

Джаббарова Ю. К.¹,
Абдиева С.²,
Суяркулова М. Э.²

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт Минздрава Республики Узбекистан.

² Ферганский институт общественного здоровья, г. Фергана Узбекистан.

HYPEREMESIS GRAVIDARUM IS A CYTOKINE STORM?

Djabbarova Yu. K. ^a,
Abdieva S. ^b,
Suyarkulova M. E. ^b

^a Tashkent Pediatric Medical Institute of Health of the Republic of Uzbekistan.

^b Fergana Institute of Public Health, Fergana Uzbekistan.

Резюме

Рвота беременных (РБ) встречается в 40% -70% случаев, при этом тяжелой степени, hyperemesis gravidarum, выявляется в 0,3–10,8% и в редких случаях может приводить к материнской смертности. В литературе отсутствуют исчерпывающие данные о состоянии иммунной системы у женщин, страдающих РБ.

Цель. Изучить системную реакцию провоспалительных цитокинов у женщин, страдающих РБ.

Материал и методы. Основную группу составили 47 женщин с РБ, которую разделили на 3 подгруппы по степени тяжести: в 1-ую- вошли 16 пациенток с легкой РБ, во 2-ую - 15 – со средней степенью тяжести и в 3-ью - 16 женщин с тяжелой РБ Группу контроля составили 10 беременных с физиологическим течением без признаков токсикоза. Интерлейкины (IL-1 β , IL-6, TNF α) определяли в сыворотке крови беременных методом твердофазного ИФА с использованием тест наборов «Цитокин» (СПб, Россия).

Результаты. С нарастанием тяжести токсикоза отмечается достоверный прирост IL-1 β при тяжелой РБ - в 1,9 раз превышающий показатель нормы ($p<0,05$), в 2 раза - показатель при легкой рвоте ($p<0,05$) и в 1,7 раза – при РБ средней тяжести ($p<0,05$). Изучение уровня IL-6 выявило прямо пропорциональное повышение показателя с нарастанием тяжести токсикоза по отношению контрольного показателя: при легкой рвоте - в 1,9 раза ($p<0,05$), при РБ средней тяжести – в 2,6 раза ($p<0,001$) и при тяжелой РБ – в 2,9 раза ($p<0,0001$). Наблюдали достоверное снижение уровня TNF α с нарастанием тяжести токсикоза по отношению контрольного показателя: при легкой рвоте - в 1,5 раза ($p<0,05$), при РБ средней тяжести – в 1,9 раз ($p<0,05$) и при тяжелой РБ – в 2,1 раза ($p<0,05$). Снижение концентрации TNF α может быть обусловлено иммунодефицитом - истощением защитных сил организма.

Выводы. Чрезмерная секреция провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 (в 2 и 3 раза, соответственно), превышающая норму, с резким подавлением продукции TNF α (в 2 раза) можно рассматривать как предикторы «цитокинового шторма», клинически протекающего с полиорганной недостаточностью вплоть до летального исхода, если своевременно не прервать беременность.

Ключевые слова: рвота беременных, степени тяжести, цитокины IL-1 β , IL-6, TNF α .

Abstract

Target. To study the systemic response of proinflammatory cytokines in women suffering from VP.

Material and methods. The main group consisted of 47 women with VP, which was divided into 3 subgroups according to severity: the 1st - included 16 patients with mild VP, the 2nd - 15 - with moderate severity, and the 3rd - 16 women with severe VP. The control group consisted of 10 pregnant women with a physiological course without signs of toxicosis. Interleukins (IL-1 β , IL-6, TNF α) were determined in the blood serum of pregnant women by solid-phase ELISA using Cytokine test kits (St. Petersburg, Russia).

