

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ ЖЕНЩИН, РОДИВШИХ ДЕТЕЙ С АНЭНЦЕФАЛИЕЙ

В.Ю. МЕЛЬНИКОВА, М.Ф. ДОДХОЕВА

Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель:** изучить иммуногистохимические маркёры и особенности гистологических и морфологических изменений плацент женщин, родивших детей с анэнцефалией.

**Материал и методы:** обследованы 15 женщин с анэнцефалией у плода (основная группа) и 20 женщин, родивших практически здоровых детей (контрольная группа). Всем женщинам проведены исследования онкомаркёров – альфа-фетопротейна (АФП) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), морфологическое исследование плацент и степени апоптоза, определение экспрессии Nkx-2.2 в ворсинчатом хорионе плаценты человека в норме и при врождённом пороке развития (ВПР) ЦНС, в частности – анэнцефалии у плода.

**Результаты:** особенностью гистохимической характеристики плацент женщин, родивших детей с анэнцефалией, является преобладание хронической компенсированной недостаточности с проявлениями дисциркуляторных расстройств. Статистически значимое снижение экспрессии Nkx-2.2 в эндотелиоцитах сосудов ворсинчатого хориона плацент женщин, родивших детей с анэнцефалией, подтверждает роль данного фактора в дифференцировке нервных структур. Обратная корреляционная связь между уровнем экспрессии Nkx-2.2 в плаценте и уровнем АФП в сыворотке крови беременных в начале II триместра беременности определяет уровень АФП наиболее значимым маркёром развития анэнцефалии у плода.

**Заключение:** на основании проведённых исследований можно предположить об участии плаценты в формировании аномалий ЦНС плодов и новорождённых. Следовательно, правильно организованное антенатальное наблюдение с обязательным определением уровня АФП в сроке 14 недель беременности улучшит качество помощи женщинам, имеющим риск развития ВПР ЦНС плода, в частности – анэнцефалии.

**Ключевые слова:** иммуногистохимические маркёры, диагностика анэнцефалии, экспрессия Nkx-2.2 в плаценте, степень апоптоза в плаценте.

**Для цитирования:** Мельникова ВЮ, Додхоева МФ. Иммуногистохимические маркёры и гистологические и морфологические изменения в плаценте женщин, родивших детей с анэнцефалией. *Вестник Авиценны*. 2020;22(1):22-7. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-1-22-27>.

## IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS AND HISTOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PLACENTA OF WOMEN, WHO GAVE BIRTH TO CHILDREN WITH ANENCEPHALY

V.YU. MELNIKOVA, M.F. DODKHOEVA

Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

**Objective:** To study immunohistochemical markers and features of histological and morphological changes in the placenta of women who have given birth to children with anencephaly.

**Methods:** 15 women with anencephaly in the fetus (the main group) and 20 women, who gave birth to practically healthy children (control group), were examined. All women were tested for tumor marker alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG), morphological examination of placenta and levels of apoptosis, definition expression Nkx-2.2 in vascular endothelial cells of the villous chorion of the placenta of women in norm, and with congenital malformation (CM) of the central nervous system (CNS), in particular – anencephaly in the fetus.

**Results:** A feature of the histochemical characteristics of placenta in women who have given birth to children with anencephaly is the predominance of chronic compensated deficiency with manifestations of dyscirculatory disorders. Statistically significant reduction of Nkx-2.2 expression levels in the vascular endothelial cells of the villous chorion placenta of women who gave birth to children with anencephaly, confirms the role of this factor in the differentiation of nervous structures. An inverse correlation between the level of Nkx-2.2 expression in the placenta and the level of AFP in the blood serum of pregnant women at the beginning of the second trimester of pregnancy determines the level of AFP as the most significant marker of the development of anencephaly in the fetus.

**Conclusions:** Based on the conducted studies it is possible to assume the participation of the placenta in the formation of abnormalities of the CNS of fetuses and newborns. Consequently, properly organized antenatal surveillance with mandatory definition of AFP level at 14 weeks of pregnancy will improve the quality of care for women at risk development of CM of the CNS of the fetus, in particular – anencephaly.

**Keywords:** Immunohistochemical markers, diagnostics of anencephaly, expression of Nkx-2.2 in the placenta, degree of apoptosis in the placenta.

