

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Адизова С.Р., Ихтиярова Г.А.,

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина.

✓ **Резюме,**

В обзоре представлены этапы формирования плаценты, особенности плацентарных изменений при преэклампсии различной степени, причины плацентарной недостаточности а также гистологические изменения и цитокиновый статус при преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, плацента, трофобласт

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA

Adizova S.R., Ixtiyarova G.A.,

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali Ibn Sina
200101, Uzbekistan, Bukhara city, 1 Navai Avenue street <http://bsmi.uz>.

✓ **Resume,**

The review presents the stages of placenta formation, features of placental changes in preeclampsia of varying degrees, causes of placental insufficiency, as well as histological changes and cytokine status in preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, placenta, trophoblast

PREEKLAMPSIYA BO'LGAN AYOLLARDA YO'LDOSHNING MORFOLOGIK XUSUSIYATLARI

Adizova S.R., Ixtiyarova G.A.,

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti.

✓ **Rezume,**

Maqolada plasentaning shakllanish bosqichlari, turli o'irlikdagi preeklampsiyada plasentada bo'ladigan o'zgarishlar va xususiyatlari, plasenta yetishmovchiligining sabablari, shuningdek gistologik o'zgarishlar va preeklampsiyadagi sitokin holati keltirilgan.

Kalit so'zlar: preeklampsiya, plasenta, trofoblast

Актуальность

Плацента является важнейшим компонентом фетоплацентарной системы [1,2] и давно является объектом гистологического изучения. Многочисленные исследования указывают на нарушение в функционировании фетоплацентарного комплекса как на ключевую причину большинства осложнений беременности и родов у женщин [3,4,19].

Плацентация у человека является уникальным процессом, обеспечивающим адекватное иммунологическое, молекулярное, метаболическое, гемодинамическое взаимодействие материнского организма и развивающегося эмбриона/плода, несущего 50% антигенов отцовского происхождения и являющегося для матери полуаллогенным [5,6,17]. Успешность указанного взаимодействия зависит от большого количества факторов, в конечном итоге влияющих на глубину и полноценность инвазии цитотрофобласта и гестационное ремоделирование сосудов матки. Согласно современным представлениям, основной причиной развития преэклампсии является нарушение этапов формирования плаценты. Пусковым механизмом является неполноценная инвазия трофобласта в спиральные артерии эндометрия, что включает целый каскад патогенетических механизмов, приводящих к формированию системной эндотелиальной дисфункции [3,7,21]. Основы эндотелиальной дисфункции, патология микроциркуляторного русла существуют за-

долго до начала появления первых клинических проявлений преэклампсии. В формировании системной эндотелиальной дисфункции доказана роль таких факторов как: проангиогенные и антиангиогенные факторы, провоспалительные цитокины, молекула межклеточной адгезии, сосудистая молекула клеточной адгезии, фактор фон Виллебранда, фибронектин, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активаторов плазминогена-1, аннексина V, дисбаланс тромбосан A2/простациклин, тромбомодулин, ингибин А, эндоглин [3,4,27].

Причина преэклампсии (ПЭ) на сегодняшний день не установлена, но ее развитие связывают с плацентарной ишемией вследствие нарушения инвазии трофобласта в спиральные артерии миометрия. Гипоксия плаценты приводит к развитию системной эндотелиальной дисфункции, воспалительного ответа, полиорганной недостаточности [3,5,6,10,14]. Поэтому изучение особенностей плацентарных изменений при ПЭ является актуальным, так как позволяет расширить представления о патогенетических механизмах развития и нарастания тяжести ПЭ

Исследование трансформации узких спиральных артерий в широкие маточно-плацентарные артерии началось с середины прошлого века, с 1950 г. [1,26,28]. Проведенные исследования показали, что при нормальной беременности в процесс гестационного ремоделирования вовлекается около 100 спиральных артерий области плацентарной площадки, при этом

90% миометральных сегментов этих артерий полностью трансформированы [5,21].

