

ПРЕЭКЛАМПСИЯНИ ИСТИҚБОЛИНИ БЕЛГИЛАШДА ГЕНЕТИК ОМИЛЛАР ВА УЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ

Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н.

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

✓ Резюме

Ҳомиладорлик вақтида гипертензив бузилишлар оналар ва перинатал ўлим юқори даражада бўлганлиги сабабли, акушерлар учун оғир прогноти бўлган оғир ҳолатларни ўз вақтида аниқлаш жуда муҳимдир. Презклампсия хавфини аниқлаш учун ҳомиладорликнинг I, II ва III триместрида интерлейкин-1β, интерлейкин-10 ва TNF-α генларининг даражасини аниқланди. Ушбу патологиянинг якуний патогенези ҳали аниқланмаган бўлсада, бунинг асосида она ва боланинг ҳаётини сақлаб қолиш учун етарли терапия алгоритминини ишлаб чиқиш мумкин.

Калит сўзлар: ҳомиладорлик, ҳомила, генлар, презклампсия

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА ПРЕЭКЛАМПСИИ

Ахмедов Ф.К., Негматуллаева М.Н.

Бухарского медицинского института имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

✓ Резюме

Поскольку гипертонические расстройства во время беременности связаны с высокими показателями материнской и перинатальной смертности, важно, чтобы акушеры своевременно выявляли тяжелые случаи с тяжелым прогнозом. Уровни интерлейкина-1b, интерлейкина-10 и TNF-α определялись в I, II и III триместрах беременности для определения риска преэклампсии. Хотя окончательно патогенез данной патологии еще предстоит выяснить, на основании этого можно будет разработать адекватный алгоритм терапии для сохранения жизни матери и ребенка.

Ключевые слова: беременность, плод, гены, преэклампсия

GENETIC FACTORS AND THEIR IMPORTANCE IN DETERMINING THE PROGNOSIS OF PREECLAMPSIA

Akhmedov F.K., Negmatullaeva M.N.

Bukhara Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino. Bukhara, Uzbekistan

✓ Resume

Since hypertensive disorders during pregnancy are associated with high rates of maternal and perinatal mortality, it is important that obstetricians identify severe cases with a difficult prognosis in a timely manner. The levels of interleukin-1b, interleukin-10 and TNF-α were determined in I, II and III trimesters of pregnancy to determine the risk of preeclampsia. Although the final pathogenesis of this pathology has yet to be clarified, on the basis of this it will be possible to develop an adequate therapy algorithm to save the life of the mother and child.

Key words: pregnancy, fetus, genes, preeclampsia

Актуальность

Презклампсия (ПЭ)- ҳомиладорликнинг 20-ҳафтасида гипертония ва протеинурия билан ажралиб турадиган, кўпинча оғир асоратлар билан тугайдиган патология бўлиб,

ҳомиладор аёлларнинг 5-10 фоизиди учрайди. Ушбу муаммо, айниқса, ҳомиладорликда презклампсия билан асоратланиш ва оналар ўлими 20 марта юқори бўлган ривожланаётган

мамлакатларга тегишли бўлиб, ривожланган мамлакатлар ҳам бундан мустасно эмас. Республикамизнинг турли минтақаларида ҳомиладорларда гипертензия ҳолатларининг учраши 15-25% ни ташкил қилади. Ўзбекистон Республикаси миллий қўмитанинг таҳлилларига кўра, бизнинг мамлакатимиздан преэклампсиядан ўлим кўрсаткичи 22,8 фоизни ташкил қилади [1,22].

Перенатал ўлимнинг асосий сабаби бўлган преэклампсия Ғарб мамлакатларидаги барча ҳомиладорликнинг 8 фоизини ташкил қилади [3]. Бу дунё бўйлаб оналар ўлими ва касалланишнинг асосий сабабларидан бири бўлиб, оналар ўлимининг 10-15 фоизини келтириб чиқаради [3,20].