**For citation:** Melnikova VYu, Dodkhoeva MF. Immunohistokhimicheskie markyory i gistologicheskie i morfologicheskie izmeneniya v platsente zhenshchin, rodivshikh detey s anentsefaliej [Immunohistochemical markers and histological and morphological changes in the placenta of women, who gave birth to children with anencephaly]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2020;22(1):22-7. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-1-22-27>.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время значительное количество исследований направлено на изучение проблем развития врождённых пороков развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС) у плода.

Невзирая на это, проблема развития ВПР ЦНС не перестаёт быть актуальной и на сегодняшний день [1]. Неблагоприятной тенденцией, подчёркивающей актуальность обсуждаемой проблемы, является рост числа ВПР, что подтверждается рядом отечествен-

ных и зарубежных исследований [2-5]. По данным Всемирной организации здравоохранения (2016), среди всех новорождённых приблизительно в 3% случаев встречаются ВПР, в целом каждый год затрагивая около 3,2 миллиона детей.<sup>1</sup>

Исследование Гавриловой ТВ (2013), включающее детальный анализ причин рождения детей с аномалиями развития, показало недостаточную эффективность проведения ультразвукового скрининга в критические сроки в 75% наблюдений, а иногда и полное его отсутствие при беременности [6]. Как отмечает в своём исследовании Умарбаева ДА (2014), в Кыргызской Республике диагностируется только 22,1% всех пороков развития до 22 недель беременности, в 26-30 недель – 16,8%, все оставшиеся врождённые пороки развития определяются у новорождённого [7]. Трубникова ЛИ с соавт (2012) отмечают, что на ранних сроках беременности имеются индивидуальные широкие колебания содержания альфа-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГЧ) в крови матери. У беременных женщин группы сравнения содержание АФП и ХГЧ оказалось в пределах нормы. А при пороках развития ЦНС наблюдались разнонаправленные колебания в концентрации сывороточных маркёров. Достоверными оказались изменения в содержании АФП, которые выявлены у 78,8% женщин с ВПР ЦНС у плода. В 9,1% случаев изменений АФП и ХГЧ не было выявлено [8]. Шабалдин АВ с соавт (2007) отмечают тот факт, что разовое несущественное повышение или понижение АФП может отражать специфические особенности гемопоеза в начале онтогенеза. Например, сочетание синдрома Дауна и тяжёлой патологии беременности может выдавать нормальный уровень содержания АФП, но всё же увеличение концентрации АФП в 2-3 раза говорит о наличии эмбриофетопатии [9].

Современные молекулярно-биологические исследования позволили значительно расширить представления о структурно-функциональной организации плаценты человека и представить её как чрезвычайно своеобразный орган, важнейшей функцией которого является синтез и секреция широкого спектра биологически активных сигнальных молекул, посредством которых осуществляется регуляция процессов, обеспечивающих нормальное развитие плода [10-14]. При сравнении плацент плодов с ВПР ЦНС и плодов, не имеющих такой патологии, Шевченко АА (2014) выявил целый ряд особенностей. При наличии ВПР чаще отмечалось краевое и оболочечное прикрепление пуповины, что относится к порокам развития последа, неполная гестационная перестройка спиральных артерий эндометрия, являющаяся признаком нарушения развития плаценты на самых ранних этапах её развития [15].

Проведённый анализ данных научной литературы свидетельствует о том, что представленные результаты клинических наблюдений и экспериментальных исследований в области этиопатогенеза, диагностики и структуры факторов риска ВПР ЦНС показали очевидный прогресс, но такие аспекты данной проблемы, как роль плаценты в формировании ВПР ЦНС плода в изучаемой популяции, генетические механизмы их возникновения, изучение экспрессии Nkx-2.2 в плаценте остаются недостаточно изученными и актуальными [16-19].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить иммуногистохимические маркеры и особенности гистологических и морфологических изменений плацент женщин, родивших детей с анэнцефалией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 15 женщин с анэнцефалией у плода (основная группа) и 20 женщин, родивших практически здоровых детей (контрольная группа). Исследование АФП и ХГЧ было проведено в обеих группах иммуноферментным методом в лаборатории кафедры акушерства и гинекологии № 1 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, оснащённой по проекту IAEA (МАГАТЭ).

