

УДК 618.333-08-092.4

Экспериментальная коррекция 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
344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

Актуальность. Синдром задержки роста плода (ЗРП) представляет собой распространенное осложнение беременности, связанное с нарушением функции плаценты. Данное состояние значительно повышает риск перинатальной смертности и неблагоприятного исхода для новорожденного. Экспериментальные исследования демонстрируют схожие паттерны плацентарных дисфункций у человека и при моделировании на животных, что позволяет использовать последние для изучения патогенеза плацентарной недостаточности и ЗРП у человека. Анализ данных, полученных в ходе таких исследований, способствует углублению понимания механизмов развития этих состояний, а также разработке патогенетически обоснованных подходов к профилактике и лечению.

Цель исследования: разработка и патогенетическое обоснование экспериментальной коррекции ЗРП с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего фолиевую кислоту и йод.

Материалы и методы. В эксперименте было использовано 30 первобеременных крыс Wistar, в возрасте 5–8 месяцев, массой тела 150–200 г, из них: контроль ($n = 10$) — интактные крысы; опытная группа №1 ($n = 10$) — крысы, которым проведено моделирование ЗРП; опытная группа №2 ($n = 10$) — крысы с моделированием ЗРП на фоне применения витаминно-минерального комплекса, содержащего фолиевую кислоту и йод. У животных на 2-й и 3-й неделях беременности определяли концентрации прогестерона и кортикостерона.

Результаты. У крыс опытной группы №1 отмечалось повышение уровней прогестерона, снижение концентрации кортикостерона. Крысы имели пониженные показатели количества, веса и длины новорожденных, низкий вес последов. Применение витаминно-минерального комплекса у крыс опытной группы №2 приводило к нормализации показателей прогестерона, концентрации кортикостерона показали стабильные физиологические значения. У крысят отмечались нормальные показатели веса и роста, высокие уровни адаптационной реактивности.

Заключение. Применение витаминно-минерального комплекса, содержащего фолиевую кислоту и йод, с целью коррекции приводит к благоприятным перинатальным исходам у лабораторных животных.

Ключевые слова: задержка роста плода; фолиевая кислота; йод.

Для цитирования: Чеботарева Ю.Ю., Арндт И.Г., Котиева И.М., Петров Ю.А. Экспериментальная коррекция задержки роста плода. Патогенез. 2025; 23(4): 25–30.

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.04.25-30

Для корреспонденции: Чеботарева Юлия Юрьевна, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 17.09.2025.

Experimental correction of fetal growth delay

Chebotareva Yu.Yu., Arndt I.G., Kotieva I.M., Petrov Yu.A.

Rostov State Medical University
Nahichevanskij pereulok 29, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

Relevance. Fetal growth restriction is a common complication of pregnancy, associated with insufficient placental function, which causes a high risk of perinatal mortality. A number of experimental studies indicate the characteristic patterns of placental disorders in humans and animal models. With the help of the latter, it is possible to analyze the pathogenesis of placental insufficiency and fetal growth restriction syndrome, and to make a certain contribution to the development of pathogenetically based prevention and treatment.

The purpose of the study is to develop and provide a pathogenetic rationale for the experimental correction of fetal growth retardation (FGR) using a vitamin-mineral complex containing folic acid and iodine.

Materials and methods. The experiment used 30 first-pregnant Wistar rats, aged 5–8 months, weighing 150–200 g, including: control ($n = 10$) — intact rats; experimental group No. 1 ($n = 10$) — rats, which were modeled with FGR; experimental group No. 2 ($n = 10$) — rats, modeling FGR against the background of vitamin and mineral complex containing folic acid and iodine (FGR+Fol). Progesterone and corticosterone concentrations were determined in animals at the 2nd and 3rd weeks of pregnancy.

Results. In rats of the experimental group No. 1, there was an increase in progesterone levels and a decrease in corticosterone concentration. The rats had low fetal weight and length, as well as low placental weight. In rats of the experimental group No. 2. The use of vitamin and mineral complex in rats of experimental group No. 2 led to normalization of progesterone levels, while corticosterone concentrations remained stable. The rats had normal weight and growth rates, as well as high levels of adaptive reactivity.

