

УДК 618.33:616.12-007-02:618.36-07

**В.О. Галаган<sup>1</sup>, В.П. Лакатош<sup>2</sup>**

## Вроджені вади серця: частота, причини виникнення, предиктори плацентарно-плодових порушень

<sup>1</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 19-23. doi 10.15574/SP.2023.134.19

**For citation:** Galagan VO, Lakatosh VP. (2023). Congenital heart diseases: frequency, causes, predictors of placental and fetal disorders. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134): 19-23. doi 10.15574/SP.2023.134.19.

Серцево-судинна патологія на сьогодні залишається однією з основних причин захворюваності, смертності та ранньої інвалідизації в популяції. Вроджені вади серця (ВВС) посідають провідне місце серед інших вроджених вад (до 30%) і входять до складу найтяжчих станів — множинних вроджених вад розвитку в дітей.

**Мета** — проаналізувати літературні дані щодо частоти ВВС, причин виникнення цих вад, характеристики функціонування фетоплацентарної системи та значення плацентарних факторів як маркерів плацентарно-плодових порушень для підвищення ефективності пренатальної діагностики вад серця та надання спеціалізованої медичної допомоги вагітним.

Надано короткий огляд щодо маркерів ранніх плацентарних порушень і розвитку вад серця, таких як фактор росту плаценти (PIGF), розчинна форма fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1), плацентарний лактоген та інші. Враховуючи значну питому вагу фетоплацентарної недостатності та ВВС як причину перинатальних втрат, доцільним є пошук як генетичних, так і морфологічних факторів виникнення цих вад, що дасть змогу поліпшити пренатальну діагностику та рівень надання спеціалізованої допомоги вагітним і дітям.

**Висновки.** Наведений огляд літератури вказує на можливі причини виникнення ВВС. Висвітлена актуальність проблеми пов'язана передусім зі значною частотою серцево-судинної патології та порушеннями взаємозв'язку і функціонування фетоплацентарної системи. Серед причин виникнення ВВС найбільшу питому вагу займає мультифакторна патологія, вирішення проблеми діагностики якої потребує взаємодії акушерсько-гінекологічної, кардіологічної, медико-генетичної та патоморфологічної служб. Як критерії пренатальної діагностики вад серцево-судинної системи можна рекомендувати визначення в крові плацентарних факторів PIGF і sFlt-1. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вроджені вади серця, плацента, плід, ангіогенні плацентарні фактори, антиангіогенні плацентарні фактори.

### Congenital heart diseases: frequency, causes, predictors of placental and fetal disorders

**V.O. Galagan<sup>1</sup>, V.P. Lakatosh<sup>2</sup>**<sup>1</sup>National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Today, cardiovascular disease remains one of the main causes of morbidity, mortality and early disability in the population. Congenital heart diseases (CHD) is a leading cause of morbidity and mortality (up to 30%) and is one of the most severe conditions — multiple congenital malformations in children.

**Purpose** — to analyze the literature data on the frequency of CHD, their causes, characteristics of the functioning of the fetoplacental system, and the importance of placental factors as markers of placental-fetal disorders to improve the effectiveness of prenatal diagnosis of heart defects and provide specialized medical care to pregnant women.

A brief review of markers of early placental abnormalities and the development of heart defects, such as placental growth factor (PIGF), soluble form of fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental lactogen, and others, is provided. Given the significant proportion of fetoplacental insufficiency and CHD as the cause of perinatal losses, it is advisable to search for both genetic and morphological factors of their occurrence, which will improve prenatal diagnosis and the level of specialized care for pregnant women and children.

**Conclusions.** The provided review of the literature indicated the possible causes of the occurrence of CHD, highlighted the relevance of the problem, which is primarily associated with a significant frequency of cardiovascular pathology and violations of the relationship and functioning of the fetoplacental system. Among the causes of congenital heart defects, multifactorial pathology has the greatest specific weight, the solution of the problem of diagnosis of which requires the combined action of obstetric-gynecological, cardiology, medical-genetic and pathomorphological services.

Determination of placental factors PIGF and sFlt-1 in the blood can be recommended as criteria for prenatal diagnosis of defects of the cardiovascular system.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** congenital heart diseases, placenta, fetus, angiogenic and antiangiogenic placental factors.