Results. With increasing severity of toxicosis, there is a significant increase in IL-1 β in severe VP - 1.9 times higher than the same value of the norm ($p<0.05$), 2 times higher than in mild vomiting ($p<0.05$), and in 1.7 times – with moderate VP ($p<0.05$). The study of the level of IL-6 revealed a directly proportional increase in the indicator with increasing severity of toxicosis in relation to the control indicator: with mild vomiting - 1.9 times ($p<0.05$), with moderate vomiting - 2.6 times ($p<0.001$) and in severe VP – 2.9 times ($p<0.0001$). A significant decrease in the level of TNF α was observed with increasing severity of toxicosis in relation to the control indicator: with mild vomiting - by 1.5 times ($p<0.05$), with moderate vomiting - by 1.9 times ($p<0.05$) and with severe VP – 2.1 times ($p<0.05$).

Conclusions. Excessive secretion of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 (2 and 3 times, respectively), exceeding the norm, with a sharp suppression of TNF α production (2 times) can be considered as predictors of a “cytokine storm”, clinically occurring with multiple organ failure up to death if the pregnancy is not terminated in a timely manner.

Keywords: vomiting of pregnancy, severity, cytokines IL-1 β , IL-6, TNF α .

1 Введение

Одним из ранних признаков беременности довольно часто являются тошнота и рвота. Ранний токсикоз является грозным осложнением беременности, но при адекватной диагностике и лечении исходы для матери и плода обычно благоприятны [19]. Частота рвоты беременных по данным различных авторов колеблется от 40% до 70% [18]. При этом прогрессирование метаболических нарушений, в результате чего токсикоз легкой степени быстро переходит в среднюю, а затем в тяжелую форму, нередко требующую прерывания беременности [20,21]. Ранний токсикоз тяжелой степени, hyperemesis gravidarum, выявляют у 1,5–2% беременных, а по данным M.S. Fejzo et al. - у 0,3–10,8% [23]. Гиперемезис гравидарум осложняется дегидратацией, нарушением питания и обмена, [4,12,14], гипохлоремическим алкалозом электролитными нарушениями, вплоть до поражения печени, полинейропатии, энцефалопатии и др. [9 Можейко 2020], может приводить к мышечным судорогам, кетонурии [24]. В редких случаях может приводить к материнской смертности [20].

О.А. Кутузова [5] отмечает, что “токсикоз первой половины беременности является ранним проявлением гестационной дезадаптации”. Ранний токсикоз (РТ) беременных рассматривается как проявление нарушений нейроэндокринной регуляции всех видов обмена вследствие частичного или полного голодания и обезвоживания [3]. Клинические проявления РТ являются отражением срыва механизмов гестационной адаптации, что соотносится с повышением уровня маркеров неспецифической воспалительной реакции (увеличение провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, активация сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови). [7]. На возникновение раннего токсикоза беременных влияет множество факторов: наследственность, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, психоневрологические нарушения, а также возникающий гормональный дисбаланс [19].

Э.К. Айламазян отмечает, что «существует множество теорий, в частности, выделяют гормональную, неврогенную, иммунологическую, кортиковисцеральную, рефлекторную, но, несомненно, в патогенезе развития токсикоза может находиться несколько причин одновременно» [1].

По мнению многих авторов, ранний токсикоз – это гетерогенное клиническое отражение дезадаптации организма женщины к беременности ранних сроков. Важная роль отводится синдромам системного воспалительного ответа, эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, функциональной недостаточности эндометрия, метаболических нарушений, вегетативного дисбаланса [8,17]. Механизмы дезадаптации организма беременной к развитию гестации отражаются как на плодном яйце, в том числе и на ранней плаценте, так и реализуются через полисистемную и полиорганную дисфункцию и недостаточность (системный воспалительный ответ, активация сосудистотромбоцитарного звена гемостаза,

иммунопатологические реакции, аллергизация, метаболические и нейровегетативные нарушения) [11,18].

Диагноз в большинстве случаев ставится на основании клинических проявлений, таких как, тошнота, многократная рвота, период голодания (сопровождающийся кетонурией) и потеря массы тела $\geq 5\%$ [22, 27].

Различные аспекты иммунных взаимоотношений, возникающих между организмом беременной женщины и плодом, несущим отцовские антигены и, таким образом, представляющие собой полуаллогенный трансплантат, являются проблемой иммунологии репродукции.