Conclusion. *The use of a vitamin and mineral complex containing folic acid and iodine for correction leads to favorable perinatal outcomes in laboratory animals.*

Keywords: *fetal growth retardation; folic acid; iodine.*

For citation: Chebotareva Yu.Yu., Arndt I.G., Kotieva I.M., Petrov Yu.A. [Experimental correction of fetal growth delay]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(4): 25–30 (in Russian).

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.04.25-30

For correspondence: Chebotareva Yulia Yurievna, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Funding. The study has no sponsorship.

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

Received: 17.09.2025.

Введение

Задержка роста плода (ЗРП), являющаяся одним из наиболее распространенных осложнений беременности, ассоциируется с неблагоприятными перинатальными исходами [1]. Данное состояние характеризуется отклонением массы и длины тела плода от нормативных значений для соответствующего срока гестации. Диагностика ЗРП основывается на оценке массы плода при рождении, что является ключевым критерием для выявления данного состояния [2]. Патогенетической основой ЗРП является дисфункция плаценты, что значительно повышает риск перинатальной смертности и заболеваемости [3, 4].

Исследование морфофункциональных характеристик плаценты возможно только после завершения беременности, в то время как изучение *in vivo* сопряжено с рядом методологических и этических трудностей. В связи с этим значительный научный и клинический интерес представляет экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома ЗРП на животных. Экспериментальные исследования демонстрируют высокую степень гомологии патологических процессов, наблюдаемых у человека и животных, что позволяет использовать последние для изучения механизмов развития плацентарной недостаточности и ЗРП.

Моделирование на животных предоставляет уникальные возможности для детального анализа патогенеза данных состояний, что, в свою очередь, способствует разработке патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения. Внедрение результатов экспериментальных исследований в клиническую практику имеет потенциал для улучшения перинатальных исходов и снижения частоты неблагоприятных последствий для матери и плода [5].

В экспериментальных исследованиях продемонстрирована ключевая роль глюкокортикоидной активации в патогенезе плацентарной недостаточности [6]. Для моделирования ЗРП применялись различные методы биологического моделирования: тепловой стресс у беременных овец [7], маточно-плацентарная эмболизация у плодных овец [8], лигирование 25–30% маточно-плацентарных сосудов в последней трети гестации у кроликов [9], а также индуцирование гиперкоагуляционного состояния в плацентарном кровообращении с использованием фосфолипидов у мышей [10]. Также Ямпольская И.С. и Коханов А.В. разработали аутоиммунную модель плацентарной недостаточности у крыс, основанную на прегравидарной иммунизации самок препаратом плацентарной щелочной

фосфатазы человека [11], а у морских свинок — модель, учитывающую дефицит питательных веществ [12].

Таким образом, разработка и обоснование способов коррекции ЗРП на основе данных биологического моделирования представляют собой актуальное научное направление.

Цель исследования: разработка и патогенетическое обоснование экспериментальной коррекции задержки роста плода с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего фолиевую кислоту и йод.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено 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 локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 19/22 от 01.12.2022). Все манипуляции с экспериментальным животным выполняли в соответствии с принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

В эксперименте было использовано 30 первобеременных крыс Wistar, в возрасте 5–8 месяцев, массой тела 150–200 г. Первый день гестации определяли по наличию сперматозоидов при микроскопии вагинального секрета [11]. Животных разделили на следующие группы: контроль ($n = 10$) — интактные крысы; опытная группа №1 ($n = 10$) — крысы, которым проведено моделирование ЗРП (ЗРП); опытная группа №2 ($n = 10$) — крысы, моделирование ЗРП на фоне применения витаминно-минерального комплекса, содержащего фолиевую кислоту и йод (ЗРП+Fol).

В опытных группах №1 и №2 моделировали ЗРП по методу Ю.Ю. Чеботаревой, И.Г. Арндта и соавт., при этом крысы получали 0,5 мг дидрогестерона утром и вечером в кормовой смеси с 1-го по 14-й дни гестации [13].

В опытной группе ЗРП+Fol на фоне моделирования ЗРП использовали витаминно-минеральный комплекс, содержащий 400 мкг фолиевой кислоты и 200 мкг йодид калия (FoLio) согласно инструкции по применению. Таблетку FoLio весом 98 мг смешивали с 100 г манной крупы, затем делили на 20 частей. Каждая часть содержала 4,7 мг витаминно-минерального комплекса. Животное прокармливали по 4,7 мг 2 раза в день (в 8 часов утра и в 8 часов вечера) в течение всего гестационного периода.

