



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-4-0-9

УДК 616.8-009.24-02:618.3/7-008.9-074

Влияние полиморфизмов генов цитокинов на риск развития преэклампсии

Ф.К. Ахмедов¹ , М.М. Рахматуллаева¹ , О.А. Якубова²

¹ Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино,
ул. Гиждуванская, д. 23, г. Бухара, 200126, Республика Узбекистан

² Андижанский государственный медицинский институт,

ул. Атабекова, д. 1, г. Андижан, 170100, Республика Узбекистан

Автор для переписки: М.М. Рахматуллаева (rahmatullayeva.mahfuza@bsmi.uz)

Резюме

Актуальность: Преэклампсия представляет собой мультисистемное расстройство, в основе которого лежит плацентарная и эндотелиальная дисфункция, приводящая к гипертензии и другим повреждениям органов и систем во время беременности и является основной причиной материнской смертности. Предполагают, что риск развития преэклампсии формируется еще в первые недели беременности, включая инвазию трофобласта, перестройку спиральных артерий эндометрия и иммунную дезадаптацию. В связи с чем, выявление иммунологических и генетических маркеров, предсказывающих преэклампсию на доклиническом этапе, представляет значительный клинический интерес. **Цель исследования:** Определить значение полиморфизмов rs1143627 (T-31C) гена *IL-1β*, rs1800629 (G-308A) гена *TNFα* и rs1800896 (A-1082G) гена *IL-10* в прогнозировании риска преэклампсии. **Материалы и методы:** В исследование включены 231 женщин в сроке беременности 16-28 недель. 1-группу (n=71) составили женщины во II триместре гестации с риском развития преэклампсии; 2-группу (n=50) – пациентки в III триместре гестации с развившейся преэклампсией; контрольную группу (n=50) – с физиологическим течением беременности. Исследованы гематологические и гемостазиологические показатели, концентрация цитокинов *IL-1β*, *TNFα* и *IL-10* в крови. Генотипирование полиморфизмов rs1143627 (T-31C) гена *IL-1β*, rs1800629 (G-308A) гена *TNFα* и rs1800896 (A-1082G) гена *IL-10* осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты:** Аллель С гена *IL-1β* (T-31C) чаще встречался в 1-й группе (OR=1,6; 95% CI: 1,07-2,49; p=0,02) по сравнению с контролем (41,4%). Ввиду низкой доли мутантного аллеля А и отсутствия генотипа А/А гена *TNFα* (G-308A) среди лиц узбекской национальности связь данного маркера с риском преэклампсии не подтверждена. Но высокое содержание *TNFα* в крови у женщин с генотипом G/A 1-й и 2-й групп (p<0,001) указывает на ассоциацию аллеля А данного полиморфизма с гипертензивными нарушениями. Риск развития преэклампсии значимо повышается у носителей низкофункционального генотипа А/А гена *IL-10* (A-1082G) (OR=16,5; 95% CI: 7,78-34,97; p=0,01). **Заключение:** Аллель С rs1143627 (T-31C) гена *IL-1β*, аллель А и генотип А/А rs1800896 (A-1082G) гена *IL-10* связаны с повышением риска преэклампсии и могут быть использованы в качестве генетических предикторов заболевания.

Ключевые слова: преэклампсия; цитокины; полиморфизмы генов; *IL-1β*; *TNFα*; *IL-10*

Для цитирования: Ахмедов ФК, Рахматуллаева ММ, Якубова ОА. Влияние полиморфизмов генов цитокинов на риск развития преэклампсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(4):709-726. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-4-0-9

Effect of cytokine gene polymorphisms on the risk of preeclampsia

Farkhod K. Akhtmedov¹ , Makhfuza M. Rakhmatullaeva¹ ,
Oltinoy A. Yakubova² 

¹ Bukhara State Medical Institute,
23 Gijduvan St., Bukhara, 200126, Uzbekistan

² Andijan State Medical Institute,
1 Atabekova St., Andijan, 170100, Uzbekistan

Corresponding author: Makhfuza M. Rakhmatullaeva (rahmatullayeva.mahfuza@bsmi.uz)

Abstract

Background: Preeclampsia is a multisystem disorder based on placental and endothelial dysfunction, leading to hypertension and other damage to organs and systems during pregnancy and is the leading cause of maternal mortality. It is assumed that the risk of developing preeclampsia is formed in the first weeks of pregnancy, including trophoblast invasion, endometrial spiral artery remodeling, and immune maladaptation. Therefore, the identification of immunological and genetic markers predicting preeclampsia at the preclinical stage is of significant clinical interest. **The aim of the study:** To determine the significance of polymorphisms rs1143627 (T-31C) of the *IL-1 β* gene, rs1800629 (G-308A) of the *TNFA* gene and rs1800896 (A-1082G) of the *IL-10* gene in predicting the risk of preeclampsia. **Materials and methods:** The study included 231 women who were 16-28 weeks pregnant. Group 1 (n=71) consisted of women in the second trimester of gestation at risk of developing preeclampsia; group 2 (n=50) – patients in the third trimester of gestation with preeclampsia; control group (n=50) – women with the physiological course of pregnancy. Hematological and hemostasis parameters, the concentration of cytokines IL-1b, TNFa and IL-10 in the blood were studied. Polymorphisms rs1143627 (T-31C) of the *IL-1 β* gene, rs1800629 (G-308A) of the *TNFA* gene, and rs1800896 (A-1082G) of the *IL-10* gene were genotyped using real-time polymerase chain reaction. **Results:** The C allele of the *IL-1 β* (T-31C) gene was more common in group 1 (OR=1.6; 95% CI: 1.07-2.49; p=0.02) compared with the control (41.4%). Due to the low proportion of mutant allele A and the absence of genotype A/A of the *TNFA* gene (G-308A) in Uzbek people, the association of this marker with the risk of preeclampsia has not been confirmed. However, the high TNFa content in the blood of women with G/A genotypes of groups 1 and 2 (p<0.001) indicates the association of the A allele of this polymorphism with hypertensive disorders. The risk of developing preeclampsia is significantly increased in carriers of the low-functional genotype A/A of the *IL-10* gene (A-1082 G) (OR=16.5; 95% CI: 7.78-34.97; p=0.01). **Conclusion:** Allele C rs1143627 (T-31C) of the *IL-1 β* gene, allele A and genotype A/A rs1800896 (A-1082G) of the *IL-10* gene are associated with an increased risk of preeclampsia and can be used as genetic predictors of the disease.

Keywords: preeclampsia; cytokines; gene polymorphisms *IL-1 β* ; *TNFA*; *IL-10*

For citation: Akhtmedov FK, Rakhmatullaeva MM, Yakubova OA. Effect of cytokine gene polymorphisms on the risk of preeclampsia. Research Results in Biomedicine. 2025;11(4):709-726. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-4-0-9

Введение. Рост акушерских заболеваний в мире становится проблемой не только медицинского, но и социального значения, в том числе осложнения при преэклампсии считаются одними из самыми сложными и тяжелыми в современной акушерской практике, а предотвращение, обусловленной ими материнской смертности, является одним из важных задач современного акушерства. Преэклампсия, характеризующаяся гестационной гипертензией и протеинурией, является серьезным осложнением, которое встречается в 5-8% случаев всех беременностей во всем мире [1]. Несмотря на то, что данная патология анализируется в течение долгих лет, проведенные исследования предоставили ограниченную информацию для прогнозирования преэклампсии.

