

*ЛЕЙЛА М. РЗАКУЛИЕВА, САМИРА А. АКПЕРБЕКОВА, ГЮНАЙ А. САФАРОВА*  
**УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА**  
 Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А. Алиева,  
 Кафедра акушерства и гинекологии, г. Баку, Азербайджан

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.05.33>

*LEYLA M. RZAKULIEVA, SAMIRA A. AKPERBEKOVA, GUNAYA. SAFAROVA*  
**THE LEVEL OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN FETAL GROWTH RETARDATION**  
 Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Training named after A. Aliyev,  
 Department of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

### SUMMARY

The purpose of the study is to evaluate the level of pro-inflammatory cytokines in the blood of pregnant women with late intrauterine growth retardation (IGR). We examined 94 pregnant women with IGR at 36-37 weeks, mean age 30.2±1.88 years. All pregnant women underwent Doppler ultrasound in the third trimester. The determination of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) was performed in blood serum by ELISA. In 51.1% of cases, grade I IGR was diagnosed, in 48.9% of cases - grade II IGR. According to Doppler ultrasound, pregnant women with IGR more often (31.9%) had changes in the cerebral-placental ratio. Late IGR was diagnosed in 38.3% of pregnant women (group I), late IGR accompanied by placental insufficiency - in 61.7% of women (group II). The level of INF- $\gamma$  was higher than the control, but a significant difference with the control was noted in patients of group II ( $p=0.054$ ). The level of IL-1 $\beta$  in the total sample was higher than the control by 69.6% ( $p<0.001$ ), in groups I and II - by 60.9% ( $p=0.006$ ) and 74.4% ( $p<0.001$ ), respectively. In patients of group II, compared with group I, the level of IL-1 $\beta$  exceeded by 31.9% ( $p=0.090$ ). The content of TNF- $\alpha$  in all groups significantly exceeded the control value. A high level of TNF- $\alpha$  was observed in group II compared with group I ( $p=0.010$ ). With fetal growth retardation, there is an increase in pro-inflammatory immunity, manifested in an increase in the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$  and IFN- $\gamma$ .

**Keywords:** fetal growth retardation, placental insufficiency, pro-inflammatory cytokines

Задержка роста плода (ЗРП) является нередким осложнением беременности, имеет широкий клинический спектр, сложную и вариабельную этиологию и ограниченный выбор лечения [4,6,10]. По данным литературы, ЗРП с поздним началом с распространенностью 5–10% встречается чаще, чем ЗРП с ранним началом [8]. В отличие от ЗРП с ранним началом, он обычно протекает легче, с меньшей вероятностью связан с преэклампсией и обычно связан с нормальной доплерографией пупочной артерии [8]. Несмотря на понимание некоторых причин и факторов риска ЗРП, почти в 50% случаев причины остаются неустановленными [1]. Хотя патофизиологические механизмы, лежащие в основе ЗРП, до конца не изучены, наиболее распространенным патофизиологическим механизмом считается плацентарная недостаточность, недостаточное питание плода и ограниченность внутриутробного пространства, ограничивающая рост плода [4].

Патогенезу плацентарной недостаточности способствуют неконтролируемые повышенные провоспалительные реакции. Для межклеточной коммуникации на границе мать - плод важны цитокины, которые попадают в кровь беременной с поверхности плаценты и отражают совокупность иммунологических процессов в организме [13]. Иммунологическое состояние матери, наиболее благоприятное для репродуктивной функции, по-видимому, поддерживается местной секрецией цитокинов-помощников 2 (Th2) [1,3]. Иммунный ответ матери необходим для успешной беременности, который способствует иммунной толерантности к плоду при сохранении врожденного и адаптивного иммунитета.

Системное иммунологическое состояние индивидуума может быть изучено с помощью комбинированной оценки сигнальных молекул в периферической крови [2,12]. Теория сдвига цитокинов Th1/Th2, характеризующаяся смещением продуцирования противовоспалительных

цитокинов Th2 в середине беременности, часто использовалась для отражения материнского иммунного ответа во время беременности. Однако скоординированная выработка сывороточных цитокинов на протяжении всей нормальной беременности не была должным образом описана. Более ранние попытки показали сильное влияние беременности на уровень цитокинов в сыворотке крови, но привели к противоречивым выводам [11].

