Across the First Year of Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(5):e821-831. doi:10.1210/jc.2013-3254.
8. Kassotaki I., Valsamakis G., Mastorakos G., Grammatopoulos D. K. Placental CRH as a Signal of Pregnancy Adversity and Impact on Fetal Neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:714214. doi:10.3389/fendo.2021.714214.
9. Read M., Schetter D. C. Increases in maternal depressive symptoms during pregnancy and infant cortisol reactivity: Mediation by placental corticotropin-releasing hormone. 2023;35(4):1997-2010. doi:10.1017/S0954579422000621.
10. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2011.

11. Чеботарева Ю. Ю., Овсянников В. Г., Хутиева М. Я., Подгорный И. В. Роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности в эксперименте. *Нефрология*. 2017;21(5):76-79. doi:10.24884/1561-6274-2017-21-5-109-118.

12. Lopez-Tello J., Arias-Alvarez M., Gonzalez-Bulnes A., Sferuzzi-Perri A. N. Models of Intrauterine growth restriction and fetal programming in rabbits. 2019; 86(12):1781-1809. doi:10.1002/mrd.23271.

13. Limesand S. W., Camacho L. E., Kelly A. C., Antolic A. T. Impact of thermal stress on placental function and fetal physiology. *Anim Reprod*. 2018;15(1):886-898. doi:10.21451/1984-3143-AR2018-0056.

14. Ямпольская И. С., Коханов А. В. Аутоиммунная модель фето-плацентарной недостаточности и синдрома задержки плода. *Российский иммунологический журнал*. 2013;7(16):322.

15. Патент РФ 2808475 С1, 25.08.2023. Опубл. 28.11.2023, Бюлл. 34. Чеботарева Ю.Ю., Арндт И.Г., Котиева И.М., Петров Ю.А., Гулян М.В. Способ моделирования задержки развития плода.

16. Овсянников В. Г., Чеботарева Ю. Ю., Подгорный И. В. Моделирование гестационных осложнений в условиях эксперимента на крысах. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;1:116-117. doi:10.21626/vestnik/2019-1/13.

17. Kehl S., Dötsch J., Hecher K., Schlembach D., et al. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017;77(11):1157-1173. doi:10.1055/s-0043-118908.

18. Ananth C. V., Vintzileos A. M. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):77-82. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.07.025.

19. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и соавт. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации; 2022.

20. Аргунова И. А. Лекарственные поражения печени как осложнение терапии гестагенами при невынашивании беременности. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(28):24-28. doi:10.33978/2307-3586-2021-17-28-24-28.

21. Vidal Logo Справочник лекарственных средств. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/351?ysclid=m81tecznef539020377>. (Дата обращения: 12.03.2025).

22. Умрюхин П. Е., Григорчук О. С., Григорчук О. С. Уровень кортикостерона крови и динамика кровяного давления у крыс при стрессорной нагрузке. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;12(4):668-671. doi:10.1007/s11055-017-0421-3.

REFERENCES

1. Răchită A., Strete G. E., Suci L. M. et al. Psychological Stress Perceived by Pregnant Women in the Last Trimester of Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14): 8315. doi:10.3390/ijerph19148315.

2. Zefirova T. P., Mukhametova R. R. What is the danger of psychological stress for pregnant women and how to reduce its impact on pregnancy and perinatal outcomes. *Doctor. Ru*. 2023;22(5):34-39. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-5-34-39.

3. Khodjaeva Z. S., Shmakov R. G., Yarygina T.A. and coauthors. Insufficient fetal growth requiring the provision of medical care to the mother (delayed fetal growth). *Clinical recommendations*. 2022. (In Russ.).

4. Kesavan K., Devaskar S.U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes / *Pediatric Clinics of North America*. 2019;66(2):403. doi:10.1016/j.pcl.2018.12.009.

5. Kamilova M. Ya., Davlatova Z. D., Davudova F. M. Assessment of risk factors for the development of fetal developmental delay syndrome. *Bulletin of postgraduate education in the field of healthcare*. 2020;2:23. doi: 10.33667/2078-5631-2023-3-42-45. (In Russ.).

6. Konstantakou P., Mastorakos G., Vrachnis N. et al. Dysregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: implications during pregnancy and beyond. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. 2017;30(3):284-293. doi:10.3109/14767058.2016.1171308.

7. Rogers S. L., Hughes B. A., Jones C. A. et al. Diminished 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Activity Is Associated With Decreased Weight and Weight Gain Across the First Year of Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(5):e821-831. doi:10.1210/jc.2013-3254.

8. Kassotaki I., Valsamakis G., Mastorakos G., Grammatopoulos D. K. Placental CRH as a Signal of Pregnancy Adversity and Impact on Fetal Neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:714214. doi: 10.3389/fendo.2021.714214.

9. Read M., Schetter D. C. Increases in maternal depressive symptoms during pregnancy and infant cortisol reactivity: Mediation by placental corticotropin-releasing hormone. 2023;35(4):1997-2010. doi: 10.1017/S0954579422000621.

10. Sidelnikova V. M., Sukhov G. T. Miscarriage of pregnancy: A guide for practicing physicians. Moscow: Medical Information Agency LLC, 2011. P.54-55. (In Russ.).

11. Chebotareva Yu. Yu., Ovsyannikov V. G., Khutueva M. Ya., Podgorny I. V. The role of glucocorticoid dysregulation in the development of gestational pyelonephritis, placental insufficiency