Патоморфологическое исследование плацент проводили на базе ЦНИЛ Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. Для гистологического исследования вырезали 8 кусочков из краевых и центральных отделов плаценты, пуповины и плодных оболочек по общепринятой методике (Милованов АП с соавт, 1999). Фиксация данных кусочков проводилась в 10% растворе формалина, потом их подвергали спирто-парафиновой проводке, затем они окрашивались гематоксилином-эозином. Гистологическое исследование проводилось на микроскопе Olympus CX-21 с оптической системой UIS2 (Universal Infinity System) со встроенной галогеновой лампой 6В/20В и увеличительными линзами объектива 10х и 40х. При гистологическом исследовании последа учитывались степень зрелости плаценты и её соответствие сроку беременности, формы нарушения созревания ворсин, инволютивно-дистрофические процессы, воспалительные процессы в ворсинчатом хорионе и плодных оболочках и компенсаторно-приспособительные реакции. Изучение гистоструктуры плаценты проводилось стандартизированным методом согласно «Методическим рекомендациям по проведению массовых морфологических исследований последов» (Цинзерлинг ВА с соавт, 1998).

Иммуногистохимические исследования на экспрессию апоптозного маркёра FasI и фактора Nkx-2.2 выполнены в лаборатории патоморфологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства» г. Санкт-Петербурга с использованием набора Mouse Fas Ligand ELISA Kit и набора Rabbit Anti-Nkx2.2 antibody (Abcam PLC, UK) и аппарата для автоматического иммуногистохимического и иммуногистохимического окрашивания (Autostainer A360, Thermo, USA). Во всех случаях проводилась оценка качества антител и иммуногистохимической системы путём постановки контрольных реакций. Постановка положительного и отрицательного контроля осуществлялась одновременно с исследуемым образцом в соответствии с рекомендациями производителя антител – компании Abcam PLC. Рекомендованный отрицательный контроль – моноклональный мышинный IgG в той же концентрации, что и первичные антитела.

Статистический анализ проведён с использованием прикладного пакета «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA) и SPSS Statistics 23 (IBM, USA) Вычислялись средние величины и их ошибка для абсолютных величин ( $M \pm m$ ) и доли для относительных величин. Дисперсионный анализ включал в себя для парного сравнения U-критерий Манна-Уитни. Сравнения независимых относительных величин проводили по критерию  $\chi^2$  Пирсона (если в сравниваемых группах  $n_1$  и  $n_2$  более 10, если из  $n_1$  или  $n_2$  один показатель от 6-10 – использовали поправку Йетса, если  $n_1$  и/или  $n_2$  от 0-5 – применяли  $\phi$  критерий Фишера). Взаимосвязь признаков определяли с помощью подсчёта коэффициента линейной корреляции Пирсона ( $r$ ). Нулевая гипотеза всех методов дисперсионного анализа отвергалась при  $p < 0,05$ .

<sup>1</sup> World Health Organization. Congenital malformations. Newsletter №370 Geneva, World Health Organization, 2016.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных женщин основной группы варьировал от 18 до 35 лет. Преобладающее большинство женщин оказалось в возрасте до 25 лет (53,3%). Наши данные согласуются с данными Сопруновой ИВ, Белопасова ВВ (2011), Смирновой АЮ с соавт (2009), у которых около половины женщин с ВПР ЦНС также оказались моложе 25 лет [2,4].

При изучении паритета родов первородящих женщин в основной группе оказалось подавляющее большинство – 8 (53,3%) ( $p < 0,01$ ), а в контрольной группе повторнородящих – 18 (90,0%) женщин ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

В исследованиях Демиковой НС с соавт (2009), Смирновой АЮ с соавт (2009) говорится о том, что, несмотря на то, что с возрастанием порядкового номера родов увеличивается и риск возникновения ВПР, наибольший удельный вес среди женщин, родивших детей с ВПР, занимают первобеременные и первородящие [4, 12].

Исследование сывороточных маркёров проводилось на сроках 14-20 недель беременности. Результаты исследования показали, что в контрольной группе женщин, у которых при УЗИ не было выявлено анэнцефалии, среднее содержание АФП составило –  $35,8 \pm 1,15$  МЕ/мл (1,2 Мом). Среднее значение уровня ХГЧ было в пределах нормы и составило  $28461 \pm 860,9$  МЕ/мл (1,1 Мом).

У 15 (100%) женщин основной группы установлены изменения в содержании АФП. Последний при этом был в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы в 14 недель беременности и составил в среднем  $167,3 \pm 0,4$  МЕ/мл (4,8 Мом). Следует отметить, что при анэнцефалии плодов в этой же группе установлено незначительное снижение уровня ХГЧ у 6 женщин – (40%), в остальных случаях уровень ХГЧ не отличался от нормальных показателей. Среднее значение величины ХГЧ в основной группе при этом составило  $27739 \pm 1878,0$  МЕ/мл (1,8 Мом) (табл. 2).