Преэклампсия бугунги кунда ҳомиладорликнинг энг кенг тарқалган асоратларидан бири бўлиб қолмоқда, бу эса она ва ҳомила организмида жиддий бузилишларга олиб келади [16]. Кўпчилик тадқиқотчиларнинг қайд қилишларича она ва перинатал асоратлар, ўлим кўрсаткичи бўйича преэклампсия учинчи ўринни эгаллайди, туғилишга нисбатан 11 – 16 фоизга тенг [12].

Преэклампсияга таъсирчанликнинг генетик механизмларини ўрганиш муаммоси инсон генетикасида энг долзарб муаммолардан бири бўлиб ҳали ҳанузгача, замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Преэклампсия билан боғлиқ бўлган турли хил генетик ўзгаришлар фанга маълум, аммо преэклампсияни аниқ патологик механизми ва генетик асослари номаълумлигича қолмоқда. Преэклампсиянинг ривожланишида генетик маркёрларнинг роли аниқлаш йўналишларидан бири бу, уларнинг генетик архитектурасини ўрганишга эволюцион ёндашишдир [4,6].

Қайд этилишича, шахснинг генетик хусусиятлари асосан маълум бир этник гуруҳга мансублиги билан белгиланади. Глобал миқёсида ҳар қандай маркёр тизимлари, шу жумладан генетик тизимлар учун популяциялар ирқий – континентал гуруҳларга бирлаштирилган, аммо бу кичикроқ масштабда ҳам намоён бўлиб, популяциянинг континентал ва субконтинентал гуруҳлари учун тегишлидир [2,13]. Ушбу кўринишнинг сабаби замонавий одамларнинг тарқалиш жараёнида, асосан миграция ва генларнинг ўзгариши таъсирида шаклланган хилма – хилликнинг эволюцион тарихи ётади [7].

Адабиётларда, айниқса, преэклампсияни ривожланишида генетик компонентларнинг

кўшган ҳиссасини XIX асрда тан олинганлигини, биринчи марта ушбу патологиянинг оилалар ичида кластерлаш ҳолатларини қайд этиш мумкин бўлганлигини кўриш мумкин [10].

Кейинги тизимли шарҳлардан бирдан олинган маълумотлар бўйича, преэклампсиянинг генетик компонентларини ўрганиш фенотипнинг намоён бўлишига бевосита боғлиқ бўлган қийин вазифа бўлиб, шунинг учун фақат туғган аёлларда мумкин, тадқиқотларни ўтказиш ўрганилаётган намуналарни шакллантиришга эҳтиёткорлик билан ёндашишни талаб қилади. Бундан ташқари, иккита генотипни ҳисобга олиш керак она ва отадан мерос бўлиб қолган, она ва ҳомиладаги генларни. Шуниси эътиборга лойикки, она ва ҳомила генлари ПЭ ривожланиш хавфини белгилайдиган мустақил ва ўзаро таъсирга эга бўлиши мумкин. Олинган натижаларни талқин қилиш биров муаммоли бўлиб, ушбу патологиянинг патоген табиати ётади, бу эса турли хил фенотипик кўринишларда “преэклампсия” ташхисини келтириб чиқаради [5,8].

Қайд этилишича, ПЭ- бу шунақанги ҳолат бўлиб, ҳомиладорлик даврида намоён бўлиб, ҳомиладор аёлни оғир аҳволга олиб келиши мумкин. Бироқ, барча аёлларда ҳам намоён бўлмайди. Бу шуни англатадики, эпигенетик ва генетик ҳодисаларнинг турли хил тўпламларининг мавжудлиги, транскрипция ва трансляция даражасидаги генлар экспрессияси ўзгаришларга олиб келади. Ангигенез дисбаланси ва гипоксия, преэклампсия вужудга келишида асосий омил сифатида қараш мумкин [11].

Кўпгина тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ПЭ муҳим оилавий мойиллиги бўлган касаллик бўлиб, у ҳам географик, ижтимоий-иқтисодий ва этник хусусиятларга боғлиқ. Анамнезида преэклампсия билан асоратланган онадан туғилган қизларда, ушбу ҳомиладорлик патологиясини ривожланиш хавфи 5 баравар кўпайганлиги, уларнинг набираси учун эса 2 баравар юқори эканлигини кўрсатади [15].

