



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

5 (79) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВА
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
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)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**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 (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

5 (79)

2025

май

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.04.2025, Accepted: 10.05.2025, Published: 15.05.2025

УДК 618.3-06:616.155

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВ ПЛОДА С ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ

¹Абдуллаева Мохларойим Нодирбек кизи <https://orcid.org/0009-0007-3594-2806>

²Жабборов Улугбек Узокович <https://orcid.org/0009-0007-4101-8769>

¹Среднеазиатский медицинский университет Узбекистан, г. Фергана, ул. Бурхониддина Маргинони, 64 телефон: +998 95 485 00 70 e-mail: info@camuf.uz

²Республиканский перинатальный центр, Узбекистан, Ташкент, Юнусабдский район, улица Богишамол № 223-а +998 (71) 260-28-71 <https://rpc.uz/>

✓ Резюме

Изучено влияние срока гестации на уровень цитокинов у плодов с гемолитической болезнью при реуз-иммунизации. Проведено сравнение между II и III триместрами. Установлено повышение уровней ИЛ-18, ИЛ-6 и ФНО-α, особенно выраженное в III триместре. Повышение ИЛ-18 связано с усилением воспалительной реакции

Ключевые слова: реуз-иммунизация, гемолитическая болезнь плода, цитокины, ИЛ-18, ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-4

GEMOLITIK KASALLIGI BO'LGAN HOMILANING GESTATSIYA MUDDATIGA QARAB BACHADON ICHIDAGI SITOKIN KO'RSATKICHLARI

¹Abdullaeva Moxlaroyim Nodirbek qizi, ²Jabborov Ulug'bek Uzokovich

¹Markaziy Osiyo Tibbiyot Universitety O'zbekiston, Farg'ona, Burhoniddin Marg'inoniy ko'chasi 64 tel:+998 95 485 00 70 e-mail: info@camuf.uz

²Respublika perinatal markazi, O'zbekiston, Toshkent, Yunusobod tumani, Bog'ishamol ko'chasi No223-a +998 (71) 260-28-71 <https://rpc.uz/>

✓ Rezyume

Reuz-immunizatsiyali homiladorlikda homilalardagi sitokinlar holati gestatsiya muddatiga qarab o'rganildi. II va III trimestrlar taqqoslandi. Ayniqsa III trimestrda IL-18, IL-6 va FNO-α darajalari oshgani aniqlandi. IL-18 darajasining oshishi yallig'lanish reaksiyalari bilan bog'liq

Kalit so'zlar: reuz-immunizatsiya, homilaning gemolitik kasalligi, sitokinlar, IL-18, IL-6, FNO-α, IL-4

INTRAUTERINE CYTOKINE PARAMETERS OF THE FETUS WITH HEMOLYTIC DISEASE DEPENDING ON THE GESTATION PERIOD

¹Abdullaeva Moxlaroyim Nodirbek kizi., ²Jabborov Ulug'bek Uzokovich

¹ Republican Perinatal Center, Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street No. 223-a +998 (71) 260-28-71 <https://rpc.uz/>

²Central Asian Medical University Uzbekistan, Fergana, Burhoniddin Marginoniy Street 64 tel:+998 95 485 00 70 e-mail: info@camuf.uz

✓ Resume

This study assessed the cytokine profile of fetuses with hemolytic disease depending on gestational age in Rh-immunized pregnancies. Comparison showed higher levels of IL-18, IL-6, and TNF-α in the third trimester. IL-18 increase correlated with intensified inflammatory responses

Keywords: Rh immunization, fetal hemolytic disease, cytokines, IL-18, IL-6, TNF-α, IL-4

