

Оцінювання ефективності комплексної цитопротективної терапії вагітних із затримкою росту плода

В.Г. Сюсюка, Н.Г. Колокот, І.Ф. Беленічев

Запорізький державний медичний університет

Мета дослідження: оцінювання ефективності та впливу комплексної цитопротективної терапії вагітних із затримкою росту плода на біохімічні показники, а також результати розродження.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 93 жінки з одноплідною вагітністю у терміні 28–34 тиж гестації. До I групи включені 30 вагітних із затримкою росту плода (ЗРП). Вагітним даної групи призначали цитопротективну терапію. Вона включала застосування тіотриазоліну у поєднанні з L-аргініну гідрохлоридом та діосміном. Група II представлена 33 вагітними із ЗРП, ведення вагітності та пологів яких передбачене чинними наказами МОЗ України. До III групи увійшли 30 вагітних без ЗРП.

Дослідження маркерів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та рівень стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) оцінювали у сироватці крові спектрофотометричним методом. Визначення відновленого глутатіону (GSH) здійснювали з розрахунком його рівня за калібрувальною кривою.

Результати. Первинна оцінка біохімічних показників засвідчила статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчі рівні GSH і NO при порівнянні показників вагітних із ЗРП (як I, так і II групи) з показниками вагітних без ЗРП (III група). Це свідчить про зниження антиоксидантного захисту та дефіцит основного судинного вазодилататора у даного контингенту жінок.

Подальше оцінювання біохімічних показників у динаміці вагітності дозволило встановити суттєве прогресування дисбалансу між оксидантами та антиоксидантами, а також відсутність суттєвих змін рівня NO серед вагітних II групи. У вагітних I групи, які отримували запропоновану комплексну цитопротективну терапію, навпаки, встановлено статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження показників ОМБ на тлі зростання рівнів GSH і NO, що свідчить про її позитивний вплив. Показник частоти передчасних пологів (ПП) у I групі становив 3,3% і був у 6 разів нижчим за відповідний показник у групі II (21,2%). У III групі ПП не було. Частота дистресу плода у II групі (18,2%) у 2,7 разу перевищувала відповідний показник I групи (6,7%), а у III групі він становив 3,3%. Аналізуючи перинатальні ускладнення, встановлено значний відсоток неонатальної енцефалопатії та неонатальної жовтяниці у II групі, а саме – 33,3% та 36,4% відповідно. У I групі їхня частота становила 10,0% та 3,3% відповідно.

У структурі перинатальної патології недоношеність виявили у 21,2% новонароджених II групи, що у 6 разів перевищувало відповідний показник I групи (3,3%). Зазначених ускладнень у III групі встановлено не було. Частота ЗРП, при розрахунку за масо-ростовими параметрами новонароджених, у II групі була найвищою і становила 88,6%. Зазначений показник у I та III групах становив 60,0% та 10,0% відповідно.

Висновки. Запропонована комплексна цитопротективна терапія, яка включає в себе комбіноване застосування тіотриазоліну, L-аргініну та діосміну (що суттєво підвищує протиішемічну, антиоксидантну та ендотеліопротективну дію комплексної терапії) у жінок із затримкою росту плода, справляє позитивний вплив на окиснювально-відновлювальний гомеостаз та тіол-дисульфідну рівновагу системи мати–плацента–плід.

Акушерські та перинатальні результати розродження у даного контингенту вагітних характеризуються статистично достовірним ($p < 0,05$) переважанням як показників оцінювання за шкалою Апгар та відповідно процесів адаптації, так і результатів антропометричних вимірювань новонароджених, їхніх масо-ростових параметрів, а також нижчою частотою неонатальної енцефалопатії та народження недоношених немовлят.

Ключові слова: вагітність, затримка росту плода, окиснювальна модифікація білків, антиоксидантна система захисту, окиснювальний стрес, акушерські та перинатальні ускладнення, цитопротективна терапія.

Estimation of efficiency of complex cytoprotective therapy of pregnant women with fetal growth delay

V.G. Syusyuka, N.G. Kolokot, I.F. Belenichev

The objective: estimate efficiency and influence of complex, cytoprotective therapy of pregnant women with fetal growth delay on biochemical indexes and results of delivery.

Materials and methods. 93 women with monochorionic pregnancy at term of 28-34 gestation weeks took part in the research. Group I includes 30 pregnant women with fetal growth delay (FGD). The pregnant women of the present group were prescribed with complex, cytoprotective therapy. It includes prescription of thiotriazolin in complex with L-arginine and diosmin. Group II is presented by 33 pregnant women with FGD whose management of pregnancy and delivery is provided by valid orders of Ministry of Healthcare of Ukraine. Group III (the control one) consists of 30 pregnant women without FGD.

Research of protein oxidative modification (POM) markers and level of stable nitrogen oxide metabolites (NO) were estimated in blood serum with spectrophotometric method. Reduced glutathione (GSH) was determined with calculation of its level according to the calibration curve.

Results. Primary estimation of their content showed statistically valid ($p < 0.05$) lower GSH and NO in comparison of indexes of pregnant women without FGD (III group) with indexes of pregnant women with FGD (both I and II groups). This fact indicates decrease of antioxidant protection and deficit of the main vessel dilator in the present group.

Further estimation of biochemical indexes in dynamics of pregnancy permitted to determine considerable progress of imbalance between oxidants and antioxidants and absence of significant changes of NO level among pregnant women of II group. In pregnant women of I group who got the proposed complex cytoprotective therapy, on contrary, statistically valid ($p < 0.05$) decrease of POM indexes together with increase of GSH and NO level that indicates its positive influence were found.

By means of analysis of special features of the pregnancy course in research group there was stated that the rate of habitual pregnancy non-carrying (HPN) in group II made 39.4% and considerably exceeded relevant indexes of I (20.0%) and III (16.7%) groups. Hypertensive disorders during pregnancy and labour are diagnosed only in pregnant women of I (6.7%) and II (9.1%) groups. Average index of giving birth in I and III groups made 38.5 ± 0.6 weeks and 39.4 ± 0.5 weeks correspondingly and in group II it was lower 37.2 ± 0.6 weeks. Index of preterm delivery (PD) rate in I group made 3.3% and was 6 times lower than appropriate index of II group (21.2%). PD rate was absent in III group. Rate of the fetus distress in II group (18.2%) was 2.7 times higher than the relevant index of I group (6.7%) and in III group it made 3.3%. Condition of newborns in research groups was estimated under Apgar scale. Both at the 1-st and 5-th minute the general index under appropriate scale was statistically

valid ($p < 0.05$) and lower than in II group as compared to indexes of I and III groups. During description of perinatal complications there was stated considerable percentage of neonatal encephalopathy and jaundice in II group, namely 33.3% and 36.4% correspondingly. In I group their rate made 10.0% and 3.3%, correspondingly.