Преэклампсия кўплаб ирсий таркибий қисмларга эга, эпидемиологик тадқиқотлар кўрсатганидек, ирсийланиш 55 % дан 60% гача, шундан 30-35 % онанинг генетик таъсири ва 20% ҳомила билан боғлиқ. Преэклампсиянинг наслдан наслга ўтишини тушуниш кўплаб омилар, шу жумладан касалликнинг гетероген хусусияти, мураккаб генетик муҳит ва хавф омилларнинг комбинацияси ҳамда ҳар био

хомиладорликнинг натижаларига камида иккита геном (она ва ҳомила) қўшган ҳиссаси туфайли мураккаблашади [19].

Ушбу муаммоларни бартараф этиш учун преэклампсиянинг идеал генетик тадқиқотлари етарли намуна ҳажмига, батафсил клиник хусусиятларига, она ва ҳомиланинг жуфтлашган намуналарига ва мустақил ўрганилаётган популяцияда муҳим генетик локусларнинг репликациясига эга бўлиши керак. Бундан ташқари, оталик генлари ҳам ПЭ ривожланишида муҳим рол ўйнайди. Ушбу патологиянинг юқори даражада бўлиши, шундан далолат берадики, эркакнинг онаси преэклампсия билан асоратланган бўлса, унинг хотини ҳам хомиладорлигида преэклампсия билан асоратланиш хавфи юқори бўлади [1,21].

Геномик импринтинг ПЭни ривожланишида алоҳида аҳамиятга эга, масалан, трофобласт инвазияси ва плацентанинг ўсишини бошқаришда оталик генлари иштирок этса, оналик генлари эса бу жараёнларни бошқариши ва хомиладорлик пайтида адаптив иммунитетга жавобгарлини кўрсатади.

Преэклампсиянинг молекуляр механизмларини ўрганишда баъзи бир ютуқларга қарамай, шунини такидлаш керакки, ушбу тадқиқотларда генетик мойилликларни ўрганишда турли тадқиқотчилар томонидан олинган натижалар кўпинча маълум бир этник гуруҳлар учун зиддиятлидир. Баъзи муаллифларнинг фикрича, маълум бир популяциянинг демографик тарихи натижасида вужудга келган турли популяция намуналари орасидаги преэклампсиянинг ирсий таркибий қисми тузилишининг ўзгарувчанлигини бу каби қарама – қаршиликларнинг асосий сабаби деб ҳисоблашади [14].

Кўпчилик тадқиқотчиларнинг қайд қилишларича, преэклампсия хомиладорликнинг полиэтиологик асоратларига ва бир қатор мойиллик генларига эга деб ҳисоблашади. Преэклампсия хавфи бўлган аёлларни аниқлаш учун тўртта асосий метобализм тизимининг ген маркерларини синовдан ўтказиш керак: қон босимини бошқарувчи генлар (ренин- ангиотензин- алдостерон тизимининг оксиллари учун генлар, ангиотензинни ўзгартирувчи омил, ангиотензиноген, ангиотензин рецепторлари); эндотелиал хужайралар функциясини аниқлайдиган генлар (эндотелиал NO-синтетаза NOS гени); қон ивиш жараёнларини

тартибга солувчи генлар (протромбин FII гени, FV омил V гени, MTHFR фермент гени, плазминоген фаоллаштирувчи PAI-1 гени); цитокин полиморфизм генлари (TNF- α , IL-1 β , IL-10)[17].

Одамнинг TNF локуси иккита плеотроп цитокинни кодловчи иккита тандемли тартибга солинган ва бир- бирига боғланган генлардан иборат TNF- α ва TNF- β . TNF- α -цитокини преэклампсия патогенезида муҳим рол ўйнайди [18]. Цитокинлар орасида TNF- α биологик фаолликнинг кенг спекторини келтириб чиқаради ва цитокинлар тармоғида катта рол ўйнайди. Дастлаб TNF- α ўсмага қарши восита ва кўплаб хавфли хужайралар учун цитотоксик омил сифатида тавсифланган [20].