### Вступ

Серцево-судинна патологія на сьогодні залишається однією з основних причин захворюваності, смертності та ранньої інвалідизації в популяції. Вроджені вади серця (ВВС) займають провідне місце серед інших вроджених вад (до 30%) і входять до складу найтяжчих станів — множинних вроджених вад розвитку в дітей [1,2].

Вроджена патологія серцево-судинної системи (ССС) у новонароджених зустрічається

з різною частотою залежно від регіону дослідження, яка, за даними світової статистики, становить від 6–8 до 10 випадків на 1000 живонароджених [3,22,37], а середній рівень пренатальної діагностики ВВС — 17,9% [46]. Частота ВВС, за даними європейських досліджень, дорівнює 8 випадків на 1000 живонароджених [4].

За даними Міністерства охорони здоров'я України, частота ВВС у 2015–2016 рр. становила в середньому по країні 12 випадків на 1000 живонароджених [5,6]. За даними до-

сліджень, у місті Києві частота ізольованих (несиндромальних) форм ВВС у 2012–2016 рр. була в межах 6 випадків на 1000 живонароджених, у 2018–2019 рр. — 9 на 1000 [7]. Окрім того, близько 10% випадків загибелі плода відбувається за рахунок тяжких форм ВВС [8].

**Мета** дослідження — проаналізувати літературні дані щодо частоти ВВС, причин їхнього виникнення, характеристики функціонування фетоплацентарної системи та значення плацентарних факторів як маркерів плацентарно-плодових порушень для підвищення ефективності пренатальної діагностики вад серця та надання спеціалізованої медичної допомоги вагітним.

На сьогодні багато досліджень присвячені вивченню генетичних причин виникнення ВВС, у тому числі гетерогенних, але в більшості випадків серцеві вади виникають спорадично у вигляді несиндромальних форм, причину яких не завжди можна визначити [9,10]. Вади ССС можуть бути проявом хромосомної патології, частіше у вигляді трисомії хромосом 21, 18, 13, які не завжди діагностуються пренатально. Більше ніж у третини пацієнтів причиною ВВС є хромосомна патологія [11], але понад 60% випадків становлять мультифакторні порушення [12].

Нові дослідження щодо причин виникнення ВВС свідчать про конкретні генні мутації, які зустрічаються за певних форм вад серця. Використання таких молекулярно-генетичних методів, як повне екзомне та повне геномне секвенування, показує, що в 10% випадків вади серця виникають спорадично (мутацій *de-novo*) [13,14], які ускладнюють пошук та інтерпретацію причин вродженої серцево-судинної патології. На сьогодні визначена певна кількість генів, асоційованих із ризиком виникнення ВВС, але не завжди використовуючи молекулярно-генетичні методи дослідження можна знайти відповідь щодо їхнього зв'язку з вродженою серцево-судинною патологією. Дослідження поліморфних варіантів гена *AHR* (*Aryl hydrocarbon receptor*) за таких ВВС, як дефект міжпередсердної та міжшлуночкової перегородки, не вказують на асоціації з їхнім розвитком [15,16]. Дослідження останніх років спрямовані на вивчення генів кардіогенезу, які функціонують на початку розвитку серця плода. До них належать *NOTCH1*, *NOTCH2*, *ISL-1*, *NKX 2,5*, *TBX-5* та інші, експресія яких може обумовити розвиток патологічного процесу, пов'язаного з виникненням ВВС [17].

Поза тим, у дослідженнях, присвячених вивченню епігенетичних процесів із визначенням рівня метилювання ДНК у пацієнтів із ВВС, не виявлено статистично достовірних відмінностей у рівнях метилювання в досліджуваних групах [18].

Повногеномні дослідження асоціацій генів надають інформацію щодо генетики мультифакторних захворювань, до яких здебільшого належать і ВВС, та показують значну кількість алелей однонуклеотидних поліморфізмів (*SNP*), які мають зв'язок із різними клінічними проявами [19,20], що ускладнює аналіз взаємозв'язку «фенотип-генотип».

Завдяки лабораторним можливостям у клінічній медицині, зокрема, розширенню спектра генетичних досліджень, стала можливою діагностика синдромальних форм ВВС, обумовлених мікроструктурними перебудовами хромосом і генними мутаціями. Дослідження останніх років свідчать, що однією з причин виникнення ВВС є варіації числа копій ДНК (*CNV*), які забезпечують структурну варіабельність геному і можуть бути як патогенними, так і нейтральними варіаціями [21].