In structure of perinatal pathology prematurity was in 21.2% of newborns of II group that is 6 times higher than appropriate index of I group (3.3%). Mentioned complications were not determined in III group. In calculation under weight and height parameters of newborns the rate of FGD in II group was the highest and made 88.6%. Mentioned index in I and III groups made 60.0% and 10.0%, correspondingly.

Conclusion. The proposed complex cytoprotective therapy including combined use of thiotriazolin, L-arginine and diosmin (that considerably increases anti-ischemic, antioxidant and endothelium protective action of complex therapy) in women with fetal growth delay has the positive effect on oxidative-reductive homeostasis and thiol-disulfide balance of mother-placenta-fetus system.

Obstetric and perinatal results of delivery in the present group of pregnant women are characterized by statistically valid ($p < 0.05$) prevalence of estimation indexes under Apgar scale and correspondingly processes of adaptation as well as results of anthropomorphic measurements of newborns, their weight and height parameters and lower rate of neonatal encephalopathy and delivery of premature babies.

Keywords: pregnancy, fetus growth inhibition, protein oxidative modification, antioxidant defense system, oxidative stress, obstetric and perinatal complications, cytoprotective therapy.

Оценка эффективности комплексной цитопротективной терапии беременных с задержкой роста плода

В.Г. Сюсюка, Н.Г. Колокот, И.Ф. Беленичев

Цель исследования: оценка эффективности и влияния комплексной цитопротективной терапии беременных с задержкой роста плода на биохимические показатели, а также результаты родоразрешения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 93 женщины с одноплодной беременностью в сроке 28–34 нед гестации. В I группу включены 30 беременных с задержкой роста плода (ЗРП). Беременным данной группы назначали комплексную цитопротективную терапию. Она включала применение тиотриазолина в сочетании с L-аргинина гидрохлоридом и диосмином. Группа II представлена 33 беременными с ЗРП, ведение беременности и родов которых предусмотрено действующими приказами МЗ Украины. В III группу (контрольную) вошли 30 беременных без ЗРП.

Исследование маркеров окислительной модификации белков (ОМБ) и уровень стабильных метаболитов оксида азота (NO) оценивали в сыворотке крови спектрофотометрическим методом. Определение восстановленного глутатиона (GSH) осуществляли с расчетом его уровня по калибровочной кривой.

Результаты. Первичная оценка биохимических показателей показала статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней GSH и NO при сравнении показателей беременных с ЗРП (как I, так и II группы) с показателями беременных без ЗРП (III группа). Это свидетельствует о снижении антиоксидантной защиты и дефиците основного сосудистого вазодилататора у данного контингента женщин.

Дальнейшая оценка биохимических показателей в динамике беременности позволила установить существенное прогрессирование дисбаланса между оксидантами и антиоксидантами, а также отсутствие существенных изменений уровня NO среди беременных II группы. У беременных I группы, получавших предложенную комплексную цитопротективную терапию, наоборот, установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей ОМБ на фоне роста уровней GSH и NO, что свидетельствует о ее положительном влиянии. Показатель частоты преждевременных родов (ПП) в I группе составил 3,3% и был в 6 раз ниже соответствующего показателя II группы (21,2%). В III группе ПП не было. Частота дистресса плода во II группе (18,2%) в 2,7 раза превышала соответствующий показатель I группы (6,7%), а в III группе он составил 3,3%. Анализируя перинатальные осложнения, установлено значительный процент неонатальной энцефалопатии и неонатальной желтухи во II группе, а именно – 33,3% и 36,4% соответственно. В I группе их частота составила 10,0% и 3,3% соответственно.

В структуре перинатальной патологии недоношенность имела место у 21,2% новорожденных II группы, что в 6 раз превышало соответствующий показатель I группы (3,3%). Указанных осложнений в III группе установлено не было. Частота ЗРП, при расчете по массоростовым параметрам новорожденных, во II группе была высокой и составила 88,6%. Указанный показатель в I и III группах составил 60,0% и 10,0% соответственно.

Заключение. Предложенная комплексная цитопротективная терапия, которая включает в себя комбинированное применение тиотриазолина, L-аргинина и диосмина (что существенно повышает противоишемическое, антиоксидантное и эндотелиопротективное действие комплексной терапии) у женщин с задержкой роста плода, имеет положительное влияние на окислительно-восстановительный гомеостаз и тиол-дисульфидное равновесие системы мать–плацента–плод.

Акушерские и перинатальные результаты родоразрешения данного контингента беременных характеризуются статистически достоверным ($p < 0,05$) преобладанием как показателей оценки по шкале Апгар и соответственно процессов адаптации, так и результатов антропометрических измерений новорожденных, их массо-ростовых параметров, а также низкой частотой неонатальной энцефалопатии и рождения недоношенных детей.

Ключевые слова: беременность, задержка роста плода, окислительная модификация белков, антиоксидантная система защиты, окислительный стресс, акушерские и перинатальные осложнения, цитопротективная терапия.

Основною передумовою забезпечення громадського здоров'я і одним із основних критеріїв ефективності соціальної та економічної політики держави, чинником її національної безпеки є належний рівень здоров'я матерів і дітей [41]. На сьогодні в Україні залишається негативною динаміка основних демографічних показників і зниження середнього віку жінок, які народжують, на тлі зростання рівня захворюваності та перинатальної смертності [30]. За даними ВООЗ, найбільший вплив на стан здоров'я людини мають умови і спосіб життя, спадковість, стан навколишнього середовища та якість послуг системи охорони здоров'я [28]. На тлі несприятливої демографічної ситуації стан здоров'я нових народжуваних поколінь все ще залишається незадовільним. Кожна сьома дитина протягом останніх років народжується з відхиленнями у здоров'ї, високими залишаються рівні захворюваності та поширеності захворювань серед дітей, зростає їхня інвалідність [42].

Однією з провідних характеристик і найбільш об'єктивним показником здоров'я новонароджених, що має кореляційний

зв'язок з очікуваною тривалістю життя та малюковою смертністю, є їхній фізичний розвиток. Зокрема за параметром маси тіла при народженні, оскільки маса тіла дитини, що народилася, характеризує умови внутрішньоутробного розвитку плода і є інтегральним показником стану репродуктивного здоров'я жінки, перебігу гестаційного процесу та якості життя матері. Саме тому кількість народжених дітей з низькою масою тіла (менше 2500 г) експерти ВООЗ вважають об'єктивним критерієм соціально-економічного благополуччя населення, а маркером морфологічної незрілості внаслідок порушення умов внутрішньоутробного життя плода є діти, що не входять до числа маловагових, переважно немовлята із затримкою внутрішньоутробного розвитку [41].