Цитотрофобластическая инвазия в эндометриальные и миометральные сегменты спиральных артерий матки имеет волнообразный характер, регулируемый фактором гипоксии, и приводит к замещению фибриноидом всех компонентов стенок артерий. Этот процесс обеспечивает полную автономию маточно-плацентарного кровотока от вазопрессорных влияний матери и адекватное кровоснабжение плода. Количество крови, притекающей к матке к концу беременности, возрастает в 17-20 раз (около 750 мл/мин) [1,26].

Исследования Н.А.Шахбазова свидетельствуют также об участии в данном процессе естественных киллеров (NK-клеток) и макрофагов матки, которые индуцируют апоптоз и деградацию внеклеточного матрикса [4].

Недостаточная гестационная перестройка спиральных артерий матки и ее связь с развитием преэклампсии были впервые описаны более 40 лет назад.

При этом нарушение ремоделирования касается в основном миометральных сегментов спиральных артерий. Так, что полноценная их трансформация при нормальной беременности происходит в 96%, при преэклампсии - лишь в 3%, по данным многих авторов, эти цифры составляют 76 и 12% соответственно, по данным Gerhar.I.- 80 и 41% [15], по данным А.Щеголева - 80 и 33% [3].

Плацентарная недостаточность при преэклампсии

Плацентарная недостаточность (ПН) -синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в ткани плаценты, представляющий собой результат сложной реакции фетоплацентарной системы на различные патологические состояния материнского организма (экстрагенитальную патологию, осложнения беременности). Морфологически при ПН определяются инволютивно - дистрофические, выраженные компенсаторно-приспособительные процессы, циркуляторные расстройства, патологическая незрелость плаценты [7, 8, 14,15]. Частота воспалительных изменений в последе, по данным различных авторов, колеблется от 11,0 до 78,4% [4, 7, 10,27].

На протяжении всего периода гестации в плаценте с разной интенсивностью протекают два процесса: вас-

кулогенез - образование сосудов из клеток предшественников ангиобластов и ангиогенез образование новых сосудов из уже существующих [5]. Васкулогенез включает в себя организацию кровеносных сосудов из прогениторных эндотелиальных клеток или ангиобластов и наблюдается исключительно во время эмбриогенеза [6]. Ангиогенез рассматривается, как пролиферация эндотелиальных клеток из уже существующих сосудов, данный процесс не ограничивается эмбриональным периодом и наблюдается при воспалении, иммунных реакциях, неоплазии [7]. Каждый из этих путей формирования кровеносных сосудов занимает особое место в течение беременности [8].

Все это свидетельствует о работе адаптационных механизмов плаценты на предельных возможностях, когда все механизмы направлены на улучшение кровотока системе мать-плацента-плод для сохранения жизнедеятельности плода. Однако в отдельных плацентах при срыве адаптационных процессов на фоне тяжелой преэклампсии содержание полнокровных ворсин достоверно не отличалось от этого показателя в контрольной группе, а 75% составляли фибриноидно измененные, склерозированные и отечные. [5].

Наличии патологических изменений в плаценте отрицательно сказывается не только на состоянии детей в период новорожденности, но и на заболеваемости их в возрасте до 1 года. Проведенными исследованиями установлено, что инфекционные заболевания с частотой три и более раза в году и проявление неврологической симптоматики, чаще встречается при наличии хронической плацентарной недостаточности - 78%, что в 3,5 раза больше, чем при нормальном статусе плаценты и при варикозном расширении вен пуповин - 74,4 % , что в 6 раз больше, чем при нормальном статусе пуповины. [29].