Анализировали гестационную динамику концентраций кортикостерона и прогестерона, особенности родов, количество новорожденных крысят, их вес, рост, адаптационные реакции.

Исследование гормонального статуса осуществляли на прегравидарном этапе (исходное состояние), на 2-й и 3-й неделе гестации. Забор крови из хвостовой вены крыс проводили утром с 8 до 9 часов. Плазму центрифугировали при 3000 оборотов/мин в течение 3 мин и подвергали заморозке (-80°C). Использовали ИФА-анализатор Stat Fax 2100. Концентрацию прогестерона 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). В тест-системах имело место включение конъюгата, содержащего моноклональные мышинные антитела.

Оценивали состояние адаптации новорожденных крысят по способу Гаркави Л.Х. и соавт. [14]. Забор крови проводили утром в одно и тоже время, из хвостовой вены новорожденных крысят. Также оценивали показатели количества, длины и массы тела новорожденных, массы последов.

Статистический анализ проведен с использованием программ Statistica 10.0 и Excel. Вычисляли медиану (Me), межквартильный размах. Используя тест Колмогорова-Смирнова, устанавливали соответствие выборки нормальному распределению. Применяли в случае нормального распределения Repeated measures ANOVA, в случае распределения, отличного от нормального — критерий Фридмана для связанных переменных и критерий Краскела-Уоллиса для независимых переменных. Для оценки силы взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ с оценкой коэффициента корреляции (r) Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты исследования показали, что у крыс опытной группы №1 (ЗРП) на фоне биологического моделирования ЗРП отмечались высокие уровни прогестерона на 2-й и 3-й неделях гестации (**рис. 1, А**) — в сравнении с группой контроля. Обращало на себя внимание, что при этом концентрация кортикостерона снижалась в динамике беременности и резко падала перед родами (**рис. 1, Б**). Также у крыс опытной группы ЗРП имела место отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнями прогестерона и кортикостерона ($r = -0,862$; $p < 0,05$).

У крыс опытной группы ЗРП+Fol отмечался не столь выраженный рост показателей уровня прогестерона ко 2-й неделе беременности (отличия от опытной группы ЗРП статистически значимы: Repeated measures ANOVA $F(7,87) = 2,22$; $p = 0,038$) и снижение значений этого показателя перед родами (Repeated measures ANOVA $F(8,20) = 2,65$; $p = 0,041$) (**рис. 1, А**). При этом концентрация кортикостерона показала стабильные физиологические значения (**рис. 1, Б**). В целом, динамические гестационные уровни

гормонов у крыс опытной группы ЗРП+Fol и контрольной группы оказались довольно близкими ($p > 0,1$).

Установлено, что во всех группах (ЗРП, ЗРП+Fol, контроль) роды наступили в аналогичные сроки гестации ($M \pm SD$): $22,3 \pm 3,4$ дня; $23,0 \pm 4,1$ дней; $24,0 \pm 3,7$ дней, соответственно ($p1-2=0,134$; $p1-3=0,126$; $p2-3=0,143$). В контрольной группе реакция повышенной активации была описана в 50%, реакция спокойной активации — в 30%, и тренировки — в 20%. В опытной группе ЗРП реакция стресса установлена в 7 (70%) случаев, напряженная реакция спокойной активации — 2 (20%), реакция повышенной активации — 1 (10%), при этом отмечали низкие уровни реактивности. Во 2-й (коррекционной) опытной группе реакция повышенной активации была обнаружена в 70%, реакция спокойной активации — в 30%. Кроме того, в контроле и во 2-й опытной группе были высокие уровни реактивности.

Представленные данные свидетельствуют, что крысы 1-й опытной группы (ЗРП), в сравнении с новорожденными контрольной и 2-й (коррекционной) опытной группы, имели менее благоприятные показатели адаптации. Также крысы в опытной группе ЗРП, в сравнении с новорожденными опытной группы ЗРП+Fol и интактными, родились в меньшем количестве, и с меньшими величинами длины и массы тела (**табл. 1**).

Обсуждение

Полученные данные позволяют считать, что проведение коррекции при моделировании ЗРП по использованному нами способу с использованием в гестационной динамике витаминно-минерального комплекса, содержащего йод и фолиевую кислоту, профилактирует плацентарные расстройства.