Затримка росту плода (ЗРП) може бути результатом дії материнських, плацентарних, ембріональних та генетичних факторів, а також різноманітною комбінацією будь якого з варіантів [5, 45]. Вона є актуальною проблемою сучасного акушерства і посідає важливе місце у структурі причин пе-

ринатальної захворюваності та смертності [5, 8, 17, 22, 29, 46, 47]. У таких новонароджених найбільш часто відзначають: порушення неонатальної адаптації з асфіксією, меконіальною аспирацією, персистуючою легеневою гіпертензією, а в разі поєднання ЗРП з недоношеністю – респіраторний дистрес-синдром новонароджених, внутрішньоплуночкові крововиливи тощо [29].

Люди, народжені з низькою масою тіла, хворіють більше, помирають раніше і живуть менше, ніж народжені з нормальною масою тіла. При цьому проблема маловагових дітей закладена не у відставанні від фізичного розвитку, а у схильності до соматичних захворювань протягом життя та у частому зниженні інтелектуальних здібностей [8, 45]. Низьку масу тіла при народженні розглядають як фактор ризику виникнення артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, ожиріння, цукрового діабету 2-го типу та метаболічного синдрому [17, 49].

Найбільш частою причиною порушення стану плода під час вагітності, у тому числі і головною причиною ЗРП, є плацентарна недостатність (ПН). У плаценті розвиваються компенсаторно-приспосувальні або патологічні зміни, а ПН супроводжується патологічними процесами, що відбуваються як на клітинному, так і тканинному рівні.

Виділяють кілька взаємопов'язаних патогенетичних механізмів розвитку ПН: недостатність інвазії цитотрофобласта, патологічні зміни судин матково-плацентарно-плодового басейну, незрілість ворсинчастого дерева, зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій у системі мати–плацента–плід, порушення плацентарного бар'єра [22]. Відомо, що широкі компенсаторні можливості плаценти дозволяють нівелювати вплив багатьох факторів, однак у разі наявності у вагітної несприятливого прегравідарного фону (артеріальна гіпертензія, хронічна ниркова патологія, метаболічний синдром та ін.) зрив адаптації може призводити до виникнення низки ускладнень вагітності, у тому числі ЗРП [13, 48].

ЗРП не є самостійною нозологічною формою, а являє собою сукупність порушень стану плода у результаті змін обмінних процесів у фетоплацентарному комплексі [22]. Діагностика ЗРП є однією з найбільш складних в акушерстві. Отже, усі вагітні повинні проходити ретельне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження. Ці методи вирішують різні завдання, але у комплексі надають максимальну інформацію про стан плода [5]. У формуванні ЗРП не останню роль відіграє інтенсифікація процесів пероксидації і зниження антиоксидантного захисту організму [21], що може доповнити його діагностику, а також дозволить обґрунтувати корекцію відповідних порушень.

Сьогодні загально визнано, що оксидативний стрес (ОС) лежить в основі патофізіології низки ускладнень вагітності, включаючи ЗРП [14]. При цьому відбувається утворення великої кількості активних форм кисню (АФК) та оксиду азоту (NO), вільних радикалів і продуктів пероксидації ліпідів і білків. Надлишок АФК та NO в умовах антиоксидантної недостатності призводить до окиснювальної модифікації ліпідів, нуклеїнових кислот і білків [1, 28]. В окисній модифікації білків провідна роль належить NO, гіпохлориту, супероксидрадикалу, гідроксилрадикалу, пероксинітриду [1]. ОС, який пов'язаний з ускладненнями вагітності, може бути одним з чинників постнатальних наслідків для новонароджених. Його роль у програмуванні плода підтверджується епідеміологічними дослідженнями щодо окиснювальних маркерів і низької маси тіла [44].

Іншим важливим патогенетичним аспектом формування ЗРП є ендотеліальна дисфункція (ЕД). У свою чергу, зниження синтезу NO призводить до порушення вазодилатації у судинах плаценти і гіпоксії [2, 13]. Зміна продукування NO є одним з основних механізмів і у процесі розвитку пізнього гестозу, а також причиною порушень матково-плацентарного

кровообігу та ЗРП [6, 16]. ЕД та ОС беруть участь у патогенезі недостатності функції плаценти, внаслідок чого виникають гемодинамічні порушення [31].

Незважаючи на численні дослідження проблеми ЗРП, дотепер триває пошук нових методів як діагностики, так і лікування даної патології. На сьогодні існують деякі складності у застосуванні нових методів терапії, а ведення вагітних із ЗРП в Україні передбачене Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.12.2005 р. № 782 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги «Затримка росту плода».

Так, у багаточисленних зарубіжних та вітчизняних дослідженнях встановлено, що ефективна терапія синдрому ЗРП на сьогодні відсутня. Проте можна підтримувати метаболічні процеси на певному рівні та сповільнити процес подальшого прогресування ускладнення [32]. Така фармакотерапія може включати препарати, що впливають на м'язи матки та мають токолітичний ефект; препарати, що покращують мікроциркуляцію та реологічні властивості крові; препарати, які підвищують стійкість головного мозку і тканин плода до гіпоксії [38].

Про доцільність застосування L-аргініну у комплексному лікуванні вагітних з патологічним перебігом свідчать численні дослідження. Він є субстратом для утворення у клітинах NO і проявляє ендотеліопротективну, протиішемічну та цитопротективну дію. Дефіцит NO призводить до вазоконстрикції, порушень плацентарно-плодового кровотоку та зниження функціональних можливостей плаценти. Донатори NO сприяють зниженню ендотеліальної дисфункції, нормалізують гемодинаміку у системі мати–плацента–плід та поліпшують трофічні характеристики плаценти [2, 4, 32, 38, 39, 40, 43]. Однак L-аргінін має низьку антиоксидантну активність, не забезпечуючи достатньої тривалості життя NO.

Для стабілізації NO, що утворюється з екзогенного L-аргініну, та в цілому для підвищення ефективності засобу було скомбіновано L-аргінін з тіотриазоліном, який підвищує час життя і біодоступність NO [27]. Фармакологічний ефект тіотриазоліну зумовлений позитивним впливом на синтез, транспорт і біодоступність NO, а також фізіологічні функції цього молекулярного месенджера. NO є нестабільним, короткоживучим радикалом, і для його стабілізації і подальшого транспортування передбачені такі механізми, як утворення з тіольмісними низькомолекулярними сполуками стійких S-нітрозольних комплексів [28]. Препарат здатний виступати в ролі транспортної молекули NO, утворюючи нітрозотіоли, а також справляє пряму стимулювальну дію на активність NO-синтази і продукцію NO [28, 35].