Однією з основних проблем у вивченні етіології ВВС є відсутність чітко визначеної специфічності ураження, і не виключено, що вплив деяких мікроперебудов хромосом має значення тільки в певному періоді ембріонального розвитку і є причиною виникнення однакових форм вад серця [23].

Отже, численні генетичні дослідження як сімейного, так і популяційного рівня з використанням молекулярно-генетичних методів показують, що ВВС мають мультигенне походження, і, своєю чергою, тестування генних взаємодій з генами-кандидатами може сприяти розумінню генетичної природи вад серця. Слід зазначити, що в багатьох випадках пренатальну і постнатальну діагностику вродженої патології, у тому числі ВВС, ускладнює невідповідність між генотипом пацієнта і клінічними проявами (фенотипом), враховуючи такі поняття, як неповна пенетрантність та експресивність гена. Відомо, що плацента людини як унікальний, високоструктурований орган є тим зв'язком між матір'ю та плодом на самому початку розвитку людини і відіграє вирішальну роль у процесах органогенезу. Механізму регулювання материнсько-плодових взаємозв'язків присвячено чимало досліджень. Серед ряду причин акушерської патології, розвитку плода, фор-

мування вроджених вад одне з основних місць посідають морфологічні зміни плаценти, особливою якої є поява неактивних мікросудин і гіпертрофічних процесів в епітелії та сполучній тканині ворсин у деяких випадках народження дітей з ВВС [24,25]. Розвиток ранньої плаценти та серця плода, його основні процеси септації відбуваються в першому триместрі вагітності, і порушення, пов'язані зі змінами на клітинному чи тканинному рівнях, у цей період є термінальними [26,27]. Цікаві дані отримано у вигляді прямої кореляції показників структурних складових плаценти жінок, зокрема зміни строми плаценти, міжворсинчастого простору та трофобласту за наявності вади серця в плода [28]. У формуванні плаценти відбуваються зміни, паралельні таким у процесах епітеліально-мезенхімальних трансформацій міокарда плода [29].

Дослідження вітчизняних авторів щодо змін у плаценті показують, що в першому триместрі вагітності за вроджених вад центральної нервової системи плода порушується диференціювання ембріональних ворсин у вигляді підвищення вмісту в біоптатах ембріональних ворсин і затримки розвитку фетальних судин [30].

Дані останніх років вказують на роль плацентарних факторів у регуляції та розвитку вагітності, зокрема, процесів васкулогенезу та ангиогенезу [31].

Доведено, що важливе значення в процесі ангиогенезу, необхідного для розвитку судинної стінки та формування плаценти, відіграє система судинно-ендотеліальних факторів, до яких належать фактор росту плаценти (PIGF), судинний фактор (VEGF), розчинна форма fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) [32]. У зв'язку формування системи «мати–плацента–плід» рівень ангиогенних факторів росту плаценти зростає з настанням вагітності [33].

Окремі дослідження щодо вказаних факторів показують низькі рівні ангиогенних і високий рівень антиангиогенних факторів у крові вагітних на ранніх термінах гестації, що свідчить про порушення ангио- і васкулогенезу. Вищезгадані порушення є причиною ендотеліальної дисфункції та мальперфузії ворсин хоріона [34].

Виконано роботи щодо зв'язку показників плацентарних маркерів (sFlt-1 та ендогліну) з пізнім викиднем і прееклампсією. Отримані дані як клінічних, так і експериментальних досліджень свідчать про підвищення вмісту антиангиогенних факторів у плаценті, що провокує

розвиток ішемічної плацентарної недостатності в разі прееклампсії [35,36].

Перспективні клінічні дослідження відносно зміни рівня ангиогенних факторів у сироватці крові вагітних показують відсутність їхнього взаємозв'язку з ризиком пізнього викидня [38].

Отже, рядом досліджень вказано на важливість плацентарних факторів у функціонуванні системи «мати–плацента–плід», роль яких, імовірно, пов'язана з механізмом регуляції ангио- і васкулогенезу [39]. Окрім цього, варто зазначити, що вміст проангиогенних факторів під час вагітності може бути скоригований по-різному залежно від фізіологічних потреб жінки [40].