Рвота беременных, как правило, начинается с 4-5 недель беременности, поэтому вполне логично рассматривать это осложнение беременности как отмечают многие авторы «в качестве «критического» этапа первого триместра гестации, когда имплантация и плацентация, представляют собой цитокинзависимые процессы» [13]. Наличие раннего токсикоза отражает некоторую несостоятельность элементов системы предотвращения атаки иммунной системы беременной на тканевые и органоспецифические антигены, имеющие плацентарный генез [26].

В доступной нам литературе отсутствуют исчерпывающие данные о состоянии иммунной системы у женщин, страдающих рвотой беременных.

Цель. Изучить системную реакцию провоспалительных цитокинов у женщин, страдающих рвотой беременных.

2 Материал и методы исследования

Нами обследованы 57 беременных женщин, поступивших в Ферганский областной перинатальный центр в 2023г. Основную группу составили 47 женщин с рвотой беременных, которую разделили на 3 подгруппы по степени тяжести: в 1-ую подгруппу вошли 16 пациенток с РБ легкой степени, во 2-ую подгруппу - 15 – со средней степенью тяжести и в 3-ью подгруппу - 16 женщин с РБ тяжелой степени. Группу контроля составили 10 беременных с физиологическим течением беременности без признаков токсикоза.

Критерии включения: прогрессирующая беременность, наступившая естественным путем; срок беременности – 1 триместр, информированное согласие. Критерии исключения: наследственные заболевания, тяжелая соматическая патология, хронические заболевания в стадии декомпенсации, эпилепсия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода. По социальному статусу, возрастному составу, паритету и сроку гестации беременные основной и контрольной групп были идентичны ($p > 0,05$). Степень тяжести рвоты беременных оценивали в соответствии с рекомендациями Г.М. Савельевой [15].

Проведены клинические, клинико-лабораторные, иммунологические и статистические методы исследования. Интерлейкины (IL-1 β , IL-6, TNF α) определяли в сыворотке крови беременных женщин методом твердофазного ИФА с использованием тест наборов «Цитокин» (СПб, Россия) в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз (директор- академик АН РУз

Т.У.Арипова) в лаборатории Иммунологии репродукции (зав.- д.б.н. Д.А. Мусаходжаева). Полученные результаты были подвергнуты обработке методом вариационной статистики с определением $M \pm m$, критерия Стьюдента t и степени достоверности $p < 0,05$.

3 Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил $26,3 \pm 3,8$ года, контрольной группы – $24,8 \pm 2,9$ года ($p > 0,05$). 1-ая беременность была у 37,4% преобладали повторно беременные - 62,6%. Из акушерского анамнеза установлено, что роды перенесли 40,7% (50) женщин, аборт – 23,6% (28), из них по поводу неразвивающейся беременности 55,2% (16). Указание на прерывание беременности по медицинским показаниям - неукротимая рвота было в 1 случае (0,8%). Клинически РБ сопровождалась артериальной гипотонией (84,6%) и угрозой прерывания (27,6%). Среди соматической патологии наиболее часто диагностирован эндемический зоб (60%), ЖДА (67,5%), ИМТ (17,0%).

Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с рвотой беременных с учетом степени тяжести представлен в табл.

Анализ полученных данных показал, что при рвоте легкой и средней степени тяжести уровень $IL-1\beta$ в сыворотке крови у беременных практически не отличался от показателя контрольной группы ($p > 0,05$), но с нарастанием тяжести токсикоза отмечается достоверный прирост $IL-1\beta$ при РБ тяжелой степени до $270,9 \pm 9,5$ пг/мл, что в 1,9 раз превышающий аналогичный показатель нормы ($p < 0,05$) в 2 раза - показатель при легкой рвоте ($p < 0,05$), и в 1,7 раза – при РБ средней тяжести ($p < 0,05$). Известно, что ИЛ-1 является центральным медиатором локальных и системных воспалительных реакций. Взаимодействие иммунной и эндокринной систем обуславливают изменения уровня ИЛ-1. Гиперсекреция ИЛ-1 может активизировать такие провоспалительные цитокины, как ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-12, что может привести к прерыванию беременности.