В основі механізму дії тіотриазоліну лежить його здатність відновлювати тіол-дисульфідну рівновагу у системі Red-Oxi-регуляції, сприяючи посиленню синтезу чинників, що підвищують стійкість клітини до екстремальних впливів, а також активувати компенсаторні мітохондріально-цитозольні шунти енергії. Доклінічними дослідженнями встановлено, що тіотриазолін належить до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини), не проявляє кумулятивних властивостей, не чинить канцерогенної, тератогенної, та ембріотоксичної дії [1, 23].

Ураховуючи, що одним з провідних патогенетичних механізмів формування ЗРП є порушення кровотоку у системі мати–плацента–плід, доцільність застосування ангіопротекторів не викликає сумніву. Серед даної групи препаратів широке застосування у вагітних має діосмін, а ефективність та безпечність цього ангіопротектора у комплексній терапії доведена численними дослідженнями [3, 9, 10, 11, 12, 18, 19, 20, 24, 26, 34, 37]. Діосмін справляє виражений венотонічний, дезагрегантний та токолітичний ефект, що і визначає провідну роль даного препарату у комплексному лікуванні пацієнток з патологією вагітності.

Так, під час його застосування встановлено достовірне поліпшення матково-плацентарного кровотоку, нормалізація гормонопродукувальної функції плаценти, а також показників гемостазу у вагітних [9]. Застосування діосміну покращує показники гемодинаміки в обох маткових артеріях та в артерії пуповини плода [12]. Препарат справляє токолітичний ефект, що сприяє зниженню активності матки, поліпшує кровотік на рівні міометрія, плацентарної площадки і органів малого таза, а також покращує кровотік у стовбурових структурах мозку плода та нормалізує його гемодинаміку [36].

Отже, ураховуючи багатогранність метаболічних і функціональних порушень у патогенезі ЗРП у вагітних, є доцільним застосування комплексного, науково обґрунтованого підходу до терапії даної патології.

Мета дослідження: оцінювання ефективності та впливу комплексної цитопротективної терапії вагітних із ЗРП на біохімічні показники, а також результати розродження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 93 жінки з одноплідною вагітністю у терміні 28–34 тиж гестації.

До I групи включені 30 вагітних із ЗРП. Діагноз ЗРП встановлено за даними ультразвукового дослідження (УЗД). Для діагностики функціонального стану плода використовували біофізичні методи згідно з Наказами МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. та № 900 від 27.12.2006 р. Вагітним даної групи призначали комплексну цитопротективну терапію, яка включала застосування тіотриазоліну (250 мг у 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду на добу, внутрішньовенно, краплинно) у комплексі з L-аргініну гідрохлоридом (по 100 мл 4,2% розчину на добу, внутрішньовенно, краплинно) протягом 10 днів, а надалі – з питним розчином L-аргініну аспартату (4,2% 5 мл 6 разів на добу) протягом 14 днів. У комплексній терапії вагітні також отримували препарат Флебодіа (діосмін 600 мг на добу) з початку терапії протягом 30 днів. Запропонована схема лікування включена до нововведень в системі охорони здоров'я МОЗ України [33].

Група II представлена 33 вагітними із ЗРП, ведення вагітності та пологів яких передбачене чинними наказами МОЗ України. До III групи увійшли 30 вагітних без ЗРП.

Середній вік вагітних у I групі становив $26,1 \pm 1,7$ року, у II групі – $27,7 \pm 1,8$ року і $25,8 \pm 1,0$ року – у III групі. Різниця у групах за віком, терміном гестації, соціальним та професійним складом встановлено не було ($p > 0,05$).

Критерієм виключення були тяжкі соматичні захворювання.

Ведення та розродження жінок, що входили до груп дослідження, первинне оцінювання стану новонародженого, його ранню фізіологічну адаптацію та медичний догляд за ним здійснювали згідно з чинними наказами МОЗ України. Усіх новонароджених оцінювали за шкалою Апгар, ступінь дихальної недостатності визначали за шкалою Downes. З кожною вагітною було проведено бесіду про доцільність додаткових методів дослідження та отримана згода на їхнє проведення.

Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH / GCP, Гельсінській декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положенням законодавчих актів України.

Дослідження маркерів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали у сироватці крові спектрофотометричним методом при довжині хвилі 270 нм (аліфатичні альдегідди-нітрофенілгідрозони основних амінокислотних залишків – АФГ) та 363 нм (карбонільні динітрофенілгідрозони основних амінокислотних залишків – КФГ). Оцінювання ОМБ проводили за методом В. Halliwell, а його ступінь виражали в умовних одиницях на 1 г білка (у.о./г білка). Визначення відновленого глутатіону (GSH) здійснювали з розрахунком його рівня за калібрувальною кривою у мкМ/мл. Стабільні метаболіти NO – нітрити (NO) визначали спектрофотометричним методом за Гріссом при довжині хвилі 540 нм та відображали у мкМ/л [7].

Варіаційно-статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатомірною статистичного аналізу "STATISTICA 13".

Обраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету та є фрагментом кандидатської дисертації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою оцінювання ефективності запропонованої цитопротективної терапії вагітних із ЗРП до початку та у динаміці лікування проводили комплексне оцінювання біохімічного гомеостазу, а також аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених. Первинна оцінка їхнього вмісту засвідчила статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчі рівні GSH і NO при порівнянні показників вагітних із ЗРП (як I, так і II групи) з показниками вагітних без ЗРП (III група). Це свідчить про зниження антиоксидантного захис-

Таблиця 1

Показники окиснювальної модифікації білків (АФГ і КФГ), глутатіону відновленого (GSH) та оксиду азоту (NO) плазми крові вагітних до лікування, Ме (Q25; Q75)

| Показник | Вагітні із ЗРП (I група), n=30 | Вагітні із ЗРП (II група), n=33 | Вагітні без ЗРП (III група), n=30 |
|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| АФГ (спонтанна), у.о./г білка | 5,0 (3,6; 6,6) | 5,1 (3,7; 6,1) | 4,8 (3,8; 5,7) |
| КФГ (спонтанна), у.о./г білка | 10,8 (7,9; 15,8) | 11,4 (8,4; 14,6) | 7,4 (6,7; 8,7) |
| АФГ (стимульована), у.о./г білка | 3,6 (2,8; 4,7) | 3,7 (2,8; 4,4) | 3,6 (3,1; 4,3) |
| КФГ (стимульована), у.о./г білка | 6,9 (5,1; 8,8) | 7,1 (5,4; 8,9) | 6,0 (5,4; 6,9) |
| GSH, мкМ/мл | 1,2 ¹ (0,7; 2,7) | 1,2 ¹ (0,7; 2,8) | 2,2 (1,6; 7,0) |
| NO, мкМ/л | 5,1 ¹ (4,0; 7,0) | 5,3 ¹ (4,0; 8,6) | 9,0 (7,3; 11,9) |

Примітки: ¹ – $p < 0,05$ щодо аналогічних показників III групи; ² – $p < 0,05$ щодо аналогічних показників I групи.