Отже, враховуючи результати досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів, необхідно в подальшому вивчити діагностичне значення плацентарних факторів відносно різних патологічних станів вагітної, а також роль допологового спостереження.

Особливої уваги заслуговує значущість ростових факторів плаценти, здатних стимулювати або гальмувати ріст тканин, у тому числі фетоплацентарного комплексу під час вагітності [41]. У процесі ангиогенезу, необхідного для розвитку судинної сітки та формування плаценти, важливу роль відіграє система судинно-ендотеліальних факторів, до яких належать PIGF, VEGF, sFlt-1 та інші. Рівень ангиогенних факторів росту плаценти зростає у зв'язку з необхідністю формування морфофункціональної системи «мати–плацента–плід» [42]. Низькі рівні ангиогенних і високі антиангиогенних факторів у крові вагітних на ранніх термінах гестації свідчать про порушення процесів ангио- і васкулогенезу, що призводить до недостатнього кровопостачання ворсин хоріона та ендотеліальної дисфункції [43]. У дослідженнях зарубіжних авторів пропонується як скринінгові тести за еклампсії визначати в крові вагітних вміст показників ангиогенезу — sFlt-1, PIGF, зміна вмісту яких та їхнє співвідношення є високоінформативними [44,45].

У патогенезі гемодинамічних порушень у плода провідне місце посідає внутрішньо-утробна гіпоксія, причиною якої можуть також бути вроджені вади розвитку [47]. Чільне місце в клінічній медицині займає пренатальна діагностика кардіоплацентарної недостатності та ВВС плода, яка передбачає ультразвукове, біохімічне та генетичне обстеження, а також

пренатальне і постнатальне консультування [48]. Проведено оцінку діагностичних можливостей методу доплерографії, завдяки якій виявлено порушення гемодинаміки плода з ВВС [49] як найчастішою патологією, що не завжди своєчасно діагностується пренатально. Частота допологової діагностики вад серця коливається в межах 19–40% наприкінці першого триместру [50] та може досягати рівня 90% у другому та третьому триместрах вагітності [51]. Слід зазначити, що дані пренатальної діагностики ВВС різні і залежать від регіону дослідження, даних територіального моніторингу та форми ВВС з урахуванням синдромальної патології.

Враховуючи значну частоту ВВС серед новонароджених, питому вагу цих вад у перинатальній і неонатальній захворюваності та смертності, а також в інвалідації раннього дитячого віку, слід вивчити фактори ризику їхнього виникнення. Різні автори до цих факторів відносять такі стани: анемію вагітної, хронічну плацентарну недостатність, загрозу переривання вагітності, наявність хронічних інфекцій та екстрагенітальної патології, а також екологічні та соціальні причини [52].

Отже, дослідження механізмів плодово-плацентарної взаємодії, компенсаторних можливостей на різних рівнях розвитку ВВС є важливим

завданням як у практичній, так і в експериментальній медицині.

## Висновки

Наведений огляд літератури вказує на можливі причини виникнення ВВС. Висвітлена актуальність проблеми пов'язана передусім зі значною частотою серцево-судинної патології та порушеннями взаємозв'язку і функціонування фетоплацентарної системи.

Серед причин виникнення ВВС найбільшу питому вагу займає мультифакторна патологія.

Як критерії пренатальної діагностики вад ССС можна рекомендувати визначення в крові плацентарних факторів PIGF і sFlt-1.

Забезпечення своєчасної пренатальної і постнатальної діагностики вад серця потребує мутидисциплінарного підходу за обов'язкової участі акушерів-гінекологів, кардіологів, фахівців ультразвукової діагностики, генетиків і патоморфологів.