Фолиевая, или птероилглутаминовая, кислота принадлежит к витаминам группы В, известна как фолцидин, фолат или витамин В9, играет значительную роль в органогенезе и плацентации [15]. Фолаты обладают не только протективной способностью, защищая плод от влияния тератогенных факторов, но и оказывают влияние на развитие и функцию плаценты [16]. Фолиевая кислота способствует развитию плаценты, снижает риск преждевременных родов и способствует оптимальному росту плода. Дефицит фолата связан с развитием ЗРП и с гипергомоцистеинемией, что является показателем плохой конверсии гомоцистеина в метионин из-за дефекта 5-метилтетрагидрофолата [15].

На уровне организма фолат играет ключевую роль в росте клеток и снижении уровня гомоцистеина посредством преобразования его в метионин, а на клеточном уровне необходим для синтеза нуклеотидов и процессов метилирования, которые поддерживают стабильность генома [16]. Снижение уровня фолиевой кислоты приводит к нарушению синтеза оксида азота — важнейшего фактора вазодилатации и эндотелиальной защиты [17].

Уровень гомоцистеина играет важную роль в поддержании нормального веса плода, и мониторинг уровня гомоцистеина во время беременности может быть полезным для предотвращения неблагоприятных исходов [16]. Более

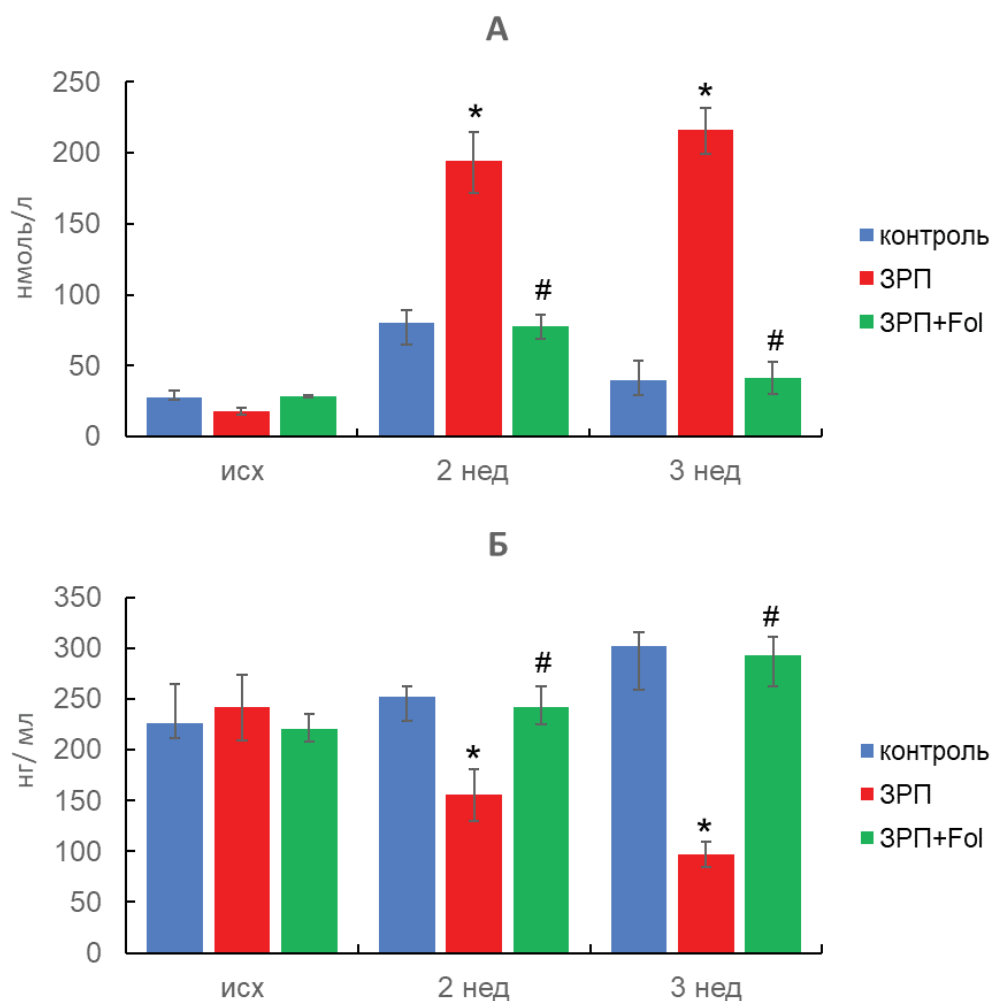


Рис. 1. Динамика содержания прогестерона (А), кортикостерона (Б) крови у крыс контрольной и опытных групп во время беременности. Статистическая значимость межгрупповых различий: * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, # — $p < 0,05$ в сравнении со 1-й опытной группой (Repeated measures ANOVA).