TNFнинг табиий индукцияси ҳимоя хусусиятига эга, аммо уни ортиқча ишлаб чиқариш специфик TNF рецепторлари ва бошқа цитокинларнинг регуляцияси воситасида хужайраларга тўғридан тўғри таъсир қилиши мумкин, масалан хужайраларнинг кислород билан таъминланишига [14]. Преэклампсия билан асоратланган хомиладор аёлларда ўтгазилган сўнги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, плазмадаги TNF- α даражаси ва амниотик суюқликда ошиши, бу унинг преэклампсия ривожланишида муҳим рол ўйнашидан дарак беради [17]. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ПЗР (полемеразали занжирли реакцияси) преэклампсия билан асоратланган беморларда TNF- α гени экспрессиясини кўрсатди ва TNF- α ген полиморфизми преэклампсияни келтириб чиқаради деган хулосага келинди [19].

Қатор тадқиқотларда қайд этилишича, TNF- α эндотелиал хужайраларни тўқима омилнинг экспрессиясини келтириб чиқаради ва бошқа функцияларни модуляция қилиш орқали антигемостатик ҳолатдан прокоагулянт ҳолатга ўтказиши мумкин. Азот оксидининг пасайган даражалари, эндотелиал хужайралар томонидан чиқарилган кучли вазодиятаторлар преэклампсия билан асоратланган беморларда топилган. TNF- α азот оксиди синтезини ингибирловчи таъсирга эга [16]. TNF- α эндотелин ва тромбоцитлардан келиб чиққан ўсиш омил каби вазоактив моддаларнинг тарқалишини кучайтиради, булар преэклампсия билан асоратланган беморларда кўпаяди.

Турли хил цитокин профиллари преэклампсия ривожланиши билан боғлиқ бўлганлиги сабабли Бразилиянинг шимолий-ғарбий қисмида преэклампсия билан асоратланган хомиладор аёлларда цитокин

генларининг полиморфизмлари текширилган, улар IL10, TNF- α , IL-1 β бўлиб, генотиплар ва аллел частоталарида фарқлар кузатилмаган. Шу билан бирга шу ген полиморфизмлари Кавказ ва Европанинг этник гуруҳларида ўрганилган, Кавказ аёлларида IL10-1082G / G ген полиморфизми преэклампсияни келиб чиқиши билан боғлиқ бўлиб, бу ген Африка аёлларида кенг тарқалган аллел вариантыдир. Тадқиқотлар IL-1 β ген полиморфизми Бразилиялик аёлларда преэклампсияни келтиб чиқаришда асосий омиллардан бири эканлигини кўрсатди [19,21].

Кейинги тизимли шарҳлардан биридан олинган маълумотлар бўйича, преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларни, ҳомиладорлиги меъёрда кечаётган аёллар билан таққослаганда TNF- α ва IL-1 β нинг плазмадаги концентрацияси ошганлигини кўриш мумкин [14,23].

Цитокинларнинг бир нечта генетик полиморфизмлари преэклампсияни келтириб чиқариши тадқиқотчилар томонидан исботланган. Преэклампсия билан асоратланган аёллар плацентасида TNF- α ва IL-1 β , IL-10 экспрессияси кўпайганлиги кузатилган. Ушбу ҳолат плацентанинг кислород билан таъминланишини камайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин ёки эндотелиал дисфункция натижаси бўлиши ҳам мумкин [20].

Интерлейкин -1 β ва интерлейкин-1 рецепторлари антагонистларини кодловчи генлар ген хромасомасининг цитогенетик тасмаси 2q14 да жойлашган [21]. Интерлейкин -1 β ген полиморфизмлари ва интерлейкин-1 рецепторлари антагонист ген полиморфизмлари интерлейкин -1 β ва интерлейкин-1 рецепторлари мос равишда антагонист оксилларининг мос равишда *in vitro* ва *in vivo* экспрессиясига мос келади. Преэклампсия билан асоратланган аёлларда оксил экспрессиясидаги тавсифланган ўзгаришлар орасидаги боғлиқликни ушбу полиморфизмларга боғлаш мумкин. Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, Интерлейкин -1 β кластеридаги полиморфизмлар преэклампсияни ривожланишида роли борлигини кўриш мумкин [17,19].