**Перспективним напрямом** є визначення предикторів, зокрема, неінвазивних маркерів патологічних змін фетоплацентарного комплексу, що сприятиме виявленню груп ризику вагітних і оцінюванню потенційних методів лікування та профілактики.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abdul-Ogilyi LV. (2010). Morfogeneticheskie osobennosti razvitiya serdtsa i platsenty v norme i pri narushenii ee formirovaniya. Vlsnik problem biologiyi i meditsini. 3: 231–237. [Абдул-Оглы ЛВ. (2010). Морфогенетические особенности развития сердца и плаценты в норме и при нарушении ее формирования. Висник проблем біології і медицини. 3: 231–237].
- Antipkin YuG, Zadorozhnaya TD, Parnitskaya OI. (2016). Patologiya platsenty (sovremennyye aspekty). Kiev: OOO «Atopol»: 127. [Антипкин ЮГ, Задорожная ТД, Парницкая ОИ. (2016). Патология плаценты (современные аспекты). Киев: ООО «Атопол»: 127].
- Avramenko NV, Nikiforov OA, Suhonos EA i dr. (2013). Analiz chastoty obnaruzheniya vrozhdennykh porokov serdtsa pri provedenii prenatalnoy diagnostiki v Zaporozhskoy oblasti. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 3 (78): 5–8. [Авраменко НВ, Никифоров ОА, Сухонос ЕА и др. (2013). Анализ частоты обнаружения врожденных пороков сердца при проведении пренатальной диагностики в Запорожской области. Запорожский медицинский журнал. 3 (78): 5–8].
- Binder J, Carta S, Carvalho JS, Kalafat E, Khalil A, Thilaganathan B. (2020). Evidence for uteroplacental malperfusion in fetuses with major congenital heart defects. PloS one. 15 (2): e0226741.
- Bokeriya LA, Stupakov IN, Gudkova RG. (2016). Congenital anomalies (defects) of the circulatory system in the Russian population and their surgical treatment (2005–2014). Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 4: 202–206.
- Camm EJ, Botting KJ, Sferruzzi-Perri AN. (2018). Near to one's heart: the intimate relationship between the placenta and fetal heart. Frontiers in physiology. 9: 629.
- Campanale CM, Pasquini L, Santangelo TP, Iorio FS, Bagolan P, Sanders SP, Toscano A. (2019, Jul). Prenatal echocardiographic assessment of right aortic arch. Ultrasound Obstet Gynecol. 54 (1): 96–102.
- Chai H, Yan Z, Huang K, Jiang Y, Zhang L. (2018). MicroRNA expression, target genes, and signaling pathways in infants with a ventricular septal defect. Molecular and cellular biochemistry. 439 (1–2): 171–187. doi: 10.1007/s11010-017-3146-2.
- Chaithra S, Agarwala S, Ramachandra NB. (2022, Oct 5). High-risk genes involved in common septal defects of congenital heart disease. Gene. 840: 146745. Epub 2022 Jul 18. doi: 10.1016/j.gene.2022.146745. PMID: 35863714.
- De La Calle M, Delgado JL, Verloren S, Escudero AI, Bartha JL, Campillos JM et al. (2021). Gestational Age-Specific Reference Ranges for the sFlt-1/PIGF Immunoassay Ratio in Twin Pregnancies. Fetal Diagn Ther. 48 (4): 288–296. Epub 2021 Mar 30. doi: 10.1159/000514378. PMID: 33784677; PMCID: PMC8117392.
- De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. (2008). Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 87 (8): 837–842. doi: 10.1080/00016340802253759. PMID: 18607829.
- Fantasia I, Andrade W, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaidis KH. (2019). Impaired placental perfusion and major fetal cardiac defects. Ultrasounds in Obstetrics & Gynecology. 53 (1): 68–72.
- Findley TO, Crain AK, Mahajan S, Deniwar A, Davis J, Solis Zavala AS et al. (2022, Jan). Congenital heart defects and copy number variants associated with neurodevelopmental impairment. Am J Med Genet A. 188 (1): 13–23. Epub 2021 Sep 2. doi: 10.1002/ajmg.a.62484. PMID: 34472185.
- Fung A, Manlhiot C, Naik S et al. (2013). Impact of Prenatal Risk Factors on Congenital Heart Disease in the Current Era. J Am Heart Assoc. 2: e00006410.
- Galagan V et al. (2020). Genetic components of congenital heart defects in children. European journal of human genetics. 28; Suppl 1.
- Garne E, Stoll C, Clementi M, Euroscan Group. (2001). Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases

- by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 17; 5: 386–391.
17. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, Lapaire O. (2009). Potential markers of preeclampsia—a review. *Reproductive biology and endocrinology.* 7 (1): 1–14.
  18. Jayasena CN, Abbara A, Comninou AN, Narayanaswamy S, Maffe JG, Izzi-Engbeaya C et al. (2016). Novel circulating placental markers prokineticin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1, soluble endoglin and placental growth factor and association with late miscarriage. *Human Reproduction.* 31 (12): 2681–2688.
  19. Jeon HR, Jeong DH, Lee JY, Woo EY, Shin GT, Kim SY. (2021, Jul). sFlt-1/PlGF ratio as a predictive and prognostic marker for preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 47 (7): 2318–2323. Epub 2021 May 10. doi: 10.1111/jog.14815. PMID: 33973302.
  20. Josowitz R, Linn R, Rychik J. (2023). The Placenta in Congenital Heart Disease: Form, Function and Outcomes. *NeoReviews.* 24 (9): e569–e582.
  21. Kardasevic M, Jovanovic I, Samardzic JP. (2016, Oct). Modern Strategy for Identification of Congenital Heart Defects in the Neonatal Period. *Med Arch.* 70 (5): 384–388. Epub 2016 Oct 25.
  22. Kosharniy VV, Abdul-Oglyi LV, Demyanenko IA, Snisar ES. (2011). Morfogeneticheskie paralleli razvitiya serdtsa i platsenty v norme i formirovaniye porokov razvitiya serdtsa pri narushenii formirovaniya platsenty. *Visnik problem biologii i meditsini.* 2 (2): 145–148. [Кошарний ВВ, Абдул-Оглы ЛВ, Демьяненко ІА, Снісар ЕС. (2011). Морфогенетическі паралелі розвитку серця і плаценти в нормі та формування пороков розвитку серця при порушенні формування плаценти. *Вісник проблем біології і медицини.* 2 (2): 145–148].
  23. Krasuski RA, Bashore TM. (2016). Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant. *Circulation.* 134.2: 110–113.
  24. Lalani SR, Belmont JW. (2014). Genetic basis of congenital cardiovascular malformations. *Eur J Med Genet.* 57 (8): 402–413. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.04.010.
  25. Lawera A, Tong Z, Thorikay M, Redgrave RE, Cai J, Dinther M et al. (2019). Role of soluble endoglin in BMP9 signaling. *Proceedings of the National Academy of Science of USA.* 116 (36): 17800–17808.
  26. Mahadevan A, Tipler A, Jones H. (2023, Sep 26). Shared developmental pathways of the placenta and fetal heart. *Placenta.* 141: 35–42.
  27. Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. (2014). Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation.* 130 (9): 749–756.
  28. Marigorta UM, Navarro A. (2013). High trans-ethnic replicability of GWAS results implies common causal variants. *PLoS genetics.* 9.6: e1003566.
  29. Maslen, Cheryl L. (2018). Recent Advances in Placenta – Heart Interactions. *Frontiers in Physiology.* 9: 735.
  30. Nejabati HR, Latifi Z, Ghasemnejad T, Fattahi A, Nouri M. (2017, Sep). Placental growth factor (PlGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses. *Gynecol Endocrinol.* 33 (9): 668–674. Epub 2017 Apr 27.
  31. Nussbaum R, McInnes RR, Willard HF. (2015). *Thompson & Thompson genetics in medicine e-book.* Elsevier Health Sciences.
  32. Ou Y, Mai J, Zhuang J et al. (2016). Risk factors of different congenital heart defects in Guangdong, China. *Pediatric research.* 79: 549–558.
  33. Ozcan T, Kikano S, Plummer S, Strainic J, Ravishankar S. (2021, May-Jun). The Association of Fetal Congenital Cardiac Defects and Placental Vascular Malperfusion. *Pediatr Dev Pathol.* 24 (3): 187–192. Epub 2021 Jan 25.
  34. Pang V, Bates DO, Leach L. (2017). Regulation of human fetoplacental endothelial barrier integrity by vascular endothelial growth factors: competitive interplay between VEGF-A 165 a, VEGF-A 165 b, PlGF and VE-cadherin. *Clinical Science.* 131 (23): 2763–2775.
  35. Pavlova A, Gurjeva O, Kurkevych A, Rudenko N, Yemec I. (2018). Assessment of accuracy of echocardiographic parameters in prenatal diagnostics of isolated vascular ring. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery.* 4 (33): 60–63.
