



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

1 (51) 2023

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

Научно-реферативный,

духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

1 (51)

2023

Received: 20.12.2022
Accepted: 29.12.2022
Published: 20.01.2023

УДК 618.3-097:612.017.1:616.98-07

ЦИТОКИНЫ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В III-ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ

Ф.Н. Сабиров, У.У. Жабборов, А.А. Исмаилова

Республиканский Перинатальный Центр МЗ РУз

✓ Резюме

Цель: представлены результаты иммунологического исследования 4х основных цитокинов IL-1 β , IL-18, IL-4 и IL-6 плодов, у беременных перенесших COVID-19 как со средним течением, так и с тяжёлым течением заболевания в III-триместре гестации.

Материалы и методы: Исследования проведены на 30 сыворотках пуповинной крови плодов, которые взяты путем трансабдоминального кордоцентеза у беременных с перенесших COVID-19 в III-триместре гестации в РПЦ за 2022 год. Все исследования проводились в Институте иммунологии.

Результаты: среднее содержание IL-18, IL-4 и IL-6 у плода на фоне перенесенного тяжелого течения COVID-19 было достоверно повышено в 1,5, 1,6 и в 2 раза, а содержание IL-1 β у плода на фоне перенесенного тяжелого течения COVID-19 не было достоверно повышено по сравнению с нормативными данными.

Заключение: Цитокины выступают посредниками в развитии иммунных и воспалительных реакций в системе мать-плацента-плод, но при этом могут способствовать нарушению функциональных и морфологических свойств клеточных мембран, истощать защитные резервы клеток.

Ключевые слова: COVID-19, цитокины, IL-1 β , IL-18, IL-4, IL-6, III-триместр беременности.

FETAL CYTOKINES IN PREGNANT WOMEN WHO HAD COVID-19 IN THE THIRD TRIMESTER OF GESTATION

F.N. Sabirov, U.U. Jabborov, A.A. Ismoilova

Republican Perinatal Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

✓ Resume

Objective: the results of a study of 4 main cytokines IL-1 β , IL-18, IL-4 and IL-6 fetuses in pregnant women who underwent COVID-19 with both moderate and severe course of the disease in the third trimester of gestation are presented.

Materials and methods: Immunological studies were carried out on 30 fetal cord blood sera taken by transabdominal cordocentesis in pregnant women with COVID-19 in the third trimester of gestation at the Republican Perinatal Center in 2022. The research was conducted at the Institute of Immunology.

Results: the average content of IL-18, IL-4 and IL-6 in the fetus against the background of a severe course of COVID-19 was significantly increased by 1.5, 1.6 and 2 times, and the content of IL-1 β in the fetus against the background of experienced severe course of COVID-19 was not significantly increased compared with normative data.

Conclusion: Cytokines act as mediators in the development of immune and inflammatory reactions in the mother-placenta-fetus system, but at the same time they can contribute to the disruption of the functional and morphological properties of cell membranes, deplete the protective reserves of cells.

Keywords: COVID-19, cytokines, IL-1 β , IL-18, IL-4, IL-6, III-trimester of pregnancy.

ҲОМИЛАДОРЛИКНИНГ УЧИНЧИ ТРИМЕСТРИДА COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН ҲОМИЛАДОРЛАРДА ҲОМИЛА ЦИТОКИНЛАРИ

Ф.Н. Собиров, У.У. Жабборов, А.А. Исмоилова

Ўзбекистон Республикаси ССВ Республика Перинатал маркази

✓ Резюме

Мақсад: ҳомиладорликнинг учинчи триместрида касалликнинг ўртача ва оғир кечиши билан COVID-19 билан касалланган ҳомиладорларда 4 та яъни ИЛ-1β, ИЛ-18, ИЛ-4 ва ИЛ-6 ҳомидаларининг асосий цитокинларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Материал ва усуллар: республика перинатал марказида ҳомиладорликнинг учинчи триместрида COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда трансабдоминал 2022 йилда кордоцентез йули билан 30 та ҳомиладан қон зардоби бўйича иммунологик тадқиқотлар ўтказилди. Тадқиқот Иммунология институтида ўтказилди.

