

©Ю. Б. Якимчук, А. В. Бойчук, О. М. Якимчук

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## ПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ, ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ ТА ВІРУС SARS-COV-2

**Мета дослідження** – вивчити рівні прозапальних цитокінів у вагітних із плацентарною недостатністю та SARS-CoV-2 у вагітних.

**Матеріали та методи.** Обстежено 60 вагітних (основна група) із перенесеним SARS-CoV-2, підтвердженим методом ПЛР, протягом вагітності із плацентарною недостатністю та синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗРП) II–III ступенів (2 група – 20 жінок) та з плацентарною недостатністю без СЗРП (1 група – 40 жінок) у термін 32–34 тижні вагітності. Контрольну групу становили 25 жінок із неускладненим перебігом вагітності. Для вивчення концентрації прозапальних цитокінів у крові (фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкін-6 (IL-6)) використовували реактиви виробництва фірми «Вектор-Бест» (Україна). Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel та "Statistica-10".

**Результати дослідження та їх обговорення.** У вагітних жінок із плацентарною недостатністю, що була реалізована у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода на тлі постковідного синдрому, спостерігали вірогідне ( $p < 0,05$ ) зростання рівня IL-1 $\beta$  порівняно з контролем. Рівні інших прозапальних цитокінів, а саме TNF- $\alpha$  та IL-6, також були підвищені в крові жінок дослідної групи ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою. Враховуючи це, можна припустити, що SARS-CoV-2 відіграє негативну роль у встановленні фізіологічних взаємозв'язків між імунною системою матері й вагітністю як на етапі імплантації, так і в більш пізні терміни гестації; потребує подальшого вивчення його роль у розвитку ускладненої вагітності.

**Висновки.** Можна вважати встановленим фактом те, що вірус SARS-CoV-2 у вагітних жінок вірогідно негативно діє на перебіг вагітності та сприяє розвитку плацентарної недостатності, яка реалізовується у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода та супроводжується активізацією прозапальної ланки імунітету, що проявляється у вигляді підвищення рівнів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6.

**Ключові слова:** цитокіни; вагітність; SARS-CoV-2.

Yu. B. Yakymchuk, A. V. Boychuk, O. M. Yakymchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

### PLACENTAL INSUFFICIENCY, PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND THE SARS-COV-2 VIRUS

**The aim of the study** – to study the levels of pro-inflammatory cytokines in pregnant women with placental insufficiency and SARS-CoV-2 in pregnant women.

**Materials and Methods.** We examined 60 pregnant women (the main group) with transmitted SARS-CoV-2, confirmed by the PCR method during pregnancy, with placental insufficiency due to intrauterine growth retardation syndrome (IFRS) of the II-III degrees (group 2 - 20 women) and with placental insufficiency without SIFR (1 group – 40 women) in the period of 32–34 weeks of pregnancy. The control group consisted of 25 women with an uncomplicated pregnancy. To study the concentration of pro-inflammatory cytokines in the blood (tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6)) reagents manufactured by the company "Vector-Best" were used (Ukraine). Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and "Statistica -10" software.

**Results and Discussion.** A significant ( $p < 0.05$ ) increase in the level of IL-1 $\beta$  compared to controls was observed in pregnant women with placental insufficiency, which was realized as a delay in intrauterine development of the fetus against the background of post-covid syndrome. Levels of other pro-inflammatory cytokines, namely TNF- $\alpha$  and IL-6, were also increased in the blood of women in the experimental group ( $p < 0.05$ ) compared to the norm. Taking this into account, it can be assumed that SARS-CoV-2 plays a negative role in the establishment of physiological relationships between the immune system of the mother and pregnancy both at the stage of implantation and in later stages of gestation and needs further study in its role in the development of complicated pregnancy.

**Conclusions.** It can be considered an established fact that the SARS-CoV-2 virus in pregnant women probably has a negative effect on the course of pregnancy and contributes to the development of placental insufficiency, which is realized in the form of a delay in intrauterine development of the fetus and is accompanied by activation of the pro-inflammatory link of immunity, manifested in the form of an increase in TNF levels - $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6.

