

ՀՏԴ 612.171.7+618.36

DOI: 10. 54503/0514-7484-2023-63. 2-55

Պլազենտայի մորֆոֆունկցիոնալ խանգարումների դերը սրտի բնածին արատների ձևավորման մեջ

Գ.Կ.Ղարդյան^{1,2}, Ս.Հ. Աբրահամյան¹

¹ ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն

² ԵՊԲՀ, ախտաբանական անատոմիայի և
կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2

Բանալի բառեր. սրտի բնածին արատ, պլազենտապտոզային գործակից, պլազենտար աճի գործոն, հղիությանը հատուկ դեցիդուալ NK բջիջներ

Պտղի նորմալ զարգացումը կախված է մի շարք գործոններից, որոնցից մեկն էլ պլազենտայի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ լիարժեքությունն է: Հայտնի է, որ պլազենտայի կառուցվածքային անոմալիաները և ֆունկցիոնալ փոփոխություններն անբարենպաստ ազդեցություն ունեն պտղի օրգանոգենեզի վրա: Արյան շրջանառությունը մայր-պլազենտա-պտուղ համակարգում որոշիչ նշանակություն ունի սրտի բնածին արատների ձևավորման մեջ: Ըստ ԱՀԿ- տվյալների՝ պտղի սրտի բնածին արատը տարածվածության առումով երրորդն է կենտրոնական նյարդային և հենաշարժիչ համակարգերի արատներից հետո: Յուրաքանչյուր տարի ծնված 1000 երեխայից 9-10-ն ունեն այս խնդիրը: Սրտի բնածին արատը նաև նորածնային մահացության ամենահաճախ հանդիպող պատճառն է բնածին արատների մեջ[29]:

Սրտի բնածին արատը բնածին արատների մեջ լայն տարածվածություն ունեցողներից մեկն է, որը հայտնաբերվում է նորածինների 1%-ի շրջանում[5]: Նրանցից միայն 15% դեպքերում է, որ սրտի բնածին արատը կապված է գենետիկ անոմալիաների հետ, իսկ մնացածը կապված են էպիգենետիկական և շրջակա միջավայրի գործոնների հետ[17]: Արատի ախտանիշները կախված են տեսակից և ծանրության աստիճանից: Հաճախ արտահայտվում են կյանքի առաջին օրերից, բայց կան արատներ, որոնք չեն հայտնաբերվում ամբողջ կյանքի ընթացքում[16]:

Պտղի սիրտը և պլացենտան ուղղակիորեն կապված են միմյանց հետ, որովհետև զարգանում են միաժամանակ՝ ընդհանուր կարգավորող և ազդանշանային ուղիներով: Բացի դրանից, պլացենտայի ասոցացված բարդությունները հաճախ հանդիպում են այն հղիների մոտ, ովքեր կրում են սրտի արատով պտուղ, և պտղի պատասխան ռեակցիան պլացենտար անբավարարությանը կարող է բերել սրտի ռեմոդելավորմանը և դրա պահպանմանը պոստնատալ շրջանում: Մեխանիզմները, որոնք ընկած են պլացենտա-պտուղ փոխհարաբերության հիմքում, ներառում են գենետիկ գործոնները, քրոնիկ հիպոօքսիան, օքսիդատիվ սթրեսը և անգիոգեն գործոնների դիսբալանսը:

Պլացենտայի նորմալ զարգացումը կախված է աղեկվատ իմպլանտացիայից, մոր իմունային տուլերանտությունից, պլացենտայի նորմալ տեղակայումից, բավարար օքսիգենացիայից և պլացենտայի միջով նյութափոխանակությունից, այս պայմանների համար անհրաժեշտ է մոր միոմետրիումի պարուրաձև զարկերակների տրանսֆորմացիա տրոֆոբլաստի ինվազիայի ժամանակ: Տրանսֆորմացիան ենթադրում է մկանային շերտի ոչնչացում և փոխարինում ֆիբրինոիդ նյութով: Արդյունքում արգանդի ու պլացենտայի միջև ձևավորվում է լիարժեք հաղորդակցություն, զարգանում է անոթային ցանց, որն ուղղակիորեն կախված է տրոֆոբլաստի հաջող ինվազիայից, անգիոգենեզից և վասկուլյարիզացիայից:

Պտղի սրտի և պլացենտայի օրգանոգենեզն ընթանում է միաժամանակ: Սրտի նորմալ կառուցվածքի ձևավորումը մի շարք բարդ և համակցված գործընթացների ամբողջություն է, և այդ գործընթացի ցանկացած փուլի խախտումը հանգեցնում է դեֆեկտի առաջացման [28]: Էմբրիոնի սրտային խողովակի ձևավորումը տեղի է ունենում ձվազատումից հետո՝ երրորդ շաբաթվա ընթացքում, իսկ սրտի բաբախը լսելի է արդեն չորրորդ շաբաթից [23]: Այս ժամկետում ֆետո-պլացենտար արյունաշրջանառությունը կազմված է երկու բաղադրիչներից, մեկն ուղղված է դեպի դեղնուցապարկ (դեղնուցապարկային շրջանառություն), իսկ մյուսը՝ պլացենտա (խորիոնալ շրջանառություն), [27]: Դեղնուցապարկային շրջանառությունն առաջինն է ձևավորվում, և պտղի սրտի զարգացման գործում դրա դերն ավելի կարևոր է: Պլացենտայի պտղային մասը կոչվում է ճյուղավոր խորիոն, որի արյունամատակարարումը տեղի է ունենում պորտալարի երկու զարկերակների միջոցով, որոնք, բաժանվելով փոքր ճյուղերի, մտնում են խորիոնի թավիկների ցողուններ: Ավելի ուշ թավիկներում մեզոդերմալ բջիջները սկսում են տարբերակվել արյան բջիջների և արյունատար անոթների՝ կազմելով թավիկների մագանոթային համակարգը [1]: Պլացենտայի ռեմոդելավորումը և անոթավորումը վերջնականապես

ձևավորվում են առաջին եռամսյակի վերջում, երբ պլացենտան հասնում է իր վերջնական ձևավորմանը:

Պլացենտան ունի յուրահատուկ ֆունկցիա, քանի որ միաժամանակ և՛ որպես թթվածնի ու սննդանյութերի մատակարար է, և՛ ինքնատիպ պատնեշ ներքին գործոնների համար, որոնք բացասական ազդեցություն ունեն պտղի վրա: Երկու օրգանների զարգացման ընթացքում ընդգրկված են ընդհանուր գեները, սնուցող միկրոէլեմենտները (օրինակ՝ ֆոլատները) և աճի այնպիսի գործոններ, ինչպիսին է էնդոթելիալ աճի գործոնը (անգլ. vascular endothelial growth factor, VEGF), [22]: Այս բաղադրիչների անբավարարությունը կարող է հանգեցնել ինչպես պլացենտայի, այնպես էլ սրտի զարգացման անոմալիաների:

Հղիության վաղ ժամկետներում պլացենտայի ձևավորման խանգարումը կարող է ունենալ երկարատև բացասական ազդեցություն պլացենտայի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ ամբողջականության վրա ամբողջ հղիության ընթացքում: Պլացենտար շրջանառության խանգարումը կարող է բերել պլացենտայի ոչ նորմալ ձևին, տեղակայմանը, փոփոխել խորիոնի անոթավորումը և իջեցնել անոթային դիմադրությունը [6]: Այս նույն շեղումները դիտվում են նաև խորիոնի թավիկներում անոթային փոփոխությունների դեպքում, կարող են հանգեցնել թրոմբոտիկ վասկուլոպաթիայի՝ բարձրացնելով սրտի արատի զարգացման ռիսկը մոտ վեց անգամ [26]: Պլացենտար հեմոդինամիկայի այս փոփոխությունները կարող են ազդել նաև պորտալարի խոշոր անոթների վրա [32]:

Պլացենտայի մակրոսկոպիկ գնահատումը ծննդաբերություններից հետո փաստում է կապը պլացենտայի անոմալիաների և սրտի բնածին արատի միջև: Դանիայում կատարված լայնածավալ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ սրտի բնածին որոշ արատներ կապված են պլացենտայի ցածր քաշի հետ, որը կապվում է ոչ միայն սրտի բնածին արատների, այլև պտղի ընդհանուր զարգացման խանգարումների հետ [20]: Պլացենտայի մակրոսկոպիկ և միկրոսկոպիկ ախտաբանությունները բնութագրելու համար ներդրվել են միասնական չափանիշներ և տերմիններ, օրինակ՝ խորիոնանգիոզը, որը հիպօքսիայի հետևանքով խորիոնի թավիկների անոթային փոփոխությունն է, բնութագրվում է որոշակի հատվածում դրանց հիպերպլազիայով, թավիկների մազանոթային մակերեսի մեծացմամբ, երբ 4-6 անոթի փոխարեն թավիկում հայտնաբերվում է 25-50 և ավելի անոթ [13]: Ջ. Ռիչիկը և համահեղինակները նկարագրել են 120 պլացենտաներ, որոնց ժամանակ դիտվել են սրտի տարատեսակ արատներ, և մեծամասնության դեպքում առկա էր պլացենտայի և նորածնի քաշի ան-

համապատասխանություն [25]: Նորմայում պլացենտայի և պտղի քաշի միջև գոյություն ունի որոշակի հարաբերակցություն՝ պլացենտա-պտղային գործակից, որը հասուն հղիության ժամանակ տատանվում է 1/5-1/7-ի սահմաններում: Ինչպես նկարագրվել է, դրանցում առկա են թրոմբներ (41%), խորիոնանգիոզ (18%), ինֆարկտներ (17%), անհաս թավիկներ (15%): Պլացենտայի քաշի փոփոխություններ, նվազած վասկուլյարիզացիայով անհաս թավիկներ, ֆիբրոտիկ փոփոխություններ հայտնաբերվել են նաև սրտի ձախ կեսի հիպոպլազիա ունեցող հղիների պլացենտայում [13]:

Ըստ Դ. Զ. Բարկերի հիպոթեզի՝ առողջ լինելը և ապագայում հիվանդանալու հակվածությունը կանխորոշվում են դեռ ներարգանդային շրջանում[2]: Նկարագրված են կոռեկցիաներ ներարգանդային շրջանում առկա պլացենտայի քրոնիկական անբավարարության և հետագայում հիպերտոնիկ հիվանդության ու սիրտ-անոթային համակարգի այլ հիվանդությունների միջև[21]:

Որոշ հետազոտությունների տվյալներով պլացենտայում օքսիդատիվ սթրեսն ունի ֆերմենտատիվ ճնշող ազդեցություն ջրածնի սուլֆիդի մակարդակի վրա: Ջրածնի սուլֆիդն ազդում է անոթների հարթ մկանային բջիջների վրա՝ բերելով անոթային դիմադրության նվազման, իջեցնում է պլացենտայի անոթների ռեմոդելավորմանը նպաստող ազդակների փոխանցումը: Ցույց է տրված, որ ջրածնի սուլֆիդով բուժումն արգելակում է այդ փոփոխությունները՝ ավելացնելով պլացենտայի սթրեսին դիմակայելու ունակությունը [19,30,35]:

Պաթոգենետիկ մեխանիզմով պլացենտայի անոմալիաների ուսումնասիրումը և նրա կապը օբստրուկտիվ տիպի սրտի արատների ձևավորման հետ ներկա պայմաններում ակտուալ է, որի լուծումը գտնելը որոշ չափով կապված է նաև արատի պաթոգենեզի ուսումնասիրության հետ: Ներկայումս հայտնի է, որ որոշ պրենատալ գործոններ կարող են հանգեցնել պտղի սրտի արատի զարգացման, չնայած կոնկրետ պատճառ մինչև այժմ անհայտ է: Չնայած նրան, որ հետծննդյան շրջանում պլացենտայի ուսումնասիրությունը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու պլացենտայի տարբեր անոմալիաներ սրտի արատի ժամանակ, պլացենտայի կառուցվածքի և արյունամատակարարման պրենատալ գնահատումը մնում է խիստ անհրաժեշտ պլացենտայի ֆունկցիաների ավելի խոր գնահատման համար: Ի տարբերություն այլ օրգանների, ինչպիսիք են սիրտը և երիկամները, ներկա ժամանակում չկա լաբորատոր թեստ կամ վիզուալիզացիայի մեթոդ, որը կարող է առաջին հերթին քանակապես գնահատել պլացենտայի ֆունկցիան: Ուլտրաձայնային հետազոտությունը (ՈԻՁՀ) հնարավորություն է տալիս գնահատելու պլացենտայի ֆունկցիայի

երկրորդային ցուցանիշները: Երբեմն սրտի բնածին արատը կարող է փոփոխել պլացենտայի արյունամատակարարման ձևը՝ դրավերումետրիայով ներկայացնելով որպես առողջ պլացենտա, դրանով սահմանափակելով ՈւԶՀ-ի դերը [24]: Պլացենտայի անոմալիաների և օբստրուկտիվ արատների հաստատված կապը թույլ է տալիս փոփոխել բնածին արատների ախտորոշման տակտիկան:

Անգիոգենեզ և պրեէկլամպսիա

Պլացենտան և պտղի սիրտը անոթային օրգաններ են, ինչը բացատրում է նրանց զուգահեռ զարգացման կարևորությունը: Իրենց հետազոտության մեջ Մ. Վ. Ռուսելը և համահեղինակները ցույց տվեցին պրոանգիոգեն գեների ադդեցությունը սրտի զարգացման արատների գործում [15]: Այլ հետազոտություններով ցույց է տրվել, որ քրոնիկական հիպօքսիայի մարկերները, անգիոգեն գործոն VEGF-ն և հակաօքսիդանտային ակտիվությունը խիստ բարձրացած են արատով միոկարդի հյուսվածքներում՝ ստուգիչ խմբի համեմատ [3,18]: Բացի դրանից, պլացենտար աճի գործոնը (անգլ. placental growth factor, PlGF) իջած է արատի ժամանակ: Հետազոտությունները փաստել են, որ անոմալ անգիոգենեզի հետևանքով առաջացած պլացենտայի հիպօքսիան կարող է հանգեցնել սրտի զարգացման անոմալիաների: Այն մեխանիզմը, որի միջոցով տեղի է ունենում անգիոգեն դիսբալանսը և բերում է պլացենտայի անբավարարության, հետագա հետազոտությունների կարիք ունի: Մեկ այլ պատճառ պլացենտայի և արատի միջև կարող է հանդիսանալ պրեէկլամպսիան, որը սահմանվում է որպես 20-րդ շաբաթից հետո զարգացած հիպերտենզիա պրոտեինուրիայի զուգակցությամբ: Պրեէկլամպսիայի պաթոգենեզը բարդ է, բազմագործոնային և պահանջում է հետագա ուսումնասիրություններ: Ավելի հավանական է համարվում մոր էնդոթելիալ դիսֆունկցիան: Պլացենտայի անոմալ ձևավորումը բերում է ցիտոտոքսիկ կենսաբանական նյութերի արտազատման և անցման մոր օրգանիզմ, որն իր հերթին հանգեցնում է անոթային թափանցելիության բարձրացման, կոագուլոպաթիայի և բազմաօրգանային ախտահարումների: Նորվեգիայի բժշկական ռեգիստրի լայնածավալ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ պրեէկլամպսիան մինչև 34-րդ շաբաթը որոշակիորեն կապված է սրտի ծանր արատի զարգացման բարձր ռիսկի, մասնավորապես ատրիովենտրիկուլյար դեֆեկտի հետ [11]:

Շրջանառող անգիոգեն գործոնների դիսբալանսը պրեէկլամպսիային բնորոշ գիծն է, PlGF և լուծվող Fms-նման թիրոզին կինազա 1-ը (անգլ. soluble Fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) արտադրվում են

պլազենտայում և համարվում են որակական բիոմարկերներ պլազենտայի ֆունկցիայի և պրեէկլամպսիայի համար: Հղիության ժամանակ, որը բարդացած է պրեէկլամպսիայով, փոխվում է ինչպես նրանց շրջանառող մակարդակը, այնպես էլ պլազենտայում դրանց էքսպրեսիան, բացի այդ կան ապացույցներ, որ էքստրապլազենտար հյուսվածքները ևս կարող են նշանակություն ունենալ PIGF-ի և sFlt-ի արտադրության մեջ, ինչպես նորմալ, այնպես էլ պրեէկլամպսիայով ուղեկցվող հղիությունների դեպքում [4]:

Մայր-պտուղ համակարգում բջջային փոխազդեցության յուրահատկությունները

Հղիության ժամանակ իմպլանտացիան և պլազենտացիան առողջ հղիության և պտղի նորմալ զարգացման համար հիմնական գործոններ են: Այդ պրոցեսների ժամանակ մշտապես տեղի է ունենում ֆետալ և մայրական բջիջների փոխազդեցություն, որոնց թվում են տրոֆոբլաստի բջիջները և տարբեր տիպի դեցիդուալ բջիջները, ինչպիսիք են մակրոֆագերը, դենտրիտային և մեզենխիմալ բջիջները: Հայտնաբերված է, որ տրոֆոբլաստի և NK բջիջները հիմնական դեր ունեն մայր-պտուղ համակարգում և պատասխանատու են հաջող իմպլանտացիայի և առողջ հղիության պահպանման համար [34]:

Դեցիդուալ NK բջիջները տեղակայված են արգանդի պարուրաձև զարկերակների երկայնքով և բացի իրենց գլխավոր ֆունկցիայից, որն իմունային պաշտպանությունն է, պատասխանատու են գործոնների սինթեզի համար, որոնք անհրաժեշտ են պլազենտար հարթակի նորմալ զարգացման համար [10]: Այսպես, PIGF-ը սովորաբար էքսպրեսվում է արգանդի NK և տրոֆոբլաստի բջիջների կողմից, մասնակցում է արգանդի NK բջիջների պրոլիֆերացիային և տարբերակմանը [31]: Մարդկանց մոտ դեցիդուալ NK բջիջներն արտադրում են քեմոկիններ, ցիտոկիններ, անգիոգեն և աճի գործոններ, որոնք կարևոր են մայր-պտուղ համակարգում փոխազդեցության նորմալ զարգացման և պահպանման համար [33]:

Տրոֆոբլաստի բջիջների և դեցիդուալ NK բջիջների փոխազդեցությունն իրականանում է տարբեր ձևերով: Հայտնի է, որ տրոֆոբլաստը նախատեսված է ինվազիայի համար. լրացուցիչ ազդակներ է ստանում դեցիդուալ NK բջիջներից՝ տրոֆոբլաստի բջիջների վրա քեմոկինային ռեցեպտորների էքսպրեսիայի միջոցով (CXCR1, CXCR3), [10]: Տրոֆոբլաստի բջիջներն իրականացնում են էնդովասկուլյար ինվազիա, ձեռք են բերում էնդոթելիալ բջջի ֆենոտիպ և անմիջական կապի մեջ են գտնվում մոր արյան հետ, ընդ որում տրոֆոբլաստը

