

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПЛАЦЕНТ И ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ CD34⁺ В КЛЕТКАХ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ХОРИОНА БЕРЕМЕННЫХ С АНЕМИЕЙ

З.Н. САЛИМОВА, М.Я. КАМИЛОВА, Д.М. РАХМАТУЛЛОЕВА, Д.М. ГУЛАКОВА

Таджикский Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: оценить гистологические особенности плацент и степень экспрессии в эндотелиальных клетках сосудов плаценты эндотелиального маркера CD34⁺ у женщин с анемией и многорождением в анамнезе.

Материал и методы: объектом исследования были последы женщин, среди которых 12 – женщины с анемией и многорождением в анамнезе и 6 – здоровых женщин. Оценку экспрессии эндотелиального маркера CD34⁺ проводили качественным и количественным методами системой компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0».

Результаты: у пациенток с анемией имели место выраженные и умеренно выраженные изменения сосудистого русла хориона независимо от степени тяжести анемии. При анемии средней тяжести имелась хроническая плацентарная недостаточность с преобладанием гипопластической формы. Выявленное снижение экспрессии CD34⁺ в плацентах женщин с анемией подтверждает нарушения функций сосудистого русла.

Заключение: у женщин с анемией нарушается сосудистая адаптация при беременности, приводящая к хронической плацентарной недостаточности, выраженность которой возрастает по мере усугубления анемии.

Ключевые слова: анемия, плацентарная недостаточность, гистологическое и иммуногистологическое исследование плаценты, эндотелиальный маркер CD34⁺.

HISTOLOGICAL PICTURE OF THE PLACENTAE AND FEATURES OF CD34⁺ EXPRESSION IN THE CELLS OF ENDOTHELIUM OF CHORION VESSELS OF PREGNANTS WITH ANAEMIA

Z.N. SALIMOVA, M.YA. KAMILOVA, D.M. RAKHMATULLOEVA, D.M. GULAKOVA

Tajik Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Dushanbe, Tajikistan

Objective: To evaluate the histological features of the placenta and the degree of expression in the endothelial cells of the placental vessels of the endothelial marker CD34⁺ in women with anaemia and multiple births in the anamnesis.

Methods: The subject of the study was placenta of 12 women with anemia and 6 healthy women. Evaluation of endothelial marker CD34⁺ expression was carried out qualitatively and quantitatively using the computer image analysis system «Morphology 5.0».

Results: Patients with anaemia had expressed and moderately showed changes in the vascular bed of the chorion, regardless of the severity of the anaemia. With moderate anemia, there was chronic placental insufficiency (CPI) with a predominance of hypoplastic form. The revealed decrease in the expression of CD34⁺ in the placenta of women with anaemia confirms the disturbances in the functions of the vascular bed.

Conclusions: Women with anaemia are disturbed by vascular adaptation during pregnancy, leading to CPI, the intensity of which increases as anaemia worsens.

Keywords: Anaemia, placental insufficiency, histological and immunohistological studies of the placenta, endothelial marker CD34⁺.

ВВЕДЕНИЕ

Региональной особенностью Таджикистана является традиционная многоплодность в сочетании с распространённым дефицитом микронутриентов. В нашем регионе частота железодефицитных анемий среди беременных женщин превышает 50%, а среди беременных, страдающих анемией, каждая третья имеет многорождение в анамнезе [1]. Многорождение, короткий промежуток между родами, длительное грудное вскармливание являются факторами риска развития железодефицитных анемий [2]. Течение пренатального периода в существенной степени определяется состоянием здоровья беременной женщины [3]. Дисфункция эндотелия и нарушения системы гемостаза приводят к развитию различных акушерских осложнений [4]. Можно предположить, что именно дисфункция эндотелия, развивающаяся у беременных на фоне экстрагенитальной патологии, провоцирует акушерские осложнения [5-7], хотя данные литературы по этой проблематике разрозненны и противоречивы. При дисфункции эндотелия, имеющей место при анемии, нарушается соотношение выработки веществ, обеспечивающих

