

Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий

Н.В. Башмакова¹, П.Б. Цывьян^{1,2}, Г.Н. Чистякова¹, И.В. Данькова¹, Ю.М. Трапезникова¹, С.В. Бычкова¹, И.И. Ремизова¹

¹ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава РФ;

²Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

The cardiovascular system in children conceived by assisted reproductive technologies

N.V. Bashmakova¹, P.B. Tsyvian^{1,2}, G.N. Chistyakova¹, I.V. Dankova¹, Yu.M. Trapeznikova¹, S.V. Bychkova¹, I.I. Remizova¹

¹Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

Представлены данные о влиянии особенностей проведения вспомогательных репродуктивных технологий на состояние сердечно-сосудистой системы и метаболизма у детей и взрослых, зачатых с применением указанных технологий. Предполагается, что эпигенетические воздействия могут быть основным механизмом программирования сердечно-сосудистой и метаболической патологии в последующей жизни у таких детей.

Ключевые слова: дети, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, внутриутробное программирование, сердечно-сосудистая и метаболическая патология, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Трапезникова Ю.М., Бычкова С.В., Ремизова И.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 14–18. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–14–18

The paper gives data on the impact of assisted reproductive technologies (ART) on the cardiovascular system and metabolism in children and adults conceived by the above technologies. It is suggested that epigenetic exposures may be a main mechanism for programming cardiovascular and metabolic abnormalities in the later life of these children.

Keywords: children, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, intrauterine programming, cardiovascular and metabolic abnormalities, endothelial dysfunction.

For citation: Bashmakova N.V., Tsyvian P.B., Chistyakova G.N., Dankova I.V., Trapeznikova Yu.M., Bychkova S.V., Remizova I.I. The cardiovascular system in children conceived by assisted reproductive technologies. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 14–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–14–18

В настоящее время накопилось большое количество экспериментальных и эпидемиологических данных, свидетельствующих о том, что воздействие на плод негативных факторов развития (недостаток питания, хроническая гипоксия) способно увеличить вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни [1–3]. Более 30 лет назад D. Barker назвал этот феномен «внутриутробным программированием заболеваний» [1–3]. Дальнейшее экспериментальное изучение проблемы

показало, что, помимо программирования артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции, неблагоприятные воздействия в ходе антенатального периода увеличивают вероятность развития ожирения и диабета 2-го типа [4]. Исследования относительно недавнего времени показали, что не только патология внутриутробного периода развития, но и влияния в ходе имплантации плодного яйца и даже в прекоцепционном периоде способны индуцировать кардиометаболические заболевания [5].

В настоящее время все более широкое распространение получили вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в основе которых лежат различные виды манипуляций как с яйцеклеткой, так и со спермой, направленные на инициацию беременности [6]. С момента своего первого клинического успеха в 1978 г. эти технологии стали настолько стремительно развиваться, что от 1 до 4% родов в развитых индустриальных странах сейчас являются результатом применения ВРТ [7, 8]. В основе такого увеличения популярности этих технологий лежит ряд причин, среди которых: сдвиг репродуктивного поведения современных женщин в сторону более позднего рождения детей (с соответствующим повышением

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Башмакова Надежда Васильевна — д.м.н., проф., засл. врач РФ, директор Уральского НИИ охраны материнства и младенчества

Цывьян Павел Борисович — д.м.н., проф., вед. н. сотр. отделения биофизических и лучевых методов исследования института, зав. кафедрой нормальной физиологии Уральского государственного медицинского университета
Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., проф., рук. научного отдела иммунологии и клинической микробиологии

Данькова Ирина Владимировна — к.м.н., ст. н. сотрудник

Трапезникова Юлия Михайловна — к.м.н., н. сотрудник

Бычкова Светлана Владимировна — к.м.н., ст. н. сотрудник

Ремизова Ирина Ивановна — к.м.н., ст. н. сотр. биохимической лаборатории

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

E-mail: pavel.tsyvian@gmail.com

процента бесплодных браков), увеличение доступности репродуктивных технологий и программы их государственной поддержки в ряде стран [6].