Таким образом, однозначного мнения по поводу влияния беременности на уровень сывороточных цитокинов женщины нет. Поиск чувствительных маркеров, идентифицирующих субоптимальные условия, нарушения роста и развития плода продолжается. В этой связи, необходимы дополнительные исследования, для определения полезности использования цитокинов, в качестве ранних биомаркеров здоровья беременности.

**Цель** настоящего исследования заключалась в оценке уровня провоспалительных цитокинов в крови у беременных женщин с поздней задержкой внутриутробного роста плода.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 94 беременных женщин с задержкой роста плода в возрасте от 24 до 36 лет, средний возраст –  $30,2 \pm 1,88$  лет. Беременные женщины в письменной форме выразили согласие на участие в исследовании и публикацию результатов. Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Критерии включения в исследование были: беременные с одноплодной беременностью; с диагностированной с помощью УЗИ задержкой роста плода; имеющие отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Критерии исключения: беременные женщины с повторяющимися самопроизвольными выкидышами, тромбозом глубоких вен в анамнезе и аутоиммунными заболеваниями; женщины, получающие антикоагулянтную терапию, женщины с дефицитом фактора свертывания крови в состоянии до беременности, поскольку эти состояния могут дать ложноположительный результат; женщины с инфекционными заболеваниями, включая ВИЧ, и злокачественные новообразования, так как эти состояния связаны с выработкой антифосфолипидных антител; пациенты, получавшие стероидную терапию. Информацию о течение беременности в I и II триместрах были получены от самих пациенток и записей в картах беременных. Контрольную группу составили 25 здоровых беременных с неосложненным течением беременности в возрасте от 23 до 34 лет.

У всех участниц зафиксированы такие показатели, как возраст, индекс массы тела (ИМТ) и параметры акушерского анамнеза. Всем беременным проведена ультразвуковая доплерография в III триместре и определены средний индекс пульсации маточной артерии, индекс пульсации пупочной артерии, доплеровские волны средней мозговой артерии плода и церебро-плацентарное отношение на аппарате GE Voluson S8. Определение интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) проводили в сыворотке крови методом ИФА с применением тест-наборов фирмы Вектор-Бест (Россия).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistics 16.0 для Windows (IBMSPSS Inc, США). Описательная статистика включала среднее значение (SD) и частоты (в процентах). Для сравнения показателей между группами использовали t-критерий, точный критерий Фишера,  $\chi^2$  Пирсона. Уровень значимости считался  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Обследованные основной ( $n=94$ ) и контрольной ( $n=25$ ) групп были в сроке беременности 36-37 недель. В 51,1% случаев ( $n=48$ ) диагностировалась I степень тяжести ЗРП, в 48,9% случаев ( $n=46$ ) - II степень тяжести ЗРП. По данным доплерографии доля изменений среднего индекса маточной артерии составила 25,5% ( $n=24$ ), индекса пульсации пупочной артерии – 17,0% ( $n=16$ ), церебро-плацентарного отношения – 31,9% ( $n=30$ ), высокие доплеровские волны средней мозговой артерии определялись у 22,3% ( $n=21$ ) беременных.

Из 94 пациенток основной группы поздняя ЗРП диагностирована у 36 (38,3%) беременных (I группа), поздняя ЗРП сопровождающаяся плацентарной недостаточностью, диагностирована у 58 (61,7%) женщин (II группа). Группы исследования, в основном, были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-anamnestические характеристики беременных групп исследования