Следовательно, повышение содержания в крови сывороточного маркёра АФП в начале II триместра беременности является достоверным подтверждением анэнцефалии плода, что также подтверждается литературными данными [8, 9].

Следующим этапом исследований было патоморфологическое исследование плацент 15 женщин, родивших детей с анэнцефалией (основная группа) и 20 плацент женщин, родивших

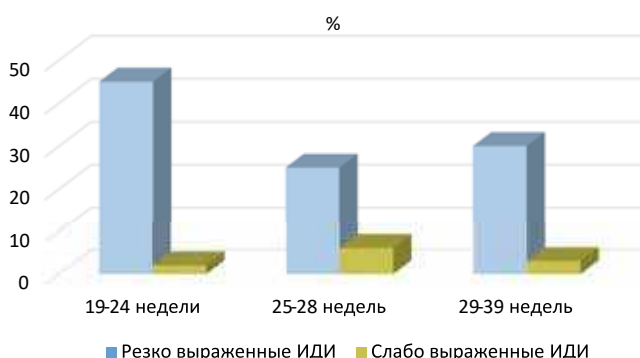
практически здоровых детей (контрольная группа). При макроскопическом исследовании плаценты основной группы были неправильной формы с неровными краями – 83,2%, в контрольной же группе изменения формы плаценты были незначительные, и плаценты с неровными краями встречались в 5 случаях (16,6%).

Неправильное (аномальное) прикрепление пуповины в большинстве случаев было в основной группе (краевое – 9 случаев, 60,0%), а в группе сравнения – 1 (3,3%) ( $p < 0,001$ ). Нормальное центральное прикрепление пуповины было в 20% в основной группе, а в контрольной группе – в 86,6% случаев ( $p < 0,001$ ), что согласуется с данными Шевченко АА [16].

В результате морфологического исследования плацент основной группы установлено несоответствие степени зрелости ворсинок хориона и сроков беременности (от 19 до 35 недель) – 15 (100%) случаев. Наличие в основной группе терминальных ворсин, не соответствующих сроку гестации, отсутствие достаточно развитых синцитиальных узлов, по нашему мнению, свидетельствовало об исчерпывании всех компенсаторных возможностей системы мать-плацента-плод. Следует отметить, что в этой группе в плацентах были отмечены резко выраженные инволютивно-дистрофические изменения, которые чаще отмечались на сроках 19-24 недели – 45% (рис. 1).

Кроме того, в этой группе отмечались умеренные отложения фибрина и кальция особенно в центральных и периферических отделах плаценты. При оценке морфофункционального

**Рис. 1** Инволютивно-дистрофические изменения в плацентах основной группы в зависимости от срока гестации (ИДИ – инволютивно-дистрофические изменения)



**Таблица 1** Распределение родильниц по паритету

Паритет	Основная группа n=15		Контрольная группа n=20		p
	число	%	число	%	
Первородящие	8	53,3	1	5,0	<0,01 (0,0019)
Повторнородящие (2-3 родов)	4	26,7	18	90,0	<0,001 (0,0002)
Многорожавшие (4 и более родов)	3	20,0	1	5,0	>0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по ф критерию Фишера)

**Таблица 2** Показатели сывороточных маркёров крови (МЕ/мл)

Наименование онкомаркёров	Основная группа n=15	Контрольная группа n=20	p	Критические значения U-критерия
	M±m	M±m		
АФП	$167,3 \pm 0,4$	$35,8 \pm 1,15$	<0,001	0,01
ХГЧ	$27739 \pm 1878,0$	$28461 \pm 860,9$	<0,05	0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различий показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

состояния плацент в этой же группе отмечен высокий процент хронической компенсированной недостаточности, который составил 96% всех случаев. Хроническая компенсаторная недостаточность проявлялась признаками дисциркуляторных расстройств (53% случаев), при этом компенсированным состояние плаценты расценивалось в 3% наблюдений. Очень важным моментом оказалось инфицирование последа в основной группе, которое имело место в 10 случаях (66,6%).

Морфологические проявления апоптоза наблюдались во всех клеточных популяциях ворсинчатого хориона обеих групп. В клетках терминальной ворсинки основной группы апоптотный маркер был достоверно выше ( $p < 0,001$ ). Средние величины апоптотного маркера FasL обеих групп представлены в табл. 3.