По мере роста популяции и возраста людей, рожденных с использованием ВРТ, появился ряд факторов, указывающих на то, что эти лица составляют группу риска по развитию кардиометаболических заболеваний [9, 10]. Одним из первых признаков увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе служило появление ранних симптомов системной эндотелиальной дисфункции, наблюдаемых у внешне здоровых детей, рожденных с применением ВРТ [9–11]. Диагностика эндотелиальной дисфункции основывалась на ультразвуковом измерении диаметра артерий верхних конечностей в ответ на реактивную гиперемию, а также ряде биохимических исследований [12]. У детей, рожденных с помощью ВРТ, также было показано увеличение скорости проведения пульсовой волны по сонным и бедренным артериям, что является классическим методом, используемым для доказательства повышения плотности сосудистой стенки при атеросклерозе; более того, было продемонстрировано увеличение толщины интимы сонных артерий [12].

Постнатальное развитие и вероятность ожирения у детей, зачатых при помощи ВРТ

Оценка постнатального развития таких детей достаточно сложна. Это определяется не только различными временными промежутками, в течение которых такая оценка проводилась, но и тем, какие методики репродуктивных технологий были включены в исследования. Сейчас таких методов несколько, более того, они постоянно совершенствуются и меняют свои протоколы. На сегодняшний день в арсенале врачей репродуктологов несколько базовых методик. Это «классический» метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), метод интрацитоплазматической инъекции спермы (ИКСИ), внутриутробный перенос гамет и внутриутробный перенос зигот. Однако, поскольку исторически метод ЭКО начал применяться раньше, а следовательно, к настоящему времени имеется достаточно большое количество детей и подростков, рожденных с использованием этого метода, то основные результаты исследований, рассматриваемых в настоящем обзоре, будут касаться данного метода.

Интересными и репрезентативными представляются результаты работы по изучению антропометрических показателей двух групп детей, зачатых с помощью ЭКО и естественным образом [13]. Дети были обследованы 14 раз, что позволило получить довольно точную картину их физического развития. Оценивали традиционные антропометрические показатели: рост, массу, индекс массы тела. В период от 3 мес до года жизни дети из группы ЭКО демонстрировали достоверно более высокие показатели скорости набора массы и длины тела, что соответствовало

реализации феномена «догонного роста» (catch up growth), являющегося одним из проявлений внутриутробного программирования [13]. Ранее этот эффект был продемонстрирован как экспериментально, так и в клинических наблюдениях детей, развивавшихся внутриутробно в условиях субкомпенсированной плацентарной недостаточности [9]. Ранее эта же группа исследователей обнаружила увеличение толщины периферической жировой складки у детей из группы ЭКО по сравнению с обычными детьми, даже при том условии, что показатели индекса массы тел у них достоверно не различались. Значительное увеличение доли периферической жировой ткани было подтверждено методом двойной рентгеновской абсорбциометрии в группе из 100 детей, рожденных в результате ЭКО [14]. Подобный результат получен у детей, зачатых с применением метода ИКСИ [15].

Метаболизм глюкозы — важный компонент гомеостаза, который может меняться в результате применения ВРТ. Известно, что длительная гипергликемия потенциально способна вызвать значительные изменения капилляров и периферических нервов [16]. Уровень глюкозы в крови, концентрация инсулина и инсулинорезистентность у детей были исследованы в ряде работ. В трех из четырех исследований не обнаружено существенных изменений метаболизма глюкозы [17–19], а в одном показана значительная гипергликемия у детей пубертатного возраста, зачатых при помощи репродуктивных технологий [20]. Таким образом, у нас пока недостаточно фактов, позволяющих предполагать значительные изменения метаболизма глюкозы у этой группы детей.

В отношении метаболизма липидов складывается примерно такая же картина, как и с глюкозой. В половине из шести исследований не найдены изменения липидного спектра крови, в остальных показано увеличение содержания триглицеридов и изменение соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности [17–19].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания наиболее клинически значимы среди внутриутробно программируемой патологии. Ранее показана связь между повышением систолического и диастолического давления у детей и подростков и вероятностью дальнейшего развития у них во взрослой жизни гипертензии и атеросклероза [21]. В настоящее время получены как экспериментальные, так и клинические данные о возможной связи между использованием ВРТ и последующей гипертензией. Ранее показано, что у мышей, рожденных с использованием репродуктивных технологий, имело место увеличение систолического артериального давления по сравнению с мышами, зачатыми естественным способом [22]. Несколько проведенных эпидемиологических исследований не смогли точно

ответить на вопрос: влияет ли способ зачатия на артериальное давление детей 8–11 лет. В трех из пяти исследований такая связь была доказана [18, 20, 23], а в двух — нет [19, 24]. Тем не менее в одной из этих работ было показано увеличение жесткости стенок артерий (по увеличению скорости проведения пульсовой волны) и увеличение толщины интимы каротидных артерий, что может служить признаком начинающихся атеросклеротических изменений [19].