Проблема ранней диагностики, родоразрешения и лечения беременных с преэклампсией находит отражение в работах ряда исследователей. Определена важность роли плаценты в патогенезе преэклампсии, которая включает атеросклероз сосудов плаценты, склеротическое сужение артерий и артериол, образование очагов фибрина и инфарктов, что приводит к гипоперфузии и ишемии плаценты, в результате чего повышается риск развития преэклампсии [2, 3]. У беременных с риском развития преэклампсии наблюдается дисбаланс уровней растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PlGF) с 10-й недели беременности, а со II триместра беременности начинают проявляться клинические признаки преэклампсии [4, 5]. Определена важная роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии. В результате дисфункции sFlt-1, PlGF, D-димера и интерлейкина (IL)-1 β эндотелиальные клетки продуцируют прокоагулянты, вазоконстрикторы и факторы роста [6, 7], что приводит к увеличению тромбогенного потенциала стенок кровеносных сосудов [8, 9]. При преэклампсии поверхностная инвазия

трофобласта приводит к неадекватной трансформации спиральных артерий матки, в результате чего возникает неправильное распределение крови, с последующим нарушением кровообращения в плаценте, ее ишемией [10], оксидативным стрессом [11, 12], повышенной чувствительностью эндотелиальных клеток к sFlt-1, а повышенный уровень провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли- α (TNF α), обусловленный эндотелиальной дисфункцией вызывает мультисистемные повреждения в организме матери [13]. Увеличение количества sFlt-1, TNF α , IL-1 β следует интерпретировать, как фактор высокого риска развития эндотелиальной дисфункции и преэклампсии.

Считается, что в патогенез преэклампсии вовлечены как врожденные, так и приобретенные иммунные процессы и предполагается, что Th1-иммунный ответ способствует патологической плацентации и усилению воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции, наблюдаемых при преэклампсии [14]. Имеются сообщения, указывающие на чрезмерную врожденную иммунную активность и изменение в сторону провоспалительного профиля цитокинов при преэклампсии. Например, у пациенток с преэклампсией наблюдаются высокие уровни Th1-цитокинов, TNF α и интерферона- γ (IFN- γ) и низкая продукция IL-4, стимулированных фитогемагглютинином мононуклеарных клеток периферической крови [15, 16]. Кроме того, в плаценте отмечается подавление продукции IL-10 [17], трансформирующего фактора роста β -рецептора 1 (TGF- β 1) [7] и измененные соотношения IL-2, IL-2/IL-10 и TNF α /IL-10 [17, 18]. Преэклампсия также связана с увеличением количества клеток Th17, секретирующих IL-17 и играющих важную роль в развитии заболевания [19].

Важно отметить, что продукция цитокинов в определенной мере зависит от наличия полиморфизма их генов. Наличие высоко- или низкопродуцирующих генов-кандидатов могут влиять на установление

адекватного иммунного фона в системе мать-плацента-плод. Несмотря на значительные успехи в области молекулярно-генетической основы преэклампсии, она остается сложной патологией. Результаты исследований по ассоциации полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов с риском развития преэклампсии разнонаправленные, что возможно связано с различием в этнических группах, гетерогенностью преэклампсии и включением в исследование с учетом разных патологических механизмов, критерием отбора больных [20, 21]. Следует отметить, что среди лиц узбекской национальности исследования по выявлению молекулярно-генетических маркеров преэклампсии не проводились. Продолжение исследований, интегрирующих геномные, эпигеномные и клинические данные, имеет решающее значение для выявления факторов, способствующих ее развитию и прогрессированию. Полученные данные могут улучшить стратификацию риска, раннее выявление и целевые терапевтические вмешательства, снижая бремя этого значительного акушерского осложнения. В связи с чем, определение молекулярно-генетических предикторов развития преэклампсии имеет особое значение в прогнозировании риска развития данной патологии на ранних этапах беременности.

Цель исследования. Определить значение полиморфизмов *rs1143627 (T-31C) гена IL-1 β* , *rs1800629 (G-308A) гена TNF α* и *rs1800896 (A-1082G) гена IL-10* в прогнозировании риска преэклампсии.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 231 женщин узбекской национальности в возрасте от 19 до 42 лет в сроке беременности от 16 до 28 недель. Основную группу составили 121 беременных женщин: 1-группа (n=71) – женщины во II триместре гестации с риском развития преэклампсии (имеющих в анамнезе преэклампсию); 2-группа (n=50)

– женщины в III триместре гестации с клиническими проявлениями преэклампсии. Контрольную группу составили 110 женщин с физиологически протекающей беременностью. В соответствии с принципами Хельсинской декларации от каждого участника исследования получено информированное согласие и заполненная анкета, утвержденные Этическим комитетом Бухарского государственного медицинского института (протокол №9 от 30 марта 2021 года).

Изучали клинико-анамнестические данные, гематологические (общий анализ крови) и гемостазиологические показатели (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), Международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, D-димер) крови. Концентрацию цитокинов IL-1 β , TNF α и IL-10 в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Выбранные полиморфные локусы *rs1143627 (T-31C) гена IL-1 β* , *rs1800629 (G-308A) гена TNF α* и *rs1800896 (A-1082G) гена IL-10* наиболее часто анализируются в научной литературе, и, располагаясь в промоторной области генов тесно связаны с изменениями транскрипционной активности и уровнями цитокинов в крови [22, 23, 24]. Для исследования вышеуказанных полиморфизмов применен метод полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Материалом для молекулярно-генетических исследований послужила цельная кровь, полученная из локтевой вены пациентки, которую помещали в вакуумные пробирки Vacuette 4,0 мл с содержанием антикоагулянта динатриевой соли этилендиамин-тетраацетата. Для выделения ДНК из цельной крови использовали наборы реагентов «Проба-Рapid-Генетика» ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). Детекцию результатов анализа проводили на

амплификаторе «ДТпрайм» ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). Для анализа полиморфного участка гена IL-1 β использована пара олигонуклеотидных праймеров (F) 5'-CCCCTTTCSTTTAACTTGATTGTG-3' и (R) 5'-AGGTTTGGTATCTGCCAGTTTCTC-3'; для гена TNF α – (F) 5'-AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3' и (R) 5'-TCCTCCCTGCTCCGATTCCG-3'; для гена IL-10 (F) 5'-CACAATCCAAGACAACACTACT-3' и (R) 5'-GATAGGAGGTCCCTTACTTTCC-3'. Температура отжига праймеров – 60°C. Подбор праймеров проведен с помощью онлайн-программы от NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью статистического пакета прикладных программ «Statistica 10.0», статистического программного приложения Epi Info 7.2.2.2 и Программного модуля «Расчет доверительного интервала частоты и доли фактора в медицинских исследованиях» (Stud%). Вариационными параметрическими и непараметрическими методами статистики рассчитывали среднее арифметическое значение (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m), относительные величины (частота, %) изучаемого показателя, статистическую величину полученных измерений – нормальность распределения по критерию эксцесса и равенства главных дисперсий (критерий Фишера), а вероятность ошибки (p) – по критерию Стьюдента (t).

Проведен анализ соответствия полученных частот генотипов ожидаемым значениям с учетом равновесия Харди-Вайнберга, далее сравнение распределения аллелей и генотипов между группами с использованием коррективы Бонферрони для множественных сравнений. При статистических расчетах использован критерий χ^2 (с поправкой Йейтса) и отношение шансов (OR – odds

ratio) с 95% доверительным интервалом (95% CI – confidence interval). Значимыми приняты показатели с уровнем достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Возраст наблюдаемых женщин составил $27,2 \pm 0,9$ лет в основной группе и $25,7 \pm 0,7$ лет в контрольной группе ($p > 0,05$). Беременные в возрасте 31-35 лет практически в два раза чаще регистрировались в основной группе ($p > 0,05$), 36-40 лет – только в основной группе (Табл. 1). Анализ профессиональной принадлежности женщин показал, что наибольший контингент среди них составили служащие (47,9%) и рабочие (32,2%) в основной группе, служащие (39,1%) и безработные (домохозяйки) (28,2%) – в контрольной группе ($p > 0,05$). В основной группе в 2 раза реже отмечены показатели нормального индекса массы тела (ИМТ) ($p < 0,01$), а количество пациенток с ожирением легкой степени было значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). По количеству беременностей и репродуктивным исходам исследуемые группы существенно не отличались ($p > 0,05$). Вместе с тем, отмечается повышение частоты встречаемости преждевременных родов в 1-й ($p > 0,05$) и 2-й ($p > 0,001$) группах по сравнению с контрольной группой.