Показатель	I группа (n=36)	II группа (n=58)	Контрольная группа (n=25)	t, $\chi^2$	P
Средний возраст, лет	29,8±1,37	29,2±1,16	28,9±1,56	t1=0,43 t2=0,15 t1-2=0,33	p1=0,666 p2=0,878 p1-2=0,739
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,6±1,26	22,9±2,02	20,8±1,14	t1=0,47 t2=0,91 t1-2=0,55	p1=0,639 p2=0,368 p1-2=0,586
Первая беременность, n (%)	17 (47,2)	22 (37,9)	11 (44,0)	$\chi^2_1=0,062$	p1=0,804
Повторная беременность, n (%)	19 (52,8)	36 (62,1)	14 (56,0)	$\chi^2_2=0,269$ $\chi^2_{1-2}=0,790$	p2=0,605 p1-2=0,375
Плацентарная недостаточность в предыдущей беременности, n (%)	2 (5,55)	8 (13,8)	0	$\chi^2_1=1,436$ $\chi^2_2=3,816$ $\chi^2_{1-2}=1,586$	p1=0,231 p2=0,051* p1-2=0,208
Первородящие, n (%)	15 (41,7)	18 (31,0)	11 (44,0)	$\chi^2_1=0,033$ $\chi^2_2=1,292$ $\chi^2_{1-2}=1,102$	p1=0,857 p2=0,256 p1-2=0,294
Повторнородящие, n (%)	18 (50,0)	32 (55,2)	13 (22,4)	$\chi^2_1=0,024$ $\chi^2_2=0,071$ $\chi^2_{1-2}=0,239$	p1=0,878 p2=0,791 p1-2=0,626
Медицинский аборт, n (%)	4 (11,1)	6 (10,3)	1 (4,0)	$\chi^2_1=0,991$ $\chi^2_2=0,911$ $\chi^2_{1-2}=0,014$	p1=0,320 p2=0,340 p1-2=0,907
Выкидыш, n (%)	3 (8,3)	8 (13,8)	0	$\chi^2_1=2,191$ $\chi^2_2=3,816$ $\chi^2_{1-2}=0,641$	p1=0,139 p2=0,051* p1-2=0,424
Преждевременные роды в анамнезе, n (%)	2 (12,5)	5 (18,5)	1 (7,7)	$\chi^2_1=0,232$ $\chi^2_2=0,807$ $\chi^2_{1-2}=0,187$	p1=0,631 p2=0,370 p1-2=0,666

Примечание: t1,  $\chi^2_1$ , p1 – статистическая значимость различий между показателями I и контрольной группами; t2,  $\chi^2_2$ , p2 – между показателями II и контрольной группами; t2-3,  $\chi^2_{1-2}$ , p1-2 – между показателями I и II группами; t-t-критерий

Как следует из табл.1, статистически значимое различие между пациентами II группы и группы контроля отмечалось в отношении случаев плацентарной недостаточности и выкидышей в анамнезе (p=0,051 соответственно).

При определении цитокинов в сыворотке крови матери выявлено, что средние уровни IFN $\gamma$  существенно не отличались в исследуемых группах (табл.2).

Таблица 2. Уровень провоспалительных цитокинов у обследованных беременных групп исследования

Цитокины, пг/мл	Основная группа (n=94)	I группа (n=36)	II группа (n=58)	Контрольная Группа (n=25)	t	P
ИФН- $\gamma$	7,2 $\pm$ 1,80	8,0 $\pm$ 1,03	8,8 $\pm$ 1,11	6,1 $\pm$ 0,82	t0=0,56 t1=1,44 t2=1,96 t1-2=0,53	p0=0,589 p1=0,154 p2=0,054* p1- 2=0,598
ИЛ-1 $\beta$	12,90 $\pm$ 1,77	10,02 $\pm$ 1,84	14,72 $\pm$ 2,03	3,92 $\pm$ 0,88	t0=4,54 t1=2,86 t2=4,88 t1-2=1,72	p0<0,001* p1=0,006* p2<0,001* p1- 2=0,090
ФНО- $\alpha$	11,6 $\pm$ 1,75	13,7 $\pm$ 1,66	20,2 $\pm$ 1,85	5,5 $\pm$ 1,12	t0=2,94 t1=4,09 t2=6,80 t1-2=2,62	p0=0,040* p1=0,0001* p2<0,001* p1- 2=0,010

Примечание: t0, p0 – статистическая значимость различий между показателями основной и контрольной группами; t1, p1 – статистическая значимость различий между показателями I и контрольной группами; t2, p2 – между показателями II и контрольной группами; t1-2, p1-2 – между показателями I и II группами

Как следует из табл.2, хотя уровень ИФН- $\gamma$  был выше контрольного в общей выборке и в группах, но статистически значимая разница с контрольным показателем отмечалась у пациентов II группы (p=0,054). Концентрация в крови других провоспалительных цитокинов в общей выборке, а также в I и II группах достоверно выше контрольных величин. Уровень ИЛ-1 $\beta$  в общей выборке был выше контрольного на 69,6% (p<0,001), в I и II группах - на 60,9% (p=0,006) и на 74,4% (p<0,001) соответственно. У пациентов II группы по сравнению с I группой уровень этого цитокина был выше на 31,9% (p=0,090). Максимальный уровень ФНО- $\alpha$  также наблюдался у пациентов II группы. Согласно полученным данным, ФНО- $\alpha$  во всех группах значительно превышал контрольный показатель. Сравнительный анализ между I и II группами показал значимо высокий уровень этого цитокина во II группе (p=0,010).