$IL-1$ участвует в регуляции температуры тела, а его повышенная продукция приводит к развитию лихорадки, а также к гипотензии, анорексии [10]. Чрезмерно высокий уровень $IL-1$ указывает на возможность возникновения нежелательных иммунопатологических процессов. В нашем исследовании утяжеление токсикоза по мере возрастания уровня $IL-1\beta$ может указывать на их патогенетическую связь и угрозу состояния матери и плода.

Изучение уровня $IL-6$ (табл.) выявило прямо пропорциональное повышение показателя с нарастанием тяжести токсикоза по отношению контрольного показателя. Так, при легкой рвоте уровень $IL-6$ возрос в 1,9 раза ($p < 0,05$), при РБ средней тяжести – в 2,6 раза ($p < 0,001$) и при РБ тяжелой степени – в 2,9 раза ($p < 0,0001$). Уровень $IL-6$ при РБ тяжелой степени составил $110,6 \pm 9,7$ пг/мл и был достоверно выше его уровня при РБ легкой степени в 2,5 раза ($p < 0,05$) и практически не отличался от уровня при РБ средней степени тяжести. По данным литературы «выраженная провоспалительная направленность может быть связана с определенным вкладом в продукцию $IL-$

132 1β и IL-6 неиммунных клеток, в том числе эндотелиоцитов, которые в
133 условиях активации и усиления взаимодействия с лейкоцитами являются
134 непосредственными участниками реализации иммунного ответа и
135 синтезируют ряд провоспалительных соединений, выступая, таким образом,
136 не только клетками-мишенями, но и эффекторами, поддерживающими
137 воспалительную направленность иммунных реакций» [2].

138 Что касается TNF α , то вместо ожидаемого прироста, мы наблюдали
139 достоверное снижение его уровня с нарастанием тяжести токсикоза по
140 отношению контрольного показателя: при легкой рвоте уровень его был ниже
141 в 1,5 раза ($87,7 \pm 13,57$ пг/мл, $p < 0,05$), при РБ средней тяжести – в 1,9 раз
142 ($69,6 \pm 12,7$ пг/мл, $p < 0,05$) и при РБ тяжелой степени – в 2,1 раза ($60,6 \pm 10,5$
143 пг/мл, $p < 0,05$). Как считают Г.Т., Сухих и Л.В. Ванько [16] стабильная
144 концентрация TNF α на протяжении всей беременности может благотворно
145 влиять на ее развитие.

146 Исследованиями И.А. Газиевой [2] установлено, что в ранние сроки
147 беременности, осложнившейся впоследствии субкомпенсированной ПН
148 происходит увеличение содержания IL- 1β , сопровождающееся тенденцией к
149 повышению концентрации IL-6 в циркуляции и некоторое снижение
150 базального уровня TNF α (т.е. выраженная провоспалительная направленность
151 в первом случае и угнетение функциональной активности клеток
152 моноцитарно-макрофагального звена – во втором). В тоже время известно, что
153 IL-6 участвует во многих физиологических и патологических процессах, в
154 частности, при аутоиммунных нарушениях. ИЛ-6, относящийся к
155 провоспалительным цитокинам, способен подавлять синтез
156 провоспалительных цитокинов и тем самым оказывает
157 противовоспалительное действие. Так, IL-6 стимулирует окончание
158 созревания В-клеток в иммуноглобулин продуцирующие клетки, подавляет
159 избыточную продукцию TNF α , индуцирует клеточный рост тимоцитов, в
160 больших количествах продуцируется на ранних этапах эмбриогенеза.
161 Известно, что TNF α ингибирует рост трофобласта, препятствует развитию
162 плаценты и инвазии спиральных артерий, непосредственно токсичен для
163 эндотелия и может повредить децидуальную сосудистую сеть [25]. В низких
164 концентрациях TNF α действует преимущественно в месте выработки,
165 опосредуя локальные иммунновоспалительные процессы. Снижение
166 концентрации TNF α может быть обусловлено иммунодефицитом, в том числе
167 при тяжелых и затяжных инфекциях как отражение истощения защитных сил
168 организма