Натижалар: ҳомиладаги ИЛ-18, ИЛ-4 ва ИЛ-6 нинг ўртача миқдори COVID-19 нинг оғир кечиши фониди 1,5, 1,6 ва 2 баравар, ИЛ-1β миқдори эса сезиларли даражада ошди. COVID-19 нинг оғир кечиши фониди ҳомила меъёрий маълумотларга нисбатан сезиларли даражада ошмаган.

Хулоса: цитокинлар она-плацента-ҳомила тизимида иммун ва яллигланиш реакцияларининг ривожланишида воситачи бўлиб ишлайди, лекин айни пайтда улар хужайра мембраналарининг функционал ва морфологик хусусиятларини бузишга ёрдам беради, хужайраларнинг ҳимоя захираларини йўқ қилади.

Калит сўзлар: COVID-19, цитокинлар, ИЛ-1β, ИЛ-18, ИЛ-4, ИЛ-6, III-триместр.

Актуальность

Повреждение органа или ткани COVID-19 связано с системным воспалением и так называемым «синдромом высвобождения цитокинов» (CRS) [1]. Хотя коронавирусы обладают способностью вызывать прямое повреждение эпителиальных тканей через повреждение и некроз эпителиальных клеток, данные свидетельствуют о том, что активация/нарушение иммунной системы является основной причиной повреждения органов или тканей при COVID-19 [2]. Исследования пациентов с COVID-19 показали, что вирус вызывает высвобождение различных медиаторов воспаления, включая воспалительные цитокины, которые в основном продуцируются моноцитами и макрофагами [3]. Было показано, что локальные концентрации цитокинов сильно увеличены в легочной ткани, где альвеолярные макрофаги сталкиваются с большим количеством вирусных частиц [4]. Для большего понимания системного воздействия COVID-19 на организм, стремились представить обзор трех различных, но связанных аспектов иммунологии COVID-19; иммунный ответ на SARS-CoV-2, механизмы иммунной дисрегуляции и потенциальные стратегии иммунотерапии для лечения заболевания.

Врожденный иммунитет является первой линией защиты хозяина и играет ключевую роль в подавлении распространения патогенов. В отличие от адаптивного иммунитета, который работает путем создания специфических рецепторов (например, антител или TCR) против микробных антигенов, врожденный иммунитет основан на распознавании общих молекулярных паттернов, существующих в микробных структурах [5,6].

Установлено, что цитокины являются медиаторами межклеточных взаимодействий, оказывают плейотропные биологические эффекты на различные типы клеток, главным образом участвуя в формировании и регуляции защитных реакций иммунной системы [7].

В систематических обзорах сообщалось, что показатели мертворождения и неонатальной смертности при беременности с COVID-19 были <2,5% и 0,6% [8,9], соответственно, что сопоставимо со здоровыми беременными женщинами. Несмотря на это, было доказано, что SARS-CoV-2 преодолевает гематоэнцефалический барьер, что может привести к потенциальному патогенезу дефектов нервной трубки [10].

Быстро увеличивается информация о патологических изменениях плаценты у матерей с COVID-19. Наиболее распространенные патологические признаки плаценты, инфицированной

SARS-CoV-2, включают периворсинчатую диффузию фибрина, мальперфузию сосудов матери и плода, межворсинчатые тромбы, многоочаговые инфаркты и хронические воспалительные поражения [11].

Сегодня, большое внимание исследователей и врачей уделяется иммунологическим и иммуногенетическим методам диагностики различных инфекционных поражений у плода, в частности уделяют огромное внимание прогнозированию течения, тяжести и исхода процесса.

Целью исследования явилась, изучение основных 4х цитокинов иммунной системы плода IL-1 β , IL-18, IL-4 и IL-6 у беременных, перенесших COVID-19 как со средним течением, так и с тяжёлым течением заболевания в III-триместре гестации.

Материал и методы

Иммунологические исследования проведены на 40 сыворотках пуповинной крови плодов, которые взяты путем трансабдоминального кордоцентеза у беременных, перенесших COVID-19 во втором триместре гестации в Республиканском Перинатальном Центре за 2022 год. Все беременные разделены на 2 группы. I-группа беременные, перенесшие COVID-19 в средней форме во втором триместре своей гестации (n=15). II-группа беременные, перенесшие COVID-19 в тяжёлой форме во втором триместре своей гестации (n=15). Забор крови плода проводился с помощью трансабдоминального кордоцентеза в сроке от 28 до 34х-недель гестации. В целях сопоставления полученных результатов цитокинового исследования в 3-триместре беременности, нами использованы нормативные данные, потому что они достаточно хорошо представлены в международной литературе.