необходимую сосудистую адаптацию при беременности, в том числе снижается синтез оксида азота, что обуславливает увеличение частоты осложнений беременности, таких как ранние преэклампсии и плацентарная недостаточность [8]. Имплантация и инвазия трофобласта, а также нормальное функционирование плаценты в течение всей беременности возможны при адекватном функционировании эндотелия, что обеспечивает нормальные гемостазиологические взаимодействия [4, 9, 10]. В патогенезе развития плацентарной недостаточности у многоплодных женщин с анемией существенную роль играют гипоксия и окислительный стресс, влияющие на активность супероксиддисмутазы, нейтрализующей отрицательные эффекты перекисных радикалов на фето-плацентарный комплекс [11, 12]. Плацентарная недостаточность у беременных с анемией встречается с частотой 70,1%, с многорождением в анамнезе – 39,5% [2]. Хроническая плацентарная недостаточность – это клиничко-морфологический комплекс ответа плода на внешние и внутренние патологические влияния на материнский организм с возможным формированием задержки развития плода [13]. Синдром задержки развития плода в структуре перинатальной

заболеваемости и смертности в различных странах занимает значимые позиции [14-17]. Изучение особенностей патогенеза эндотелиальной дисфункции у беременных с анемией и многоплодием в анамнезе является весьма актуальным направлением научных исследований, результатом которых могут быть эффективные практические рекомендации для своевременного прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения состояний, обусловленных дисфункцией эндотелия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить гистологические особенности последов и уровень экспрессии в эндотелиальных клетках сосудов плацент эндотелиального маркера CD34+ у женщин с анемией и многоплодием в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели обследованы последы 18 женщин, среди которых 12 – женщины с анемией и многоплодием в анамнезе (основная группа) и 6 – здоровых женщин (контрольная группа). В основной группе анемию средней степени тяжести имели 8 (66,7%), а тяжелой степени – 4 (33,3%) женщин. Критериями включения в основную группу явились: репродуктивный возраст, анемия средней и тяжелой степени, многоплодие в анамнезе (от 4 до 6 родов). Все женщины основной группы между предыдущими родами и настоящей беременностью имели интергенетический интервал более 3-х лет. Критериями включения в контрольную группу явились: репродуктивный возраст, повторная 2-я, 3-я беременность, отсутствие любой соматической патологии и осложнений беременности. Критериями исключения из исследования для пациенток обеих групп явились сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, заболевания почек. В настоящей работе применялась классификация анемии по степени тяжести (ВОЗ): легкая – при уровне гемоглобина от 90 до 109 г/л; средняя – при уровне гемоглобина от 70 до 89 г/л; тяжелая – при уровне гемоглобина менее 70 г/л.

Степень гипотрофии определялась по массово-ростовому коэффициенту, который в норме равен для доношенных детей 60-80, при гипотрофии I степени – 59-55, II степени – 54-50, при III – менее 50.

Для гистологического исследования готовили парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. При световой микроскопии с помощью микроскопа Olympus CX-31 оценивали: соответствие строения виллезного дерева сроку гестации, циркуляторные нарушения, наличие воспалительных изменений и стадии их распространения, степень компенсаторно-приспособительных изменений в плаценте, а при наличии хронической плацентарной недостаточности определяли форму и стадию процесса. Для количественного анализа кровеносных сосудов оценивали экспрессию в эндотелиальных клетках сосудистого компонента ворсинчатого хориона эндотелиального маркера CD34+ (мышинные моноклональные антитела, клон QBEnd-10, титр 1:25, DakoCytomation, Дания). Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5 мкм. Оценка иммуногистохимической реакции выполнялась по стандартной методике [Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2004]. Морфометрическим исследованием оценивали результаты окрашивания и использовали компьютерный анализ изображений, полученных на фо-

тографиях с использованием цифровой камеры Olympus-BX46 (Olympus Corp., Япония), (программное обеспечение «cellSens Entry»). В материале от каждой женщины проводили анализ в 5 полях зрения. Расчёт количественных характеристик выполнен при помощи программы «Морфология 5.0» (Видео-Тест, Россия). Параметрами, характеризующими экспрессию маркера CD34+, являлись оптическая плотность и площадь экспрессии, рассчитанные по общепринятым формулам.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования выполнены в лаборатории клеточной биологии с патологоанатомическим отделением ФБГНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта РАН» (Санкт-Петербург).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистического анализа. Методы описательной статистики включали в себя определение относительных показателей (долей в %) и вычисление среднего арифметического (M) и его средней ошибки ($\pm m$) для абсолютных величин. Дисперсионный анализ проводился по U-критерию Манна-Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных женщин основной группы колебался от 25 до 36 лет, контрольной группы – от 23 до 33 лет. Средний возраст женщин контрольной группы составил $27 \pm 1,7$ года, основной группы – $29,7 \pm 0,9$ года. У всех женщин контрольной группы беременность протекала без осложнений, закончилась родами в срок через естественные родовые пути, без осложнений и рождением доношенных новорожденных без признаков гипотрофии и оценкой состояния по шкале Апгар больше 7 баллов. Срочные роды зарегистрированы у 10 женщин, преждевременные роды в сроке 36 недель беременности – у 2 женщин.