169 Мы согласны с мнением И.С. Липатова и соавт., что одной из причин
170 развития раннего токсикоза является повышение уровня маркеров
171 неспецифической воспалительной реакции. Авторы объясняют этот процесс
172 тем, что активируется первичный иммунный ответ на изменение структуры
173 децидуальной оболочки в процессе того, как имплантируется плодное яйцо.
174 По их данным, повышается С-реактивный белок, противовоспалительные
175 цитокины, начинается активация коагуляционного потенциала крови и

сосудистого эндотелия. Полученные нами данные об уровне провоспалительных цитокинов при РБ, подтверждают их положение о том, что чем выраженнее отклонения маркеров гестационной дезадаптации от нормы, тем ярче клиника токсикоза [5, 6, 17].

Проанализировав полученные результаты, можно отметить, что клинические проявления раннего токсикоза различной степени тяжести являются отражением срыва механизмов гестационной адаптации, что соотносится с повышением уровня маркеров неспецифической воспалительной реакции (увеличение провоспалительных цитокинов). Следует отметить, что чем выраженнее отклонения маркеров гестационной дезадаптации от физиологической «нормы беременности», тем ярче клиническая картина и выше степень тяжести раннего токсикоза [18].

Следует учитывать, что воспалительная и иммунная реакции носят защитный характер и «граница» достаточного для защиты уровня цитокинов в крови индивидуальна. Когда провоспалительные цитокины «переходят границы» достаточного для защиты уровня, иммунный ответ становится неуправляемым. Под его атакой оказываются собственные ткани организма.

Выводы. Сопоставление клинико-иммунологических данных при рвоте беременных позволяет заключить, что чрезмерная секреция провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 (в 2 и 3 раза, соответственно), превышающая норму, с резким подавлением продукции TNF α (в 2 раза) можно рассматривать как предикторы «цитокинового шторма», клинически протекающего с полиорганной недостаточностью вплоть до летального исхода, если своевременно не прервать беременность.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с рвотой беременных (РБ) с учетом степени тяжести ($M \pm m$).

Table 1. The content of cytokines in the blood serum of women with vomiting of pregnancy (VP), taking into account the severity ($M \pm m$).

Показатель, пг/мл Index, pg/ml	Контроль, Control, n=10	РБ легкая, VP easy, n=16	РБ средней тяжести Moderate VP, n=15	РБ тяжелая, VP heavy n=16
IL -1 β	146,8 $\pm$ 20,1	134,6 $\pm$ 2,7	163,5 $\pm$ 2,8 [^]	270,9 $\pm$ 9,5* ^{^a}
IL -6	38,8 $\pm$ 13,5	74,2 $\pm$ 11,3*	100,6 $\pm$ 13,2*	110,6 $\pm$ 9,7* [^]
TNF α	128,8 $\pm$ 10,2	87,7 $\pm$ 13,5*	69,6 $\pm$ 12,7*	60,6 $\pm$ 10,5*

Примечание: *- $p < 0,05$, разница показателей достоверна по отношению аналогичного показателя контрольной группы.

[^]- $p < 0,05$, разница показателей достоверна по отношению аналогичного показателя рвоты легкой степени.

^a - $p < 0,05$, разница показателей достоверна по отношению аналогичного показателя рвоты средней степени

Note: *- $p < 0.05$, the difference in indicators is significant in relation to similar indicator of the control group.

[^]- $p < 0.05$, the difference in indicators is significant in relation to similar indicator of mild vomiting.