էքսպրեսուիմ է քեմոկիններ(CXCL12), որոնք գերում են NK բջիջներին և նպաստում դրանց սպեցիֆիկ միգրացիային դեպի դեցիդուալ թանթ[9]:

NK բջիջները բնածին իմուն համակարգի մասնագիտացված բջիջներ են, դրա հետ մեկտեղ օժտված են նաև իմունոլոգիական հիշողությամբ: Հաշվի առնելով այս փաստը՝ Մ.Գամիլիելը և համահեղինակներն իրենց հետազոտություններում համեմատել են դեցիդուալ NK բջիջներն առաջին և հաջորդական հղիությունների ժամանակ: Արդյունքում պարզ է դարձել, որ դեցիդուալ NK բջիջները հղիության ժամանակ տարբերվում են իրենց յուրահատուկ տրանսկրիպցիայով, ինչպես նաև մեծ քանակությամբ անգիոգեն գործոններ $INF-\gamma$, $VEGF-\alpha$ և ցիտոկիններ են արտադրում, որոնք ուժեղացնում են պլացենտայի հարթակի ռեմոդելավորումը [7]: Այդ բջիջներն անվանվում են հղիությանը հատուկ դեցիդուալ NK բջիջներ (անգլ. Pregnancy Trained decidual NK cells, PTdNKc): Մայր-պտուղ խաչաձև փոխազդեցության մեջ տվյալ բջիջները բնորոշվում են NK ռեցեպտորների(NKG2C)և լեյկոցիտար իմունոգլոբուլինի նմանման ռեցեպտորների(leukocyte immunoglobulin-like receptors,LILRB1) բարձր էքսպրեսիայով, սրանք էլ կապում են HLA-G և HLA-E լիգանդները, որոնք էքսպրեսվում են տրոֆոբլաստում [8]:

Ենթադրվում է, որ PTdNK-բջիջները պահպանվում են էնդոմետրիումում, հիշում են առաջին հղիությունը և հերթական հղիության ժամանակ գործում են բարձր արդյունավետությամբ, նպաստում են պլացենտար հարթակի ռեմոդելավորմանը՝ լավացնելով պլացենտացիան, ինչն իր հերթին փոքրացնում է պրեէկլամպսիայի ռիսկը:

Ընդունված է 11.11.22

Роль морфофункциональных нарушений плаценты в развитии пороков сердца

Г. К. Гардян, С. О. Абрамян

Развитие и здоровье человека закладывается с внутриутробной жизни и связано со здоровьем матери и течением беременности. Нормальное течение беременности невозможно без функциональной и структурной полноценности плаценты. Отсутствие последней приводит ко множественным патологиям, в том числе и к развитию пороков. Знание меняющейся системы мать—плацента—плод необходимо для ранней идентификации, визуализации плацентарной недостаточности, количественной оценки, а также для создания новых терапевтических методов в пренатальном периоде. Необходимы дальнейшие комплексные и широкомасштабные исследования для выявления связи между разными плацентар-

ными структурами, спецификой пренатального кровообращения, особенно среди тех беременных, у которых рождались дети с пороками.

Role of Placental Morphofunctional Changes in Development of Congenital Heart Malformations

G. K. Ghardyan, S. H. Abrahamyan

Human development and health start to evolve during intrauterine life and is influenced by woman's health status and course of pregnancy. Normal course of pregnancy is inconceivable without placental functional and structural wholeness. The absence of the last leads to pathologies, including congenital malformations. Full knowledge of a changing system mother-placenta-fetus is needed for early identification of changes, visualisation, quantitative evaluation and formation of new therapeutic approaches throughout pregnancy. Further complex and broad-scale researches are needed for highlighting connection of blood circulation between different placental structures, their anomalies, characteristics of prenatal blood circulation especially of those pregnancies with congenital malformations.