Таким образом, статистически значимое увеличение апоптотного маркера в клетках ворсин хориона основной группы по сравнению с соответствующим показателем в других клеточных популяциях свидетельствует о наиболее выраженном апоптозе в данной структуре плаценты.

В результате морфологического исследования плацент контрольной группы отмечались следующие признаки: степень зрелости ворсинок хориона соответствовала срокам беременности (от 16 до 39 недель). В данной группе не наблюдалось признаков инфицирования последа. Инволютивно-дистрофические изменения в этой группе были выражены слабо. Особенности наблюдений в плацентах контрольной группы явилось незначительное нарушение ветвления ворсинок хориона с преобладанием стволых и промежуточных ворсинок.

Результат исследования экспрессии Nkx-2.2 при иммуногистохимическом исследовании плацент показал, что экспрессия Nkx-2.2 отмечалась только в эндотелиоцитах сосудов ворсинчатого хориона плацент контрольной группы (рис. 2).

Анализ параллелей изменения уровней эмбриональных, плацентарных белков и уровня экспрессии гомеотического гена выявил положительную корреляционную связь между уровнями АФП и ХГЧ ( $r = 0,67$ ;  $n = 35$ ), обратную связь между уровнями плодового белка АФП и экспрессией Nkx-2.2 ( $r = -0,97$ ;  $n = 35$ ) и уровнем ХГЧ и экспрессией Nkx-2.2 ( $r = -0,66$ ;  $n = 35$ ). Полученные результаты позволяют считать АФП более значимым маркером ВПР ЦНС, и при значительном увеличении его уровня в сыворотке крови беременных женщин возможно предполагать наличие анэнцефалии (рис. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенностями гистохимических характеристик плацент женщин, родивших детей с анэнцефалией, являются преобладание хронической компенсированной недостаточности с признаками дисциркуляторных расстройств. Морфологически апоптоз проявлялся во всех клеточных популяциях

ворсинчатого хориона – синцитии, цитотрофобласте, клетках стромы, эндотелиоцитах и клетках терминальных ворсин обеих групп. Статистически значимое увеличение апоптотного маркера в клетках ворсин хориона основной группы по сравнению с соответствующим показателем контрольной группы свидетельствует о наиболее выраженном апоптозе в данной структуре плаценты. Статистически значимое снижение экспрессии Nkx-2.2 в эндотелиоцитах сосудов ворсинчатого хориона плацент женщин, родивших детей с анэнцефалией, подтверждает роль данного фактора в дифференцировке нервных структур. Обратная корреляционная связь между уровнем экспрессии Nkx-2.2 в плаценте и уровнем АФП в сыворотке крови беременных во II триместре беременности определяет АФП, как наиболее значимый маркер развития анэнцефалии у плода.

Учитывая то, что в Таджикистане на сегодняшний день нет возможности проводить биопсию хориона, мы предлагаем доступный метод обследования женщин с факторами риска раз-

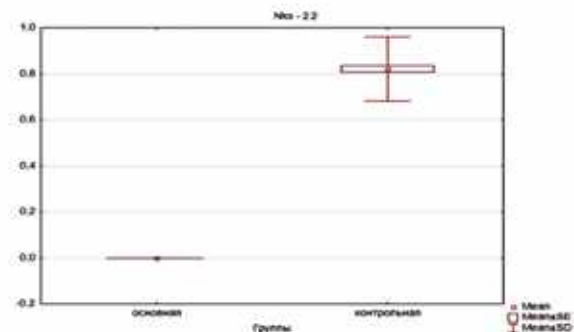


Рис. 2 Относительная площадь экспрессии Nkx-2.2 в основной и контрольной группах

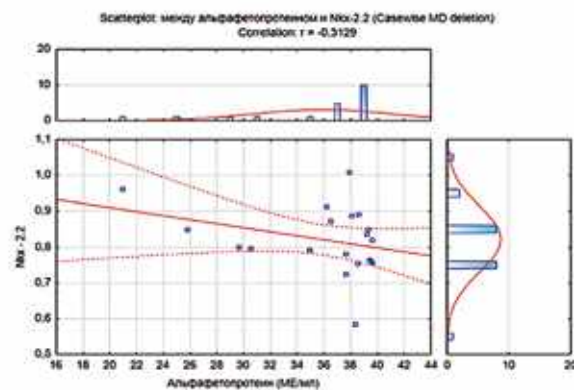


Рис. 3 Анализ параллелей между уровнями плодового белка АФП и экспрессией Nkx-2.2