низкие уровни фоллатов были связаны с более высокими рисками внутрипеченочного холестаза беременности, преэклампсии и более низким риском гестационного сахарного диабета [18]. Дефицит фоллатов и витамина B12 вызывает недостаточный рост плода и играет важную роль в развитии ретинопатии недоношенных детей [18].

Основную группу риска развития йод-дефицитных заболеваний составляют беременные, при этом отмечают осложнения гестации и родов. В фетальном периоде гормоны

щитовидной железы корректируют и отлаживают процессы развития, формирования, созревания. Хорионический гонадотропин (ХГЧ), продуцирующийся плацентарной тканью, проявляет активизирующее воздействие на ткани щитовидной железы вследствие его способности взаимодействовать с рецептором ТТГ. Изменения уровня гормонов, возникающие вследствие стимуляции ХГЧ, обычно исчезают к 18–20-й неделе беременности, но в редких случаях ТТГ остается подавленным во II и даже III триместрах беременности [19].

Таблица 1.

Показатели потомства у крыс экспериментального исследования (Me [Q1; Q3]).

Показатель	Контрольная группа n = 10	Опытная группа №1 (ЗРП) n = 10	Опытная группа №2 (ЗРП+Fol) n = 10
Количество крысят	9,0 [6,5; 9,5]	2,0 [1,0; 4,1] *	8,0 [7,0; 10,0] #
Масса крысят, мг	4022 [3822; 4222]	1021 [1122; 1314] *	3778 [3987; 4197] #
Длина крысят, мм	35,3 [31,3; 39,3]	20,0 [18,9; 23,1] *	31,3 [30,9; 32,8] #

Примечания. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Статистическая значимость межгрупповых различий: * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, # — $p < 0,05$ в сравнении со 1-й опытной группой (критерий Краскела–Уоллиса).

Коррекция с использованием ВМК, содержащего фолиевую кислоту и йод, в течение всего периода гестации приводила к устранению плацентарных расстройств.

Считают, что ни одна животная модельная система полноценно не может копировать плацентарную недостаточность и задержку внутриутробного развития плода человека [5]. Однако такие эксперименты вносят определенный вклад в разработку новых методов профилактики и лечения осложнений беременности. Биологическое моделирование больших акушерских синдромов вызывает огромный научный и практический интерес. Предотвратить неблагоприятные перинатальные исходы представляется возможным лишь путём тщательного мониторинга на протяжении беременности и преждевременного родоразрешения.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует роль гиперпрогестеронемии и глюкокортикоидной дисрегуляции в раз-

витии малочисленного, маловесного потомства крыс, с деадаптацией у новорожденных крысят. Применение витаминно-минерального комплекса, содержащего фолиевую кислоту и йод, с целью коррекции приводит к благоприятным перинатальным исходам у лабораторных животных.

Авторский вклад

Чеботарева Ю.Ю. разработала основную идею и дизайн исследования, а также проводила редактирование статьи на всех этапах написания; Арндт И.Г. выполнил экспериментальную часть исследования, провел актуальный поиск научной литературы, участвовал в написании разделов введение и обсуждение результатов, отбирал и анализировал биоматериал, а также написал основную часть финальной версии статьи; Петров Ю.А. проводил статистическую обработку данных; Котиева И.М. занималась интерпретацией полученных лабораторных данных. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