Соматические заболевания являются серьезным фактором риска и неблагоприятным фоном для развития осложнений беременности. Наиболее часто встречаемой соматической патологией явилась железодефицитная анемия различной степени тяжести среди женщин исследуемых групп. Частота ее была значительно высокой у женщин с развившейся преэклампсией по сравнению с контролем ($p > 0,001$). Заболевания мочевыделительной системы в анамнезе чаще регистрировались в основной группе, при этом данная патология встречалась почти у каждой пятой женщины 2-й группы и была значительно выше, чем в контрольной группе ($p > 0,001$). Следует

отметить, что в анамнезе женщин основной группы чаще отмечалось заболеваемость инфекционно-воспалительной патологией половых органов, но различия в сравнении с контрольными данными не были статистически значимыми ($p>0,05$).

Показатель артериального давления в

момент исследования составил $120,27 \pm 1,9/81,03 \pm 1,6$ мм рт. ст. в 1-й группе, $138,69 \pm 2,4/96,57 \pm 2,8$ мм рт. ст. – во 2-й группе и $113,06 \pm 1,7/80,46 \pm 1,3$ мм рт. ст. – в контрольной группе. Протеинурия выше 0,033 г/л присутствовала только во 2-й группе.

Таблица 1 (начало)

Основные клинико-анамнестические данные женщин исследуемых групп

Beginning of Table 1

Basic clinical and anamnestic data of women in the study groups

Показатели	Основная группа				Контрольная группа (n=110)	
	1-группа (n=71)		2-группа (n=50)			
	абс	%	абс	%	абс	%
<i>Возраст (лет)</i>						
18-25	12	16,9	13	26,0	32	29,1
26-30	40	56,3	24	48,0	65	59,1
31-35	16	22,5	9	18,0	13	11,8
36-40	3	4,2	4	8,0	0	0,0
<i>Социальный статус</i>						
Служащие	33	46,5	25	50,0	43	39,1
Рабочие	23	32,4	15	30,0	29	26,4
Учащиеся	1	1,4	3	6,0	7	6,3
Домохозяйки	14	24,0	7	14,0	31	28,2
<i>Индекс массы тела при постановке на учет</i>						
18,5-25	17	23,9**	8	16,0***	49	44,6
25-30	32	45,1	29	58,0	59	53,6
30-35	22	31,0***	13	26,0***	2	1,8
<i>Количество беременностей</i>						
1	0	0,0	14	28,0	34	30,9
2	43	60,6	24	48,0	45	40,9
3 и более	28	39,4	12	24,0	31	28,2
<i>Количество родов</i>						
0	0	0,0	14	28,0	34	30,9
1	47	66,2	20	40,0	48	43,6
2 и более	24	33,8	16	32,0	28	25,5
<i>Аборты (самопроизвольный)</i>						
1	4	5,6	4	8,0	3	2,7
2 и более	1	1,4	2	4,0	0	0,0
<i>Аборты (артифициальный)</i>						
1	3	4,2	2	4,0	2	1,8
2 и более	0	0,0	1	2,0	1	0,9
Преждевременные роды	7	9,9*	6	12,0*	3	2,7
Оперативные роды	10	14,1	5	10,0	7	6,4
Перинатальная смертность	2	2,8	1	2,0	1	0,9
<i>Сопутствующие/перенесенные соматические заболевания</i>						
Железодефицитная анемия	52	73,2	46	92,0*	69	62,7
Заболевания сердечно-сосудистой системы (ревматизм, варикозная болезнь)	3	4,2	2	4,0	2	1,8
Заболевания органов пищеварения (гастрит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, холецистит)	5	7,0	3	6,0	2	1,8
Заболевания мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит)	7	9,9	9	18,0*	1	0,9
Заболевания дыхательной системы (бронхит)	2	2,8	1	2,0	0	0,0
Заболевания ЛОР-органов (тонзиллит, синусит)	6	8,4	7	14,0	6	5,5

Таблица 1 (окончание)

Основные клинико-anamnestические данные женщин исследуемых групп

End of Table 1

Basic clinical and anamnestic data of women in the study groups

Показатели	Основная группа				Контрольная группа (n=110)	
	1-группа (n=71)		2-группа (n=50)			
	абс	%	абс	%	абс	%
Заболевания эндокринной системы (эутиреоидный зоб)	8	11,3	3	6,0	5	4,5
ОРВИ во время беременности	4	5,6	2	4,0	4	3,6
<i>Сопутствующие/перенесенные гинекологические заболевания</i>						
ВЗОМТ	3	4,2	2	4,0	2	1,8
Неспецифический вульвовагинит	9	12,7	8	16,0	8	7,3
Фоновые и предраковые заболевания шейки матки	3	4,2	1	2,0	0	0,0
ИППП в анамнезе (трихомониаз, генитальный герпес)	5	7,0	2	4,0	3	2,7
Доброкачественные новообразования половых органов (миома матки, киста яичника)	1	1,4	0	0,0	0	0,0
Доброкачественные заболевания молочных желез	0	0,0	1	2,0	2	1,8

Примечание: * – различия достоверны относительно контрольной группы (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).
Note: * – differences are reliable with respect to the control group (* – $p<0.05$; ** – $p<0.01$; *** – $p<0.001$).

Исследования показали статистически значимое снижение количества гемоглобина и числа эритроцитов и тенденцию к снижению

цветового показателя у женщин основной группы ($p<0,01$) (Табл. 2). Такие изменения свидетельствуют о развитии анемии у беременных.

Таблица 2

Гематологические и гемостазиологические показатели у женщин исследуемых групп

Table 2

Hematological and hemostasis parameters in women of the studied groups

Показатели	Основная группа		Контрольная группа (n=110)
	1-группа (n=71)	2-группа (n=50)	
Гемоглобин, г/л	99,45±1,96***	93,62±1,02***	112,5±1,42
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,15±0,07**	2,99±0,03***	3,92±0,06
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,96±0,13**	7,38±0,10***	5,58±0,12
Цветовой показатель	0,93±0,01**	0,90±0,02**	0,99±0,02
СОЭ, мм/ч	17,4±0,93***	22,2±0,87***	10,38±0,66
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	200,61±3,1***	189,7±1,4***	286,38±11,6
Гематокрит, %	37,9±5,78	29,6±0,31*	38,0±0,33
АЧТВ, сек	23,61±0,69***	20,53±0,57***	36,62±0,25
ПТИ, %	98,62±1,27***	102,31±1,24***	93,48±0,54
МНО	0,95±0,01**	0,98±0,02***	0,86±0,03
Фибриноген, г/л	5,16±0,12***	6,13±0,14***	2,98±0,03
D-димер	1305,4±50,5***	1763,9±21,8***	613,6±30,7

Примечание: * – различия достоверны относительно контрольной группы (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).
Note: * – differences are reliable with respect to the control group (* – $p<0.05$; ** – $p<0.01$; *** – $p<0.001$).

