

8. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Drinevsky V.P. et al. Interferon therapy of infection and inflammatory diseases in children — a review of modern researches. *Lechaschyy vrach* 2012; 6: 84-86.

9. Zaitseva O.V., Zaytseva S.V. Bronchial asthma and respiratory infections in children. *Vestnik pediatri. farmakologii i nutriciologii* 2008; 5 (1): 54-60.

10. Zakharova I.N., Torshhoeva L.B., Zaplatnikov A.L. et al. Modified interferon therapy of acute respiratory infections in children at earlier age: a pathogenic substantiation and effectiveness. *Ros. vestnik perinatologii i pediatrii* 2011; 56 (3): 49-54.

11. Movchan O.S., Marushko Yu.V. Clinical aspects of using Laferobion in

pediatrics. *Suchasna pedyatryya* 2012; 7 (47): 79-83.

12. Nesterov I.V. Medications of interferon alfa in clinical practice. *Ros. allergologicheskyy zhurnal*. 2010; 2: 43-52.

13. Yurtseva A.P., Fofanova O.V., Osadets N.B., Bodnar O.P. The efficacy of Laferobion in children with recurrent bronchial-obstructive syndrome, that have high incidence of acute respiratory illness. *Zdorov'ye rebenka* 2014; 5 (56): 21-26.

14. Chernysheva O.E., Soroka Yu.A., Fomenko T.A. et al. Interferon in the treatment of acute respiratory viral infections in children. *Zdorov'ye rebenka* 2011; 6 (33): 41-45.

15. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Kanner E.V. et al. The role of interferon drugs in the treatment of acute respiratory viral infections in infants and early childhood. *Zdorov'ye rebenka* 2014; 1 (52): 32-40.

16. Loshak O.O., Novyk I.I., Petrytsyuk T.V., Pysaryev A.O. Interferon alfa-2b in the treatment of acute respiratory viral infections in infants from mothers with bacterial and viral mixed infections. *Neonat., khirur. ta perynat. meditsina* 2014; 4, 1 (11): 136-139.

17. Aryaev N.L., Kukushkin V.N. Study of therapeutic possibilities of Ukrainian drug recombinant in prospective examination. *Odesskiy med. zhurnal* 2014; 5: 21-25.

Поступила 11.12.2014

УДК 618.33-007.1-092

В. В. Артьоменко

НОВІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ЗАТРИМКИ РОЗВИТКУ ПЛОДА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.33-007.1-092

В. В. Артеменко

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что установленные новые аспекты патогенеза задержки развития плода позволяют объяснить увеличение данной патологии в последние годы, а также недостаточную эффективность общепринятых прогностических и лечебно-профилактических мероприятий. Изменения в продукции ангиогенных факторов роста и вазоактивных компонентов при задержке развития плода выявляются еще на доклинической стадии, задолго до клинической манифестации этого акушерского осложнения и могут служить его скрининговыми маркерами. Полученные результаты являются научным обоснованием для усовершенствования тактики прогностических и лечебно-профилактических мероприятий при задержке развития плода.

Ключевые слова: задержка развития плода, патогенез, новые аспекты.

UDC 618.33-007.1-092

V. V. Artyomenko

THE NEW ASPECTS OF THE FETAL GROWTH RETARDATION PATHOGENESIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. In the literature there are defined positive shifts in our understanding of the fetal growth retardation pathogenesis and markers of this complication in early terms of pregnancy sources, possibility of the early beginning of the pathogenetic treatment is revealed, allowing to hope for perinatal pathology possible decrease at high risk groups of women.

The research objective — to find out new aspects of the fetal growth retardation pathogenesis on the serum growth factors and vasoactive substances study basis.

Materials and methods. We carried out complex clinical-laboratory and functional investigation of 200 pregnant women which have been divided in two groups: control — 100 women with physiological pregnancy and labors, and also the main group — 100 pregnant women with fetal growth retardation.

Results and conclusions. Results of our research testify that the established new aspects of fetal growth retardation pathogenesis allow us to explain the increase of mentioned pathology during last years, and also insufficient standards in forecasting, treatment and prophylactic methods. The angiogenic growth factors and vasoactive components production changes in fetal growth retardation come to light for preclinical stages, long before obstetrical complications clinical demonstration and can serve as screening markers. The received results are scientific substantiation for tactic improvement at fetal growth retardation forecasting, treatment and prophylactic actions.

