

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК:618.3-008.6+618.231:616-08

ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССОРНОЙ ТЕРАПИИ НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ РВОТЕ БЕРЕМЕННЫХ

Абдиева С.А.¹, Джаббарова Ю.К.², Мусаходжаева Д.А.³

¹Ферганский институт общественного здоровья,

²Ташкентский педиатрический медицинский институт,

³Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Homiladorlikdagi qusish (HQ) erta toksikozning namoyon bo'lishi va homiladorlikning jiddiy asoratlari hisoblanadi.

Maqsad: homilador ayollarda qusish paytida sitokin holatini aniqlash va unga gestogen terapiyasining ta'sirini baholash.

Materiallar va usullar. 57 nafar homilador ayol tekshirildi: 47 nafar HQ va 10 nafar shartli sog'lom homilador ayollar. Interleykinlar (IL-1 β , IL-6, TNFa) homilador ayollarning qon zardobida davolashdan oldin va keyin IFA usuli yordamida aniqlangan. O'rtacha va og'ir RB kompleks terapiyasida mikronlangan progesteron 200 mg dan vaginal kuniga 2 mahal (ertalab va kechqurun) 7-10 kun davomida buyurilgan.

Natijalar. IL-1 β va IL-6 yallig'lanish sitokinnarning haddan tashqari sekretsiyasi (2 va 3 marta) oshdi va TNFa ishlab chiqarishni keskin (2 marta) kamaydi. Davolanishdan so'ng bemorlarning holatida klinik yaxshilanish va o'rganilgan sitokin parametrlarini normallashtirish tendentsiyasi kuzatildi.

Xulosa. HQ bo'lsa, homiladorlikning natijasini bashorat qilish uchun marker sifatida qonda IL-6 - 100 pg/ml dan yuqori va TNFa - 70 pg/ml dan past darajasini aniqlash mumkin. Progestogenlar homilani onaning tajovuzkor immunitet reaksiyasidan himoya qilish uchun immunosuppressant sifatida homiladorlikdagi qusishda ishlatilishi mumkin. Ushbu yo'nalishda keyingi tadqiqotlar olib borish istiqbolli.

Kalit so'zlar: homilador ayollarda qusish, sitokinlar, gestogen terapiyasi.

Рвота беременных (РБ) является проявлением раннего токсикоза, ее относят к грозным осложнениям беременности [11]. РБ способствует развитию невынашивания беременности, а в дальнейшем таких осложнений у пациенток, как преждевременные роды, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, случаи отслойки плаценты [5,6]. При отсутствии лечения рвота быстро прогрес-

SUMMARY

Vomiting of pregnancy (VG) is a manifestation of early toxicosis and is considered a serious pregnancy complication.

Objective: to determine the cytokine status during vomiting in pregnant women and evaluate the effect of gestogen therapy on it.

Material and methods. 57 pregnant women were examined: 47 women with VG and 10 conditionally healthy pregnant women. Interleukins (IL-1 β , IL-6, TNFa) were determined in the blood serum of pregnant women by ELISA before and after treatment. The complex therapy for moderate and severe VG included micronized progesterone 200 mg per tablet vaginally 2 times a day (morning and evening) for 7-10 days.

Results. Excessive secretion of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 (2 and 3 times, respectively), exceeding the norm, with a sharp suppression of TNFa production (2 times), was revealed. After treatment, there was a clinical improvement in the patients' condition and a tendency towards normalization of the studied cytokine parameters.

Conclusions. In case of VG, in order to predict the outcome of gestation, determination of serum levels of IL-6 - above 100 pg/ml and TNFa - below 70 pg/ml can be used as markers. Progestogens can be used in the treatment of vomiting during pregnancy as an immunosuppressant to protect the fetus from an aggressive maternal immune response. It is promising to conduct further research in this direction.

Keywords: vomiting of pregnant women, cytokines, gestogen therapy.

сирует, приводит к обезвоживанию, нарушению баланса электролитов а затем и к дистрофическим изменениям в органах и тканях беременной [8]. По данным ряда авторов у 35% беременных клинические проявления рвоты беременных, хотя и не приводят к госпитализации, но значительно ухудшают качество жизни, работоспособность и семейные взаимоотношения [3].