Особенно выраженные изменения наблюдались у беременных 2-й группы. Увеличение числа лейкоцитов и повышение СОЭ у женщин основной группы указывает на присутствие

воспалительного компонента при развитии преэклампсии. Выявлено снижение числа тромбоцитарных клеток, укорочение АЧТВ, повышение ПТИ, МНО, содержания фибриногена и увеличение показателя D-

димера. Полученные результаты показали наличие отчетливого гиперкоагуляционного сдвига плазменного гемостаза у беременных с риском преэклампсии и развившейся преэклампсией. Определение уровня D-димера в плазме крови может быть использовано для прогнозирования риска осложнений беременности при преэклампсии, так как его изменения свидетельствуют о развитии стаза в системе микроциркуляции мать-плацента-плод.

Изучено частотное распределение

аллелей и генотипов полиморфизма rs1143627 (T-31C) гена *IL-1 β* , rs1800629 (G-308A) гена *TNF α* и rs1800896 (A-1082G) гена *IL-10* в группах беременных женщин с риском развития преэклампсии, осложненной преэклампсией и физиологическим течением беременности. Доля мутантного аллеля С гена *IL-1 β* (T-31C) была выше в основной группе, тогда как в контрольной группе была высокой доля аллеля Т. И в основной, и в контрольной группах чаще выявлялся генотип Т/С гена *IL-1 β* (T-31C) (Рис. 1).

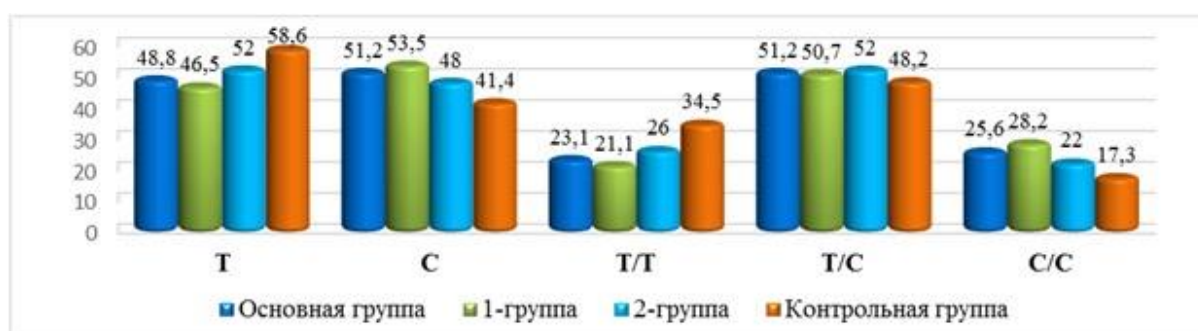


Рис. 1. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1143627 (T-31C) гена *IL-1 β* (%)

Fig. 1. Frequency of occurrence of alleles and genotypes of polymorphism rs1143627 (T-31C) of the *IL-1 β* gene (%)

Анализ распределения аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма в исследуемых группах выявил следующие особенности (Табл. 3). Наблюдалась значительная статистическая разница в частоте встречаемости аллелей между беременными женщинами с риском преэклампсии и здоровыми беременными. Аллель С достоверно чаще встречался в основной (51,2%; $\chi^2=4,5$; $p=0,05$; OR=1,5; 95% CI: 1,03-2,15) и 1-й группах (53,5%; $\chi^2=5,1$; $p=0,02$; OR=1,6; 95% CI: 1,07-2,49) по сравнению с контролем (41,4%). Аллель Т достоверно чаще встречался в контрольной группе (58,6% против 48,8% в основной группе; $\chi^2=4,5$; $p=0,05$; OR=0,7; 95% CI: 0,46-0,97).

Несмотря на преобладание гетерозиготного генотипа Т/С и мутантного генотипа С/С в основной группе (51,2% и 25,6%; в 1-й группе – 50,7% и 28,2%; во 2-й группе – 52,0% и 22,0%) относительно контрольной выборки (48,2% и 17,3% соответственно), выявленные различия не были статистически значимыми ($p>0,05$). Вместе с тем, шансы развития преэклампсии при носительстве генотипа С/С возрастали в основной группе (OR от 1,4 до 1,9) ($p>0,05$). Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1143627 (T-31C) гена *IL-1 β* между 1-й и 2-й группами не были статистически значимыми ($p>0,05$).

Таблица 3

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1143627 (T-31C) гена *IL-1β* между группами

Table 3

Comparative analysis of the distribution of alleles and genotypes of polymorphism rs1143627 (T-31C) of the *IL-1β* gene between groups

Аллели/генотипы	Основная группа (n=121)		Контроль (n=110)		χ^2	p	OR	95% CI
T	118	48,8	129	58,6	4,5	0,05	0,7	0,46 - 0,97
C	124	51,2	91	41,4			1,5	1,03 - 2,15
T/T	28	23,1	38	34,5	3,7	0,10	0,6	0,32 - 1,01
T/C	62	51,2	53	48,2	0,2	0,70	1,1	0,67 - 1,89
C/C	31	25,6	19	17,3	2,4	0,20	1,6	0,87 - 3,12
Аллели/генотипы	1-группа (n=71)		Контроль (n=110)		χ^2	p	OR	95% CI
T	66	46,5	129	58,6	5,1	0,02	0,6	0,40 - 0,94
C	76	53,5	91	41,4			1,6	1,07 - 2,49
T/T	15	21,1	38	34,5	3,8	0,10	0,5	0,26 - 1,01
T/C	36	50,7	53	48,2	0,1	0,80	1,1	0,61 - 2,01
C/C	20	28,2	19	17,3	3,0	0,10	1,9	0,92 - 3,82
Аллели/генотипы	2-группа (n=50)		Контроль (n=110)		χ^2	p	OR	95% CI
T	52	52,0	129	58,6	1,2	0,30	0,8	0,48 - 1,23
C	48	48,0	91	41,4			1,3	0,81 - 2,10
T/T	13	26,0	38	34,5	1,2	0,30	0,7	0,32 - 1,40
T/C	26	52,0	53	48,2	0,2	0,70	1,2	0,60 - 2,27
C/C	11	22,0	19	17,3	0,5	0,50	1,4	0,59 - 3,10
Аллели/генотипы	1-группа (n=71)		2-группа (n=50)		χ^2	p	OR	95% CI
T	66	46,5	52	52,0	0,7	0,40	0,8	0,48 - 1,34
C	76	53,5	48	48,0			1,2	0,75 - 2,08
T/T	15	21,1	13	26,0	0,4	0,60	0,8	0,33 - 1,78
T/C	36	50,7	26	52,0	0,0	0,90	0,9	0,46 - 1,96
C/C	20	28,2	11	22,0	0,6	0,50	1,4	0,60 - 3,23

Распределение генотипов локуса rs1800629 (G-308A) гена *TNFα* в группах соответственно уравнению Харди-Вайнберга показало, что генотип A/A полностью отсутствовал среди лиц узбекской национальности. При изучении распределения аллелей гена *TNFα* установлено, что дикий аллель G

практически доминировал и в основной (90,5%), и в контрольной группах (94,1%). Доля мутантного аллеля A была крайне низкой во всех исследуемых группах. Генотип G/G несколько чаще выявлялся в контрольной группе, а генотип G/A в основной (Рис. 2).