Иммунологические методы исследования

Определение цитокинов в биологических жидкостях в лаборатории иммуно-цитокинов Института иммунологии АН РУз. Определение уровня цитокинов проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Human», Германия 2022г. Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Наборы реагентов представляют собой комплект, основными реагентами которого являются МКАт к исследуемым цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. Наборы предназначены для количественного определения человеческих цитокинов в сыворотке периферической крови и в биологических жидкостях. Измерение оптической плотности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета при длине волны 450 нм методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat-Fax» (США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы на Excel-2018, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена.

Результат и обсуждения

Нередко при одних и тех же осложнениях беременности исследователями выявляются разнонаправленные изменения уровней цитокинов. Вероятно, на течение беременности и плода оказывает влияние не только конкретного свойства цитокинов и их концентрации в организме на системном и локальном уровнях, а их динамическое равновесие.

Нами описаны результаты анализа по изучению основных цитокинов в венозной крови плода от матерей перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности (таблица-№1)

Таблица-№1. Сывороточные цитокины плода в третьем триместре

Цитокины	Среднетяжелое течение COVID-19 Пг/мл	Тяжелое течение COVID-19 Пг/мл	Нормативные данные Пг/мл
Интерлейкин-1 β	4,62 \pm 1,26	5,12 \pm 1,33	3,53 \pm 1,92
Интерлейкин-18	3,45 \pm 1,05	7,75 \pm 1,44* \wedge	5,13 \pm 1,21
Интерлейкин-4	3,72 \pm 1,57	8,22 \pm 1,31* \wedge	5,11 \pm 1,04
Интерлейкин-6	2,44 \pm 1,65	7,42 \pm 1,33* \wedge	3,70 \pm 1,15

Примечание: * - достоверность различий с группой контроля, \wedge - между изучаемыми группами (p < 0,05).

Из таблицы-№1 видно, что среднее содержание ИЛ-1 бета у плода на фоне перенесенного тяжелого течения COVID-19 был недостоверно повышен в 1,1 раза по сравнению с данными среднетяжелого течения и в 1,4 раза по сравнению с нормативными данными. А при сравнении данных среднетяжелого и нормативных данных также выявлено недостоверное повышение ИЛ-1 бета в 1,3 раза. Так, в норме ИЛ-1 бета составлял $3,53 \pm 1,92$ пг/мл. Как видно, по концентрации ИЛ-1 бета не наблюдается достоверное повышение. Известно, что ИЛ-1 β отвечает за воспаление на местном и системном уровнях. Тем самым формируя защитную реакцию. Также известно, что плацента сама продуцирует ИЛ-1бета. Уровень экспрессии зависит в первую очередь от наличия или отсутствия воспалительного процесса.

Нами описаны результаты по исследованию ИЛ-18 у плода на фоне перенесенного COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением. Видно, что среднее содержание ИЛ-18 у плода на фоне перенесенного тяжелого течения было достоверно повышено в 2,25 раза по сравнению с данными среднетяжелым течением и в 1,5 раз по сравнению с нормативными данными. А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено достоверное подавление ИЛ-18 в 1,5 раза. Так, по нормативным данным ИЛ-18 составлял $5,13 \pm 1,21$ пг/мл.

Далее, представлены результаты по исследованию ИЛ-4 у плода на фоне перенесенного COVID-19 со среднетяжелым и тяжелым течением. Анализ показал, что среднее содержание ИЛ-4 у плода на фоне перенесенного тяжелого течения было достоверно повышено в 2,2 раза по сравнению с данными среднетяжелым течением и в 1,6 раза по сравнению с нормативными данными. А при сравнении данных среднетяжелого и контрольных выявлено недостоверное подавление ИЛ-4 в 1,4 раза. Показатель ИЛ-4 по данным литературы составляет $5,11 \pm 1,04$ пг/мл. При физиологическом течении беременности в амниотической жидкости ИЛ-4 выявляется редко и в небольших количествах, при инфекционном процессе продукция цитокина возрастает [88]. Плод и плацента имеют общую гуморальную среду — амниотическую жидкость, оказывающую важное влияние на морфофункциональное состояние самой плаценты, ее оболочек, пуповины.