Key words: fetal growth retardation, pathogenesis, new aspects.



Вступ

Затримка розвитку плода (ЗРП) є вельми важливою проблемою не лише для сучасного акушерства, але і для багатьох інших спеціальностей, оскільки наслідки подій, пов'язаних із розвитком внутрішньоутробного плода, як виявилося, проявляються через десятироки років.

Неослабний інтерес до ЗРП з боку акушерів-гінекологів пов'язаний з високою перинатальною захворюваністю та смертністю новонароджених, несприятливим перебігом адаптаційного періоду в перші дні життя [1; 6].

Проте не лише вказані обставини визначають такий інтерес до ЗРП. Дослідження, що виконуються останніми роками, присвячені вивченню механізмів формування основних видів акушерської патології, дозволили по-новому поглянути на низку питань, що потребують невідкладної відповіді.

На думку авторів [2; 5], формування ЗРП зумовлене відхиленнями в процесі імплантації плідного яйця та розвитку плаценти. При цьому експресія ангіогенних факторів росту має патологічний характер.

В оглядах літератури останніх років [1–8] автори наголошують, що ЗРП виникає у жінок зі схильністю до ендотеліальної дисфункції, яка призводить до порушення імплантації, а в дорослому житті — до серцево-судинної патології. Порушення плацентарної перфузії супроводжується вивільненням плацентарних цитокінів, які на тлі метаболічного синдрому (ожиріння, інсулінорезистентність, гіперглікемія, гіперліпідемія, коагулопатія) і материнських запальних медіаторів провокують стан пре-еклампсії. Не виключається, що інфекція підсилює експресію цитокінів.

Ключовим моментом у порушенні розвитку трофобласта при розвитку ЗРП може бути дизрегуляція гіпоксії плацентарного ангіогенезу за участі фактора, що індукується гіпоксією (HLF-1a), яка змінює експресію цитокінів, що, у свою чергу, порушують інвазію трофобласта [5; 6].

Низьке напруження кисню у ділянці імплантації супроводжується збільшенням рівня фактора некрозу пухлини (TNF- α), інтерлейкіну-1 (IL-1). В експерименті було доведено, що інфузія ангіотензину II і зниження кровотоку в ізольованому котиледоні супроводжуються суттєвим збільшенням рівня TNF- α у плацентах від жінок із ЗРП порівняно з контрольною групою [5]. Нарешті, не виключається роль інфекційного компонента прозапальних цитокінів, що впливають на стан кровотоку в ділянці імплантації, починаючи з ранніх термінів вагітності.

Отже, визначені позитивні зрушення в нашому розумінні патогенезу ЗРП, маркерів цього ускладнення у ранні терміни вагітності, виявлена можливість раннього початку патогенетичного лікування, що дозволяє сподіватися на можливість зниження перинатальної патології у жінок груп високого ризику.

Мета дослідження — з'ясувати нові аспекти патогенезу затримки розвитку плода на основі вивчення вмісту факторів росту і вазоактивних сполук у сироватці крові.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведено комплексне клініко-лабораторне і функціональне обстеження 200 вагітних жінок, яких було розподілено на дві групи: контрольна — 100 жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пологів, основна — 100 вагітних із ЗРП.

На жінок усіх груп було складено статистичні карти,

що включають комплекс анамнестичних, клінічних, параклінічних і лабораторних досліджень. Анамнестичні дані отримані шляхом особистої співбесіди з пацієнтками, а також вписування необхідних даних зі стаціонарних і диспансерних карт вагітних, історій пологів, історій розвитку новонародженого.

Діагностика ЗРП ґрунтувалася на виявленні відставання фетометричних параметрів від нормативних для даного гестаційного терміну більше 10-го процентиля, ступінь ЗРП визначали за загальноприйнятою класифікацією [6].