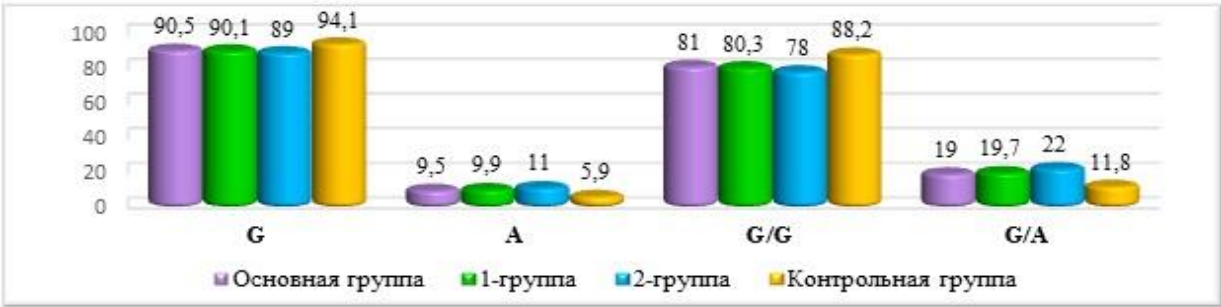


Рис. 2. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена *TNFα* (%)

Fig. 2. Frequency of occurrence of alleles and genotypes of polymorphism rs1800629 (G-308A) of the *TNFα* gene (%)

Статистический анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена *TNFA* в исследуемых группах не выявил достоверных отличий между группами (Табл. 4). При этом отношение шансов для гетерозиготного генотипа G/A возросло

практически в 2 раза ($OR=1,8-2,1$; $p>0,05$) в основной (и 1-й и 2-й группах) группе, указывая на его возможную роль как генетического предиктора развития преэклампсии у лиц узбекской национальности.

Таблица 4

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена *TNFA* между группами

Table 4

Comparative analysis of the distribution of alleles and genotypes of polymorphism rs1800629 (G-308A) of the *TNFA* gene between groups

Аллели/генотипы	Основная группа (n=121)		Контроль (n=110)		χ^2	p	OR	95% CI
G	219	90,5	207	94,1	2,1	0,20	0,6	0,30 - 1,20
A	23	9,5	13	5,9			1,7	0,83 - 3,37
G/G	98	81,0	97	88,2	2,3	0,20	0,6	0,28 - 1,18
G/A	23	19,0	13	11,8	2,3	0,20	1,8	0,84 - 3,63
Аллели/генотипы	1-группа (n=71)		Контроль (n=110)		χ^2	p	OR	95% CI
G	128	90,1	207	94,1	2,0	0,20	0,6	0,26 - 1,25
A	14	9,9	13	5,9			1,7	0,80 - 3,79
G/G	57	80,3	97	88,2	2,1	0,20	0,5	0,24 - 1,23
G/A	14	19,7	13	11,8	2,1	0,20	1,8	0,81 - 4,14
Аллели/генотипы	2-группа (n=50)		Контроль (n=110)		χ^2	p	OR	95% CI
G	89	89,0	207	94,1	2,6	0,20	0,5	0,22 - 1,16
A	11	11,0	13	5,9			2,0	0,86 - 4,50
G/G	39	78,0	97	88,2	2,8	0,10	0,5	0,20 - 1,14
G/A	11	22,0	13	11,8	2,8	0,10	2,1	0,88 - 5,04
Аллели/генотипы	1-группа (n=71)		2-группа (n=50)		χ^2	p	OR	95% CI
G	128	90,1	89	89,0	0,1	0,80	1,1	0,49 - 2,60
A	14	9,9	11	11,0			0,9	0,38 - 2,04
G/G	57	80,3	39	78,0	0,1	0,80	1,1	0,47 - 2,79
G/A	14	19,7	11	22,0	0,1	0,80	0,9	0,36 - 2,12

Наиболее распространенным аллелем и генотипом полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена *IL-10* в основной (1-й и 2-й группах) группе стали низкофункциональный аллель A и его гомозиготный вариант

A/A. В контрольной группе в более чем два раза чаще выявлялся полиморфный аллель G (75,9% против 31,8% в основной группе) и генотип G/G (57,3% против 12,4% в основной группе) (Рис. 3).

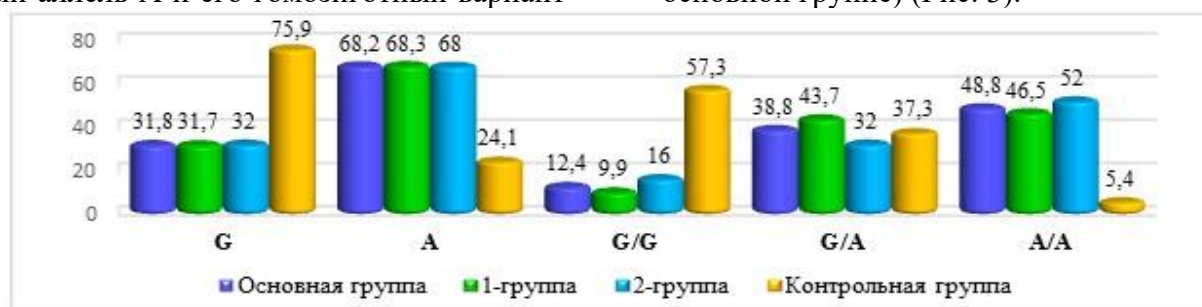


Рис. 3. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена *IL-10* (%)

Fig. 3. Frequency of occurrence of alleles and genotypes of polymorphism rs1800896 (A-1082G) of the *IL-10* gene (%)

Сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма в исследуемых группах выявил ряд существенных различий (Табл. 5). Аллель А достоверно преобладал в основной (68,2%; $\chi^2=89,9$; $p=0,01$; OR=6,8; 95% CI: 4,55-10,02), 1-й (68,3%; $\chi^2=69,5$; $p=0,01$; OR=6,8; 95% CI: 4,33-10,66) и 2-й группах (68,0%; $\chi^2=56,4$; $p=0,01$; OR=6,7; 95% CI: 4,08-11,01) по сравнению с контролем (24,1%). А частота встречаемости аллеля G была статистически значимо высокой в контрольной выборке (75,9%; $\chi^2=89,9$; $p=0,01$; OR=0,1; 95% CI: 0,10-0,22), чем в основной (1-й и 2-й) группе.

Шансы развития преэклампсии многократно повышаются при носительстве генотипа A/A для основной (48,8%; $\chi^2=53,4$; $p=0,01$; OR=16,5; 95% CI: 7,78-34,97), 1-й (46,5%; $\chi^2=43,0$; $p=0,01$; OR=15,1; 95% CI: 6,69-33,87) и 2-й (52,0%; $\chi^2=46,5$; $p=0,01$; OR=18,8; 95% CI: 8,09-43,61) групп. Для контрольной выборки характерным являлась значимо высокая встречаемость генотипа G/G (57,3%; $\chi^2=51,9$; $p=0,01$; OR=0,1; 95% CI: 0,06-0,19), что указывает на его возможно протективную роль в отношении развития преэклампсии.

Таблица 5

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена IL-10 между группами

Table 5

Comparative analysis of the distribution of alleles and genotypes of polymorphism rs1800896 (A-1082G) of the IL-10 gene between groups

Аллели/генотипы	Основная группа (n=121)		Контроль (n=110)		χ^2	p	OR	95% CI
G	77	31,8	167	75,9	89,9	0,01	0,1	0,10 - 0,22
A	165	68,2	53	24,1			6,8	4,55 - 10,02
G/G	15	12,4	63	57,3	51,9	0,01	0,1	0,06 - 0,19
G/A	47	38,8	41	37,3	0,1	0,90	1,1	0,63 - 1,82
A/A	59	48,8	6	5,5	53,4	0,01	16,5	7,78 - 34,97
Аллели/генотипы	1-группа (n=71)		Контроль (n=110)		χ^2	p	OR	95% CI
G	45	31,7	167	75,9	69,5	0,01	0,1	0,09 - 0,23
A	97	68,3	53	24,1			6,8	4,33 - 10,66
G/G	7	9,9	63	57,3	40,9	0,01	0,1	0,04 - 0,18
G/A	31	43,7	41	37,3	0,7	0,40	1,3	0,71 - 2,39
A/A	33	46,5	6	5,5	43,0	0,01	15,1	6,69 - 33,87
Аллели/генотипы	2-группа (n=50)		Контроль (n=110)		χ^2	p	OR	95% CI
G	32	32,0	167	75,9	56,4	0,01	0,1	0,09 - 0,25
A	68	68,0	53	24,1			6,7	4,08 - 11,01
G/G	8	16,0	63	57,3	23,7	0,01	0,1	0,06 - 0,31
G/A	16	32,0	41	37,3	0,4	0,60	0,8	0,39 - 1,61
A/A	26	52,0	6	5,5	46,5	0,01	18,8	8,09 - 43,61
Аллели/генотипы	1-группа (n=71)		2-группа (n=50)		χ^2	p	OR	95% CI
G	45	31,7	32	32,0	0,0	0,97	1,0	0,57 - 1,71
A	97	68,3	68	68,0			1,0	0,59 - 1,76
G/G	7	9,9	8	16,0	1,0	0,40	0,6	0,20 - 1,69
G/A	31	43,7	16	32,0	1,7	0,20	1,6	0,77 - 3,50
A/A	33	46,5	26	52,0	0,4	0,60	0,8	0,39 - 1,65