В качестве основной причины развития преэклампсии рассматривается торможение второй волны трофобластической инвазии, приводящей к нарушениям перестройки спиральных артерий и недостаточному поступлению крови к ткани плаценты, лежащему в основе маточно-плацентарной гипоксии и нарушений роста плода [5, 16]. Отражением недостаточной инвазии трофобласта считается выявление так называемых клеточных островков вне ворсинкового трофобласта в ткани плаценты [6]. В этой связи актуальной задачей

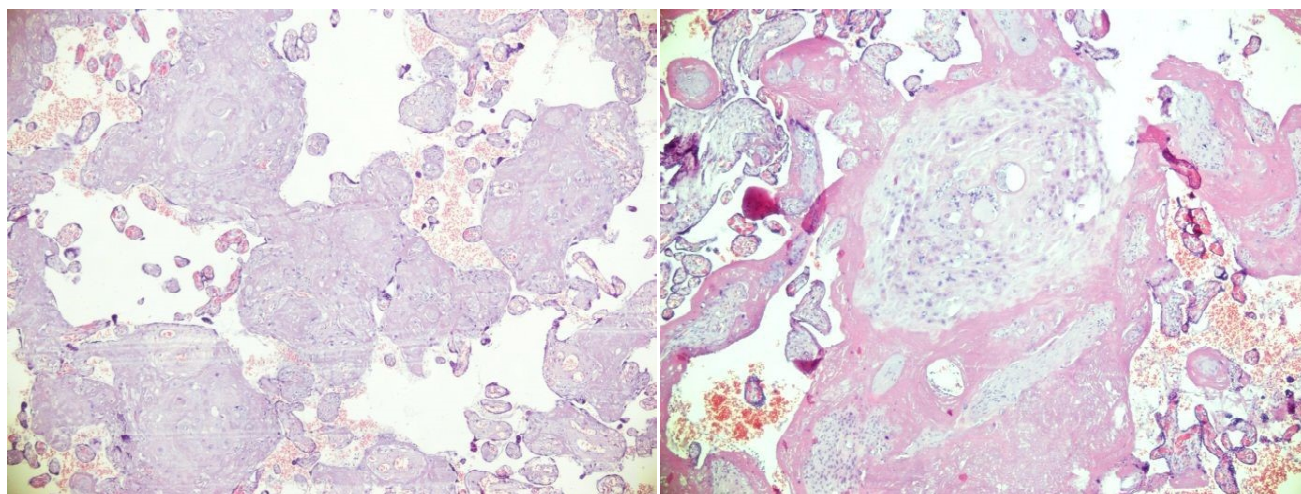


Рис. 1. Клеточные островки в ткани плаценты при тяжелой преэклампсии:

а - увеличение количества островков, б - островок, содержащий вакуолизованные клетки

является определение особенностей строения клеточных островков и их роли в развитии повреждений плаценты в зависимости от вида преэклампсии

У беременных, страдающих преэклампсией, установлено увеличение количества клеточных островков в ткани плаценты, что свидетельствует о нарушениях процессов трофобластической инвазии. Характер и выраженность изменений вне ворсинкового трофобласта отражают, видимо, особенности патогенеза ранней и поздней преэклампсии, что следует учитывать при гистологическом изучении препаратов плаценты.

Морфологические показатели плаценты зависят от особенностей течения беременности и являются маркером внутриутробного развития [7,25, 28], при своевременном выявлении которых можно прогнозировать риск неблагоприятных исходов у детей.

Как отмечает Г.А.Ихтиярова и соавт. (2019), нарушение структуры и функции плаценты лежат в основе развития различных осложнений беременности и родов, в том числе мертворождения и смерти матери [6,26,27]. Безусловно, регистрирование изменений плаценты при морфологическом исследовании способствуют выяснению причин развития осложнений и, кроме того, выяснению прогноза развития младенца и течения будущих беременностей. Значит, основной целью патоморфологического исследования плаценты является своевременная регистрация патологических изменений, определяющих звенья патогенеза нарушений функционирования системы мать-плацента-плод и ряда заболеваний новорожденных