Биологические основы программирования заболеваний у детей, зачатых с помощью ВРТ

Предполагается, что эпигенетические влияния являются глобальным механизмом, лежащим в основе изменений здоровья детей, рожденных с применением ВРТ [25, 26].

Наиболее известный механизм эпигенетического репрограммирования связан с метилированием ДНК. На возможное влияние метилирования ДНК указывает относительно большая пропорция детей с редкими генетическими аномалиями, такими как синдромы Ангельмана и Беквита—Видемана, связанные с импринтингом генов [27, 28]. Поскольку воздействия на процесс импринтинга возможны только на самых ранних стадиях развития, то вероятность того, что это происходит в ходе пре- или имплантационного периода, который существенно модифицирован всеми методами ВРТ, достаточно велика [28].

Влияние особенностей различных процедур репродуктивных технологий на вероятность программирования патологии

Методы ВРТ включают ряд процедур, которые существенно различаются по длительности и характеру воздействия на гаметы и оплодотворенные яйцеклетки. Это: овариальная стимуляция, забор яйцеклетки, инъекция сперматозоидов, культивирование оплодотворенных яйцеклеток, хранение их при сверхнизких температурах [16]. К сожалению, в современной литературе невозможно найти достаточной информации о результатах исследований состояния здоровья детей, зачатых с применением тех или иных методов. Исключение составляет относительно простой метод овариальной стимуляции. У детей, зачатых после применения стимуляции яичников, была достоверно снижена масса тела при рождении, чаще наблюдались преждевременные роды [29–31]. Также показано, что 3–10-летние мальчики, зачатые после овариальной стимуляции, были в среднем на 3 см меньше ростом, чем мальчики контрольной группы [32].

Также было проведено изучение влияния культуральных сред на исход беременности после ВРТ. Показано, что использование среды Cook связано с большей вероятностью рождения детей с малой массой, чем при использовании среды Vitrolife. Средняя разница в массе новорожденных составила 112 г для детей одного гестационного возраста [33].

Исследования роста плода

Известно, что нарушения внутриутробного роста плода часто ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией у детей раннего возраста [34]. При этом наличие маркеров эндотелиальной дисфункции у взрослых также связано с низкой массой при рождении [35]. Замедление роста плода может привести к сосудистым нарушениям и почечной патологии, которая может сопровождаться артериальной гипертензией в результате активации ренин-ангиотензиновой системы [36]. Дополнительно у таких плодов показано уменьшение количества нефронов в почках [36]. В экспериментах на животных было выявлено, что ограничение содержания белка в диете матери на этапах созревания ооцита также может привести к уменьшению количества нефронов в почках, несмотря на то что полное развитие почек завершается в конце беременности [37].

Одним из индикаторов внутриутробного страдания плода является феномен «догонного роста», наблюдающийся у детей до 5 лет. Этот феномен заключается в том, что дети, рожденные с низкой массой, в первые пять лет жизни обгоняют по ее набору (в основном за счет прироста жировой ткани) своих нормально развивающихся сверстников [38]. При этом наличие «догонного» роста может быть индикатором раннего появления артериальной гипертензии и развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни [38]. Результаты изучения влияния ВРТ на темпы роста и набора массы после рождения пока не позволяют связать использование этих технологий с феноменом быстрого набора массы [24, 39].

Развитие плаценты

Плацента как орган, осуществляющий перенос кислорода и питательных веществ из крови матери в кровь плода, играет непосредственную роль в определении и программировании кардиометаболического статуса плода [40]. Показано, что плацентарная дисфункция может быть индикатором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни [41]. У детей, рожденных после применения ВРТ, увеличено отношение масса плаценты/масса тела плода [42]. Ранее увеличение такого отношения было показано у детей, рожденных матерями с преэклампсией [42]. Предполагается, что овариальная стимуляция способна вызвать снижение чувствительности ряда рецепторов эндометрия, что может выражаться в компенсаторной стимуляции роста плаценты [16].

Заключение и дальнейшие перспективы исследований

Ранее в крови беременных после процедуры ЭКО нами были показаны изменения концентрации про- и антиангиогенных факторов, характерные

для явления эндотелиальной дисфункции [43]. Более того, у плодов этих женщин уже в I триместре отмечено увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка сердца, что свидетельствовало о возрастании у плодов периферического сопротивления сосудистой системы [43].

Увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка плода было также показано нами в условиях задержки развития плода, вызванной субкомпенсированной плацентарной недостаточностью [44–46]. При этом наблюдалась активация ренин-ангиотензиновой системы плода, а систолическое артериальное давление у таких новорожденных в 1-е и на 5-е сутки жизни на 25% превышало такое у здоровых детей [47, 48]. Можно предположить, что эти изменения способны сохраняться и в последующей жизни.

Представленные в обзоре данные говорят о том, что широкое применение ВРТ может привести

к появлению новой популяции людей с высоким риском развития кардиометаболических заболеваний. Основная проблема состоит в том, что мы пока не знаем и, вероятно, не узнаем в ближайшие 20–30 лет, каков детальный механизм индукции таких заболеваний, как ранний атеросклероз, артериальная гипертензия, метаболический синдром, легочная гипертензия, у людей, зачатых с помощью ВРТ. Однако, несмотря на отсутствие точных данных о патогенезе таких состояний, мы все же можем начать действовать уже сейчас. В частности, должны быть разработаны программы ранней диагностики указанной патологии с целью более раннего начала лечения. Эти программы позволят не только сформировать группы риска по развитию программируемой патологии, но и по возможности предупредить или отсрочить наступление кардиометаболических заболеваний у людей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

(Конфликт интересов не представлен)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Barker D.J.* The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 7: 457–463.
2. *Barker D.J.* Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med* 1999; 31: Suppl 1: 3–6.
3. *Barker D.J., Osmond C., Golding J. et al.* Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 6673: 564–567.
4. *Forsen T., Eriksson J., Tuomilehto J. et al.* The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1: 176–182.
5. *Ludwig A.K., Sutcliffe A.G., Diedrich K.* Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 1: 3–25.
6. *Sunderam S., Kissin D.M., Flowers L. et al.* Assisted reproductive technology surveillance — United States, 2009. *MMWR Surveill Summ* 2012; 61: 1–23.
7. *Savage N., Peek J., Hofman P.L., Cutfield W.S.* Childhood outcomes of assisted reproductive technology. *Human Reprod* 2011; 26: 9: 2392–2400.
8. *de Mouzon J., Goossens V., Bhattacharya S. et al.* Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reprod* 2010; 25: 9: 1851–1862.
9. *Charakida M., Deanfield J.E., Halcox J.P.* Childhood origins of arterial disease. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 5: 538–545.
10. *Urbina E.M., Williams R.V., Alpert B.S. et al.* Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54: 5: 919–950.
11. *Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 21: 2588–2605.
12. *Scherrer U., Rimoldi S.F., Rexhaj E. et al.* Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012; 125: 15: 1890–1896.
13. *Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Prein J. et al.* Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8–18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod* 2009; 24: 2788–2795.
14. *Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Roos J.C.* Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 9: 3417–3423.
15. *Belva F., Painter R., Bonduelle M.* Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity? *Hum Reprod* 2012; 27: 257–264.
16. *Yeung E., Druschel C.* Cardiometabolic health of children conceived by assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2013; 99: 2: 318–326.
17. *Miles H.L., Hofman P.L., Peek J.* In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3441–3445.
18. *Sakka S.D., Loutradis D., Kanaka-Gantenbein C. et al.* Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94: 1693–1699.
19. *Scherrer U., Rimoldi S.F., Rexhaj E. et al.* Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012; 125: 1890–1896.
20. *Kanaka-Gantenbein C., Sakka S., Chrousos G.P.* Assisted reproduction and its neuroendocrine impact on the offspring. *Prog Brain Res* 2010; 182: 161–174.
21. *Bao W., Threefoot S.A., Srinivasan S.R., Berenson G.S.* Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995; 8: 657–665.
22. *Watkins A.J., Platt D., Papenbrock T. et al.* Mouse embryo culture induces changes in postnatal phenotype including raised systolic blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 5449–5454.
23. *Belva F., Henriët S., Liebaers I., Van Steirteghem A.* Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born >or=32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod* 2007; 22: 506–515.
24. *Belva F., Roelants M., De Schepper J. et al.* Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. *Hum Reprod* 2012; 27: 3100–3118.