Գրականություն

1. *Burton G. J., Jauniaux E.* Development of the human placenta and fetal heart: synergic or independent? *Front Physiol.* 2018;9:373. <https://doi.org/10.3389/phys.2018.00373>.
2. *Barker D. J., Godfrey K. M., Gluckman P. D. et al.* Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*, 1993, 341(8850):938-41. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91224-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91224-a).
3. *Brodwall K., Leirgul E., Greve G. et al.* Possible common aetiology behind maternal preeclampsia and congenital heart defects in the child: a cardiovascular diseases in Norway project study. *Paediatr Perinat Epidemiol.*, 2016, 30(1):76-85. <https://doi.org/10.1111/ppe.12252>.
4. *Cahill L. S., Stortz G., Chandran A. R. et al.* Wave reflections in the umbilical artery measured by Doppler ultrasound as a novel predictor of placental pathology. *EbloMedicine*, 2021, 67:103326. <https://doi.org/10.1016/1.ebiom.2021.103326>.
5. *Deutekom A.W., Lewandowski A. J.* Physical activity modification in youth with congenital heart disease: a comprehensive narrative review. *Pediatr Res.*, 2020;89(7):1650-8. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01194-8>.
6. *Fowden A., Forhead A., Coan P., Burton G.* The placenta and intrauterine programming. *J Neuroendocrinol.*, 2008, 20(4):439-50. <https://doi.org/10.1111/1.1365-2826.2008.01663.x>.
7. *Gamliel M., Goldman-Wohl D., Isaacson B. et al.* Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies, *Immunity*, 2018, 48(5):951-62. <https://doi.org/10.1016/Immuni.2018.03.030>.
8. *Goldman-Wohl D., Gamliel M., Mandelboim O., Yagel S.* Learning from experience: cellular and molecular bases for improved outcome in subsequent

- pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.*, 2019, 221 (3):183-93.<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.037>.
9. *Hanna J., Wald O., Goldman-Wohl D. et al.* CXCL12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of CD16- human natural killer cells. *Blood*, 2003, 102(5):1569-77. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-09-0517>.
10. *Hanna J., Goldman-Wohl D., Hamani Y. et al.* Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med.*, 2006, 12(49):1065-74. <https://doi.org/10.1038/nm1452>.
11. *Hertig A., Berkane N., Lefevre G. et al.* Maternal serum sFit1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem.*, 2004, 50(9):1702-3. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.036715>.
12. *Johnson J. A., Canavan T.* Placental expression of vascular endothelial growth factor in patients with hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.*, 2020, 75(11 Suppl 1):630. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(20\)31257-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)31257-2).
13. *Khong T. Y., Mooney E. E., Ariel I. et al.* Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med.*, 2016;140(7):698-713.<https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>.
14. *Kloesel Benjamin, DiNardo James A., Body Simon C.* (2016-9). Cardiac Embryology and Molecular Mechanisms of Congenital Heart Disease – A Primer for Anesthesiologists. *Anesthesia and analgesia* 123(3):551-569:
15. *Laakkonen J. P., Lähteenvujo J., Jauhainen S. et al.* Beyond endothelial cells: vascular endothelial growth factors in heart, vascular anomalies and placenta. *Vascul Pharmacol.*, 2019, 112:91-101. <https://doi.org/10.1016/ph.2018.10.005>.
16. *Lee B. Beerman*, Overview of Heart Defects, 2021.
17. *Lim T. B., Foo S.Y.R., Chen C. K.* The role of epigenetics in congenital heart disease. *Genes (Basel)*, 2021, 12(3):390. <https://doi.org/10.3390/genes12030390>.
18. *Llurba E., Sanchez O., Ferrer O. et al.* Maternal and foetal angiogenic imbalance in congenital heart defects. *Eur Heart J.*, 2014, 35(11):701-7.<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu389>.
19. *Lu L., Kingdom J., Burton G. J., Cindrova-Davies T.* Placental stem villus arterial remodeling associated with reduced hydrogen sulfide synthesis contributes to human fetal growth restriction. *Am J Pathol.*
20. *Matthiesen N. B., Henriksen T. B., Agergaard P. et al.* Congenital heart defects and indices of placental and fetal growth in a nationwide study of 924 422 liveborn infants. *Circulation*, 2016;134(20):1546-56.<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021793>.
21. *Menendez-Castro C., Rascher W., Hartner A.* Intrauterine growth restriction-impact on cardiovascular diseases later in life. *Mol Cell Pediatr.*, 2018, 5(1):4. <https://doi.org/10.1186/540348-018-0082-5>.
22. *Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.*, 1999, 13(1):9-22.
23. *Reddy D. P., Viswamitra S.* Cardiac embryology. In: *CT and MRI in congenital heart diseases*. Springer, 2021, 29-54. https://doi.org/10.1007/978-981-10-1111-1_2.
24. *Russell M. W., Moldenhauer J. S., Rychik J. et al.* Damaging variants in proangiogenic genes impair growth in fetuses with cardiac defects.
25. *Rychik J., Goff D., McKay E. et al.* Characterization of the placenta in the newborn with congenital heart disease: distinctions based on type of cardiac