А. Shegolev информирует что в краевых зонах зрелой плаценты практически, как правило, определяются единичные инфаркты не больших размеров, которые расцениваются как физиологическое явление [3]. Поэтому патологическими инфарктами считают все те, которые выявляют в незрелой плаценте. Нарушения целостности материнских сосудов представлены также двумя процессами. Первый - это преждевременная отслойка плаценты, которая практически всегда является вторичной по отношению к неполноценному ремоделированию спиральных артерий при тяжелой преэклампсии, и представляет их разрыв в условиях атероза или восстановленного кровотока после ишемии. Но, в то же время, различные травмы и, кроме того, использование ряда вазоактивных веществ также могут осложниться кровотечением. [10,18] Недостаточная инвазия цитотрофобласта и неполная гестационная перестройка спиральных и радиальных артерий являются причиной снижения маточно-плацентарного кровотока, что приводит к последующему развитию плацентарной ишемии. Впоследствии неадекватная плацентация, нарастающая ишемия плацентарной ткани могут спровоцировать выброс цитотоксических факторов, которые вызывают эндотелиоз микроциркуляторного русла органов-мишеней. Создается дисбаланс вазоактивных веществ, в результате чего развивается симптомокомплекс преэклампсии. Проникновение в организм матери одного или нескольких факторов, разрушающих сосудистые эндотелиальные клетки, обуславливает дисфункцию многих систем организма, развитие органной недостаточности и неблагоприятный исход как для матери, так и для плода

В плаценте пациенток с ПН строение ворсинчатого дерева и амниона отличались вакуольной дистрофией и расслоением амниона, также наблюдалось изменение соотношения стромального компонента и

сосудистого русла ворсин, строения стенок сосудов, состояния синцитиотрофобласта. [9,21]

Отмечен выраженный фиброз стромы промежуточных, якорных, стволовых ворсин; слабая васкуляризация с малой протяженностью синцитио капиллярных мембран, очаговое утолщение базальной мембраны и т.д. Все перечисленные патологические изменения являются реакцией стромы на снижение маточно-плацентарного кровотока различного генеза.

При исследовании компенсированной ПН обнаруживались кислые гликозаминогликаны в строме ворсин среднего калибра. Некоторые ворсины были окружены массами фибрина. [4,5,6]

Таким образом, характерными патоморфологическими изменениями в плацентах при беременности, осложненной тяжелой преэклампсией являются гипоплазия плацент II степени, краевое прикрепление пуповины в сочетании с ложными узлами пупочного канатика, острые и хронические нарушения материнского кровообращения на фоне умеренно сформированных процессов адаптации и компенсации.

К отличительным признакам плацент при тяжелой преэклампсии следует отнести гипоплазию плацент III ст., центральную локализацию нарушений материнского кровотока, крупноочаговый фибриноидный некроз базальной пластинки и спиральных артерий с распространенными интра- и суббазальными кровоизлияниями, составляющими структурную основу острой и хронической декомпенсированной плацентарной недостаточности. Изменение доплерометрических показателей в системе "мать - плацента - плод" коррелирует с частотой регистрации патологических изменений на уровне плаценты, что позволяет использовать данные параметры в качестве предикторов формирования и нарастания тяжести плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Гистологические особенности плацент и цитокиновый статус у беременных с преэклампсией

Гистологические исследования показали, что у женщин с диагнозом "преэклампсия" чаще всего выявляются морфологические маркеры хронической плацентарной недостаточности различной степени, проявляющиеся нарушением созревания ворсинчатого дерева, склеротическими изменениями стромы ворсин, наличием острых атеросклерозов, а также выявлением тяжелой и легкой патологии хориона. [25,26]

Комплексная оценка гистологических параметров при преэклампсии может быть весьма показательна при выявлении имеющихся структурно-функциональных нарушений, при ожидании возможного усугубления нарушений, нарастании степени тяжести преэклампсии и прогнозирования дальнейшего течения беременности. [13,17]

При тяжелой преэклампсии увеличивается степень дистрофических изменений стромы хориальной пластинки и синцитиального покрова ворсин, объем незрелых ворсин без синцитиальных почек и ишемических инфарктов в сочетании с мелкоочаговым характером компенсаторно-приспособительных реакций в виде гиперплазии капилляров стромы и пролиферации синцитиальных почек.