В плацентах доношенного срока строение виллезного дерева плаценты соответствовало сроку гестации у 6 (60%) женщин. Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) диагностирована у 40% пациенток (4 случая) и характеризовалась субкомпенсированной стадией диссоциированного и гипопластического типа развития (3 случая). При сроке родов 36 недель гистологическое строение плаценты (1 случай) соответствовало сроку гестации, ХПН выявлена также в 1 случае (диссоциированная форма).

Циркуляторные нарушения в зрелой плаценте, соответствующей сроку гестации, соответствовали умеренной и выраженной степени проявлений. Умеренная степень циркуляторных нарушений была выявлена в 20% (1) случаев и представлена неравномерно выраженной гиперваскуляризацией промежуточных зрелых ворсин хориона с умеренным кровенаполнением. Выраженная степень циркуляторных нарушений являлась преобладающей формой патологии сосудистого русла в 30% (3) случаев, основными проявлениями которой служили диффузная гиперваскуляризация венозно-капиллярного типа и неравномерное кровенаполнение сосудистого русла терминальных и промежуточных ворсин хориона (рис. 1).

Все формы диагностированной ХПН (при доношенном сроке) соответствовали субкомпенсированной стадии. Диссоциированная форма ХПН была выявлена в 25% (1) случаев и характеризовалась задержкой созревания виллезного дерева с персистенцией промежуточных зрелых ворсин хориона и нарушением формирования ворсин терминального типа (рис. 2).

При гипопластической форме ХПН (3 случая – 75%) ворсины хориона имели мелкие размеры, количество терминальных вор-

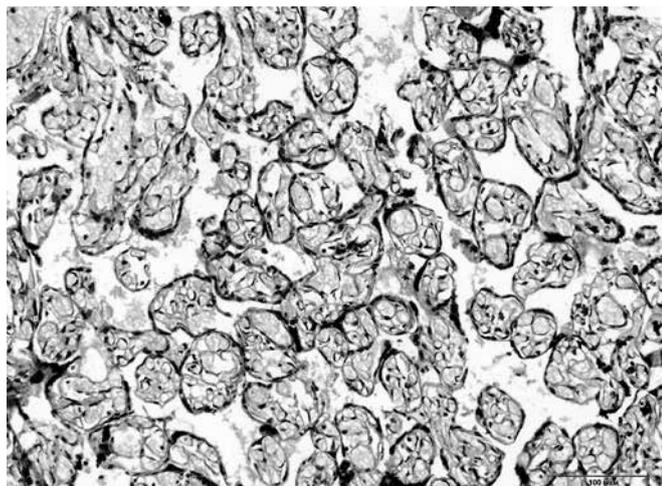


Рис. 1 Диффузная гиперваскуляризация промежуточных зрелых и терминальных ворсин хориона (окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 200$)

син было снижено с уменьшением числа капилляров до 1-2 (при норме 3-4). Данные представлены на рис. 3.

Оценка состояния сосудистого русла в плацентах с ХПН (при доношенном сроке) выявила преобладание выраженной степени циркуляторных нарушений (3 случая) с неравномерной гиперваскуляризацией и неравномерным полнокровием сосудов всех уровней без формирования артерио-венозных анастомозов и уменьшением количества синцитио-капиллярных мембран. Умеренная степень циркуляторных нарушений (1 случай) была представлена неравномерной гиперваскуляризацией ворсин хориона с умеренным кровенаполнением сосудистого русла (рис. 3).

Исследование компенсаторно-приспособительных изменений в плацентах показало умеренную степень проявлений в плацентах, соответствующих сроку гестации, и выражалось в незначительном количестве синцитиальных узелков при сохранённом просвете интервиллёзного пространства, отсутствием инфарктов.