Таблица 3 Средние величины экспрессии апоптотного маркера FasL, нг/мл

Структура плаценты	Основная группа n=15	Контрольная группа n=20	p
	M±m	M±m	
Синцитий	0,23±0,004	0,19±0,004	<0,05
Цитотрофобласт	0,24±0,004	0,20±0,002	<0,05
Клетки стромы	0,24±0,005	0,18±0,002	<0,01
Эндотелиоциты	0,27±0,009	0,20±0,003	<0,01
Терминальная ворсина	0,62±0,020	0,19±0,002	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по U-критерию Манна-Уитни)



вития ВПР ЦНС – общепринятое определение уровня АФП, но в более ранние сроки (14 недель), т.к. при повышении этого плодового белка можно предполагать наличие анэнцефалии. Сле-

довательно, обязательное определение уровня АФП в сроке 14 недель улучшит качество помощи женщинам из групп риска по развитию ВПР ЦНС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мельникова ВЮ, Додхоева МФ, Колобов АВ. Некоторые аспекты врождённых пороков развития центральной нервной системы у плода. Доклады Академии наук Республики Таджикистан. 2015;58(8):751-6.
2. Сопрунова ИВ, Белопасов ВВ. Распространённость врождённых пороков центральной нервной системы на территории Астраханской области. Астраханский медицинский журнал. 2011;6(3):197-202.
3. Price EM, Pecaherrera MS, Portales-Casamar E, Pavlidis P, Macfadden DE. Profiling placental and fetal DNA methylation in human neural tube defects. *Epigenetics & Chromatin*. 2016;9(6):1-14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13072-016-0054-8>.
4. Смирнова АЮ, Антоненко ФФ, Хамошина МБ, Дударь ОА. Пренатальная диагностика у беременных юного возраста в Приморском крае. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006;1:94-6.
5. Новикова ИВ, Венчикова НА, Соловьёва ИВ, Лиштван ЛМ. Морфологический спектр патологии при ультразвуковом выявлении пороков центральной нервной системы в I триместре беременности. Пренатальная диагностика. 2015;14(3):205-14.
6. Гаврилова ТВ. Возможности ультразвукового исследования в диагностике врождённых пороков развития плода. Бюллетень медицинских Интернет конференций. 2013;3(3):661.
7. Умарбаева ДА. Патоморфологические изменения последа при врождённых пороках развития плода. Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2014;14(5):185-7.
8. Трубникова ЛИ. Диагностическая значимость комплексного исследования врождённых пороков развития центральной нервной системы плода. Ульяновский медико-биологический журнал. 2012;3:55-60.
9. Шабалдин АВ. Роль альфа-фетопротеина в патогенезе врождённых пороков развития плода. Мать и дитя в Кузбассе. 2007;3:16-9.
10. Hall JW, Denne N, Minardi JJ, Williams D, Balcik BJ. Check the head: emergency ultrasound diagnosis of fetal anencephaly. *Journal of Emergency Medicine*. 2016;17(4):460-3.
11. Колобов АВ, Пинчукова АЗ, Карев ЕВ. Морфологические особенности плаценты человека при карiotипированной трисомии 21-й хромосомы. Клиническая патофизиология. 2018;2:42-5.
12. Демикова НС, Кобринский БА, Лапина АС. Частота и структура врождённых пороков развития по данным мониторинга. Медицинская генетика. 2009;4(5):178.
13. Шерстнёва ОВ. Пренатальная ультразвуковая диагностика врождённых пороков развития центральной нервной системы. Медицинский совет. 2012;1:31-7.
14. Низяева НВ, Сухачёва ТВ, Куликова ГВ, Наговицына МН, Кан НЕ, Баев ОР, и др. Морфологические особенности мезенхимальных клеток стромы ворсин хориона. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017;72(1):76-83.
15. Шевченко АА. Врождённые пороки развития центральной нервной системы: клинико-неврологические аспекты и проблемы пренатальной диагностики. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014;2:34-50.