Показники окиснювальної модифікації білків (АФГ і КФГ), глутатіону відновленого (GSH) та оксиду азоту (NO) плазми крові вагітних після лікування, Ме (Q25; Q75)

| Показник | Вагітні із ЗРП (I група), n=30 | Вагітні із ЗРП (II група), n=33 | Вагітні без ЗРП (III група), n=30 |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| АФГ (спонтанна), у.о./г білка | 5,0 (4,0; 5,9) | 5,8 ^{1,2} (4,8; 6,9) | 5,2 (3,8; 5,7) |
| КФГ (спонтанна), у.о./г білка | 8,7 (7,0; 9,5) | 14,1 ^{1,2} (12,7; 17,5) | 7,6 (6,8; 8,8) |
| АФГ (стимульована), у.о./г білка | 3,6 (2,9; 4,1) | 4,8 ^{1,2} (3,5; 5,3) | 3,7 (3,0; 4,3) |
| КФГ (стимульована), у.о./г білка | 6,0 (5,0; 6,9) | 10,3 ^{1,2} (9,5; 13,4) | 5,9 (5,4; 7,2) |
| GSH, мкМ/мл | 2,8 (1,8; 3,7) | 2,1 ^{1,2} (1,6; 2,3) | 2,9 (1,9; 4,9) |
| NO, мкМ/л | 9,1 (7,3; 11,9) | 6,0 ^{1,2} (4,6; 8,3) | 10,5 (8,3; 15,9) |

Примітки: ¹ – p<0,05 щодо аналогічних показників III групи; ² – p<0,05 щодо аналогічних показників I групи.

ту та дефіцит основного судинного вазодилатора у даного контингенту жінок (табл. 1).

Подальше оцінювання біохімічних показників у динаміці вагітності дозволило встановити суттєве прогресування дисбалансу між оксидантами та антиоксидантами серед вагітних II групи (табл. 2). У вагітних I групи, які отримували запропоновану комплексну цитопротективну терапію, навпаки, встановлено статистично достовірне (p<0,05) зниження показників ОМБ на тлі зростання рівнів GSH і NO. Це свідчить про її позитивний вплив.

Слід відзначити, що біохімічні показники вагітних з ЗРП (I група), які отримували комбіновану терапію – тіотриазолін, L-аргінін та діосмін, майже не відрізнялися від таких у здорових вагітних (III група), на відміну від показників ва-

гітних із ЗРП, які не отримали відповідної терапії (II група).

Аналізуючи особливості перебігу вагітності у групах дослідження, встановлено, що частота невиношування вагітності (НВ) у II групі становила 39,4% і значно перевищувала відповідні показники I (20,0%) та III (16,7%) груп. Гіпертензивні розлади під час вагітності та пологів діагностовані тільки у вагітних I (6,7%) та II (9,1%) груп (рис. 1). Середній показник терміну розродження у I та III групах становив 38,5±0,6 тиж та 39,4±0,5 тиж відповідно, а у групі II він був нижчий – 37,2±0,6 тиж. Така різниця, насамперед, зумовлена частотою передчасних пологів (ПП) у II групі дослідження, які відбулися у терміні 32–36 тиж. Так, у I групі показник частоти ПП становив 3,3% і був в 6 разів нижчий за відповідний показник II групи (21,2%). У III групі ПП не було.