Во всем мире различают легкую, среднюю и тяжелую формы РБ, тяжелая степень заболевания - hyperemesis gravidarum нередко требует прерывания беременности [12,13]. M.S. Fejzo et al. [15] сообщают о том, что гиперемезис гравидарум составляет 0,3–10,8% В редких случаях может приводить к материнской смертности [12]. За последние двадцать лет в республике интенсивно развивается генетика и иммунология репродукции. С иммунологических позиций, первопричиной рвоты беременных является плодное яйцо (эмбрион, плод, оболочки), однако патогенез этого состояния до конца неизвестен. Сведения о клеточном и гуморальном иммунитете при нормально протекающей беременности и беременности, осложненной ранним токсикозом, чрезвычайно противоречивы. Различные аспекты иммунных взаимоотношений, возникающих между организмом беременной женщины и плодом, несущим отцовские антигены, представляющим собой полуаллогенный трансплантат, являются проблемой иммунологии репродукции. В настоящее время современные методы оценки состояния иммунной системы позволяют разработать патогенетические подходы к лечению раннего токсикоза беременных и профилактике его осложнений, что является одной из актуальных проблем акушерской помощи.

В настоящее время главная роль отводится цитокиновой сети, функционирование которой определяет направленность иммунного ответа при воспалении. Цитокины определяют дифференцировку Т-хелперов в Th-1 и Th-2 типах, которые различаются профилем синтезируемых ими цитокинов в ответ на различные индукторы [10].

Для лечения раннего токсикоза предлагались препараты тимуса (тимоген, иммуномодулин и др.), введение лимфоцитов мужа, пересадка кожного лоскута от мужа жене, что сейчас имеет историческое значение. В настоящее время большой интерес проявляется к иммунотерапии. 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» [9]. Наличие раннего токсикоза отражает некоторую несостоятельность элементов системы предотвращения атаки иммунной системы беременной на тканевые и органоспецифические антигены, имеющие плацентарный генез [17].

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

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить цитокиновый статус при рвоте у беременных и оценить влияние на него гестогенотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследованы 57 беременных женщин, поступивших в Ферганский областной перинатальный центр в 2023г. Критерии включения в исследование: прогрессирующая беременность, наступившая естественным путем; срок беременности – 1 триместр, информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях. Критериями исключения являлись: наследственные заболевания, тяжелая соматическая патология и хронические заболевания женщины в стадии декомпенсации, хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода. 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.

Проведены клинические, клиничко-лабораторные, гормональные, 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). В состав комплексной терапии рвоты беременных, проводимой в соответствии с Национальными протоколом [7] пациенткам, у которых был обнаружен сниженный уровень прогестерона в крови [1,14], был подключен микронизированный прогестерон по 200 мг в таблетке вагинально 2 раза в день (утром и вечером) в течение 6-8 недель. Продолжительность лечения зависела от клинических симптомов: прекращение рвоты, тошноты, появление аппетита, наличие или исчезновение признаков угрозы прерывания беременности при УЗИ, полное формирование плаценты и нормальная ее структура в 16 недель. Полученные результаты были подвергнуты обработке методом вариационной статистики с определением $M \pm m$, критерия Стьюдента t и степени достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток основной группы составил $26,3 \pm 3,8$ года, контрольной группы – $24,8 \pm 2,9$ года ($p > 0,05$). По социальному статусу, возрастному составу, паритету и сроку гестации беременные основной и контрольной групп были идентичны ($p > 0,05$). Клинически помимо тошноты и рвоты у беременных отмечалось формирование отрицательного естественного рефлекса на голод: потеря аппетита, отвращение к пище, приему жидкости, объективно; общая слабость, апатия, потеря интереса к окружа-

ющему Характерными осложнениями для РБ были артериальная гипотония (84,6%), частота которой не зависела от степени тяжести рвоты, и угроза прерывания

(27,6%), которая достоверно чаще была при легкой степени РБ (табл.1).

Таблица 1

Осложнения гестационного периода при рвоте беременных

Симптомы	Рвота легкой степени, n=56		Рвота средней степени, n=55		Рвота тяжелой степени, n=12		Всего, n=123	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АД, мм рт.ст.								
120/80	0	0	2	3,6	1	8,3	3	2,4
110/70	8	14,3	8	14,5	0	0	16	13,0
100/60	38	67,8	30	54,6	6	50,0	74	60,2
90/60	10	17,9	15	27,3	5	41,7	30	24,4
ЖДА, всего:	33	59,0	40	72,7	10	83,3	83	67,5
Легкой ст.	30	53,6	38	69,1	9	75,0	77	62,6
Средней ст.	3	5,4	2	3,6	1	8,3	6	4,9
Угроза прерывания	24	42,9±6,6*	8	14,5±4,8	2	16,7±11,3	32	27,6

Примечание: * - p<0,05, достоверно выше аналогичного показателя остальных двух групп

Среди соматической патологии наиболее часто диагностирован эндемический зуб в стадии компенсации (60,%), железодефицитная анемия (ЖДА) легкой и средней степени тяжести (67,5%), хронический пиелонефрит (17,0%).

Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с РБ с учетом степени тяжести представлено в табл.2. Анализ полученных данных показал, что при рвоте легкой и средней степени тяжести уровень ИЛ-

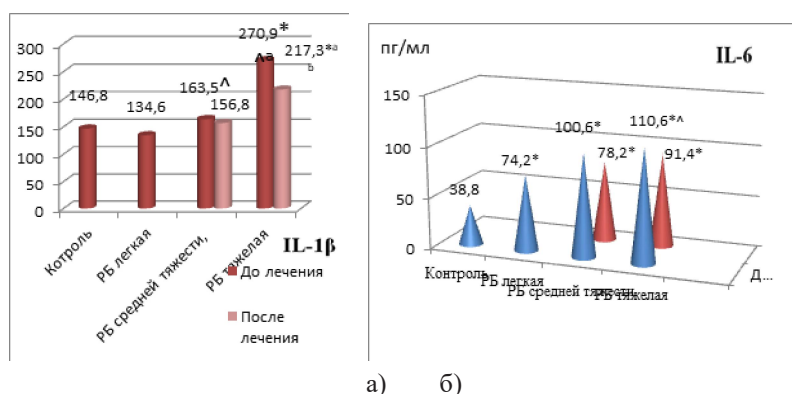
1β в сыворотке крови у беременных практически не отличался от показателя контрольной группы (p >0,05), но в динамике с нарастанием тяжести токсикоза отмечается достоверный прирост ИЛ-1β при РБ тяжелой степени - в 1,9 раза превышающий аналогичный показатель нормы (p<0,05), в 2 раза - показатель при легкой рвоте (p<0,05) и в 1,7 раза – при РБ средней тяжести (p<0,05) (рис.1а).

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с рвотой беременных (РБ) с учетом степени тяжести (M±m)

Показатель, пг/мл	Контроль n=10	РБ легкая, n=16	РБ средней тяжести, n=15	РБ тяжелая, n=16
ИЛ -1β	146,8±20,1	134,6±2,7	163,5±2,8^	270,9±9,5*^а
ИЛ -6	38,8±13,5	74,2±11,3*	100,6±13,2*	110,6±9,7*^а
TNFα	128,8±10,2	87,7±13,5*	69,6±12,7*	60,6±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. а - p<0,05, разница показателей достоверна по отношению аналогичного показателя рвоты средней степени



* - p < 0,05, разница достоверна по отношению показателя контроля ;
 ^ - p < 0,05, разница достоверна по отношению показателя легкой рвоты;
 а - p < 0,05, разница достоверна по отношению показателя рвоты средней степени
 б - p < 0,05, разница показателей достоверна по отношению аналогичного показателя до лечения.

Рис. 1. Уровни ββ (а) и ИЛ-6 (б) в динамике лечения рвоты беременных.

Гиперсекреция ИЛ-1 может активизировать такие провоспалительные цитокины, как TNF- α , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-12, что может привести к прерыванию беременности.

Чрезмерно высокий уровень ИЛ-1 указывает на возможность возникновения нежелательных иммунопатологических процессов. В нашем исследовании утяжеление токсикоза по мере возрастания уровня ИЛ-1 β может указывать на их патогенетическую связь и угрозу состояния матери и плода.

Изучение уровня ИЛ-6 (табл.2, рис.1б) выявило прямо пропорциональное повышение показателя с нарастанием тяжести токсикоза по отношению контрольного показателя. Так, при легкой рвоте уровень ИЛ-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 ИЛ-6 при РБ тяжелой степени достоверно был выше 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 ИЛ-1 β и ИЛ-6 не иммунных клеток, в том числе эндотелиоцитов, которые в условиях активации и усиления взаимодействия с лейкоцитами являются непосредственными участниками реализации иммунного ответа и синтезируют ряд провоспалительных соединений, выступая, таким образом, не только клетками-мишенями, но и эффекторами, поддерживающими воспалительную направленность иммунных реакций» [2].

Что касается содержания TNF α (табл.2, рис. 2), то вместо ожидаемого прироста, мы наблюдали достоверное снижение его уровня с нарастанием тяжести токсикоза по отношению контрольного показателя: при легкой рвоте уровень его был ниже в 1,5 раза ($p < 0,05$), при РБ средней тяжести – в 1,9 раз ($p < 0,05$) и при РБ тяжелой степени – в 2,1 раза ($p < 0,05$). Динамика уровня TNF α по мере прогрессирования рвоты беременных представлена на рис. 2.