Среди всех ангиогенных факторов семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (vegF) считается основным в новообразовании сосудов [12]. белки, относящиеся к семейству vegF, представляют собой гликопротеины, стимулирующие формирование новых

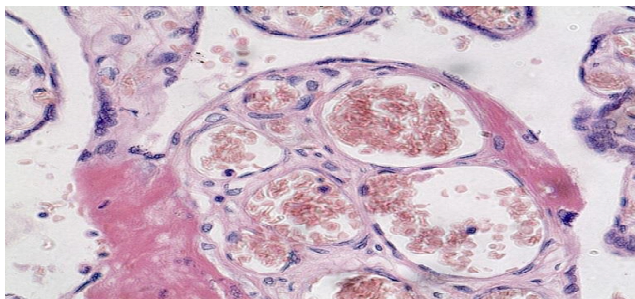


Рис. 2. Гиалиноз синцитиального покрова, полнокровные сосуды ворсин хориона, фибриноидные массы. Окраска гематоксилином и эозином.

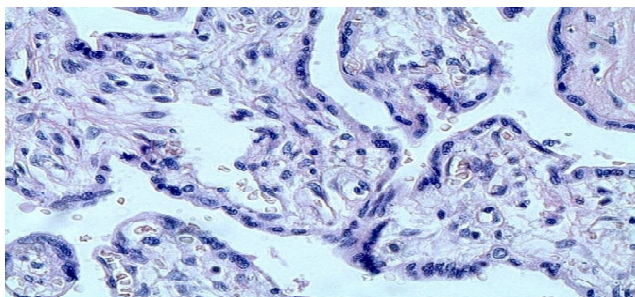


Рис. 3. Незрелые ворсины хориона без синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных почеч. Окраска гематоксилином и эозином.

кровеносных и лимфатических сосудов. Взаимодействие между *vegF* и рецептором активирует остаток тирозина, находящегося в интрацитоплазматической части рецептора и запускает различные сигнальные каскады в эндотелиальных клетках, такие как пролиферация, миграция и увеличение сосудистой проницаемости [13,29]. Клетки трофобласта экспрессируют *vegF*, обеспечивая дифференцировку, миграцию и пролиферацию клеток, формирование, рост и развитие сосудистой сети в период васкулои ангиогенеза. Существуют убедительные данные о повышенной экспрессии *sflt-1* в плаценте и снижении циркуляции *vegF* и *PIGF* при преэклампсии [6,29].

Эндоглин действует как ингибитор ангиогенеза, конкурирующий с *TGF- β* . Выраженное повышение растворимого эндоглина обнаруживалось у пациенток с преэклампсией, особенно с HELLP-синдромом [7]. Однако растворимый эндоглин выступает не только маркером преэклампсии, но и другой различной плацентарной патологии [8,23].

Большое значение имеет увеличение уровня внеклеточной плодовой ДНК в 2-5 раз, начиная с 17 недели и за 3 недели до клинического дебюта преэклампсии [9,26].

Маркерами дисфункции эндотелия являются оксид азота, ангиотензин превращающий фермент, тромбомодулин и фактор Виллебранда [10,24]. В развитии эндотелиальной дисфункции большое значение отводится эндотелину, способному как непосредственно, так и опосредованно через генерацию оксида азота и образование ангиотензина-II влиять на изменение сосудистого тонуса [11,23].