  36. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK et al. (2018). Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. 138: 653.
  37. Pishak VP, Ryznychuk MO. (2013). Analiz poshyrenosti pryrodzhenykhvadrozvytkuunovonarodzhennykhChernivetskoj oblasti za danymy henetychnoho monitorynhu. *Ukraina. Zdorovia natsii.* 1 (25): 28–32. [Пішак ВП, Ризничук МО. (2013). Аналіз поширеності природжених вад розвитку у новонароджених Чернівецької області за даними генетичного моніторингу. *Україна. Здоров'я нації.* 1 (25): 28–32].
  38. Ramhorst R, Calo G, Paparini D, Vota D, Hauk V, Gallino L et al. (2019, Feb). Control of the inflammatory response during pregnancy: potential role of VIP as a regulatory peptide. *Ann NY Acad Sci.* 1437 (1): 15–21. Epub 2018 May 8. doi: 10.1111/nyas.13632. PMID: 29740848.
  39. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al. (2007). Heart disease and stroke statistics – 2007 update. *Circulation.* 115 (5): e69–e171. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179918. Erratum in *Circulation.* 115 (5): e172. *Circulation.* 2010 Jul 6; 122 (1): e9.
  40. Rossberg N, Stangl K. (2016). Pregnancy and cardiovascular risk: A review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment. *Eur J Prev Cardiol.* 17: 567–623.
  41. Rychik J, Goff D, McKay E, Mott A, Tian Z, Licht DJ, Gaynor JW. (2018). Characterization of the Placenta in the Newborn with Congenital Heart Disease: Distinctions Based on Type of Cardiac Malformation. *Pediatric Cardiology.* 39 (6): 1165–1171.
  42. Saito, Yoshihiko. (2021). The role of the PlGF/Flt-1 signaling pathway in the cardiorenal connection. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 151: 106–112.
  43. Shabana NA, Shahid SU, Irfan U. (2020). Genetic Contribution to Congenital Heart Disease (CHD). *Pediatric Cardiology.* 41 (1): 12–23.
  44. Su W, Zhu P, Wang R. (2017). Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. *Clin. Genet.* 91 (3): 349–354.
  45. Sun, Heather Y. (2021). Prenatal diagnosis of congenital heart defects: echocardiography. *Translational pediatrics.* 10.8: 2210.
  46. Talalaiev KO, Babenko VA, Puchkova HV. (2017). Sposib zhyttia yak kluchoviy chynnyk zdorov'ya natsii. *Sotsialno-ekonomichnyi aspekt. Odeskyi medychnyi zhurnal.* 6: 63–67. [Талалаєв КО, Бабенко ВА, Пучкова ГВ. (2017). Спосіб життя як ключовий чинник здоров'я нації. *Соціально-економічний аспект. Одеський медичний журнал.* 6: 63–67].
  47. Vranekovic J, Bozovic IB, Zivkovic M, Stankovic A, Milic BB. (2019). LINE-1 DNA Methylation and congenital heart defects in down syndrome. *Molecular and experimental biology in medicine.* 2 (1): 34–37.
  48. Warrington NM, Beaumont RN, Horikoshi M et al. (2019). Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. *Nature Genetics.* 51: 804–814.
  49. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. (2019). The Impact of Infection in Pregnancy on Placental Vascular Development and Adverse Birth Outcomes. *Frontiers in Microbiology.* 10: e1924.
  50. Yoo SA, Kim M, Kang MC, Kong JS, Kim KM, Lee S, Kim WU. (2019). Placental growth factor regulates the generation of TH17 cells to link angiogenesis with autoimmunity. *Nature Immunology.* 20 (10): 1348–1359.
  51. Zaidi S, Brueckner M. (2017). Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease. *Circulation Research.* 120 (6): 923–940.
  52. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. (2015). A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet.* 16 (3): 172–183. doi: 10.1038/nrg3871.

**Відомості про авторів:**

**Галаган Віра Олексіївна** — д.мед.н., проф., зав. Спеціалізованого медико-генетичного центру НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0001-6889-5152>.

**Лакатощ Володимир Павлович** — д.мед.н., проф. каф. акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9. <https://orcid.org/0000-0002-7999-1358>.

Стаття надійшла до редакції 27.07.2023 р., прийнята до друку 10.10.2023 р.