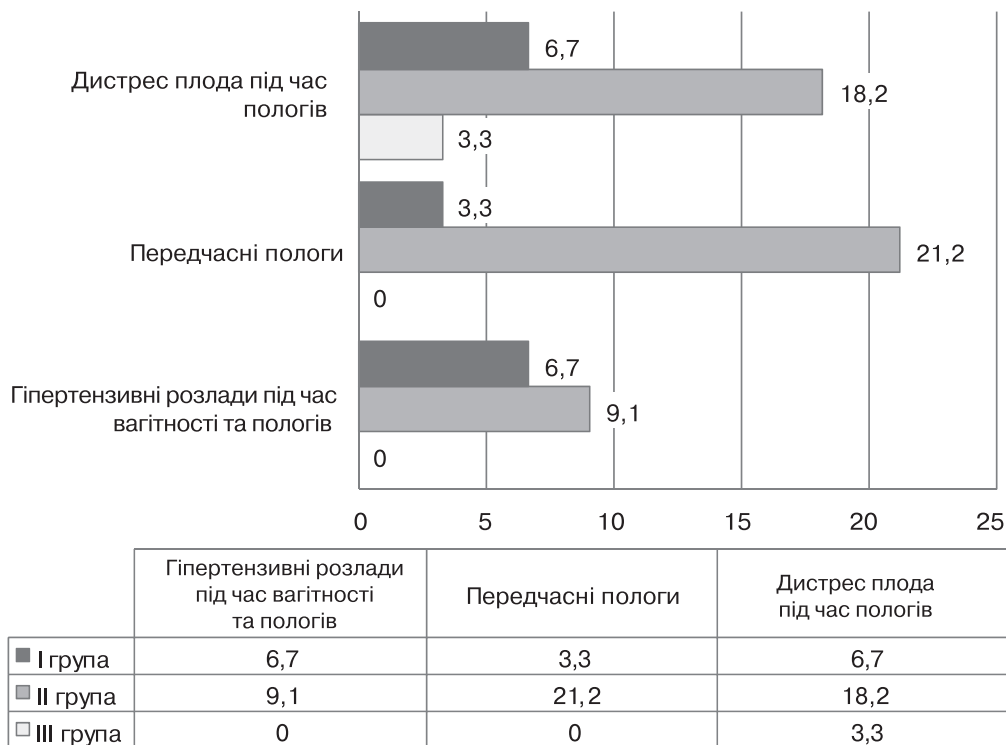


Рис. 1. Частота ускладнень вагітності та пологів у групах дослідження, %

АКУШЕРСТВО

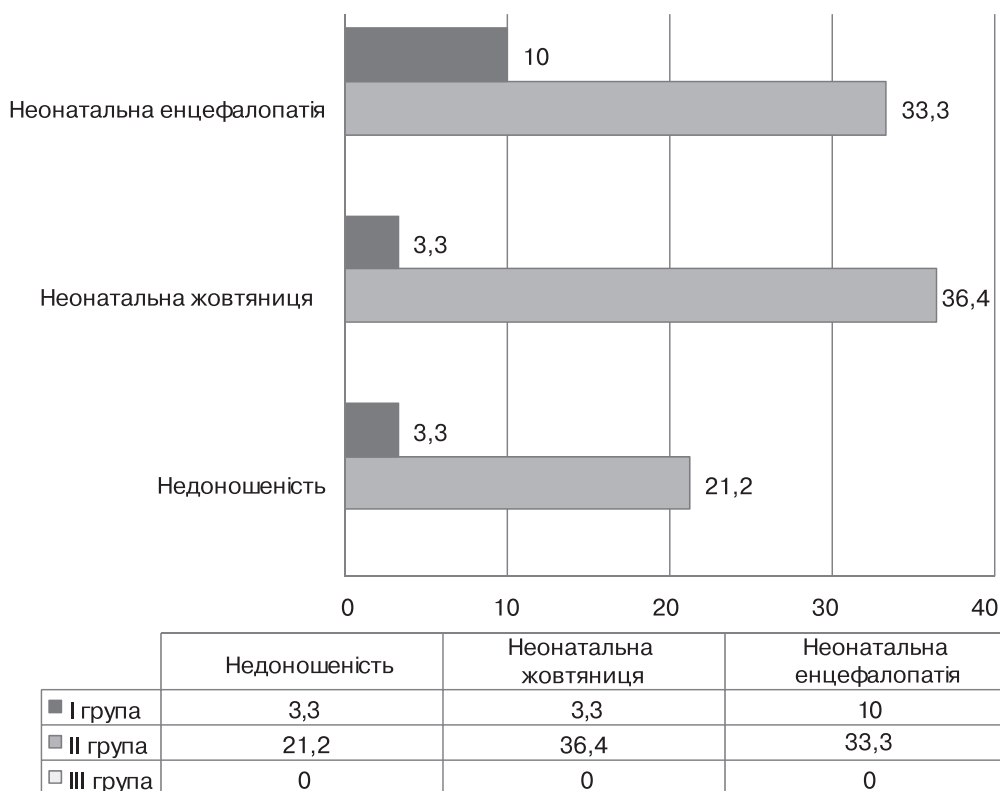


Рис. 2. Патологічні стани новонароджених у групах дослідження, %

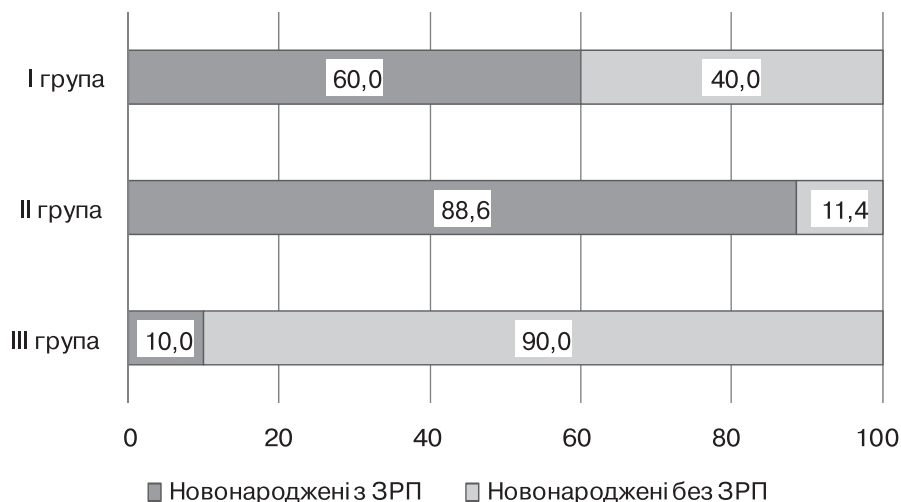


Рис. 3. Частота затримки росту плода при розрахунку за масо-ростовими параметрами новонароджених, %

Частота дистресу плода у II групі (18,2%) у 2,7 рази перевищувала відповідний показник I групи (6,7%), а у III групі він становив 3,3%. Серед інших ускладнень під час пологів слід зазначити слабкість пологової діяльності та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP), які вплинули на зростання відсотка ускладнених пологів та оперативного розродження. Загальна частота абдомінального розродження була найвищою у II групі і становила 45,5%, у I групі – 13,3% та 6,7% – у III групі. У II групі частота кесарева розтину за ургентними показаннями більш ніж у 4 рази перевищувала відповідний показник у I групі (29,5% та 6,7% відповідно).

Стан новонароджених у групах дослідження оцінювали за шкалою Апгар. Як на 1-й, так і на 5-й хвилині загальний показник за відповідною шкалою був статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчий у II групі порівняно з показниками I та III груп. Такі особливості зумовлені тим фактом, що задовільний стан новонароджених (8–10 балів) на 1-й та 5-й хвилині у II групі спостерігався значно рідше (36,4% та 75,8%), ніж у I (73,3% та 96,7%) і III (86,7% та 96,7%) групах.

Характеризуючи перинатальні ускладнення (рис. 2), встановлено значний відсоток неонатальної енцефалопатії та неонатальної жовтяниці у II групі, а саме – 33,3% та 36,4% відповідно. У I групі їхня частота становила 10,0% та 3,3%

відповідно. У структурі перинатальної патології недоношеність діагностували у 21,2% новонароджених II групи, що у 6 разів перевищувало відповідний показник I групи (3,3%). Зазначених ускладнень у III групі встановлено не було.

Одним з показників, який може свідчити про ефективність запропонованої терапії, – це масо-ростові параметри новонароджених. На підставі антропометричних вимірювань новонароджених встановлено, що середній показник їхньої маси тіла у II групі становив $2162,2 \pm 105,4$ г та був статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчий за відповідний показник у I ($2779,2 \pm 103,4$ г) та III ($2914,3 \pm 180,2$ г) групах. Частота ЗРП, при розрахунку за масо-ростовими параметрами новонароджених, у II групі була найвищою і становила 88,6% (рис. 3). Зазначений показник у I та III групах становив 60,0% та 10,0% відповідно.

ВИСНОВКИ

Запропонована комплексна цитопротективна терапія, яка включає в себе комбіноване застосування тіотриазоліну, L-аргініну та діосміну (що суттєво підвищує протиішемічну, антиоксидантну та ендотеліопротективну дію комплексної терапії) у жінок із затримкою росту плода, справляє позитивний вплив на окиснювально-відновлювальний гомеостаз і тіол-дисульфідну рівновагу системи мати–плацента–плід.