В 1 плаценте с гипопластической формой ХПН были выявлены слабо выраженные компенсаторно-приспособительные изменения, в 2 плацентах – выраженные изменения с обилием синцитиальных узелков (рис. 4). Воспалительные изменения в последах при доношенном сроке гестации были выявлены в 10% (2 случая) и носили экссудативный характер. Воспалительный процесс характеризовался вовлечением плодных оболочек и плаценты (1 случай, бактериальное инфицирование II стадии, плацентарной) и всех составляющих последа (1 случай, бактериальное инфицирование III стадии, пуповинной). В структуре экссудативного воспалительного процесса II стадии выявлены паритетальный хориодецидуит и субхориальный интервиллузит, в то время как воспалительные изменения III стадии соответствовали экссудативному мембраниту в плодных оболочках, плацентиту и экссудативному сосудисто-стромальному фуникулиту в пуповине. В 1 плаценте при сроке гестации 36 недель диагностирована диссоциированная форма, субкомпенсированная стадия ХПН с выраженными циркуляторными нарушениями, слабо выраженными компенсаторно-приспособительными изменениями и экссудативным воспалением в последе III стадии. В другом случае плацента характеризовалась умеренными циркуляторными нарушениями и умеренно выраженными компенсаторно-приспособительными изменениями, что соответствовало сроку гестации.

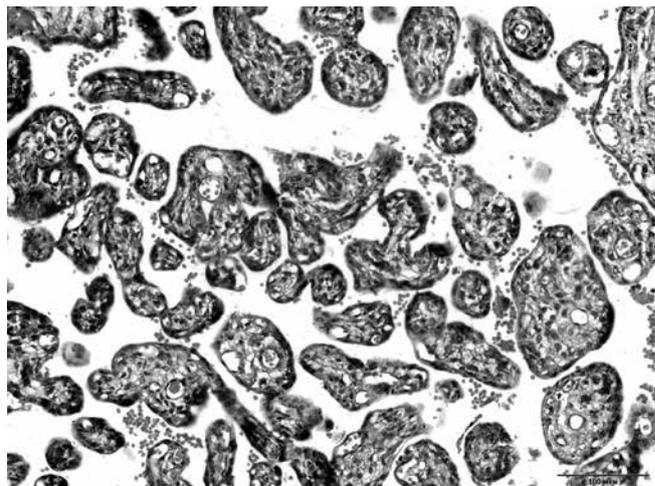


Рис. 2 Диссоциированная форма ХПН с персистенцией промежуточных зрелых ворсин хориона и нарушением созревания терминальных ворсин (окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 200$)

Результаты гистологического исследования плацент по степени анемии показали, что при снижении уровня гемоглобина ниже 70 г/л ($n=4$) формируется хроническая плацентарная недостаточность во всех случаях исследования. Наличие ХПН служит причиной развития задержки внутриутробного развития плода и рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар (6 баллов). При этом все дети при рождении имели гипотрофию I-II степени. Следует отметить, что гипопластическая форма ХПН является преобладающей (3 случая) и лишь в 1 случае диагностирован диссоциированный тип ХПН. Состояние сосудистого русла плаценты характеризуется выраженными (2) и умеренно выраженными (2) циркуляторными нарушениями. При этом преобладали слабо выраженные (2) компенсаторно-приспособительные изменения в плаценте, а также присутствовали умеренно выраженные (1 случай) и выраженные (1) изменения.

Среди пациенток с уровнем гемоглобина ≥ 70 г/л ($n=8$) ХПН диагностирована только в 2 (12,5%) случаях с выраженными циркуляторными нарушениями в плаценте по типу гиперваскуляризации и неравномерного полнокровия сосудистого русла и умеренно выраженными компенсаторно-приспособительными изменениями. Уровень гемоглобина у обеих пациенток был на пограничном уровне (70 г/л и 74 г/л), а дети при рождении имели гипотрофию I степени. Несмотря на отсутствие ХПН, в подавляющем большинстве наблюдений ($n=6$) со стороны сосудистого русла ворсин хориона промежуточного и терминального уровня отмечались выраженные циркуляторные нарушения (5 случаев) на фоне умеренно выраженных компенсаторно-приспособительных изменений (6 случаев).