Окрім загальноприйнятих стандартних методів дослідження (ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, ендокринологічні), визначали вміст факторів росту плаценти (ФРП), судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФР), епідермального фактора росту (ЕФР), ендотеліну-1 (Е-1), оксиду азоту (NO), NO-синтази, ендогліну, інгібіну А, інтерлейкіну-8, лептину в сироватці крові, асиметричного диметиларгініну (АДМА), трансформуючого фактора росту β 1 (ТФР- β 1), рецептора СЕФР-Рі [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених досліджень свідчать, що при фізіологічному перебігу вагітності відбуваються події, що забезпечують зростання та розвиток нових судин — найважливішого процесу, що є фундаментом вагітності, а також такі, які забезпечують фізіологічну достатність і доцільність цих процесів. Зростання рівня проангіогенних факторів супроводжується підвищенням рівня антиангіогенних факторів росту.

На нашу думку, це найважливіший механізм, що забезпечує баланс вазоактивних пептидів у підтримці інтенсивності ангіогенезу, не дозволяє фі-



зіологічним процесам набути патологічного характеру.

Аналогічний механізм відбувається й у вагітних із ЗРП. Такий же взаємозв'язок встановлений при вивченні рівня основного ендотеліального фактора, що визначає не менш важливу складову системи мати—плацента—плід як при фізіологічному перебігу вагітності, так і при ЗРП, зростання вмісту Е-1, яке супроводжується збільшенням рівня NO, що забезпечує стабільність артеріального тиску як у нормі, так і при ЗРП.

Проведений кореляційний аналіз виявив пряму залежність між вмістом ЕФР і СЕФР у сироватці крові при ЗРП ($r=0,65$ і $r=0,69$ у I і II триместрах відповідно; $p<0,05$), що може бути пов'язано з можливістю посилення експресії СЕФР під дією ЕФР. Якщо розглядати дію факторів росту на молекулярному рівні, то, перш за все, це індукція ДНК, якій передує експресія цілої низки генів. Причому реалізація вказаних ефектів, як відомо, спричинюється не самим фактором росту, а опосередковується його рецептором завдяки наявності у рецепторного білка ферментативної активності, що забезпечує дію сигнальних (трансдукторних) механізмів [2; 5]. Як показали наші дослідження, разом зі зміною вмісту факторів росту в процесі розвитку гестації змінюється і продукція їх рецепторів. Рівень розчинних форм СЕФР-R1 і ЕФР-R1 у сироватці крові жінок з фізіологічною вагітністю збільшується на початку II триместру порівняно з I триместром на 49 і 55 % відповідно. При ЗРП вміст СЕФР-R1, подібно до динаміки СЕФР, у I триместрі перевищує аналогічну нормальну величину в 2,5 рази, а в II триместрі — в 3,1 разу.

Вміст ЕФР-R1 вищий за рівень СЕФР-R1 на порядок. Останнє може бути пов'язано з тим, що ЕФР-R1 є рецептором

не лише ЕФР, але і ТФР, і його експресія повинна забезпечувати регульовальні ефекти двох ростових факторів. На відміну від СЕФР-R1 динаміка рецептора ЕФР при ускладненій вагітності менш значуща: збільшення його рівня щодо такого при фізіологічній вагітності у I триместрі становило 61 %, у II триместрі — 50 %.

Зміна вмісту ЕФР-R1 і СЕФР-R1 при вагітності, ускладненій ЗРП, разом із модифікацією продукції відповідних факторів росту, збільшує можливість ушкодження різних ланок у загальному ланцюзі ангіо- і мітогенних ефектів ЕФР і СЕФР.

Відомо, що внутрішньоклітинними сигнальними елементами, у реалізації яких бере участь СЕФР-R1, і особливо ЕФР-R1, є метаболіти фосфатидилінозитулу — найважливішого месенджера — і система гена *ras* [5]. Остання включає цілий каскад мітоген-активованих протеїніназ. Один з головних продуктів *ras* є трансмембранний G білок, що зв'язує гуанідинові нуклеотиди і бере участь у передачі внутрішньоклітинних сигналів факторів росту та інших активних сполук до системи вторинних месенджерів. У активації системи *ras* важливе значення має автофосфорилування ТХР-R. Можна вважати, що при ускладненій вагітності, окрім зміни кількості рецепторів, відбувається порушення їх структури внаслідок вказаних вище процесів. У зв'язку з вищевикладеним, становлять інтерес дані про те, що інтенсивність процесів фосфорилування білків різних субклітинних фракцій плаценти під дією цГМФ-залежних протеїніназ при плацентарній дисфункції та ЗРП значно відрізняється від такої при фізіологічній вагітності [2; 3]. Серед інших білків рецептори можуть піддаватися цій посттрансляційній модифікації, наслідком якої є порушення скріплення лігандів