Акушерські та перинатальні результати розродження у даного контингенту вагітних характеризуються статистично достовірним ($p < 0,05$) переважанням як показників оцінювання за шкалою Апгар та відповідно процесів адаптації, так і результатів антропометричних вимірювань новонароджених, їхніх масо-ростових параметрів, а також нижчою частотою неонатальної енцефалопатії та народження недоношених немовлят.

Відомості про авторів

Сюсюка Володимир Григорович – Кафедра акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету, 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26; тел.: (099) 098-82-55, (098) 735-83-82. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com, svg.zp@i.ua*

Колокот Наталія Григорівна – Кафедра акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету, 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26

Беленічев Ігор Федорович – Кафедра фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету, 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26

Information about the authors

Syusyuka Volodymyr Hryhorovych – Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhia State Medical University, 69035, Zaporizhia, 26 Mayakovsky Ave.; tel.: (099) 098-82-55, (098) 735-83-82. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com, svg.zp@i.ua*

Kolokot Nataliia Hryhorivna – Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhia State Medical University, 69035, Zaporizhia, 26 Mayakovsky Ave.

Belenichev Ihor Fedorovich – Department of Pharmacology and Medical Prescription, Zaporizhia State Medical University, 69035, Zaporizhia, 26 Mayakovsky Ave.

Сведения об авторах

Сюсюка Владимир Григорьевич – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26; тел.: (099) 098-82-55, (098) 735-83-82. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com, svg.zp@i.ua*

Колокот Наталья Григорьевна – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26

Беленічев Игорь Федорович – Кафедра фармакологии и медицинской рецептуры Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антиоксиданти: клініко-фармакологічний аспект / Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.А. і др. // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 1 (99). – С. 22–28.
2. Басистий О.В. Дисбаланс у системі L-аргінін – оксид азоту у патогенезі акушерських ускладнень і затримки росту плода (Огляд літератури) / О.В. Басистий // Здоров'я жінчини. – 2016. – № 5 (111). – С. 43–47.
3. Выбор метода лечения хронической венозной недостаточности во время беременности / И.В. Лахно, С.В. Коровой, В.Л. Дудко, О.В. Неелова // Здоров'я жінчини. – 2009. – № 2. – С. 73–76.
4. Голчук О.М. Плацентарна дисфункція у вагітних із супутньою патологією серцево-судинної системи / О.М. Голчук // Здоров'я жінчини. – 2017. – № 7 (123). – С. 88–92.
5. Громова А.М. Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода / А.М. Громова, В.А. Бережна // Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2018. – Т. 18. – Вип. 3 (63). – С. 301–307.
6. Динаміка змін оксиду азоту та розвитку гестаційної ендотеліопатії при преєклампсії / В.К. Ліхачов, О.О. Тарановська, Л.М. Семенюк, Л.В. Яремчук // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3 (3). – С. 146–150.
7. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції: метод. рекомендації / І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, О.О. Нагорна та ін. – К.: ТОВ «Видавництво «Юстон», 2016. – 80 с.
8. Затримка росту плода: клініко-патогенетичні складові та засоби попередження. Адаптація до міжнародних клінічних установ / Ю.П. Вдовиченко, О.П. Танько, М.В. Самойлова, К.З. Шарашидзе. – К., 2017. – 43 с.
9. Ихтиярова Г.А. Применение препарата Флебодиа 600 в лечении фетоплацентарной недостаточности у беременных с варикозной болезнью / Ихтиярова Г.А., Сулейманова Г.С. // «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: матеріали IV Міжнарод. наук.-практ. конф. (12–13 березня 2020 року) / у 2-х т. – Х. : НФаУ, 2020. – Т. 1. – С. 208–210.
10. Каткова Н.Ю. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью / Н.Ю. Каткова, Т.В. Панова // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 28–30.
11. Клычева О.И. Морфофункциональные особенности состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с синдромом задержки развития плода / О.И. Клычева // Современный научный вестник. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 54–58.
12. Клычева О.И. Сравнительный анализ фармакологической эффективности ангиопротекторных препаратов в терапии синдрома задержки роста плода / О.И. Клычева, А.Б. Хурсева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 3. – С. 4348.
13. Ковалёв Е.В. Влияние терапии плацентарной недостаточности и задержки роста плода на состояние новорожденных // Ковалёв Е.В., Занько Ю.В. / Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 38–45.
14. Ковалёв Е.В. Оценка показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы крови и состояния эндотелия у пациентов при формировании задержки роста плода / Е.В. Ковалёв, Ю.В. Занько, Н.Н. Яроцкая // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 74–80.
15. Комплексный подход к лечению и реабилитации беременных с венозной патологией / Потапов В.А., Сюсюка В.Г., Шапран Н.Ф., Нечухаева И.А., Серболов Д.В. // Материалы конгресса «Славянский венозный форум», Витебск 28–29 мая, 2015. – С. 54–55.
16. Коньков Д.Г. Клиническое значение гестационной эндотелиопатии / Д.Г. Коньков, С.Р. Галич, Г.С. Белканин // 3 турботою про жінку. – 2013. – № 2. – С. 64–67.