В результате проведённого морфометрического анализа установлено, что у женщин с анемией и многорождением в анамнезе имеются отклонения от нормальных показателей. Оптическая плотность экспрессии у женщин основной группы составила $0,20 \pm 0,01\%$, что не имело статистически значимого отличия ($p > 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни) с контрольной группой ($0,23 \pm 0,03\%$). Установлено статистически значимое ($p < 0,001$ по U-критерию Манна-Уитни) повышение относительной площади экспрессии CD34+ ($14,6 \pm 0,76$ у.е.) у женщин с анемией и многорождением в анамнезе по сравнению с соответствующим показателем у здоровых женщин ($9,3 \pm 0,04$ у.е.). Выявленное повышение относительной площади экспрессии данного маркера

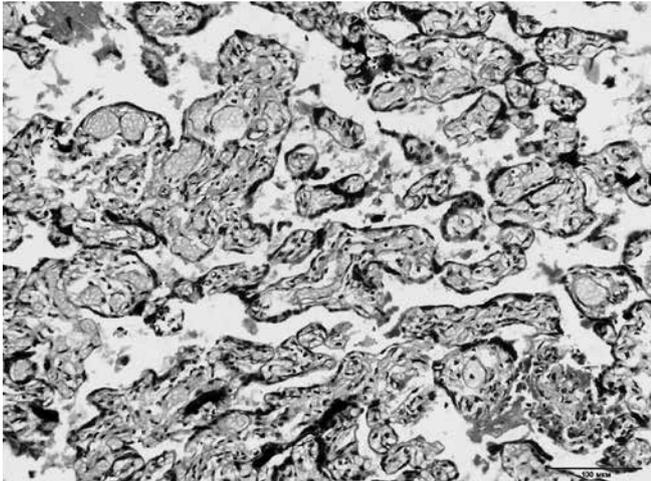


Рис. 3 Неравномерная гиперваскуляризация и кровенаполнение ворсин хориона (окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 200$)

дисфункции эндотелия, возможно, происходит компенсаторно и является показателем нарушения функциональной активности сосудистого русла в системе плацентарного кровообращения, что предполагает высокий риск развития ХПН.

У беременных с анемией и многорождением в анамнезе в плаценте преобладали дистрофические процессы, что служило причиной её гипоплазии, снижения функциональной активности и формирования фетоплацентарной недостаточности, что негативно сказывается на полноценном внутриутробном развитии плода. Полученные нами результаты гистологического исследования плацент обследованных женщин подтверждают уже имеющиеся данные об особенностях патоморфологических изменений плацент в случаях развития плацентарной недостаточности [16]. Результаты иммуногистохимического анализа, позволившего оценить степень экспрессии маркера CD34+ в ворсинах хори-

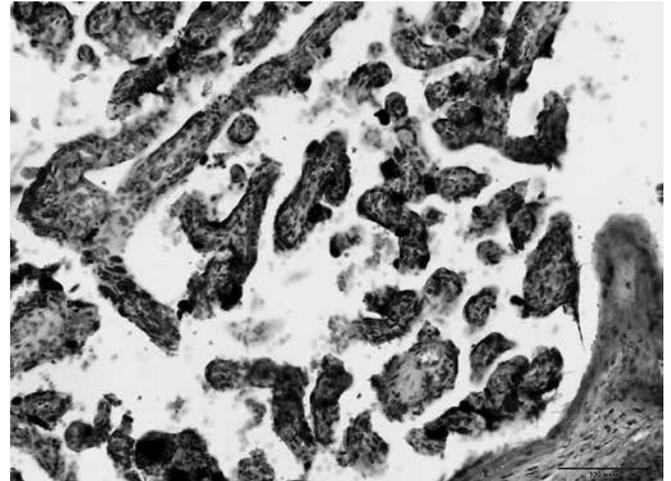


Рис. 4 Обилие синцитиальных узелков в плаценте при ХПН (окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 200$)