^a - $p < 0.05$, the difference in indicators is significant in relation to similar indicator of moderate vomiting

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Джаббарова Юлдуз Касымовна – доктор мед наук, Академик медико-технической академии Российской Федерации, профессор, кафедры фармакологии, физиологии Ташкентского педиатрического медицинского института, врач акушер-гинеколог Республиканского перинатального центра Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан;

адрес: 100140 Узбекистан Ташкент, Юнусабадский район улица Богишамол дом 223. Ташкентский педиатрический медицинский институт;

телефон: 998946996402;

e-mail: ulduzjab43@mail.ru

Djabbarova Yulduz K. – Academician of the Medical and Technical Academy of the Russian Federation, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Department of Pharmacology, Physiology of the Tashkent Pediatric Medical Institute, obstetrician-gynecologist of the Republican Perinatal Center Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan;

address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent Pediatric Medical Institute Tashkent city Uzbekistan;

telephone: 998946996402;

e-mail: ulduzjab43@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Абдиева Ситора – соискатель PhD, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Ферганского института общественного здоровья, г.Фергана Узбекистан;

Abdieva Sitora – PhD candidate, assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Fergana Institute of Public Health, Fergana Uzbekistan;

Суяркулова Матхия Эркиновна – PhD, соискатель DSc, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Ферганского института общественного здоровья, г.Фергана Узбекистан;

Suyarkulova Mathiya Erkinovna – PhD, DSc applicant, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Fergana Institute of Public Health, Fergana Uzbekistan.

Блок 3. Метаданные статьи

HYPEREMESIS GRAVIDARUM – ЭТО «ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ»?

HYPEREMESIS GRAVIDARUM IS A CYTOKINE STORM?

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РВОТА БЕРЕМЕННЫХ - ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ?

IS VOMITING OF PREGNANCY A CYTOKINE STORM?

Ключевые слова: рвота беременных, степени тяжести, цитокины IL-1 β , IL-6, TNF α .

Keywords: vomiting of pregnancy, severity, cytokines IL-1 β , IL-6, TNF α .

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

25.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Акушерство. 9-е изд Айламазян Э.К.. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 704 с.	Obstetrics. 9th ed. Aylamazyan E.K. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 704 p.(In Russ.)	https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970433164.html
2.	Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1088 с.	Obstetrics: national guidelines. 2nd ed. Savelyeva G.M., Sukhykh G.T., Serova V.N., Radzinsky V.E. (eds.). Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1088 p. (In Russ.)	https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433652.html .
3.	Значение факторов физиологического повреждения, эмбриоплацентарной дисфункции и синдромов гестационной дезадаптации в формировании гетерогенных вариантов течения беременности в I триместре Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Кутузова О.А., Приходько А.В., Фролова Н.А., Тезиков ² Т.А., Бренерова О.В.// Тольяттинский медицинский консилиум" 2016г. № 1-2. с. 25-33.	The value of the factors of physiological damage, embriofetal dysfunction and syndromes of gestational maladjustment in the formation of heterogeneous variants of pregnancy in the first trimester Yu.V. Tesikov, I.S. Lipatov, O.A. Kutuzova, A.V. Prichodko, N.A. Frolova, T.A. Tesikova, O.V. Brenerova // Tolyatti Medical Consilium" 2016 No. 1-2.p. 25-33(In Russ.).	journal_42_2016_8_signalnij-4 p..25-33

4.	Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности Сухих Г.Т., Ванько Л.В. //Акушерство и гинекологи, 2012. № 1. С. 128-136.	Immune factors in the etiology and pathogenesis of complications of pregnancy. Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology, 2012, no. 1,pp. 128-136. (In Russ.)	SSN 0300-9092
5.	Общая иммунология с основами клинической иммунологии : учеб. пособие Москалёв, А. В. / А. В. Москалёв, В. Б. Сбойчаков, А. С. Рудой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 352 с.	General immunology with the basics of clinical immunology: textbook. manual Moskalev, A.V. / A. V. Moskalev, V. B. Sboychakov, A. S. Rudoy. - Moscow: GEOTAR-Media, 2015. - 352 p(In Russ.).	ISBN 978-5-9704-3382-9.
6.	Оптимизация ведения беременных с ранним токсикозом путем выделения предикторов тяжелого течения Кутузова О. А. //Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – №. 5-6. – С. 21-27.	Optimization of management of pregnant women with early toxicosis by identifying predictors of severe course Kutuzova O. A. // Postgraduate Bulletin of the Volga Region. – 2015. – No. 5-6. – pp. 21-27.(In Russ.)	https://aspvestnik.ru/2410-3764/article/view/24382
7.	Оценка церебральной гемодинамики плода при плацентарной недостаточности с учетом его суточного биоритмостаза Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Рябова С.А. и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - Т.15, №4. - С. 42-48.	Assessment of cerebral hemodynamics of the fetus in case of placental insufficiency, taking into account its daily biorhythmstasis Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Ryabova S.A. and	DOI: 10.17116/rosakush201515442-48 -