## REFERENCES

1. Melnikova VYu, Dodkhoeva MF, Kolobov AV. Nekotorye aspekty vrozhdyonnykh porokov razvitiya tsentral'noy nervnoy sistemy u ploda [Some aspects of congenital malformations of the central nervous system in the fetus]. *Doklady Akademii nauk Respubliki Tadjhikistan*. 2015;58(8):751-6.
2. Soprunova IV, Belopasov VV. Rasprostranennost' vrozhdyonnykh porokov tsentral'noy nervnoy sistemy na territorii Astrakhanskoy oblasti [The prevalence of congenital malformations of the central nervous system in the territory of the Astrakhan region]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;6(3):197-202.
3. Price EM, Pecaherrera MS, Portales-Casamar E, Pavlidis P, Macfadden DE. Profiling placental and fetal DNA methylation in human neural tube defects. *Epigenetics & Chromatin*. 2016;9(6):1-14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13072-016-0054-8>.
4. Smirnova AYU, Antonenko FF, Khamoshina MB, Dudar OA. Prenatal'naya diagnostika u beremennykh yunogo vozrasta v Primorskom krae [Prenatal diagnosis in young pregnant women in the Primorsky Territory]. *Byulleten' VSNs SO RAMN*. 2006;1:94-6.
5. Novikova IV, Venchikova NA, Solovyeva IV, Lishtvan LM. Morfologicheskii spektr patologii pri ul'trazvukovom vyavlenii porokov tsentral'noy nervnoy sistemy v I trimestre beremennosti [Morphological spectrum of pathology with ultrasound detection of defects of the central nervous system in the first trimester of pregnancy]. *Prenatal'naya diagnostika*. 2015;14(3):205-14.
6. Gavrilova TV. Vozmozhnosti ul'trazvukovogo issledovaniya v diagnostike vrozhdyonnykh porokov razvitiya ploda [The possibilities of ultrasound in the diagnosis of congenital malformations of the fetus]. *Byulleten' meditsinskikh Internet konferentsiy*. 2013;3(3):661.
7. Umarbaeva DA. Patomorfologicheskie izmeneniya posleda pri vrozhdyonnykh porokakh razvitiya ploda [Pathomorphological changes in the placenta with congenital malformations of the fetus]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*. 2014;14(5):185-7.
8. Trubnikova LI. Diagnosticheskaya znachimost' kompleksnogo issledovaniya vrozhdyonnykh porokov razvitiya tsentral'noy nervnoy sistemy ploda [The diagnostic significance of a comprehensive study of congenital malformations of the central nervous system of the fetus]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2012;3:55-60.
9. Shabaldin AV. Rol' alfa-fetoproteina v patogeneze vrozhdyonnykh porokov razvitiya ploda [The role of alpha-fetoprotein in the pathogenesis of congenital malformations of the fetus]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2007;3:16-9.
10. Hall JW, Denne N, Minardi JJ, Williams D, Balcik BJ. Check the head: emergency ultrasound diagnosis of fetal anencephaly. *Journal of Emergency Medicine*. 2016;17(4):460-3.
11. Kolobov AV, Pinchukova AZ, Karev EV. Morfologicheskie osobennosti platsenty cheloveka pri kariotipirovannoy trisomii 21-y kromosomy [Morphological features of human placenta with karyotyped trisomy of the 21st chromosome]. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2018;2:42-5.
12. Demikova NS, Kobrin'skiy BA, Lapina AS. Chastota i struktura vrozhdyonnykh porokov razvitiya po dannym monitoringa [The frequency and structure of congenital malformations according to monitoring.]. *Meditsinskaya genetika*. 2009;4(5):178.
13. Sherstnyova OV. Prenatal'naya ul'trazvukovaya diagnostika vrozhdyonnykh porokov razvitiya tsentral'noy nervnoy sistemy [Prenatal ultrasound diagnosis of congenital malformations of the central nervous system]. *Meditsinskiy sovet*. 2012;1:31-7.
14. Nizyaeva NV, Sukhachyova TV, Kulikova GV, Nagovitsyna MN, Kan NE, Bayev OR, i dr. Morfologicheskie osobennosti mezenkhimal'nykh kletok stromy vorsin khoriona [Morphological features of mesenchymal cells of the stroma of the chorionic villi]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2017;72(1):76-83.
15. Shevchenko AA. Vrozhdyonnye poroki razvitiya tsentral'noy nervnoy sistemy: kliniko-nevrologicheskie aspekty i problemy prenatal'noy diagnostiki [Congenital malformations of the central nervous system: clinical and neurological aspects and problems of prenatal diagnosis]. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2014;2:34-50.