она у женщин с анемией и многорождением в анамнезе, дают основание, чтобы считать данный маркер прогностическим критерием перинатальных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты подтверждают, что у женщин с анемией, способствующей дисфункции эндотелия, нарушается сосудистая адаптация при беременности, приводящая к развитию плацентарной несостоятельности и создающая неблагоприятные условия пренатального развития плода. Сочетание анемии и многорождения в анамнезе имеет кумулятивный негативный эффект на развитие плода. Таким образом, внутриутробное развитие плода напрямую зависит от исходного и текущего состояния организма матери, в том числе от наличия анемии в сочетании с высоким паритетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пулатова АП, Камилова МЯ, Менгниязова ЗГ. Эффективность прегравидарной подготовки у женщин с дефицитом микронутриентов. *Вестник педагогического университета*. 2015;2:281-6.
2. Камилова МЯ, Рахматуллоева ДМ, Ишан-Ходжаева ФР. Медицинские и социальные факторы развития плацентарной недостаточности у беременных женщин в современных условиях Таджикистана. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;LXIV(6):26-30.
3. Абдурахманов ФМ, Расулова ГТ, Камилова МЯ. *Пренатальное развитие плода при беременности высокого риска*. Душанбе, РТ: Азия-принт; 2010. 159 с.
4. Доброхотова ЮЭ, Иванова ТА, Гуляева НВ. Окислительный стресс в защите при физиологической и патологически протекающей беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008;6:33-5.
5. Газиева ИА. Особенности функционального состояния эндотелия в первом триместре беременности в зависимости от её исхода. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2014;3:113-5.

REFERENCES

1. Pulatova AP, Kamilova MYa, Mengniyazova ZG. Effektivnost' pregravidarnoy podgotovki u zhenshchin s defitsitom mikronutrientov [Effectiveness of pregravid preparation in women with micronutrient deficiency]. *Vestnik pedagogicheskogo universiteta*. 2015;2:281-6.
2. Kamilova MYa, Rakhmatulloeva DM, Ishan-Khodzhaeva FR. Meditsinskie i sotsial'nye faktory razvitiya platsentarnoy nedostatochnosti u beremennykh zhenshchin v sovremennykh usloviyakh Tadjikistana [Medical and social risk factors for the development of placental insufficiency in pregnant women in modern conditions of Tajikistan]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2015;LXIV(6):26-30.
3. Abdurakhmanov FM, Rasulova GT, Kamilova MYa. *Prenatal'noe razvitie ploda pri beremennosti vysokogo riska [Prenatal fetal development in high-risk pregnancy]*. Dushanbe, RT: Aziya-print; 2010. 159 p.
4. Dobrokhotova YuE, Ivanova TA, Gulyaeva NV. Okislitel'nyy stress v zashchite pri fiziologicheskoy i patologicheski protekayushchey beremennosti [Oxidative stress in protection during physiological and pathologically occurring pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2008;6:33-5.
5. Gazieva IA. Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya endoteliya v pervom trimestre beremennosti v zavisimosti ot eyo iskhoda [Features of the functional state of the endothelium in the first trimester of pregnancy, depending on its outcome]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2014;3:113-5.