		others. // Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. - 2015. - T.15, No. 4. - pp. 42-48.(In Russ.)	
8.	. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности Тезиков Ю.В., Липатов И.С // Медицинский альманах. - 2011. - №6. - С.60-63	Predictive indices of severe forms of chronic placental insufficiency Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. // Medical almanac. - 2011. - No. 6. - P.60-63(In Russ.)	https://aspvestnik.ru/2410-3764/article/xml/24246/en_US
9.	Применение комплексного препарата прегинор в лечении рвоты беременных Можейко Л. Ф., Поух М. А. //Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10. – №. 5. – С. 638-646.	The use of Preginor in the treatment of pregnancy – associated nausea and vomiting. Mozheyko L., Poukh M. Reproductive Health. Eastern Europe.2020;(5): 638–646. (In Russ.)	https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.5.013 .
10.	Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации Липатов И.С, Тезиков Ю.В. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 1 (7). С. 52-59.	Prognosis and diagnostics for placental insufficiency according to markers of endothelial dysfunction, decidualization, apoptosis and cellular proliferation S. Lipatov, Yu.V. Tuzikov // Saratov Journal of medical scientific Research. 2011. vol. 7, № 1. p. 52-59.(In Russ.)	prognozirovanie-i-diaagnostika-platsentarnoy-nedostatochnosti-na-osnove-markerov-endotelialnoy-disfunktsii-detsidualizatsii-apoptoza-i-kletочноy-proliferatsii (1)

11.	Ранние сроки беременности. Под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадова А.А. М.: Status Praesens, 2009.448 с.	The early pregnancy. Edited by Radzinskiy V.E., Orazmuradov A.A.]. Moscow: Status Praesens, 2009.448 p. (In Russ.)	https://old.praesens.ru/mat-i-ditya-/
12.	Ранний токсикоз беременности: оценка риска и тактика Давыдова Ю.В., Волошина Т.В., Лиманская А.Ю., Тудай В.Н., Двулит М.П., Баранова В.В.. // Здоровье женщины.- 2014.-№6 (92) С.62-66	it Morning sickness of pregnancy: evaluation of risks and tacticsIu. Davydova, T. Voloshina, A. Limanskaya, V. Tудay, V. Baranova, M. Dvul// Women's health.- 2014.-№6 (92) P.62-66.(In Russ.)	http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdz_h_2014_6_15
13.	Ранний токсикоз: обзор современных данных Юпатов Е.Ю., Филюшина А.В..//Медицинский совет.2022;16(5):96–103.	Early toxicosis: a review of current data Evgenii Yu. Iupatov Alina V. Filyushina // Meditsinskiy Sovet. 2022;16 (5): 96–103.(In Russ.)	https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-96-103
14.	Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь Газијева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. //Медицинская иммунология. 2014, Т. 16, № 6, стр. 539-550.	.Role of cytokine production disorders in genesis of placental insufficiency and early reproductive losses Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I // Medical Immunology, 2014, Vol. 16, no. 6, pp. 539-550.(In Russ.)	DOI: http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-539-550