(у даному випадку відповідних факторів росту) і зміна характеру рецепції при ускладненій гестації. Разом із СЕФР і ЕФР важливу роль у регуляції гестації на ранніх етапах її розвитку відіграє ТФР, порушення експресії якого може призвести навіть до втрати вагітності [6]. Отримані нами результати свідчать про те, що в процесі як фізіологічної, так і ускладненої вагітності відбувається деяке зниження вмісту ТФР-b1 у сироватці крові (у II триместрі порівняно з I триместром). При ускладненому перебігу вагітності вже у I триместрі відзначається підвищення сироваткового рівня ТФР- β 1 (на 57 %), що зберігається і надалі у II триместрі (на 61 %), щодо відповідних показників при фізіологічній вагітності. Подібно до трансформуючого ЕФР, фактор росту також здатний дерепресувати ген *СЕФР* і, тим самим, вносити певний вклад до виявленого нами збільшення продукції останнього.

Встановлена динаміка вмісту факторів росту у сироватці крові при ЗРП свідчить про їх взаємозалежність і взаємозв'язок при здійсненні регульовальних ефектів, що підтверджують і результати кореляційного аналізу. На наявність кореляції між рівнями СЕФР і ЕФР вказувалося вище. Позитивний кореляційний зв'язок виявлений також між рівнями ЕФР і ТФР- β 1 ($r=+0,70$), ТФР- β 1 і СЕФР ($r=+0,74$).

Разом з участю ТФР-b1 у регуляції ангіогенезу, імплантації та диференціації цитотрофобласта, одним із вторинних метаболічних ефектів цього фактора росту, що впливають на процеси гемодинаміки, є зміни метаболізму L-аргініну внаслідок модифікації активності NO-синтази й аргінази [5]. Вплив ТФР- β 1 на активність NO-синтази призводить до порушення генерації NO, а активація ним аргінази супрово-



джується посиленням продукції проліну, що сприяє структурним змінам судинної стінки.

Виявлена динаміка експресії факторів росту при ЗРП, вочевидь, відображає порушення процесів ангіо- і васкулогенезу, ріст і диференціювання трофобласта, а також розвитку ембріона.

Результати наших досліджень свідчать про те, що крім дисбалансу ендогенних регуляторів ангіогенезу при вагітності, що ускладнилася ЗРП, відбувається зміна продукції сполук, що впливають на тонус судин і стан їх ендотелію. Так, вміст E-1 у сироватці крові при ЗРП у I триместрі більш ніж утричі перевищує відповідний показник при фізіологічній гестації. У II триместрі збільшення сягає 70 %. Причому і при фізіологічній і при ускладненій вагітності рівень E-1 у II триместрі значно перевищує такий у I триместрі, що, вочевидь, пов'язано зі збільшенням об'єму судинного русла. З цієї ж причини, мабуть, у процесі нормального розвитку гестації відбувається зростання продукції NO. При вагітності, що ускладнилася ЗРП, вміст NO і активність NO-синтази у сироватці крові також підвищуються, хоча і значно менше, ніж вміст E-1.

Різна інтенсивність хоча і односпрямованої зміни продукції вазоактивних компонентів (із протилежним впливом на тонус судин), що вивчаються, призводить до посилення вазоконстрикторної складової в їх порушеному балансі. Ця ситуація чітко простежується при аналізі коефіцієнта NO/ендотелін-1. Якщо при фізіологічній вагітності даний показник становив 21 і 6,2 відповідно у I і II триместрах, то при ЗРП — 10,7 і 4,5.

Отримані дані, мабуть, свідчать про наявність ендотеліальної дисфункції при розвитку

ЗРП, що супроводжується порушенням гемодинаміки і посилюється внаслідок персистуючої гіпоксемії, в умовах якої розвиваються плацента й ембріон. Резюмуючи наведені результати, можна стверджувати, що основи майбутньої акушерської патології закладаються вже у ранні терміни вагітності, значною мірою вони зумовлені порушенням процесів, які забезпечують адекватну гемодинаміку у функціональній системі мати-плацента-плід.