ПЭ этиологиясида генетик омил мавжудлиги маълум бўлсада, аниқ генетик асос номаълум бўлиб қолмоқда [9]. Тадқиқотчилар фикрича, Мендел тури ёки ирсий полигенетик, митохондриал бўлиши мумкин деб тахмин қилишади [14].

Преэклампсиянинг ривожланишида ирсий омилларнинг роли 50 фоиздан ортиқ бўлиб, онанинг генлари ушбу жараёнга қўшган ҳиссаси ҳомиланинг генетик таркий қисмидан ошиб кетади [18,19]. ПЭ нинг мураккаб патофизиологиясига мувофиқ, унга мойил бўлган номзод генлар рўйхати жуда муҳим [20].

Ҳозирги вақтда преэклампсияни ривожланишига олиб келадиган 70 дан ортиқ генларнинг кандидатлари мавжуд [19,20]. Булар сирасига турли хил тизимларнинг ген полиморфизмлари киради: қоннинг каогуляцион тизими ва фибринолиз, ренин-ангиотензин, эндотелиал функцияси ва ангиогенез, иммун ва эндокрин тизимлар, детоксификация ва оксидловчи стресс, липид метаболизми киради [19].

Ген полиморфизмларни ўрганиш, жумладан, қон босимини бошқаришда иштирок этадиган ген полиморфизмларни ўрганиш тиббий генетиканинг энг фаол ривожланаётган йўналиши ҳисобланади [22,23]. ПЭ ва клиникагача белгиларини ривожланишининг аниқ хавф омилларини аниқлашда генетик, иммунологик ва гемодинамик кўрсаткичлар ва уларнинг ўзаро боғлиқликнинг аҳамияти жуда долзарбдир [11,14].

Хулоса

Юқорида қайд этилган далиллардан келиб чиқиб, преэклампсия хавфини баҳолаш бўйича оз сонли илмий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ушбу тадқиқотлар ҳали бошланиш нуқтасида. Шу муносабат билан янги генетик, иммунологик, гемостатик ва гемодинамик предикторлардан фойдаланиш преэклампсия хавфини баҳолашда, клиникадан олдинги шакллари эрта ташхислашда ва оналар ўлимини камайтиришда, перинатал йўқотишларни олдини олишда ва репродуктив саломатликни сақлашга ёрдам берадиган профилактик чораларни кўриш учун янги имкониятларни очиб беради.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Ахмедов Ф.К., Курбонова З.Ш. Мочевая кислота - маркер развития преэклампсия //Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. - 2017. - №3-4(II). - С. 27-29.
2. Ахмедов Ф.К., Курбанова З.Ш. Преэклампсияни ташхислашда қон ва сийдикда сийдик кислотаси