Показано, что многие черты преэклампсии могут быть вызваны неадекватной активацией материнского воспалительного клеточного ответа. С помощью точной цитометрии авторы анализировали маркеры

воспаления (CD11b, CD64, CD62L, HLA-DR и внутриклеточные виды реактивного кислорода) в лейкоцитах женщин с физиологической беременностью и у женщин с гестозом. Хотя у последних была выявлена более низкая экспрессия CD62L и значительно более высокие уровни продукции реактивных форм кислорода по сравнению со здоровыми беременными, различия между беременными с преэклампсией и здоровыми были во многих отношениях меньшими, чем таковые между контрольными группами беременных и небеременных женщин. Сниженная экспрессия HLA-G на внедряющемся трофобласте является одним из компонентов тяжелой преэклампсии. Редуцированная экспрессия HLA-G может стать первичной причиной поверхностной инвазии трофобласта. Лишенные экспрессии HLA-G клетки цитотрофобласта чувствительны к лизису сонающими их децидуальными клетками и в результате не способны внедряться глубоко в децидуальную ткань и спиральных артерии [20,25].

Увеличение продукции IL-2, обусловленное сниженной экспрессией плацентарного HLA-G приводит к снижению инвазивности трофобласта у женщин с преэклампсией. Кроме того, дефицит T-10 может внести вклад в повышенный воспалительный ответ, вызванный TNF- α и TNA-g, против клеток трофобласта. Уменьшение экспрессии T-10 ворсинчатом трофобластом связывают с возможным усилением материнского иммунного ответа на антигены плода и неадекватным развитием плаценты при преэклампсии. Продуктируемый в основном макрофагами и дендритными клетками IL-12 может быть доминирующим фактором в генезе преэклампсии, участвуя в повреждении сосудов плаценты [21,27].

Вывод

Таким образом, морфологическое и гистологическое исследование плаценты и изучения цитокинового статуса является важной диагностической процедурой, позволяющей ретроспективно выявить наличие нарушения перестройки спиральных артерий и недостаточному поступлению крови к ткани плаценты, лежащему в основе маточно-плацентарной гипоксии и дисфункции эндотелия. В связи с этим выявление особенностей морфологического строения последа должно стать обязательным при наличии осложнений у беременных артериальной гипертензии и преэклампсии тяжелой степени в анамнезе, для проведения реабилитационной терапии в предгравидарном периоде и для профилактики плацентарной недостаточности в гравидарном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Долгушина В.Ф. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии / В.Ф. Долгушина, Е.Г. Сюндюкова // Акушерство и гинекология. - 2015.
2. Ляпин В.М., Туманова У.Н., Шеголев А.И. Хорионические кисты в плаценте при преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 5. - С. 163.
3. Шеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 4. - С. 16-23.
4. Шахбазова Н.А. Роль плацентарного фактора в развитии фетоплацентарной недостаточности при гипертензивных нарушениях в период гестации // Проблемы репродукции. - 2014. - № 1. - С. 87-91.
5. Колобов А.В. Плацента человека. Морфофункциональные основы: учебное пособие / А.В. Колобов [и др.]. - СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2011. - 80 с.