Виявлені зміни вмісту факторів росту і вазоактивних сполук у сироватці крові жінок із ЗРП у I і II триместрах вагітності свідчать про те, що розвиток плаценти відбувається в умовах порушення формування її судинної системи, а також матково- і фетоплацентарного кровотоку. У зв'язку з вищевикладеним становило інтерес вивчення характеру продукції цих компонентів безпосередньо у тканині плаценти, або оцінка її метаболічного «потенціалу».

З представлених у табл. 1 даних випливає, що рівні СЕФР, ЕФР, а також їх рецепторів у плаценті, визначені після своєчасних пологів, при ЗРП нижчі за аналогічні показники при фізіологічній вагітності. Можна вважати, що у даному випадку спостерігається деяке виснаження синтетичних можливостей плаценти, що розвива-

ється на тлі порушеного пластичного та кисневого забезпечення. Тим же часом, не настільки виражений ступінь змін, на який можна було б очікувати, виходячи з динаміки показників у сироватці крові протягом двох перших триместрів, дозволяє припустити наявність компенсаторних механізмів у молекулярному забезпеченні функцій плаценти, спрямованих на доношування вагітності. Цей аргумент підтверджується раніше отриманими нами результатами про більш значні зміни процесів плацентарної продукції та рецепції факторів росту при вагітності, що мимовільно переривалася [1; 6]. Лише для ТФР-β1 зберігається дворазове збільшення його вмісту в плаценті щодо фізіологічного показника.

Що стосується вазоактивних компонентів — NO і E-1, продукція яких у плаценті доведена експериментально, то їх кількість при вагітності, що ускладнилася ЗРП, також відрізняється від відповідних плацентарних показників при фізіологічній вагітності. На фоні виявленої тенденції до підвищення вмісту E-1 продукція NO в плаценті при ЗРП достовірно перевищує таку при нормальній гестації на 34 %. Коефіцієнт NO/ендотелін-1, що становить у плаценті при фізіологічній вагітності 2,9, при ЗРП підвищується до 3,5. Зру-

Таблиця 1

Вміст регуляторних пептидів у плаценті при фізіологічній вагітності та затримці розвитку плода

Показник	Контрольна група, n=100	Основна група, n=100	p
СЕФР, нг/г	1,77±0,09	0,98±0,19	<0,01
ЕФР, нг/г	0,42±0,03	0,27±0,02	<0,001
ТФР-β1, нг/г	0,78±0,05	1,77±0,17	<0,01
СЕФР-R1, пкг/мл	30,50±3,21	23,13±2,02	<0,05
ЕФР-R1, пкг/мл	9,24±0,82	5,54±0,42	<0,01
E-1, нг/г	4,02±0,22	4,60±0,26	—
NO, ммоль/л	11,80±0,52	15,91±1,16	<0,01
NO-синтаза, ммоль/л	9,72±0,07	12,30±1,37	—



шення балансу вазотоніків у бік підвищення вазодилататора NO, вочевидь, також має компенсаторний характер і сприяє підтримці плодово-плацентарної гемодинаміки за рахунок зменшення спазму судин і посилення кровотоку в умовах внутрішньоутробної гіпоксії, що відбувається при плацентарній дисфункції.

Для плаценти, що не має іннерваційного апарату, саме гуморальні медіатори є головними механізмами, які регулюють її внутрішньоклітинні процеси. Порівняно з іншими медіаторами, безсумнівна перевага NO полягає в тому, що він вільно проникає через клітинні мембрани і при цьому діє не лише як переносник міжклітинного сигналу, а й як внутрішньоклітинний ефектор. Зміна плацентарної продукції NO, крім альтерації судинного тону, може супроводжуватися й іншими метаболічними ефектами. Будучи кисневим радикалом, NO водночас здатний гальмувати розвиток радикальних окиснювальних реакцій, зв'язуючись з вільними іонами Fe, які входять до складу гемі, а також перехоплюючи радикали RO₂ [5], що також може мати компенсаторне значення і сприяти доношуванню вагітності, хоча вона і перебігає з ускладненнями.