Как считают Г.Т.Сухих и Л.В.Ванько [9], стабильная концентрация ФНО- α на протяжении всей беременности может благотворно влиять на ее развитие. Исследованиями И.А. Газиевой [2] установлено, что в ранние сроки беременности, осложнившейся впоследствии субкомпенсированной ПН происходит увеличение содержания ИЛ-1 β , сопровождающееся тенденцией к повышению концентрации ИЛ-6 в циркуляции и некоторое снижение базального уровня TNF α (т.е. выраженная провоспалительная направленность в первом случае и угнетение функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагального звена – во втором).

В тоже время известно, что ИЛ-6 участвует во многих физиологических и патологических процессах, в частности, при аутоиммунных нарушениях. Известно, что повышенный уровень TNF- α ингибирует рост трофобласта, препятствует развитию

плаценты и инвазии спиральных артерий, непосредственно токсичен для эндотелия и может повредить децидуальную сосудистую сеть [16]. Снижение концентрации TNF α может быть обусловлен иммунодефицитом, в том числе при тяжелых и затяжных инфекциях как отражение истощения защитных сил организма.

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).

Таким образом, сопоставление клинико-иммунологических данных при рвоте беременных позволяет заключить, что чрезмерная секреция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-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 [4].

С целью прогнозирования исхода беременности и персонализированного подхода к ведению пациенток со рвотой в качестве маркеров можно использовать определение сывороточных уровней ИЛ-6 (выше 100 пг/мл) и TNF α (ниже 70 пг/мл)

Анализ полученных результатов после проведенного лечения с включением микронизированного прогестерона у беременных с рвотой средней степени показал, что отмечается тенденция к нормализации изученных показателей цитокинов. Так, содержание ИЛ-1 (рис.1а) и ИЛ-6 (рис.1б) после лечения достоверно снизилось по сравнению с исходным на 6,7 пг/мл и 22,4 пг/мл, соответственно ($p > 0,05$), уровень TNF α (рис.2) повысился на 15,7 пг/мл ($p > 0,05$), но эти показатели не достигли аналогичных значений контрольной группы, в тоже время уровень ИЛ-6 оставался выше уровня нормы ($p < 0,05$), а уровень же TNF α был ниже показателя контроля ($p < 0,05$).

У беременных с тяжелой РБ после проведенного лечения отмечено достоверное снижение только уровня ИЛ-1 на 53,6 пг/мл по сравнению с исходным уровнем до лечения ($p < 0,05$) (рис.1а). Содержание ИЛ-6 (рис.1б) уменьшилось на 19,2 пг/мл, не отличалось от уровня аналогичного показателя пациенток с РБ средней тяжести ($78,2 \pm 11,2$ пг/мл, $p > 0,05$), но не достигло уровня нормы ($38,8 \pm 13,52$ пг/мл, $p < 0,05$).

Уровень TNF α (рис. 2) в данной группе беременных после лечения повысился на 18,2 пг/мл, приблизился к показателю беременных с РБ средней степени, но оставался достоверно ниже уровня нормы ($p < 0,05$).

Таким образом, подытоживая полученные результаты, мы убедились в положительном влиянии микронизированного прогестерона на гормональный

и иммунологический статус беременных, что позволило нам обоснованно пролонгировать гестогенотерапию

далее до полноценного функционирования плаценты (16-ти недельного срока беременности).

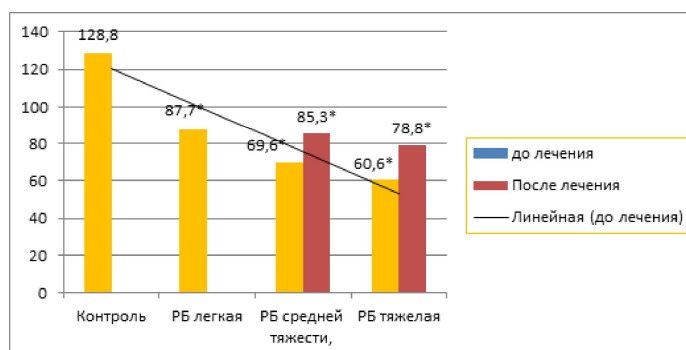


Рис. 2. Уровни TNF в динамике лечения рвоты беременных.

Установлена чрезмерная секреция провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6 (в 2 и 3 раза, соответственно, $p < 0,05$), превышающая норму, с резким подавлением продукции TNFα (в 2 раза, $p < 0,05$), что можно рассматривать при тяжелой рвоте беременных как проявления «цитокинового шторма», клинически протекающего в виде неукротимой рвоты с полиорганной недостаточностью вплоть до летального исхода, если своевременно не прервать беременность [4].