- концентрация сининг роли //Тиббиётда янги кун. - 2017.- №1. - Б. 119-122.
3. Akhmedov F.K., Negmatullaeva M.N., Features of the state of central hemodynamics and hemostasis in pregnant women with preeclampsia of varying severity//New Day in Medicine 1(29)2020 144-147
<https://newdaymedicine.com/?p=5599>
 4. Туксанова Д.И., Д.К.Нажмутдинова., Д.Я.Зарипова. Влияние давности течения преэклампсии на исходы беременности и родов //Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. - 2015. - №3. - С. 119-120.
 5. Tuksanova D.I., Avakov V.E., Nazhmutdinova D.K. Features of the state of the parameters of homeostasis and cardio hemodynamics in women with physiological pregnancy//New Day in Medicine 1(25)2019 159-162 <https://cutt.ly/LbFgwrT>
 6. Туксанова Д.И. Особенности изменений показателей системного и органного кровотока у женщин при тяжёлой преэклампсией // Международный Казахско-Турецкий Университет “Современная медицина традиции и инновации”. – Казакстан 2018. - С. 151-155.
 7. Туксанова Д.И., Шарипова М. Анализ комплексного обследования женщин с преэклампсией и сочетанной анемией // Проблемы медицины и биологии. – Кемерово 2018. - №4. - С. 195-198.
 8. Маркеры преэклампсии в I и III триместрах беременности / Т. Ю. Иванец [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 83–87.
 9. Патогенетические аспекты преэклампсии // Д. А. Борис [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 11-15.
 10. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women / T.A. Moore Simas [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol.– 2007.–Vol. 197, N 3.– P. 241-248.
 11. Lee Y.H., Kim J.H., Song G.G. Meta-analysis of associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to preeclampsia. //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Nov; 182:202-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.030. Epub 2014 Sep 27.PMID: 25305663 Review.
 12. Zhou L., Cheng L., He Y., Gu Y., Wang Y. Association of gene polymorphisms of FV, FII, MTHFR, SERPINE1, CTLA4, IL10, and TNF- alpha with preeclampsia in Chinese women. C. Inflamm Res. 2016 Sep;65(9):717-24. doi: 10.1007/s00011-016-0953-y. Epub 2016 May 27.PMID: 27233255.
 13. Xie C., Yao M.Z., Liu J.B., Xing L.K. A meta-analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 in preeclampsia. Cytokine. 2018 Dec; 56(3):550-9. doi: 10.1016/j.cyto.2011.09.021. Epub 2011 Oct 21.PMID: 22019000
 14. Vural P., Degirmencioğlu S., Saral N.Y., Akgül C. Tumor necrosis factor alpha (-308), interleukin-6 (-174) and interleukin-10 (-1082) gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome. //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 May;150(1):61-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.010. Epub 2010 Mar 1.PMID: 20189706.
 15. Vural P., Degirmencioğlu S., Saral N.Y., Demirkan A., Akgül C., Yildirim G, Issever H., Eroglu H. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and interleukin-10 polymorphisms in preeclampsia. //J Obstet Gynaecol Res. 2019 Feb;36(1):64-71. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01111.x.PMID: 20178529.
 16. Stonek F., Hafner E., Metzenbauer M., Katharina S., Stümpflen I., Schneeberger C., Zeisler H., Husslein P., Philipp K.J. Absence of an association of tumor necrosis factor (TNF)-alpha G308A, interleukin-6 (IL-6) G174C and interleukin-10 (IL-10) G1082A polymorphism in women with preeclampsia. Reprod Immunol. 2018 Jan;77(1):85-90. doi: 10.1016/j.jri.2007.04.003. Epub 2007 Jun 4.PMID: 17544514.
 17. Nath M.C., Cubro H., McCormick D.J., Milic N.M., Garovic V.D. Preeclamptic Women Have Decreased Circulating IL-10 (Interleukin-10) Values at the Time of Preeclampsia Diagnosis: Systematic Review and Meta-Analysis. Hypertension.2020 Dec; 76(6):1817-1827. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA. 120.15870. Epub 2020 Oct 26.PMID: 33100048
 18. Effect of hypoxia and exogenous IL-10 on the pro-inflammatory cytokine TNFalpha and the anti-angiogenic molecule soluble Flt-1 in placental villous explants / C. Royle [et al.] // Cytokine. – 2019. - Vol. 47, № 1. – P. 56-60.
 19. Lee, Y. H. Meta-analysis of associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to pre-eclampsia / Y. H. Lee, J. H. Kim, G. G. Song // Eur J Obstet

- Gynecol Reprod Biol. – 2014. - Vol. 182. – P. 202-207.
20. Polymorphisms in interleukin-6 and interleukin-10 may be associated with risk of preeclampsia / D. M. Fan [et al.] // Genet Mol Res. – 2017. - Vol. 16, № 1. – gmr 16018588.
21. Risk assessment of hypertensive disorders in pregnancy with maternal characteristics in early gestation: A single-center cohort study / H. Muto [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.55, №3. – P.341-345.
22. Role of innate immunity in preeclampsia: a systematic review / A. P. Bouças [et al.] // Reprod Sci. – 2017. – Vol. 24, № 10. – P. 1362-1370
23. Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks / R. Akolekar [et al.] // Prenat. Diagn.– 2011. –Vol. 31.– P. 66-74.

Келиб тушган вақти 09.07.2021