16. Al-Obaidly S, Thomas J, Abu Jubara M, Al Ibrahim A, Al-Belushi M, Saleh N, et al. Anencephaly and obstetric outcome beyond the age of viability. *Journal of Perinatal Medicine*. 2018;46(8):885-888. Available from: <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0363>.
17. Bardi F, Smith E, Kuilman M. Early detection of structural anomalies in a primary care setting in the Netherlands. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2019;46(1):12-9. Available from: <https://doi.org/10.1159/000490723>.
18. Flood TJ, Rienks ChM, Flores AL, May KT, Frochnert BK, Rutkowski RE, et al. Using state and provincial surveillance programs to reduce risk of recurrence of neural tube defects in the United States and Canada: A missed opportunity? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106(11):875-80. Available from: <https://doi.org/10.1002/bdra.23576>.
19. Holz A, Kollmus H, Ryge J, Niederkofler V, Diaz J, Ericson J, et al. The transcription factors Nkx2.2 and Nkx2.9 play a novel role in floor plate development and commissural axon guidance. *Development*. 2010;24:4249-60. Available from: <https://doi.org/10.1242/dev.053819>.
16. Al-Obaidly S, Thomas J, Abu Jubara M, Al Ibrahim A, Al-Belushi M, Saleh N, et al. Anencephaly and obstetric outcome beyond the age of viability. *Journal of Perinatal Medicine*. 2018;46(8):885-888. Available from: <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0363>.
17. Bardi F, Smith E, Kuilman M. Early detection of structural anomalies in a primary care setting in the Netherlands. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2019;46(1):12-9. Available from: <https://doi.org/10.1159/000490723>.
18. Flood TJ, Rienks ChM, Flores AL, May KT, Frochnert BK, Rutkowski RE, et al. Using state and provincial surveillance programs to reduce risk of recurrence of neural tube defects in the United States and Canada: A missed opportunity? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106(11):875-80. Available from: <https://doi.org/10.1002/bdra.23576>.
19. Holz A, Kollmus H, Ryge J, Niederkofler V, Diaz J, Ericson J, et al. The transcription factors Nkx2.2 and Nkx2.9 play a novel role in floor plate development and commissural axon guidance. *Development*. 2010;24:4249-60. Available from: <https://doi.org/10.1242/dev.053819>.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мельникова Вероника Юрьевна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0002-9514-5100  
Author ID: 1029649  
SPIN-код: 5917-8251  
E-mail: [veronika.melnikova.86@mail.ru](mailto:veronika.melnikova.86@mail.ru)

**Додхоева Мунаввара Файзуллоевна**, академик АМН РТ, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ORCID ID: 0000-0001-9373-4318  
Author ID: 313026  
SPIN-код: 9749-6174  
E-mail: [dodkho2008@mail.ru](mailto:dodkho2008@mail.ru)

### Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Мельникова Вероника Юрьевна**  
ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139  
Тел.: +992 93 518 02 20  
E-mail: [veronika.melnikova.86@mail.ru](mailto:veronika.melnikova.86@mail.ru)

### ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ДМФ, МВЮ  
Сбор материала: МВЮ  
Статистическая обработка данных: МВЮ  
Анализ полученных данных: МВЮ  
Подготовка текста: МВЮ  
Редактирование: ДМФ, МВЮ  
Общая ответственность: ДМФ, МВЮ

Поступила 26.02.2020  
Принята в печать 26.03.2020

### AUTHOR INFORMATION

**Melnikova Veronika Yuryevna**, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0002-9514-5100  
Author ID: 1029649  
SPIN: 5917-8251  
E-mail: [veronika.melnikova.86@mail.ru](mailto:veronika.melnikova.86@mail.ru)

**Dodkhoeva Munavvara Fayzulloevna**, Academician of the Academy of Medical Sciences of the Republic of Tajikistan, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University  
ORCID ID: 0000-0001-9373-4318  
Author ID: 313026  
SPIN: 9749-6174  
E-mail: [dodkho2008@mail.ru](mailto:dodkho2008@mail.ru)

### Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Melnikova Veronika Yuryevna**  
Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139  
Tel.: +992 (935) 180220  
E-mail: [veronika.melnikova.86@mail.ru](mailto:veronika.melnikova.86@mail.ru)

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: DMF, MVYU  
Data collection: MVYU  
Statistical analysis: MVYU  
Analysis and interpretation: MVYU  
Writing the article: MVYU  
Critical revision of the article: DMF, MVYU  
Overall responsibility: DMF, MVYU

Submitted 26.02.2020  
Accepted 26.03.2020