С целью прогнозирования исхода беременности и персонализированного подхода к ведению пациенток со рвотой в качестве маркеров можно использовать определение сывороточных уровней IL-6 - выше 100 пг/мл и TNFα - ниже 70 пг/мл.

Применение микронизированного прогестерона в комплексном лечении рвоты беременных положительно влияет на иммунологический статус беременных, что позволило нам обоснованно пролонгировать гестогенотерапию далее до полноценного функционирования плаценты (16-ти недельного срока беременности).

Следовательно, микронизированный прогестерон может быть использован для коррекции прогестерондефицитных состояний, возникающих при рвоте беременных и в качестве иммуносупрессора для защиты плода от агрессивного иммунного ответа матери, проявляющегося развитием раннего токсикоза и других осложнений. Совокупность этих мероприятий позволяет снизить частоту развития тяжелой рвоты, самопроизвольного выкидыша, прерывания беременности по медицинским показаниям и пролонгировать беременность до физиологического срока родов.

ВЫВОДЫ

С целью прогнозирования исхода беременности и персонализированного подхода к ведению пациенток со рвотой в качестве маркеров можно использовать определение сывороточных уровней IL-6 (выше 100 пг/мл) и TNFα (ниже 70 пг/мл)

Микронизированный прогестерон может быть использован для коррекции прогестерондефицитных состояний, возникающих при рвоте беременных и в качестве иммуносупрессора для защиты

плода от агрессивного иммунного ответа матери. Перспективно проведение дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдиева С.А. Джаббарова Л.А. Содержание прогестерона в сыворотке крови у женщин с рвотой беременных // Сборник тезисов LXXXV научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины–2024» Санкт-Петербург Апрель 2024 г. С.4-5.
2. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. // Медицинская иммунология. 2014, Т. 16, № 6, стр. 539-550. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-539-550>
3. Давыдова Ю.В., Волошина Т.В., Лиманская А.Ю., Тудай В.Н., Дзулит М.П., Баранова В.В. Ранний токсикоз беременности: оценка риска и тактика // Здоровье женщины.- 2014.-№6 (92) С.62-66. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2014_6_15 ISSN 1992;5921
4. Джаббарова Ю.К., Абдиева С.А, Суяркулова М.Э. Hyperemesis gravidarum – это «цитокиновый шторм»? // Российский иммунологический журнал, 2024, том 27. 4. С.865-870 www.rusimmun.ru
5. Жуковская И.Г., Сандакова Е.А., Хлынова О.В., Садовниченко Е.А. Особенности течения и исходы беременности у женщин с различными видами диспептических расстройств. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(7):146–150. <https://www.nogr.org/jour/article/view/967>
6. Мравян С. Р., Петрухин В. А. «Терапевтический нигилизм», патогенез и исходы рвоты беременных // ПМЖ. Мать и дитя. – 2016. – №. 15. – С. 966-970. <https://www.rmj.ru/articles/>
7. Национальный клинический протокол «Тошнота и рвота беременных» Ташкент, 2022. 69 с.
8. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). Акушерство: национальное

- руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1088 с. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433652.html>.
9. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммуные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности //Акушерство и гинекологи, 2012. № 1. С. 128-136. ISSN 0300-9092
 10. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы.- Москва:ВИНИТИ РАН.-2005.- 428 с.
 11. Юпатов Е.Ю., Филюшина А.В. Ранний токсикоз: обзор современных данных. //Медицинский совет. 2022;16(5):96–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-96-103>
 12. Boelig R.C., Barton S.J., Saccone G., Kelly A.J., Edwards S.J., Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. // J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(18): 2492–2505. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1342805>.
 13. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. Obstet Gynecol. 018;131(1):e15–e30. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002456>
 14. Djabbarova Yu. K Abdieva S.A., Djabbarova L.A. Lack of progesterone in the blood serum in women with vomiting of pregnancy // 2nd International Conference on Gynecology and Obstetrics Theme: Global approach in Gynecology towards women’s healthcare May 23-24, 2024 GMT+7, Bangkok, Thailand p.31-32 www.gynaecology.scientexconference.com/webinar
 15. Fejzo M.S., Trovik J., Grooten I.J., Sridharan K., Roseboom T.J., Vikanes Å. et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. NatRev Dis Primers. 2019;5(1):62. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3>
 16. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. Placenta. 2009;30:2:111-123 <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.10.012>
 17. Tan P.C., Khine P.P, Vallikkannu N.,Zawiah S.Z. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. // Obstet Gynecol.2010;115:975–981.
-