Список литературы

1. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г. *Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации*. Москва, 2022. 47 с.
2. Айламазян Э.К., Кулаков В.И. *Акушерство: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 1200 с.
3. Kesavan K., Devaskar S.U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr. Clin. North Am.* 2019; 66 (2): 403–423. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.12.009
4. Камилова М.Я., Давлатова З.Д., Давудова Ф.М. Оценка факторов риска развития синдрома задержки развития плода. *Вестник послеприемного образования в сфере здравоохранения* 2020; 2: 22–26.
5. Воронцова З.А., Жилыева О.Д., Золотарева С.Н., Логачева В.В. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2021; 1: 35–46. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-5
6. 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
7. Wettter W.H.E.J., Kind K.L., Gattford K.L., Swinbourne A.M., Leu S.T., Hayman P.T., Kelly J.M., Weaver A.C., Kleemann D.O., Walker S.K. Review of the impact of heat stress on reproductive performance of sheep. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2021; 12(1): 26. DOI: 10.1186/s40104-020-00537-z
8. Louey S., Cock M.L., Stevenson K.M., Harding R. Placental insufficiency and fetal growth restriction lead to postnatal hypotension and altered postnatal growth in sheep. *Pediatr. Res.* 2000; 48(6): 808–814. DOI: 10.1203/00006450-200012000-00018
9. Bassan H., Trejo L.L., Kariv N., Bassan M., Berger E., Fattal A., Gozes I., Harel S. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr. Nephrol* 2000; 15(3–4): 192–195. DOI: 10.1007/s004670000457
10. Shu F., Sugimura M., Kobayashi H., Kobayashi T., Kanayama N. Activated protein C prevents development of phosphatidylserine-induced intrauterine growth restriction in mice. *Semin. Thromb. Hemost* 2001; 27(2): 99–105. DOI: 10.1055/s-2001-14067
11. Ямпольская И.С., Коханов А.В. Аутоиммунная модель фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки плода. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 7(2–3): 322.
12. Nevin C., Formosa E., Maki Y., Matushewski B., Regnault T., Richardson B. Maternal Nutrient Restriction in Guinea Pigs as an Animal Model for Studying Growth Restricted Offspring with Post-Natal Catch-Up Growth. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018; 3(14): 314. DOI: 10.1152/ajpregu.00317.201
13. Чеботарева Ю.Ю., Арндт И.Г., Котиева И.М., Петров Ю.А., Гуляев М.В. *Способ моделирования задержки развития плода*. Патент на изобретение RU 2808475 C1; 2023.
14. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. *Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации*. Москва: ИМЕДИС; 1998. 656 с.
15. Конорев М.Р. Роль фолиевой кислоты при планировании и в период беременности. *Вестник фармации*. 2022; 1(95): 68–79. DOI: 10.52540/2074-9457.2022.1.68
16. Салимова З.Д., Додхоева М.Ф. Обмен фолатов у беременных женщин. *Вестник Авиценны* 2022; 4: 502–512. DOI:10.25005/2074-0581-2022-24-4-502-513
17. Wei J., Lu F., Lou Y., Liu Y., Zhai H. The relationship between folic acid deficiency and preeclampsia-like phenotypes in rats. *BMC Pregnancy Childbirth* 2025; 25(1): 236. DOI: 10.1186/s12884-025-07343-3
18. Yuan X., Han X., Zhou W., Long W., Wang H., Yu B., Zhang B. Association of folate and vitamin B12 imbalance with adverse pregnancy outcomes among 11,549 pregnant women: An observational cohort study. *Front. Nutr.* 2022; 9: 947118. DOI: 10.3389/fnut.2022.947118
19. Леффад М.Л., Старцева Н.М., Семятов С.М., Аникиев А.С., Свиридова М.И. Гестационный сахарный диабет и гипотиреоз: две стороны одной проблемы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023; 8(2): 120–128. DOI:10.23946/2500-0764-2023-8-2-120-128