17. Кравченко Е.Н. Факторы риска формирования задержки роста плода / Кравченко Е.Н., Кукулина Л.В., Кривчик Г.В. // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2020. – № 2 (81). – С. 4–9.
18. Ляхно И.В. Новая методология изучения эффектов диосмина в перинатальной медицине / И.В. Ляхно, Е.А. Баранник, А.Э. Качев // *Здоровье женщины*. – 2011. – № 10. – С. 108–111.
19. Лікування варикозної хвороби у вагітних та профілактика ускладнень, обумовлених нею / Потапов В.О., Сюсюка В.Г., Шапран Н.Ф., Нечухаєва І.О. – К., 2014. – 4 с. – Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я / Укрмедпатентінформ МОЗ України, ЗДМУ; Вип. № 100-2014; Вип. 12 з проблеми „Акушерство та гінекологія”.
20. Лікування і реабілітація вагітних з варикозною хворобою та профілактика ускладнень, нею обумовлених / В.О. Потапов, В.Г. Сюсюка, Г.О. Жернова, Н.Ф. Шапран, І.О. Нечухаєва // *Здоровье женщины*. – 2014. – № 10. – С. 71–75.
21. Макаренко М.В. Біохімічні критерії синдрому затримки розвитку плода / М.В. Макаренко // *Сб. научн. трудов междунар. конф. «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии»*. – Харьков, 2013. – С. 108–113.
22. Макаров И.О. Задержка роста плода. Врачебная тактика: Учебн. пособие / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова; 4-е изд. (эл.) – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 56 с.
23. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств / И.Ф. Беленичев, В.А. Визир, В.И. Мамчур, А.В. Курыта // *Запорізький медичний журнал*. – 2019. – Т. 21, № 1 (112). – С. 118–128.
24. Методология профилактики больших акушерских синдромов / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, О.А. Кугузова, А.В. Приходько // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 10 (126). – С. 19–27.
25. Особенности течения, диагностики и терапии плацентарной недостаточности при варикозной болезни / Э.М. Джобава, А.В. Степанян, Д.А. Панайотида, Н.В. Болкунова, Ю.Э. Доброхотова // *Здоровье женщины*. – 2012. – № 2. – С. 121–125.
26. Пат. № 103710 України, МПК7 А61N5/067. Спосіб лікування та профілактики ускладнень у вагітних з варикозною хворобою / ЗДМУ; Сюсюка В.Г., Шапран Н.Ф., Нечухаєва І.О., Серболов Д.В. (Україна). – № u201506415; Заяв. 30.06.2015; Опубл. 25.12.2015 // *Промислова власність*. – 2015. – № 24.
27. Пат. № 110597 України, МПК А61К31/198 (2006.01). Комбінований лікарський засіб гепатопротекторної, кардіопротекторної, плацентопротекторної, токолітичної і NO-міметичної дії / (І.А. Мазур, Л.І. Кучеренко, І.Ф. Беленичев, О.В. Хромильова, В.Г. Сюсюка); (Товариство з обмеженою відповідальністю «Науково-виробниче об'єднання «ФАРМАТРОН»»). – № а 2015. 06388; Заяв. 10.09.2015, Бюл.№17; Опубл. 12.01.2016 // *Промислова власність*. – 2015. – № 1.
28. Перинатальні ураження нервової системи / Резніченко Ю.Г., Резніченко Г.І., Борзенко Ю.В. [та ін.] – 2-ге вид., перероб. та доопрац. – Запоріжжя: Просвіта, 2020. – 364 с.
29. Плацентарная дисфункция (недостаточность) и задержка роста плода (обзор литературы) // *Пасиешвили Н.М., Лупояд В.С., Ильченко В.А., Мошко Ю.А. / Міжнародний медичний журнал*. – 2019. – № 1. – С. 3–51.
30. Рогач І.М. Огляд динаміки демографічної ситуації в Україні та її регіонах на фоні країн ЄС та світу: проблеми та перспективи / І.М. Рогач, А.О. Керещман, І.І. Гаджега // *Проблеми клінічної педіатрії*. – 2019. – № 2. – С. 49–56.
31. Роль апоптоза в розвитку плаценти / Ставиский И.М., Шестопапов А.В., Арутюнян А.В., Буштырѣва И.О., Микашинович З.И. // *Журн. акушерства и женских болезней*. – 2009. – № 2. – С. 72–80.
32. Романенко Т.Г. Синдром затримки розвитку плода (клінічна лекція) // Т.Г. Романенко, І.П. Мельничук, М.В. Хищенко // *Здоровье женщины*. – 2014. – № 8 (94). – С. 9–14.
33. Спосіб комплексної, цитопротекторної терапії вагітних із затримкою росту плода / Сюсюка В.Г., Колокот Н.Г., Беленичев І.Ф., Кучеренко Л.І. Хромильова О.В. – К., 2020. – 6 с. – Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я / Укрмедпатентінформ МОЗ України, ЗДМУ. Вип. № 161-2020; з проблеми „Акушерство та гінекологія”.
34. Тезиков Ю.В. Комплексное лечение плацентарной недостаточности с включением ангиопротектора диосмина / Ю.В. Тезиков // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 10. – С. 94–97.
35. Тиол-дисульфидная система: роль эндогенной цито- и органопротекции, пути фармакологической модуляции. Монография / И.Ф. Беленичев, И.С. Чекман, Е.А. Нагорная и др. – К: ТОВ «Видавництво «Юстон», 2020. – 232 с.
36. Флебодиа 600 – препарат универсального действия в лечении пациенток с патологией беременности / N. Milchev, J. Apiosyan, I. Batashki, D. Markova // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2012. – № 1 (52). – С. 2–4.
37. Фролова Н.А. Обоснование выбора ангиопротектора диосмина в качестве профилактического агента при преэклампсии / Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // *Известия Самарского научного центра РАН*. – 2015. – Т. 17, № 2 (2). – С. 371–375.
38. Шостак В.А. Фетоплацентарная недостаточность: возможности фармакотерапии / Шостак В.А. // *Медицинские новости*. – 2016. – № 10. – С. 40–43.
39. Щербина Н.А. Дифференцированный подход к терапии синдрома задержки роста плода / Н.А. Щербина, М.В. Макаренко, И.Ю. Кузьмина // *Сб. научн. трудов «Информационные технологии в медицине и фармакологии»*. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 16–19.
40. Щербина Н.А. Современные принципы терапии синдрома задержки роста плода / Н.А. Щербина, М.В. Макаренко, И.Ю. Кузьмина // *Наукові записки Міжнародного гуманітарного університету: [збірник]*. – Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2014. – Вип. 21. – Ч. II. – С. 214–217.
41. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К.: МБЦ «Медінформ», 2018. – 458 с.
42. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2017. – 516 с.
43. Khalil A. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy / A. Khalil, L. Hardman, P.O. Brien // *Amino. Acids*. – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 1715–1727.
44. Loren P.T. Impact of Oxidative Stress in Fetal Programming / P.T. Loren, Al-Hasan Yazan // *J Pregnancy*. 2012. (Published online 2012 Jul 11.) doi: 10.1155/2012/582748
45. Manandhar T. Risk factors for intrauterine growth restriction and its neonatal outcome / T. Manandhar, B. Prashad, M. Nath Pal // *Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 8 (2). – P. 464.
46. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based Study / Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M., Malik A., Francis A. // *BMJ*. – 2013. – № 346: f108. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>.
47. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis / Katz J., Lee A.C., Kozuki N. et al. // *Lancet*. – 2013. – № 382 (9890). – P. 417–25.
48. Placental adaptations in growth restriction / Zhang S., Regnault T.R., Barker P.L. et al. // *Nutrients*. – 2015. – № 7 (1). – P. 360–389.
49. Vaiserman A.M. Birth weight predicts aging trajectory: A hypothesis // *Mech Ageing Dev.* – 2018 – № 173. – P. 61–70. doi: 10.1016/j.mad.2018.04.003.
50. Vijayasevi R. Risk assessment of intrauterine growth restriction / R. Vijayasevi, A.G. Cherian // *Current Medical Issue*. – 2017. – Vol. 15 (4). – P. 262–266.

Статья поступила в редакцию 07.12.2020