6. Ихтиярова Г.А., Адизова С.Р. "Прогностическая ценность цитокинов у женщин при осложненных родах с преэклампсией" *New day in medicine* 3(27)2019 с 117-119
7. Сухих Г. Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // *Акушерство и гинекология*. 2012. - № 1. - с. 128-136.
8. Сухих Г.Т. Преэклампсия: руководство / Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. - 576 с.
9. Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.П. Маркеры дисфункции эндотелия в оценке степени тяжести гестоза и эффективности терапии беременных, страдающих этим осложнением // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. 2012. - № 1. - с. 8-12.
10. Серов В.Н. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4-е изд. / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. - 1024 с.
11. Сюндюкова Е.Г. Показатели липидограммы и системного воспалительного ответа при преэклампсии с ранним и поздним дебютом. Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 5; URL: <http://www.science-education.ru/128-21708> - № 2. - с. 12-19.
12. Чулков В.С. Клинико-анамнестические и молекулярногенетические факторы при различных формах артериальной гипертензии и их взаимосвязь с течением и исходами беременности / В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Синицын, В.Ф. Долгушина // *Вестник Российской академии медицинских наук*. - 2013. - № 11. - С. 22-25.
13. Altshuler G. The human placental villi tides: a review of chronic intrauterine infection /P. Russell // *Curr. Top. Pathol.* -2005. - V. 60. - P. 63-112.
14. Blanc W. Pathology of the placenta and cord in ascending and hematogenous infections /In: W.Marshall ed. *Perinatal infections*. CIBA Foundation Symposium 77. London (UK): Excerpta Medica. -2010. - P. 17-38.
15. Gerhard I. Prognostic value of hormone determination in the first trimester of pregnancy /B. Runnebaum // *Acta endocrinol.* - 2013. - Vol. 103, № 256. - P. 158-160.
16. Kaufmann P. Endovascular trophoblastic invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia /S. Black, B. Huppertz // *Biol.Reprod.* - 2003. - V. 69 (1). - P. 1-7.
17. Roberts D.J. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction /M.D.Post // *J. Clin. Pathol.* - 2008. - V. 61 (12).- P. 1254-60.
18. Redline R.W. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta // *Hum. Pathol.* 2007. - V. 38 (10). -P. 1439-46.
19. Baergen R.N. Morbidity, mortality, and placental pathology in excessively long umbilical cords: retrospective study /D. Malicki, C. Behling, K. Benirschke // *Pediatr. Dev. Pathol.* - 2001. - V. 4 (2).- P. 144-53.
20. Cali U., Cavkaytar S., Sirvan L., Danisman N. Placental apoptosis in preeclampsia, intrauterine growth retardation, and HELLP syndrome: an immunohistochemical study with caspase-3 and bcl-2. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40: 1: 45-48.
21. Devisme L. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia / L. Devisme, B. Merlot, A. Ego, V. Houfflin-Debarge, P. Deruelle, D. Subtil // *Int J Gynaecol Obstet.* - 2013. - Vol. 120, № 2. - P. 165-168.
22. Stevens D.U. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome / D.U. Stevens, S. Al-Nasiry, J. Bulten, M.E. Spaanderman // *Placenta.* - 2013. - Vol. 34, № 9. - P. 805-809.
23. Redline R.W., Boyd T, Campbell V, et al. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns // *Pediatr. Dev. Pathol.* - 2004. - V. 7. - P. 237-249.
24. Redline R.W. The clinical implications of placental diagnoses / *Semin. Perinatol.* - 2015. - V. 39. -P. 2-8.
25. Whitehead C.L., Walker S.P., Lappas M., Tong S. Circulating RNA coding genes regulating apoptosis in maternal blood in severe early onset fetal growth restriction and pre-eclampsia. *J Perinatol* 2013; 33: 8: 600-604.
26. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Морфологические и микробиологические изменения в плаценте у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод // *Ж: Проблемы биологии и медицины* №4.2(115) 2019 Самарканд. С 146-148.
27. Ихтиярова Г.А. Дифференциальные методы прерывания беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в различные сроки гестации: / Дис. □ док.мед.наук.- Ташкент,- 2019 С- 209.
28. Нуралиев Н.А., Г.А. Ихтиярова Diagnostic Value Determination of Antibodies to Antigens of Micro - organisms in women with inflammatory diseases of the pelvic organs . *American journal of medicine and medical sciences* № 10(2) 2020 page 124-129.
29. Dustova N.K., Babadjanova G.S., Ikhtiyarova G.A. Pathogenetic reasons for the development of varicose disease in pregnant women *Central Asian Journal of Pediatrics* Volume 2, Issue 2 (2019)

Поступила 09.03. 2020