References

1. Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G. [Insufficient fetal growth requiring medical care for the mother (fetal growth retardation). *Clinical recommendations*]. Moscow, 2022. 47 p. (in Russian)
2. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I. [Obstetrics: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 1200 p. (in Russian)
3. Kesavan K., Devaskar S.U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr. Clin. North Am.* 2019; 66 (2): 403–423. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.12.009
4. Kamilova M.Ya., Davlatova Z.D., Davudova F.M. [Assessment of risk factors for fetal growth retardation syndrome]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya [Bulletin of Postgraduate Education in Healthcare]*. 2020; 2: 22–26. (in Russian)
5. Vorontsova Z.A., Zhilyaeva O.D., Zolotareva S.N., Logacheva V.V. [Experimental Modeling of Placental Insufficiency and Fetal Growth Delay Syndrome (Literature Review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye [Journal of New Medical Technologies. eEdition]*. 2021; 1: 35–46. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-5 (in Russian)
6. Chebotareva Yu.Yu., Ovsyannikov V.G., Khutueva M.Ya., Podgorny I.V. [The Role of Glucocorticoid Dysregulation in the Development of Gestational Pyelonephritis and Placental Insufficiency in the Experiment]. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2017; 21(5): 76–79. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-109-118 (in Russian).
7. Wettter W.H.E.J., Kind K.L., Gatford K.L., Swinbourne A.M., Leu S.T., Hayman P.T., Kelly J.M., Weaver A.C., Kleemann D.O., Walker S.K. Review of the impact of heat stress on reproductive performance of sheep. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2021; 12(1): 26. DOI: 10.1186/s40104-020-00537-z
8. Louey S., Cock M.L., Stevenson K.M., Harding R. Placental insufficiency and fetal growth restriction lead to postnatal hypotension and altered postnatal growth in sheep. *Pediatr. Res.* 2000; 48(6): 808–814. DOI: 10.1203/00006450-200012000-00018
9. Bassan H., Trejo L.L., Kariv N., Bassan M., Berger E., Fattal A., Gozes I., Harel S. Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr. Nephrol* 2000; 15(3–4): 192–195. DOI: 10.1007/s004670000457
10. Shu F., Sugimura M., Kobayashi H., Kobayashi T., Kanayama N. Activated protein C prevents development of phosphatidylserine-induced intrauterine growth restriction in mice. *Semin. Thromb. Hemost* 2001; 27(2): 99–105. DOI: 10.1055/s-2001-14067
11. Yampolskaya I.S., Kokhanov A.V. [Autoimmune model of fetoplacental insufficiency and fetal retention syndrome]. *Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2013; 7(2–3): 322. (in Russian)
12. Nevin C., Formosa E., Maki Y., Matuszewski B., Regnault T., Richardson B. Maternal Nutrient Restriction in Guinea Pigs as an Animal Model for Studying Growth Restricted Offspring with Post-Natal Catch-Up Growth. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018; 3(14): 314. DOI: 10.1152/ajpregu.00317.201
13. Chebotareva Yu.Yu., Arndt I.G., Kotieva I.M., Petrov Yu.A., Gulyan M.V. *Method of modeling fetal developmental delay*. Patent RU 2808475 C1; 2023. (in Russian)
14. Garkavi L.H., Kvakina E.B., Kuzmenko T.S. [Antistress reactions and activation therapy. Activation reaction as a path to health through self-organization processes]. Moscow: IMEDIS, 1998. 656 p. (in Russian)
15. Konorev M.R. [The role of folic acid in planning and during pregnancy]. *Vestnik farmatsii [Pharmacy Bulletin]*. 2022; 1 (95): 68–79. (in Russian)
16. Salimova Z.D., Dodkhoeva M.F. [Folate metabolism in pregnant women]. *Vestnik Avicenny [Avicenna Bulletin]*. 2022; 4: 502–512. DOI: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-502-513 (in Russian)
17. Wei J., Lu F., Lou Y., Liu Y., Zhai H. The relationship between folic acid deficiency and preeclampsia-like phenotypes in rats. *BMC Pregnancy Childbirth* 2025; 25(1): 236. DOI: 10.1186/s12884-025-07343-3
18. Yuan X., Han X., Zhou W., Long W., Wang H., Yu B., Zhang B. Association of folate and vitamin B12 imbalance with adverse pregnancy outcomes among 11,549 pregnant women: An observational cohort study. *Front. Nutr.* 2022; 9: 947118. DOI: 10.3389/fnut.2022.947118
19. Leffad M.L., Startseva N.M., Semyatov S.M., Anikeev A.S., Sviridova M.I. [Gestational diabetes mellitus and hypothyroidism: two sides of the same coin]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina [Fundamental and Clinical Medicine]*. 2023; 8(2): 120–128. DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-2-120-128 (in Russian)

Сведения об авторах:

Чеботарева Юлия Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>

Арндт Игорь Геннадьевич — ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-8100-6241>

Котиева Инга Мовлиевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-7657-4762>

Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>