Представлен анализ по исследованию ИЛ-6. Так, видно, что среднее содержание ИЛ-6 у плода на фоне перенесенного тяжелого течения COVID-19 было достоверно повышено в 3 раза по сравнению с данными среднетяжелым течением и в 2 раза по сравнению с нормативными значениями. А при сравнении данных среднетяжелого и нормативов выявлено недостоверное повышение ИЛ-6 в 1,5 раза. Значение ИЛ-6 по нормативам составило $3,70 \pm 1,15$ пг/мл.

Главным регулятором иммунного ответа, реакций острой фазы воспаления и гемопоза является ИЛ-6, он выполняет функцию медиатора защитных процессов от инфекции и повреждения тканей [74,89]. Основным источником ИЛ-6 являются макрофаги, он также продуцируется фибробластами, моноцитами, эндотелиальными клетками и эндометриальными стромальными клетками. Его продукция стимулируется другими цитокинами, в частности ИЛ-1 бета. Известно, что в норме происходит минимальная выработка ИЛ-6, но при встрече с патогенами его содержание в циркуляторном русле увеличивается. ИЛ-6 активирует в печени синтез белков острой фазы, в то время как ИЛ-1 бета стимулируют их синтез и действуют на этот процесс опосредованно, через ИЛ-6.

Выводы

- С одной стороны, цитокины выступают посредниками в развитии иммунных и воспалительных реакций в системе мать-плацента-плод, с другой, — могут способствовать нарушению функциональных и морфологических свойств клеточных мембран, истощать защитные резервы клеток [26,38].

-Повышенные значения ИЛ-1 бета свидетельствуют о наличии воспалительного процесса у плода, связанного с выраженной иммунной реактивностью на антиген матери, что естественно ляжет в основу глубокой морфофункциональной незрелости органов и систем плода.

-В свою очередь повышенные значения ИЛ-4, ИЛ-6 которые являются цитокинами приспособления к новым условиям существования после рождения, способствуют крайне напряженной адаптации и часто характеризуются развитием многих перинатальных осложнений, нарушающих социальную адаптацию и качество жизни в дальнейшем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Carrillo J., Izquierdo-Useros N., Avila-Nieto C., Pradenas E., Clotet B., Blanco J. Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. //Biochem. Biophys. Res. Commun., 2021, Vol. 538, pp. 187-191.
2. Hatmi Z.N. A systematic review of systematic reviews on the COVID-19 pandemic. //SN ComprClinMed.(2021) 26:1–18.doi:10.1007/s42399-021-00749-y
3. Grimaud M., Starck J., Levy M., Marais C., Chareyre J., Khraiche D. et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. //AnnIntensiveCare. (2020) 10:69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8.
4. Kucharski A.J., Klepac P., Conlan A.J.K., Kissler S.M., Tang M.L., Fry H., Gog J.R., Edmunds W.J., CMMID COVID-19 Working Group. 2020. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. //LancetInfectDis. 2020 20(10):1151–1160.
5. Saniasiaya J. Xerostomia COVID-19: unleashing Pandora's box. //Ear Nose Throat J. (2021) 100:139S. doi: 10.1177/0145561320960353
6. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., Martelli L., Ruggeri M., Ciuffreda M. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. //Lancet. (2020) 395:1771–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
7. Paul W.E. Fundamental immunology. – Lippincott-Raven, New-York, 1999.
8. Papapanou M., Papaioannou M., Petta A. et al. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. //Int J Environ Res Public Health 2021;18(2):596. doi:10.3390/ijerph18020596.
9. Khalil A., Kalafat E., Benlioglu C. et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. //EClinicalMedicine 2020; 25:100446. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100446.
10. Khan M., Nabeka H., Akbar S. et al. Risk of congenital birth defects during COVID-19 pandemic: draw attention to the physicians and policymakers. //J Glob Health 2020;10(2):020378. doi:10.7189/jogh.10.020378.
11. Leal CR.V., Maciel RA.M., Corrêa Júnior M.D. SARS-CoV-2 infection and placental pathology. Infecção por SARS-CoV-2 e patologia placentária. //Rev Bras Ginecol Obstet 2021;43(6):474–479. doi:10.1055/s-0041-1730291.

Поступила 20.12.2022