Наши результаты показали, что у беременных с ЗРП чаще наблюдаются изменения церебро-плацентарного отношения. Полученные нами результаты согласуются с данными С. Monteith et al. [9].

Известно, что при здоровой беременности имеет место четко скоординированные иммунные реакции. Цитокины и ИФН являются важнейшими медиаторами здоровой беременности из-за их способности радикально изменять клеточные функции, миграцию, межклеточную коммуникацию, пролиферацию и экспрессию генов. Однако при нарушении регуляции или неадекватной экспрессии они потенциально могут действовать как тератогены и нарушать пути развития плода и плаценты, приводя к осложнениям беременности [14].

По нашим данным, уровни ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  у пациентов с ЗРП и, особенно при ЗРП с плацентарной недостаточностью, были достоверно выше по сравнению с контрольной группой, что наводит на мысль о более сильной склонности к воспалению в группах. При этом, сывороточная концентрация ФНО- $\alpha$  была значительно выше у беременных женщин с поздним ЗРП с плацентарной недостаточностью. Учитывая то, что известный как сильный медиатор воспалительных реакций, ФНО- $\alpha$  является цитотоксическим цитокином, это указывает на возможность более сильного воспалительного смещения при ЗРП с плацентарной недостаточностью по сравнению с ЗРП без плацентарной недостаточности. Наши результаты сопоставимы с данными литературы [1,5,7,14]. Средний уровень ИФН- $\gamma$ , также, как и уровни ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , наибольшим был у пациентов с ЗРП и плацентарной недостаточностью.

Таким образом, при задержке роста плода имеет место усиление провоспалительного иммунитета, проявляющееся в повышении уровней TNF- $\alpha$ , ИЛ-1- $\beta$  и ИФН- $\gamma$ . Повышенный уровень

провоспалительных цитокинов наблюдается при ЗРП по сравнению с нормальной беременностью, и повышенное доминирование провоспалительных цитокинов наблюдается при ЗРП с плацентарной недостаточностью по сравнению с ЗРП без плацентарной недостаточности.

#### Список литературы:

1. Al-Azemi M, Raghupathy R, Azizieh F. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction. Clin Exp Obstet Gynecol. 2017;44(1):98-103.
2. Azizieh F, Dingle K, Raghupathy R, et al. Multivariate Analysis of Cytokine Profiles in Pregnancy Complications. Am J Reprod Immunol. 2018;79:e12818. doi: 10.1111/aji.12818.
3. Jarmund AH, Giskeødegård GF, et al. Cytokine Patterns in Maternal Serum From First Trimester to Term and Beyond. Front Immunol. 2021;12:752660. doi: 10.3389/fimmu.2021.752660.
4. Kamphof HD, Posthuma S, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Fetal Growth Restriction: Mechanisms, Epidemiology, and Management. Maternal-Fetal Medicine. 2022;4(3):186-196. doi: 10.1097/FM9.000000000000161.
5. Kirici P, Çağiran FT, Kali Z, Tanriverdi EF, Mavral N, Ecin SM. Determination of maternal serum pro-inflammatory cytokine changes in intrauterine growth restriction. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2023;27(5):1996-2001. doi: 10.26355/eurrev\_202303\_31565.
6. Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Dektyarev A.A., Baranov I.I. Predicting fetal growth retardation: mathematical modeling. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2022;16(6):664-675. (In Russ.). doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.328.
7. Mavlyanova NN, Ixtiyarova GI, Tosheva I.I, Aslonova M Zh, Narzullaeva N. The State of the Cytokine Status in Pregnant Women with Fetal Growth Retardation. J Med-Clin Res & Rev. 2020;4(6):1-4.
8. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. Gynecology & Obstetrics. 2021;152(S1):3-57. doi: 10.1002/ijgo.13522.
9. Monteith C, Flood K, Pinnamaneni R, Levine TA, et al. An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2019;221(3):273.e1-273.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.026.
10. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. Arch Gynecol Obstet 2017;295(5):1061-1077.
11. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, et al. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. J Pregnancy. 2021;2021:6649608. doi: 10.1155/2021/6649608.
12. Stokkeland LMT, Giskeødegård GF, Stridsklev S, et al. Serum Cytokine Patterns in First Half of Pregnancy. Cytokine. 2019;119:188-96. doi: 10.1016/j.cyto.2019.03.013.
13. Weel IC, Baergen RN, Romão-Veiga M, Borges VT, Ribeiro VR, Witkin SS, et al. Association Between Placental Lesions, Cytokines and Angiogenic Factors in Pregnant Women With Preeclampsia. PLoS One. 2016;11:e0157584. doi: 10.1371/journal.pone.0157584.
14. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. Immunity. 2018;49(3):397-412. doi: 10.1016/j.immuni.2018.07.017.