Таким образом, полученные нами данные показывают, что аллель С полиморфизма rs1143627 (T-31C) гена IL-1 β , аллель А и гомозиготный генотип А/А полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена

IL-10 достоверно связаны с повышением риска развития преэклампсии во время беременности.

Анализ ассоциаций между полиморфизмами генов цитокинов IL-1 β ,

TNFα и *IL-10* и содержанием соответствующих цитокинов в крови выявил значимые различия в уровне экспрессии гена в зависимости от наличия генотипов в исследуемых группах (Табл. 6). Как видно из представленных данных, концентрация *IL-1β* в крови была значительно высокой у носителей генотипа *C/C* полиморфизма *rs1143627* (*T-31C*) гена *IL-1β*, как в 1-й, так и 2-й группах, при этом различия более резко проявились во 2-й группе ($p<0,001$). Содержание *TNFα* в крови было наиболее высоким у женщин с генотипом *G/A* полиморфизма *rs1800629* (*G-308A*) гена *TNFα* в группе с развившейся преэклампсией ($p<0,001$). Несмотря на

активацию провоспалительного звена иммунитета у женщин основной группы нами выявлено снижение продукции противовоспалительного цитокина *IL-10* с заметным проявлением у женщин с генотипом *A/A* соответствующего гена ($p<0,05$). Такой выраженный дисбаланс *Th1/Th2* уровня цитокинов может приводить к системной воспалительной реакции, что во время беременности может провоцировать эндотелиальную дисфункцию с последующим нарастанием гемодинамических нарушений в системе маточно-плацентарно-плодового кровообращения.

Таблица 6

Концентрация цитокинов в крови женщин в зависимости от генотипов соответствующих полиморфизмов

Table 6

The concentration of cytokines in the blood of women, depending on the genotypes of the corresponding polymorphisms

Генотипы/Концентрация цитокина	1-группа	2-группа	Контроль
Полиморфизм rs1143627 (T-31C) гена IL-1β			
T/T	6,18±1,95	14,46±2,28***^	3,25±0,41
T/C	10,39±2,16*	19,08±1,44***^^	4,31±0,37
C/C	13,52±2,68*	23,37±1,45***^^	6,42±0,84
Полиморфизм rs1800629 (G-308A) гена TNFα			
G/G	8,22±1,51*	14,47±1,36***^^	4,52±0,19
G/A	15,87±2,43***	26,13±2,54***^	6,18±0,83
Полиморфизм rs1800896 (A-1082G) гена IL-10			
G/G	17,26±1,29	14,73±0,96*	17,61±0,58
G/A	14,47±2,15	12,41±1,39	17,37±3,14
A/A	11,36±1,28*	10,68±1,04**	14,32±0,35

Примечание: * – различия достоверны относительно контрольной группы (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$); ^ – различия достоверны относительно 1-й группы (^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$; ^^ – $p<0,001$).

Note: * – differences are reliable with respect to the control group (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$); ^ – differences are reliable relative to group 1 (^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$; ^^ – $p<0,001$).

В последние годы все больше данных свидетельствуют о том, что генетические факторы способствуют развитию гипертензивных нарушений во время беременности. Несколько исследований выявили, что полиморфизмы отдельных нуклеотидов, в том числе полиморфизмы генов цитокинов участвуют в патогенезе преэклампсии [20, 21, 25].

Одним из наиболее распространенных полиморфизмов гена *IL-1β* в различных популяциях является

полиморфизм *rs1143627* (*T-31C*) гена *IL-1β*, расположенный в промоторе гена и представляющий замену цитозина (C) на тимин (T) в позиции -31 нуклеотида, и который, как сообщается, имеет регуляторную функцию и связан с дифференциальной экспрессией и активностью *IL-1β*, что следовательно, может влиять на важные биологические и клинические процессы, которые модулируют восприимчивость к различным заболеваниям [26]. Выявлена

ассоциация полиморфизма rs1143627 (T-31C) гена *IL-1β* с высоким риском преэклампсии у женщин китайской популяции, при этом риск формирования гипертензии во время беременности повышался почти в 2 раза при носительстве генотипа C/C [22]. Исследование El Azizu NM, et al (2017) не выявило статистически значимой связи полиморфизма *IL-1β* (T-31C) с риском развития преэклампсии [25]. Вместе с тем, другие авторы выявили значительную связь между полиморфизмом гена *IL-1β* (T-31C) и снижением риска гестационных нарушений при присутствии генотипов T/C или T/T против C/C [27]. Значительные ассоциации наблюдались между преэклампсией и полиморфизмами rs16944 (C-511T) и rs1143634 (C3954T) гена *IL-1β* [28].

В представленном нами исследовании мы не выявили связь генотипов данного полиморфизма с риском развития преэклампсии, однако у носителей аллеля С риск ее развития был достоверно высоким, что позволяет обозначить его как предиктор преэклампсии. Анализ уровня экспрессии гена по содержанию его конечного продукта-белка выявил достоверное повышение уровня *IL-1β* в крови у женщин основной группы ($p<0,05$), что позволяет подтверждать позицию аллеля С, как высокопродуктивного неблагоприятного аллеля при развитии гипертензивных нарушений во время беременности. Важно подчеркнуть, что более значительное повышение уровня *IL-1β* было отмечено во 2-й группе независимо от наличия того или иного генотипа соответствующего полиморфизма ($p<0,001$). При этом максимальное содержание *IL-1β* было характерным для носителей гомозиготного генотипа по аллелю С.

Ген, кодирующий TNFα, расположен в области класса III главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6 и редкий аллель –308A гена TNFα связан с увеличением содержания периферического белка цитокина [23]. TNFα является мощным паракринным и эндокринным

медиатором воспалительных и иммунных функций. Физиологически действие TNFα направлена на регулирование воспалительного процесса, однако несоответствующая его продукция может способствовать чрезмерному проявлению воспалительной реакции с переходом на патологический уровень.

Хотя, в нашем исследовании мы не установили связь полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена *TNFα* с риском развития преэклампсии, в ряде работ было показано, что полиморфизм в позиции -308 G/A повышает риск гипертензивных нарушений [29, 30]. В исследованиях Zubor P, et al (2014), аллель А чаще встречался в случаях преэклампсии увеличивая риск заболевания (OR=2,73), а уровни TNFα в крови матери показали тенденцию к росту с генотипом мутантного аллеля [31]. В работе Khodadadi A, et al (2022) содержание TNFα у женщин с преэклампсией было значительно выше, чем у здоровых беременных ($p<0,001$), хотя авторы не наблюдали никакой корреляции между полиморфизмом *TNFα* (G-308A) с частотой преэклампсии [23]. Метаанализ Wang L, et al (2018), изучавший на основе 22 исследований потенциальное влияние полиморфизма гена *TNFα* (G-308A) на преэклампсию показал, что значимая связь между данным полиморфизмом и восприимчивостью к преэклампсии существовала в аллельной модели А против G (OR=1,37, 95%CI: 1,06-1,77) [20]. Вместе с тем, нами выявлено достоверное повышение содержания TNFα в крови при наличии генотипа G/A у пациенток основной группы, что подтверждает негативную ассоциацию аллеля А с гипертензивными расстройствами.