6. Маризоева ММ, Неъматзода О, Султанов ДД, Назирова ГО, Исматова УС, Бобджонова ОВ. Течение беременности у женщин с варикозной болезнью. *Вестник Авиценны*. 2017;19(2):142-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-2-142-146>.
7. Камилова МЯ, Рахматуллоева ДМ, Давлатова ГК, Мулкамонова ЛН, Ишан-Ходжаева ФР. Ранние и поздние преэклампсии: течение беременности, родов и перинатальные исходы. *Вестник Авиценны*. 2016;4:34-8.
8. Коноводова ЕН, Якунина НА. Железодефицитные состояния и беременность. *Русский медицинский журнал*. 2010;19:1174-8.
9. Burton GI, Chanoc-Jones DS, Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*. 2009;138:895-902.
10. Pollheimer J, Knofler M. The role of the invasive placental trophoblast in human pregnancy. *Wein Med Wochenschr*. 2012;162(9-10):187-90.
11. Хук Р, Брейман К. *Анемия во время беременности и в послеродовом периоде*. Тверь, РФ: Триада; 2007. 74 с.
12. Mistry HD, Gill CA, Kurlak LO. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia. *Free Radic Biol Med*. 2015;78:147-55.
13. Айламазян ЭК, Кулаков ВИ, Радзинский ВЕ, Савельева Г.М. *Акушерство. Национальное руководство*. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1200 с.
14. Кузьмин ВН. Фето-плацентарная недостаточность: проблема современного акушерства. *Лечащий врач*. 2011;3:50-4.
15. Макаров ИО. Новые возможности лечения плацентарной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013;4:50-6.
16. Щербина НА. Патоморфологические особенности фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности и синдроме задержки развития плода. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2014;24(195):60-4.
17. Nadav S, Mary DS, Rita L, Samuel P. First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):253.e1-253.e8.
6. Marizoeva MM, Nematzoda O, Sultanov DD, Nazirova GO, Ismatova US, Bobdzhonova OB. Tечение беременности у женщин с варикозной болезнью [Course of pregnancy in women with varicose disease]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2017;19(2):142-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-2-142-146>.
7. Kamilova MYa, Rakhmatulloeva DM, Davlatova GK, Mulkamonova LN, Ishan-Khodzhaeva FR. Rannie i pozdnie preeklampsii: techenie beremennosti, rodov i perinatal'nye iskhody [Early and late preeclampsia: course of pregnancy, birth and perinatal outcomes]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2016;4:34-8.
8. Konovodova EN, Yakunina NA. Zhelezodefitsitnye sostoyaniya i beremennost' [Iron deficiency and pregnancy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;19:1174-8.
9. Burton GI, Chanoc-Jones DS, Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*. 2009;138:895-902.
10. Pollheimer J, Knofler M. The role of the invasive placental trophoblast in human pregnancy. *Wein Med Wochenschr*. 2012;162(9-10):187-90.
11. Khuk R, Breyman K. *Anemiya vo vremya beremennosti i v poslerodovom periode [Anemia during pregnancy and in the postpartum period]*. Tver, RF: Triada; 2007. 74 p.
12. Mistry HD, Gill CA, Kurlak LO. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia. *Free Radic Biol Med*. 2015;78:147-55.
13. Aylamazyan EK, Kulakov VI, Radzinskiy VE, Savelyeva GM. *Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo [Obstetrics. National leadership]*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2014. 1200 p.
14. Kuzmin VN. Fetoplatsentarnaya nedostatochnost': problema sovremennogo akusherstva [Fetoplacental insufficiency: the problem of modern obstetrics]. *Lechashchiy vrach*. 2011;3:50-4.
15. Makarov IO. Noveye vozmozhnosti lecheniya platsentarnoy nedostatochnosti [New possibilities of treating placental insufficiency]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013;4:50-6.
16. Shcherbina NA. Patomorfologicheskie osobennosti fetoplatsentarnogo kompleksa pri platsentarnoy nedostatochnosti i syndrome zaderzhki razvitiya ploda [Pathomorphological features of the fetoplacental complex in placental insufficiency and fetal growth restriction]. *Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. 2014;24(195):60-4.
17. Nadav S, Mary DS, Rita L, Samuel P. First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):253.e1-253.e8.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Салимова Зарина Нурхоновна, аспирант Таджикского НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии

Камилова Мархабо Ядгаровна, д.м.н., доцент, руководитель акушерского отдела Таджикского НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии

Рахматуллоева Дилноза Маноновна, к.м.н., научный сотрудник акушерского отдела Таджикского НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии

Гулакова Дилбар Мухамедовна, к.м.н., научный сотрудник акушерского отдела Таджикского НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии

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

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР ТНИИАГиП. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

И АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Камилова Мархабо Ядгаровна
д.м.н., доцент, руководитель акушерского отдела Таджикского НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии

И AUTHOR INFORMATION

Salimova Zarina Nurkhonovna, Postgraduate Student of the Tajik Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Kamilova Marhabo Yadgarovna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Obstetrics Department, Tajik Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Rakhmatulloeva Dilnoza Manonovna, Candidate of Medical Sciences, Research Fellow of the Obstetric Department, Tajik Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Gulakova Dilbar Mukhamedovna, Candidate of Medical Sciences, Research Fellow of the Obstetric Department, Tajik Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

И ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Kamilova Marhabo Yadgarovna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Obstetrics Department, Tajik Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

734002, Таджикистан, Душанбе, ул. Мирзо Турсунзаде, 31
Тел: (+992) 935 009425
E-mail: marhabo1958@mail.ru

734002, Tajikistan, Dushanbe, str. Mirzo Tursunzade, 31
Tel: (+992) 93 5009425
E-mail: marhabo1958@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследований: КМЯ
Сбор материала: СЗН, ГДМ
Статистическая обработка данных: РДМ
Анализ полученных данных: КМЯ
Подготовка текста: СЗН, КМЯ, РДМ, ГДМ
Редактирование: КМЯ
Общая ответственность: КМЯ

Submitted 06.07.2017
Accepted 15.09.2017

Поступила 06.07.2017
Принята в печать 15.09.2017