25. *Celemajer D.S.* Manipulating nature: might there be a cardiovascular price to pay for the miracle of assisted conception? *Circulation* 2012; 125: 1832–1834.
26. *Chason R.J., Csokmay J., Segars J.H. et al.* Environmental and epigenetic effects upon preimplantation embryo metabolism and development. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 412–420.
27. *Amor D.J., Halliday J.* A review of known imprinting syndromes and their association with assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 2008; 23: 2826–2834.
28. *Eroglu A., Layman L.C.* Role of ART in imprinting disorders. *Semin Reprod Med* 2012; 30: 92–104.
29. *Klemetti R., Sevon T., Gissler M., Hemminki E.* Health of children born after ovulation induction. *Fertil Steril* 2010; 93: 1157–1168.
30. *Omelet W., Martens G., De Schepper P. et al.* Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1025–1032.
31. *Kallen B., Olausson P.O., Nygren K.G.* Neonatal outcome in pregnancies with ovarian stimulation. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 414–419.
32. *Savage T., Peek J.C., Robinson E.M. et al.* Ovarian stimulation leads to shorter stature in childhood. *Hum Reprod* 2012; 27: 3092–3099.
33. *Nelissen E.C., van Montfoort A.P., Coonen E. et al.* Further evidence that culture media affect perinatal outcome: findings after transfer of fresh and cryopreserved embryos. *Hum Reprod* 2012; 27: 1966–1976.
34. *Skilton M.R., Evans N., Griffiths K.A., Harmer J.A., Celemajer D.S.* Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005; 365: 1484–1486.
35. *Leeson C.P., Whincup P.H., Cook D.G. et al.* Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation* 1997; 96: 2233–2238.
36. *Barker D.J., Bagby S.P., Hanson M.A.* Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 700–707.
37. *Watkins A.J., Fleming T.P.* Blastocyst environment and its influence on off-spring cardiovascular health: the heart of the matter. *J Anat* 2009; 215: 52–59.
38. *Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Prein J. et al.* Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8–18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod* 2009; 24: 2788–2795.
39. *Vander-Weele T.J., Mumford S.L., Schisterman E.F.* Conditioning on intermediates in perinatal epidemiology. *Epidemiology* 2012; 23: 1–9.
40. *Lewis R., Poore K., Godfrey K.* The role of the placenta in the developmental origins of health and disease — implications for practice. *Rev Gynaecol Perinat Pract* 2006; 6: 70–79.
41. *Barker D.J., Larsen G., Osmond C., Thornburg K.L.* The placental origins of sudden cardiac death. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1394–1399.
42. *Haavaldsen C., Tanbo T., Eskild A.* Placental weight in singleton pregnancies with and without assisted reproductive technology: a population study of 536,567 pregnancies. *Hum Reprod* 2012; 27: 576–582.
43. *Bashmakova N.V., Tsyvian P.B., Chistiakova G.N.* Endothelial function, regulation of angiogenesis and embryonic central hemodynamics in ART conceived pregnancies. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: S1: 31–33.
44. *Цывьян П.Б., Башмакова Н.В., Проценко Ю.Л.* Сократительная активность сердца плода при синдроме задержки развития: связь между региональной неоднородностью, расслаблением и постнагрузкой. *Физиология человека* 2004; 30: 89–94. (Tsyvian P.B., Bashmakova N.V., Protsenko Yu.L. Contractile cardiac activity in fetuses with intrauterine growth retardation: correlation between regional nonuniformity, relaxation, and afterload. *Fiziologiya cheloveka* 2004; 30: 89–94. (in Russ))
45. *Цывьян П.Б.* Внутриутробная гипертензия и ремоделирование сердца плода. *Росс физиол журн им. И.М. Сеченова* 2004; 90: 8: 457–461. (Tsyvian P.B. Intrauterine hypertension and fetal heart remodeling. *Ross fiziol zhurn im I.M. Sechenova* 2004; 90: 457–461. (in Russ))
46. *Цывьян П.Б., Башмакова Н.В., Михайлова С.В. и др.* Ранние гемодинамические изменения у плода при синдроме задержки развития. *Рос вестн акуш-гинекол* 2006; 5: 12–15. (Tsyvian P.B., Bashmakova N.V., Mikhailova S.V. et al. Early fetal hemodynamics changes in intrauterine growth restriction. *Ros vestn akush-ginekol* 2006; 5: 12–15. (in Russ))
47. *Tsyvian P.B., Markova T.V., Hop W.C.J., Wladimiroff J.W.* Left ventricular isovolumic relaxation and rennin-angiotensin system in the growth restricted fetus. *Europ J Obstet Gyn Reprod Biol* 2008; 140: 33–37.
48. *Tsyvian P.B., Kovtun O.P., Kovalev V.V.* Left ventricular isovolumic relaxation time in human embryo: relationship with cardiac afterload in pre- and postnatal hypertension. *J Develop Origins Health Disease* 2011; 2: Suppl.1: 271.

Поступила 25.05.2016
Received on 2016.05.25