Замена нуклеотидной последовательности в гене *IL-10* проявляется в 1082 положении промотора появлением гуанина (G) вместо аденина (A). Аллель А rs1800896 (A-1082G) гена *IL-10* является низкофункциональным и определяет снижение продукции белковой молекулы цитокина *IL-10* [24]. Результаты ряда исследований показали связь

полиморфизма гена *IL-10* (A-1082G) с повышенным риском преэклампсии. Метаанализ 21 исследования случай-контроль показал, что полиморфизм гена *IL-10* (A-1082G) был значительно связан с повышенным риском преэклампсии в рамках рецессивной модели (A/A против A/G+G/G: OR=1,19, 95% CI=1,018-1,394, $p=0,029$) [21]. Метаанализ Nath MC, et al (2020), выявил значительные различия в уровнях *IL-10* между случаями с преэклампсией и нормотензивной беременностями. Эти результаты подтверждают роль сниженного уровня *IL-10* в патофизиологии преэклампсии, что обусловлено носительством низкопродуктивных генотипов промоторного гена *IL-10* [32]. Риск развития преэклампсии по результатам наших исследований значительно повышался при присутствии генотипа A/A (OR=16,5, 95% CI=7,78-34,97, $p=0,01$). Также содержание *IL-10* в крови у носителей генотипа A/A было достоверно ниже в 1- и 2-группах относительно контрольных значений ($p<0,05$). Как известно, роль противовоспалительного цитокина *IL-10* заключается в сдерживании провоспалительных стимулов, что представляется весьма важным для обеспечения физиологического иммунокомпромиссного фона во время беременности. Чрезмерная активация провоспалительного звена цитокинов с неадекватным ответом противовоспалительного компонента, опосредованный полиморфизмом генов цитокинов, возможно играет одну из ключевых ролей в развитие эндотелиальной дисфункции, гипертензивных расстройств и последующих полиорганных нарушениях.

Заключение. Полиморфизмы генов цитокинов и обусловленная ими продукция цитокинов играют ключевую роль в развитии преэклампсии. Аллель С полиморфизма rs1143627 (T-31C) гена *IL-1β*, аллель А и гомозиготный генотип A/A полиморфизма rs1800896 (A-1082G) гена *IL-10* связаны с повышением риска

развития преэклампсии и могут быть использованы в качестве генетических предикторов заболевания. Повышенная экспрессия генов провоспалительных цитокинов наряду со снижением уровня противовоспалительного звена цитокинов отражает нарушение Th1/Th2 баланса, что провоцирует формирование системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и развитие преэклампсии во время беременности.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Khan B, Yar RA, Khakwani AK, et al. Preeclampsia Incidence and Its Maternal and Neonatal Outcomes With Associated Risk Factors. *Cureus*. 2022;14(11):e31143. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.31143>
2. Кулида ЛВ, Рокотянская ЕА, Панова ИА, и др. Морфологические и иммуногистохимические параметры хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020;28(4):449-461. DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284449-461>
3. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(3):295-301. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.17494>
4. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(1):13-22. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>

5. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, et al. Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Annals of Laboratory Medicine*. 2018;38(2):95-101. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95>
6. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Advances in Pharmacology*. 2016;77:361-431. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.04.008>
7. Horvat Mercnik M, Schlieffsteiner C, Sanchez-Duffhues G, et al. TGF β signalling: a nexus between inflammation, placental health and preeclampsia throughout pregnancy. *Human Reproduction Update*. 2024;30(4):442-471. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae007>
8. Сидорова ИС, Никитина НА. Обоснование современной концепции развития преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:26-33. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.26-33>
9. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell and Tissue Research*. 2022;387(3):391-398. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03471-2>
10. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, et al. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(13):3263. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20133263>
11. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, et al. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(5):1496. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19051496>
12. Afrose D, Chen H, Ranasinghe A, et al. The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Biology of Sex Differences*. 2022;13(1):26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00436-0>
13. Jayaram A, Deer E, Amaral LM, et al. The role of tumor necrosis factor in triggering activation of natural killer cell, multi-organ mitochondrial dysfunction and hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertension*. 2021;24:65-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.02.006>
14. Deer E, Herrock O, Campbell N, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. *Nature Reviews Nephrology*. 2023;19(4):257-270. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00670-0>
15. Han X, Ghaemi MS, Ando K, et al. Differential Dynamics of the Maternal Immune System in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1305. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01305>
16. Hu J, Guo Q, Liu C, et al. Immune cell profiling of preeclamptic pregnant and postpartum women by single-cell RNA sequencing. *International Reviews of Immunology*. 2024;43(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1080/08830185.2022.2144291>
17. Shi Y, Han B, Li X, et al. Correlation between Interleukin-10 Effects on Th1/Th2 Immune Balance and Pregnancy Induced Hypertension. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2024;54(4):483-488.
18. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, et al. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2019;33(4):e22834. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22834>
19. El Shahaway AA, Abd Elhady RR, Abdelrhman AA, et al. Role of maternal serum interleukin 17 in preeclampsia: diagnosis and prognosis. *Journal of Inflammation Research*. 2019;12:175-180. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S206800>
20. Wang L, Qu G, Wu W, et al. Association between tumor necrosis factor- α -308G/A gene polymorphism and susceptibility to pre-eclampsia: An updated meta-analysis. *Cytokine*. 2018;111:278-286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.09.002>
21. Veisian M, Tabatabaei RS, Javaheri A, et al. Association of Interleukin-10 -1082G > A Polymorphism with Susceptibility to Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 21 Studies. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2020;39(6):518-532. DOI: <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1683919>
22. Wang X, Jiang F, Liang Y, et al. Interleukin-1b-31C/T and -511T/C Polymorphisms Were Associated with Preeclampsia in Chinese Han Population. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e106919. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106919>
23. Khodadadi A, Ghadiri A, Ghafourian M, et al. The TNF- α -308G/A Gene Polymorphism and Serum TNF- α Levels in Women With Preeclampsia. *Journal of Family and Reproductive Health*. 2022;16(3):205-211. DOI: <https://doi.org/10.18502/jfrh.v16i3.10582>

24. Tarique M, Naz H, Saini C, et al. Association of IL-10 Gene Polymorphism With IL-10 Secretion by CD4 and T Regulatory Cells in Human Leprosy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1974. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01974>

25. El Azizy HM, Hassan S, Salem H, Diao N. Interleukin-1 β -gene polymorphisms in preeclamptic Egyptian women. *Middle East Fertility Society Journal*. 2017;22(4):285-289. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.05.001>

26. Топчиева ЛВ, Курбатова ИВ, Малышева ИЕ, и др. Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в продукцию IL-1 β , и предрасположенность людей к развитию артериальной гипертензии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):53-70. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4>

27. Harati-Sadegh M, Sargazi S, Taheri H, et al. Relationship between common interleukin 1-beta gene polymorphisms and the risk of gestational disorders: An updated meta-analysis. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2021;35:25. DOI: <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.25>

28. Hamid HM, Abdalla SE, Sidig M, et al. Association of VEGFA and IL1 β gene polymorphisms with preeclampsia in Sudanese women. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2020;8(3):e1119. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1119>