Актуальность

Беременная женщина сенсibilизирована к антигену RhD, если в сыворотке присутствуют анти-D [1]. Материнские анти-D класса IgG могут активно транспортироваться через плаценту у RhD-отрицательных женщин, вынашивающих RhD-положительного плода [2]. Разрушение эритроцитов плода в селезенке, опосредованное аллоантителами к эритроцитам, может привести к анемии [3]. Гемолиз фетальных эритроцитов приводит к повышению уровня билирубина. Поскольку билирубин проходит через плаценту, избыток билирубина выводится через материнский кровоток во время беременности [4]. После рождения гемолитический процесс продолжается, но относительно незрелая печень новорожденного не может в достаточной степени конъюгировать избыток билирубина. Это может привести к тяжелой гипербилирубинемии и необратимому повреждению центральной нервной системы при отсутствии лечения [5]. Moise et al. Ещё в 2012 году сообщили, что титры материнских резус-антител не являются предиктором степени анемии плода, особенно при последующей беременности, но у нас в стране этот старый метод всё ещё широко используется [6]. На сегодняшний день, проблема резус-иммунизации всё ещё остаётся актуальной в нашей стране. По данным отечественных авторов в Узбекистане за 2016-2018 гг. отмечалась тенденция увеличения частоты заболеваемости новорождённых гемолитической болезнью (ГБН) [7]. ВОЗ в настоящее время рекомендует отсроченное пережатие пуповины новорожденным после рождения в течение первой минуты, преимущества которого были продемонстрированы как у доношенных, так и недоношенных детей относительно уровня их гемоглобина при рождении, надобности трансфузий и других методов лечения новорожденных [8]. В 2020 году впервые в стране были изучены 2 цитокина плода при гемолитической болезни это ИЛ-1 бетта и ИЛ-8 [10]. Учитывая это и то что прошло более 5 лет от этих исследований, мы решили более детально и шире изучить цитокиновый статус у плодов с гемолитической болезнью в зависимости от срока гестации.

Цель исследования: явилась оценка цитокинового статуса у плодов, таких как интерлейкины ФНО-альфа, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-18, в пуповинной крови плодов с гемолитической болезнью, обусловленной резус-иммунизацией у беременных в зависимости от срока гестации.

Материал и метод исследования

Исследования проведены в РПЦ в 2024 году. Участвовали 60 беременных, которые были разделены на 3 группы. 1-я основная группа 20 беременных с резус-иммунизацией во II-триместре, 2-я группа сравнения 20 беременных с резус-иммунизацией в III-триместре и 3-я контрольная группа из 20 здоровых беременных как во II так и в III-триместре. Всем им с диагностической целью в антенатальном периоде проведен трансабдоминальный кордоцентез для забора крови из вены пуповины плода.

Иммунологические методы исследования: все исследования цитокинового статуса у плода в пуповинной крови проведены в лаборатории фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Определение уровня цитокинов проводились методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Human» производства Германии, 2023г. 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 методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2018. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation). При сравнении средних

величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результат и обсуждение

Цитокины не функционируют отдельно друг от друга, а в тесной взаимосвязи, обеспечивая определенное состояние иммунной системы и поддержание гомеостаза организма. При различных патологических процессах отдельные цитокины могут выполнять разные функции. 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.

Ниже нами представлен анализ значений основных цитокинов или интерлейкинов, такие как ФНО-альфа, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-18 которые играют важную роль в функционировании иммунной системы плода и матери. Что касается плода, нами исследована пуповинная кровь из вены плода с гемолитической болезнью в сроке от 24х до 28 недель гестации у женщин с резус-конфликтом. Как видно из таблицы №1, где представлены основные цитокины и их значения, видно, что практически все значения исследуемых цитокинов были повышены у плода во втором триместре беременности по сравнению с группой контроля.

Анализ показал, что ИЛ-18 был достоверно повышен в 1,6 раза по сравнению с контролем. именно ИЛ-18 имеет важное значение в развитии воспалительных реакций, именно речь идет о воспалительном потенциале. Более того, это цитокин, который способствует передаче воспаления другим цитокинам, так как является хемокином, который имеет прямую корреляцию с повышением целого каскада воспалительных реакций.

Таблица 1

Цитокины плода во II-триместре беременности

Цитокины плода (M±m, пг/мл)	Основная группа -	Контрольная группа n-10)
Интерлейкин-18	9,45 ± 1,22 *	5,81 ± 1,47
Интерлейкин-6	5,22 ± 0,65 *	3,07 ± 0,32
ФНО-альфа	17,44 ± 5,62 *	7,25 ± 1,59
Интерлейкин-4	9,06 ± 1,66 *	6,21 ± 1,33

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$

ИЛ-6 также был достоверно повышен в 1,7 раза у плода на втором триместре. ФНО-альфа достоверно повышен в 2,4 раза. ИЛ-4 в крови плода был достоверно повышен в 1,5 раза.

Отсюда следует, что все изученные цитокины у плода во втором триместре на фоне гемолитической болезни были достоверно повышены. Это свидетельствует об активности цитокиновой регуляции, что указывает на защитную активность иммунитета путем выработки провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Ниже в таблице №2 нами представлен анализ значений основных цитокинов или интерлейкинов, которые играют важную роль в функционировании иммунной системы плода и матери в третьем триместре.

Следовательно, мы видим, что в III-триместре беременности ИЛ-18 был достоверно повышен в 1,7 раз, по сравнению с группой контроля.

Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 в норме снижается немного в третьем триместре, то есть, ближе к родам, что скорее всего связано с завершением беременности и подготовкой плода к физиологическому отделению от матери. Но мы знаем, что чем ближе физиологическое отторжение, тем про воспалительные цитокины должны снизиться за счет повышения противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-4. Но в нашем случае, мы видим, что наблюдается обратная картина, то есть ИЛ-4 в крови плода был достоверно повышен в 1,4 раза. Это связано с повышением про воспалительные цитокины, что конечно же свидетельствует о патологическом воспалительном потенциале, что сопровождает рождение плода. Это указывает на то, что воспалительная активность была выявлена больше в III-триместре беременности.

Цитокины плода в III-триместре беременности

Цитокины плода (M±m, пг/мл)	Основная группа -	Контрольная группа n-10)
Интерлейкин-18	7,49 ± 0,55 *	4,23 ± 0,22
Интерлейкин-6	4,21 ± 0,37 *	2,99 ± 1,24
ФНО-альфа	12,55 ± 4,25 *	4,73 ± 1,45
Интерлейкин-4	7,05 ± 1,33 *	5,11 ± 1,04

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$

Главным регулятором иммунного ответа, реакций острой фазы воспаления и гемопоэза является ИЛ-6, он выполняет функцию медиатора защитных процессов от инфекции и повреждения тканей. 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-18. В нашем исследовании показатель ИЛ-6 был достоверно повышен в 1,8 раз по сравнению контрольной группой.

ФНО-альфа повышен в 2,7 раза в третьем триместре по отношению группой контроля, что показывает высокую активность врожденного иммунитета, то есть, неспецифического иммунитета плода при гемолитической болезни.

Заключение

1. При гемолитической болезни во II-триместре беременности повышается синтез всех исследуемых цитокинов у плодов по сравнению с группой контроля. ИЛ-18 достоверно повышен в 1,6 раза, ИЛ-6 в 1,7 раз, ФНО-альфа в 2,4 раз, а ИЛ-4 повышен в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой.
2. В III-триместре беременности при гемолитической болезни повышается синтез всех исследуемых цитокинов у плодов по сравнению с группой контроля. ИЛ-18 достоверно повышен в 1,7 раза, ИЛ-6 в 1,8 раз, ФНО-альфа в 2,7 раз, а ИЛ-4 повышен в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой.
3. Активность цитокиновой регуляции и неспецифического иммунитета являются результатом иммунологического ответа плода. Это указывает на защитную активность иммунитета плода путем выработки провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при гемолитической болезни. Именно повышение хемокина ИЛ-18 имеет прямую корреляцию с повышением целого каскада воспалительных реакций и передаёт воспаления другим цитокинам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Winter DP, Kaminski A, Tjoa ML, Oepkes D: Hemolytic disease of the fetus and newborn: systematic literature review of the antenatal landscape. BMC Pregnancy Childbirth. 2023, 23:12. 10.1186/s12884-022-05329-z
2. Ghidini A: Fetal Blood Sampling. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA; 2022.
3. Moise Jr KJ: Intrauterine fetal transfusion of red cells. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA; 2023.
4. Zwiers C, Lindenburg IT, Klumper FJ, de Haas M, Oepkes D, Van Kamp IL: Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017, 50:180-6. 10.1002/uog.17319
5. Mayer B, Hinkson L, Hillebrand W, Henrich W, Salama A: Efficacy of antenatal intravenous immunoglobulin treatment in pregnancies at high risk due to alloimmunization to red blood cells. Transfus Med Hemother. 2018, 45:429-36. 10.1159/000490154.
6. K.J. Jr. Moise, P.S. Argoti, Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. Obstet Gynecol, 120 (2012), pp. 1132-1139
7. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г. Новый взгляд на проблему резус-иммунизации в Республике Узбекистан. Медицинские новости №4, 2020 стр.83-86 Минск.
8. McAdams RM. Time to implement delayed cord clamping. Obstet Gynecol 2014; 123:549–52.
9. Garabedian C, Rakza T, Drumez E, Poleszczuk M, Ghesquiere L, Wibaut B, et al. Benefits of delayed cord clamping in red blood cell alloimmunization. Pediatrics 2016;137: e20153236.
10. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г., Исмаилова А.А., Цитокиновый статус у плода с гемолитической болезнью при резус-иммунизации матери. Инфекция, иммунитет и фармакология №4, 2020 стр.65-70 Ташкент.

Поступила 20.03.2025