15.	Современный взгляд на вопрос этиологии чрезмерной рвоты беременных. Рахманова Т.Х., Исенова С.Ш., Святова Г.С., Эгле М. //Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020;(3):7–12.	Modern view on the etiology of excessive vomiting of pregnant women. Rakhmanova T.Kh., Isenova S.Sh., Svyatova G.S., Egle M. Vestnik KazNMU. 2020;(3):7–12. (In Russ.)	https://elibrary.ru/item.asp?id=44838706 .
16.	Состояние здоровья детей от герпесинфицированных матерей, получавших противорецидивную терапию Овчинникова М.А., Санталова Г.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т.17, №2-2. – С. 351-356.	The state of health of children from herpes-infected mothers who received anti-relapse therapy Ovchinnikova M.A., Santalova G.V., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. // News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2015. – T.17, No. 2-2. – pp. 351-356.(In Russ.)	http://www.ssc.smr.ru/media/journals/izvestia/2015/2015_2_351_356.pdf
17.	Токсикоз первой половины беременности. Физиотерапевтическая коррекция. Павлова К.С. В: Мечниковские чтения – 2020: материалы 93й Всероссийской научнопрактической студенческой конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 29–30 апреля, 2020 г. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова;	Toxicosis of the first half of pregnancy. Physiotherapy correction. Pavlova K.S. In: Mechnikov Readings – 2020: Materials of the 93rd AllRussian Scientific and Practical Student Conference with international participation. St Petersburg. April 29–30, 2020. St Petersburg: I.I. Mechnikov Northwestern State	https://elibrary.ru/item.asp?id=42961395&

		Medical University; 2020. (In Russ.).	
18.	Характер системных метаболических расстройств при токсикозе I половины беременности Грицак Е.Е., Рогожина И.Е. // Фундаментальные исследования. 2010. № 9. С. 101-114.	. The nature of systemic metabolic disorders in toxicosis of the first half of pregnancy Gritsak E.E., Rogozhina I.E // Fundamental Research. 2010. No. 9. P. 101-114. .(In Russ.)	URL: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=13383
19.	Эффективность дифференцированного подхода к лечению раннего токсикоза беременных с учетом клинико-патогенетических вариантов формирования Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Кутузова О. А. //Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17. – №. 5-3. – С. 813-818.	. The effectiveness of a differentiated approach to the treatment of early gestational toxicosis with regard to clinical and pathogenetic variants of development S. Lipatov, Yu.V. Tuzikov1, O.A. Kutuzova // News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2015. – Т. 17. – No. 5-3. – pp. 813-818.(In Russ.)	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-differentsirovannogo-podhoda-k-lecheniyu-rannego-toksikoza-beremennyh-s-uchetom-kliniko-patogeneticheskikh-variantov
20.	Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis Boelig R.C., Barton S.J., Saccone G., Kelly A.J., Edwards S.J., Berghella V.//J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(18): 2492–2505..	-	https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1342805

21.	ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. Tran T. T., Ahn J., Reau N. S. Am J Gastroenterol, 2016, vol.111, no.2, pp.76–94	-	. doi: 10.1038/ajg.2015.430
22.	Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. <i>Obstet Gynecol.</i> 2018;131(1):e15–e30.	-	https://doi.org/10.1097/aog.0000000002456
23.	Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. Haider S, Knöfler M. <i>Placenta.</i> 2009;30:2:111-123.	-	https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.10.012
24.	Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Fejzo M.S., Trovik J., Grooten I.J., Sridharan K., Roseboom T.J., Vikanes Å. et al <i>NatRev Dis Primers.</i> 2019;5(1):62.	-	https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3
25.	Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. Tan P.C., Khine P.P, Vallikkannu N.,Zawiah S.Z.. // <i>Obstet Gynecol.</i> 2010;115:975–981.	-	doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d99290.

26.	Recurrence rates of hyperemesis gravidarum in pregnancy: a systematic review protocol. Dean C., Bannigan K., O'Hara M. et al. JBI Database System Rev Implement Rep, 2017, vol. 15, no. 11, pp. 2659–2665.	-	doi: 10.11124/ JBISRIR-2016–003271
27.	Safe Management of Nausea and Vomiting During Pregnancy in the Emergency Department. Garcia Saborio O.E., Hines B.K., Wesselman J. <i>Adv Emerg Nurs J.</i> 2019;41(4):336–347.	-	https://doi.org/10.1097/tme.000000000000258