- malformation. *Pediatr Cardiol.*, 2018, 39(6):1165-71.<https://doi.org/10.1007/s00246-018-1876-x>.
26. *Saleemuddin A., Tantbiroin P., Sirols K. et al.* Obstetric and perinatal complications in placentas with fetal thrombotic vasculopathy. *Pediatr Dev Pathol.*, 2010, 13(6):459-64. <https://doi.org/10.2350/10-01-0774-0A.1>.
 27. *Salman H. E., Alser M., Shekhar A. et al.* Effect of left atrial ligation-driven altered inflow hemodynamics on embryonic heart development: Clues for prenatal progression of hypoplastic left heart syndrome. *Biomech Model Mechanobiol.*, 2021, 20(2):733-50. <https://doi.org/10.1007/10237-020-01413-5>.
 28. *Schohen Frederick J., Richard N. Mitchell*(2010):<<12.The heart>>:in Kumar Vinay, Abbas Abul K., Fausto Nelson.
 29. *Shanthi Mendis, Pekka Puska, Bo Norrving, World Health Organization* (2011):Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control:World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization:3,60:
 30. *Shen Y., Shen Z., Luo S. et al.* The cardioprotective effects of hydrogen sulfide in heart diseases: from molecular mechanisms to therapeutic potential. *Oxid Med Cell Longev.*, 2015, 2015:925167.<https://doi.org/10.1155/2015/925167>.
 31. *Tayade C., Hilchie D., He H. et al.* Genetic deletion of placenta growth factor in mice alters uterine NK cells. *J Immunol.*, 2007, 178(7):4267-75.<https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4267>.
 32. *Verburg B.O., Jaddoe V., Wladimiroff J.W. et al.* Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth: the Generation R Study.
 33. *Yagel S.* The developmental role of natural killer cells at the fetal-maternal interface. *Am J Obstet Gynecol.*, 2009,201(4):344-50. <https://doi.org/10.1016/ajog.2009.02.030>.
 34. *Yagel S., Cohen S. M., Goldman-Wohl D.* An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *Am J Obstet Gynecol.*, 2021 Mar, 9;50002-9378(20)31197-2. <https://doi.org/10.1016/ajog.2020.10.023>. [Online ahead of print].
 35. *Zhao F., Lei F., Yan X. et al.* Protective effects of hydrogen sulfide against cigarette smoke exposure-induced placental oxidative damage by alleviating redox imbalance via Nrf2 pathway in rats. *Cell Physiol Biochem.*, 2018, 48(5): 1815-28. <https://doi.org/10.1159/000492504>.