Відхилення у фізіологічних співвідношеннях вивчених біоактивних компонентів у плаценті експериментально підтверджують факт функціонально-метаболічних ушкоджень цього органа при ЗРП.

Висновок

Результати проведених досліджень свідчать, що встановлені нові аспекти патогенезу ЗРП дозволяють пояснити збільшення даної патології останніми роками, а також недостатню ефективність загальноприйнятих прогностичних і лікувально-профілактичних за-

ходів. Зміни в продукції ангіогенних факторів росту і вазоактивних компонентів при ЗРП виявляються ще на доклінічній стадії, задовго до клінічної маніфестації цього акушерського ускладнення, і можуть служити його скринінговими маркерами. Отримані результати є науковим обґрунтуванням для удосконалення тактики прогностичних і лікувально-профілактичних заходів при ЗРП.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В. В.* Клиническая перинатология / В. В. Абрамченко, Н. П. Шабалов. – Петрозаводск, 2012. – 424 с.
2. *Аржанова О. Н.* Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение / О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Т. Г. Ковалева. – СПб., 2012. – 53 с.
3. *Баскаков П. Н.* Коррекция фетоплацентарной недостаточности при высоком риске внутриутробного инфицирования / П. Н. Баскаков, И. М. Шлапак // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2013. – № 4. – С. 23–24.
4. *Прогнозирование течения беременности и исходов родов по данным комплексного динамического ультразвукового скрининга: метод. рекомендации / сост. : Т. Л. Боташева, А. В. Черноситов, А. В. Орлов.* – Ростов н/Д, 2010. – 11 с.
5. *Бурлев В. А.* Клинико-диагностическое значение определения фактора роста плаценты у беременных / В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева, В. Л. Тютюнник // *Проблемы репродукции.* – 2011. – № 5. – С. 1–6.
6. *Грищенко В. И.* Совершенствование диагностики и терапии перинатальной патологии / В. И. Грищенко, Н. А. Щербина // *Акушерство и гинекология.* – 2009. – № 10. – С. 3–6.
7. *Демидов Б. С.* Особенности мозгового кровотока плода при компенсированных формах плацентарной недостаточности / Б. С. Демидов, М. А. Воронкова // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* – 2014. – № 3. – С. 48–53.
8. *Демина Т. Н.* Тактика ведения пациенток группы риска по возникновению синдрома задержки развития плода / Т. Н. Демина, С. А. Джеломанова // *Медико-социальные проб-*

леми сім'ї. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 92–95.

REFERENCES

1. *Abramchenko V.V., Shabalov N.P.* *Klinicheskaya perinatologiya* [Clinical perinatology]. Petrozavodsk 2012, 424 p.
2. *Arzhanova O.N., Kosheleva N.G., Kovalyova T.G.* *Platsentarnaya nedostatochnost': diagnostika i lechenie* [Placental insufficiency: diagnosis and treatment]. St. Petersburg, 2012. 53 p.
3. *Baskakov P.N., Shlapak I.M.* Correction of placental insufficiency at high risk of intrauterine infection. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny* 2013; 4: 23-24.
4. *Botasheva T.L., Chernositov A.V., Orlov A.V.* Prediction of pregnancy and birth outcomes according to a complex dynamic ultrasound screening. *Method. recommendations.* Rostov-on-Don 2010. 11 p.
5. *Burlev V.A., Zaydieva Z.S., Tyutyunnik V.L.* Clinical diagnostic value of placental growth factor determination in pregnancy. *Problemy reproduktivnoy* 2011; 5: 1-6.
6. *Grishchenko V.I., Shcherbina N.A.* Improving the diagnosis and treatment of perinatal pathology. *Akusherstvo i ginekologiya* 2009; 10: 3-6.
7. *Demidov B.S., Voronkova M.A.* Features of the fetal cerebral blood flow in compensated forms of placental insufficiency. *Ultrazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii* 2014; 3: 48-53.
8. *Dyomina T.N., Dzhelomanova S.A.* Clinical management of patients with the risk of fetal growth retardation. *Mediko-sotsial'ni problemy sem'i* 2010; 5 (4): 92-95.

Надійшла 8.12.2014