29. Hossen MS, Aziz MA, Barek MA, et al. Investigation of the linkage between TNF- α rs1800629 polymorphism and preeclampsia risk: A meta-analysis. *Cytokine*. 2024;175:156499. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156499>

30. Lin CW, Chen CH, Wu MH, et al. Polymorphisms within the Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Is Associated with Preeclampsia in Taiwanese Han Populations. *Biomedicines*. 2023;11(3):862. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030862>

31. Zubor P, Dokus K, Zigo I, et al. TNF α G308A gene polymorphism has an impact on renal function, microvascular permeability, organ involvement and severity of preeclampsia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2014;78(3):150-61. DOI: <https://doi.org/10.1159/000364865>

32. Nath MC, Cubro H, McCormick DJ, et al. Preeclamptic women have decreased circulating IL-10 (Interleukin-10) values at the time of preeclampsia diagnosis: systematic review and

meta-analysis. *Hypertension*. 2020;76(6):1817-1827. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15870>

References

1. Khan B, Yar RA, Khakwani AK, et al. Preeclampsia Incidence and Its Maternal and Neonatal Outcomes With Associated Risk Factors. *Cureus*. 2022;14(11):e31143. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.31143>

2. Kulida LV, Rokotyanskaya EA, Panova IA, et al. Morphological and immunohistochemical parameters of chronic placental insufficiency in preeclampsia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(4):449-461. Russian. DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284449-461>

3. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, et al. Placental histopathology associated with preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(3):295-301. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.17494>

4. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(1):13-22. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>

5. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, et al. Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Annals of Laboratory Medicine*. 2018;38(2):95-101. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95>

6. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Advances in Pharmacology*. 2016;77:361-431. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.04.008>

7. Horvat Mercnik M, Schlieffsteiner C, Sanchez-Duffhues G, et al. TGF β signalling: a nexus between inflammation, placental health and preeclampsia throughout pregnancy. *Human Reproduction Update*. 2024;30(4):442-471. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae007>

8. Sidorova IS, Nikitina NA. Validation of the modern concept of the development of preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:26-33. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.26-33>

9. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell and Tissue Research*. 2022;387(3):391-398. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03471-2>
10. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, et al. Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(13):3263. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20133263>
11. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, et al. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(5):1496. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19051496>
12. Afrose D, Chen H, Ranasinghe A, et al. The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Biology of Sex Differences*. 2022;13(1):26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00436-0>
13. Jayaram A, Deer E, Amaral LM, et al. The role of tumor necrosis factor in triggering activation of natural killer cell, multi-organ mitochondrial dysfunction and hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertension*. 2021;24:65-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.02.006>
14. Deer E, Herrock O, Campbell N, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. *Nature Reviews Nephrology*. 2023;19(4):257-270. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00670-0>
15. Han X, Ghaemi MS, Ando K, et al. Differential Dynamics of the Maternal Immune System in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1305. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01305>
16. Hu J, Guo Q, Liu C, et al. Immune cell profiling of preeclamptic pregnant and postpartum women by single-cell RNA sequencing. *International Reviews of Immunology*. 2024;43(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1080/08830185.2022.2144291>
17. Shi Y, Han B, Li X, et al. Correlation between Interleukin-10 Effects on Th1/Th2 Immune Balance and Pregnancy Induced Hypertension. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2024;54(4):483-488.
18. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, et al. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2019;33(4):e22834. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22834>
19. El Shahaway AA, Abd Elhady RR, Abdelrhman AA, et al. Role of maternal serum interleukin 17 in preeclampsia: diagnosis and prognosis. *Journal of Inflammation Research*. 2019;12:175-180. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S206800>
20. Wang L, Qu G, Wu W, et al. Association between tumor necrosis factor- α -308G/A gene polymorphism and susceptibility to pre-eclampsia: An updated meta-analysis. *Cytokine*. 2018;111:278-286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.09.002>
21. Veisian M, Tabatabaei RS, Javaheri A, et al. Association of Interleukin-10 -1082G > A Polymorphism with Susceptibility to Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 21 Studies. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2020;39(6):518-532. DOI: <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1683919>
22. Wang X, Jiang F, Liang Y, et al. Interleukin-1b-31C/T and -511T/C Polymorphisms Were Associated with Preeclampsia in Chinese Han Population. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e106919. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106919>
23. Khodadadi A, Ghadiri A, Ghafourian M, et al. The TNF- α -308G/A Gene Polymorphism and Serum TNF- α Levels in Women With Preeclampsia. *Journal of Family and Reproductive Health*. 2022;16(3):205-211. DOI: <https://doi.org/10.18502/jfrh.v16i3.10582>
24. Tarique M, Naz H, Saini C, et al. Association of IL-10 Gene Polymorphism With IL-10 Secretion by CD4 and T Regulatory Cells in Human Leprosy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1974. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01974>
25. El Azizy HM, Hassan S, Salem H, Diao N. Interleukin-1 β -gene polymorphisms in preeclamptic Egyptian women. *Middle East Fertility Society Journal*. 2017;22(4):285-289. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.05.001>
26. Topchieva LV, Kurbatova IV, Malysheva IE, et al. Allelic polymorphism of genes involved in IL-1 β production and predisposition of people to the development of arterial hypertension. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):53-70. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-4>
27. Harati-Sadegh M, Sargazi S, Taheri H, et al. Relationship between common interleukin 1-beta gene polymorphisms and the risk of gestational disorders: An updated meta-analysis. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*.

2021;35:25. DOI:
<https://doi.org/10.47176/mjiri.35.25>

28.Hamid HM, Abdalla SE, Sidig M, et al. Association of VEGFA and IL1 β gene polymorphisms with preeclampsia in Sudanese women. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2020;8(3):e1119. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1119>

29.Hossen MS, Aziz MA, Barek MA, et al. Investigation of the linkage between TNF- α rs1800629 polymorphism and preeclampsia risk: A meta-analysis. *Cytokine*. 2024;175:156499. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156499>

30.Lin CW, Chen CH, Wu MH, et al. Polymorphisms within the Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Is Associated with Preeclampsia in Taiwanese Han Populations. *Biomedicines*. 2023;11(3):862. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030862>

31.Zubor P, Dokus K, Zigo I, et al. TNF α G308A gene polymorphism has an impact on renal function, microvascular permeability, organ involvement and severity of preeclampsia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2014;78(3):150-61. DOI: <https://doi.org/10.1159/000364865>

32.Nath MC, Cubro H, McCormick DJ, et al. Preeclamptic women have decreased circulating IL-10 (Interleukin-10) values at the time of preeclampsia diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2020;76(6):1817-1827. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15870>

Статья поступила в редакцию 17 января 2025 г.
Поступила после доработки 20 февраля 2025 г.
Принята к печати 12 марта 2025 г.

Received 17 January 2025

Revised 20 February 2025

Accepted 12 March 2025

Информация об авторах

Фарход Кахрамонович Ахмедов, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, г. Бухара, Республика Узбекистан, E-mail: axmedov.farhod@bsmi.uz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0104-4980>.

Махфуза Мубиновна Рахматуллаева, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, г. Бухара, Республика Узбекистан, E-mail: rahmatullayeva.mahfuza@bsmi.uz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1987-6136>.

Олтиной Абдуганиевна Якубова, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Республика Узбекистан, E-mail: oltinoy62@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-1359>.

Information about the authors

Farkhod K. Akhmedov, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynaecology, Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan, E-mail: axmedov.farhod@bsmi.uz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0104-4980>.

Makhfuza M. Rakhmatullaeva, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynaecology, Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan, E-mail: rahmatullayeva.mahfuza@bsmi.uz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1987-6136>.

Oltinoy A. Yakubova, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynaecology, Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan, E-mail: oltinoy62@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-1359>.