*ლელია მ. რზაკულიევა, სამირა ა. აკურბეკოვა, გუნაი ა. საფაროვა*  
**ანთების სანინალმდეგო ციტოკინების დონე ნაყოფის ზრდის ჩამორჩენის დროს**  
 აზერბაიჯანის ექიმთა დახელოვნების სახელმწიფო ინსტიტუტი,  
 მეანობა და გინეკოლოგიის დეპარტამენტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

#### რეზიუმე

კვლევის მიზანია ანთების სანინალმდეგო ციტოკინების დონის შეფასება ორსულ ქალთა სისხლში ნაყოფის ზრდის ჩამორჩენის დროს (IGR). ჩვენ გამოვიკვლიეთ 94 ორსული ქალი, რომელთაც ჰქონდათ IGR 36-37 კვირაში, საშუალო ასაკი  $30.2 \pm 1.88$  წ. ყველა ორსულ ქალს მესამე ტრიმესტრში ჩაუტარდა დოპლერის ულტრაბგერა.

ინტერფერონ- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), ინტერლეიკინი 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორი- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) განისაზღვრა სისხლის შრატში ELISA მეთოდით. შემთხვევათა 51,1%-ში დაისვა I ხარისხის IGR, 48,9%-ში - II ხარისხის IGR. დოპლერის ულტრაბგერის მიხედვით, ორსულ ქალებს IGR-ით უფრო ხშირად (31.9%) აღენიშნებოდათ ცვლილებები ცერებრო-პლაცენტურ თანაფარდობაში.

*ЛЕЙЛА М. РЗАКУЛИЕВА, САМИРА А. АКПЕРБЕКОВА, ГЮНАЙ А. САФАРОВА*  
**УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА**  
 Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А. Алиева,  
 Кафедра акушерства и гинекологии, г. Баку, Азербайджан

#### РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить уровень провоспалительных цитокинов в крови у беременных женщин с поздней задержкой внутриутробного роста плода (ЗРП). Обследовано 94 беременных женщин с ЗРП в сроке 36-37 недель, средний возраст – 30,2±1,88 лет. Всем беременным проведена ультразвуковая доплерография в III триместре. Определение интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) проводили в сыворотке крови методом ИФА. В 51,1% случаев диагностировалась I степень тяжести ЗРП, в 48,9% случаев - II степень тяжести ЗРП. По данным доплерографии у беременных с ЗРП чаще (31,9%) были изменения церебро-плацентарного отношения. Поздняя ЗРП диагностирована у 38,3% беременных (I группа), поздняя ЗРП сопровождающаяся плацентарной недостаточностью - у 61,7% женщин (II группа). Уровень IFN- $\gamma$  был выше контрольного, но значимая разница с контрольным показателем отмечалась у пациентов II группы ( $p=0,054$ ). Уровень ИЛ-1 $\beta$  в общей выборке был выше контрольного на 69,6% ( $p<0,001$ ), в I и II группах - на 60,9% ( $p=0,006$ ) и на 74,4% ( $p<0,001$ ) соответственно. У пациентов II группы по сравнению с I группой уровень ИЛ-1 $\beta$  превышал на 31,9% ( $p=0,090$ ). Содержание ФНО- $\alpha$  во всех группах значительно превышал контрольный показатель. Высокий уровень ФНО- $\alpha$  отмечался во II группе в сравнении с I группой ( $p=0,010$ ). При задержке роста плода имеет место усиление провоспалительного иммунитета, проявляющееся в повышении уровней TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$  и ИФН- $\gamma$ .