**Key words:** cytokines; pregnancy; SARS-CoV-2.

**ВСТУП.** Вірус SARS-CoV-2 своїм впливом на світову спільноту створив нереально глибокі медичні та економічні проблеми. Вагітність і вірус SARS-CoV-2 індукують порушення у перебігу вагітності, тяжкі тромботичні ускладнення та системну мікроангіопатію, пошкодження ендотелію та зміни в імунній відповіді [1–5]. Вивчення

цих патогенетичних ланок порушень відкриває важливі можливості для вдосконалення та патогенетичного обґрунтування нових схем лікування.

Серед основних ускладнень вагітності при постковідному синдромі важливе місце належить перинатальній смертності внаслідок плацентарної дисфункції в стадії

декомпенсації та гострої серцево-судинної патології внутрішньоутробного плода (тромбозу плацентарних судин, пуповини та ін.); варто звернути увагу на порушення в системі гомеостазу, яка відіграє вирішальну роль у патогенезі перинатальних ускладнень [5, 6].

Вплив SARS-CoV-2 на цитокінову ланку імунної системи зараз активно вивчають. Роботи Di Toro F., Gjoка M. (2021) показують, що даний вірус дещо активізує запальну імунну відповідь шляхом зростання рівня інтерлейкіну-6 (IL-6) та підвищення рівня протизапального інтерлейкіну-10 (IL-10) [4], також відомо, що він стимулює стресіндуковане запалення (Forray A., Mayes L. C., Magriples U., 2022) [8]. Враховуючи це, можна припустити, що SARS-CoV-2 відіграє негативну роль у встановленні фізіологічних взаємозв'язків між імунною системою матері й вагітністю як на етапі імплантації, так і в більш пізні терміни гестації, і його роль у розвитку ускладненої вагітності потребує подальшого вивчення.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчити рівні прозапальних цитокінів у вагітних із плацентарною недостатністю та SARS-CoV-2 у вагітних.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 60 вагітних (основна група) із перенесеним SARS-CoV-2, підтвердженим методом ПЛР, протягом вагітності із плацентарною недостатністю із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗРП) II–III ступенів (2 група – 20 жінок) та з плацентарною недостатністю без СЗРП (1 група – 40 жінок) у термін 32–34 тижні вагітності. Контрольну групу становили 25 жінок із неускладненим перебігом вагітності. Для вивчення концентрації прозапальних цитокінів у крові (фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкін-6 (IL-6)) використовували реактиви виробництва фірми «Вектор-Бест» (Україна). Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel та «Statistica-10» [9].

Жінки з тяжкою екстрагенітальною патологією, імунними конфліктами та ознаками внутрішньоутробного інфікування плода були виключені з дослідження. Рівні цитокінів відстежували натще о 8 год ранку у венозній крові.

*Схвалення етичної комісії:* протокол та матеріали дослідження розглянуто та схвалено локальною етичною комісією при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського (№ 61 від 13 листопада 2020 р.)

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Результати вивчення цитокінів наведено в таблиці 1. Як видно з таблиці 1, у вагітних жінок із плацентарною недостатністю, що була реалізована у вигляді затримки

внутрішньоутробного розвитку плода на тлі постковідного синдрому, спостерігали вірогідне ( $p < 0,05$ ) зростання рівня IL-1 $\beta$  порівняно з контролем.

Таблиця 1. Вплив вірусу SARS-CoV-2 на рівні цитокінів у крові вагітних

Показники, pg/ml	Контроль, n=25	1 група, n=40	2 група, n=20
TNF- $\alpha$	5,45 $\pm$ 1,12	10,5 $\pm$ 1,22	12,02 $\pm$ 1,11
IL-1 $\beta$	3,88 $\pm$ 0,98	14,62 $\pm$ 0,89	15,51 $\pm$ 0,92
IL-6	2,64 $\pm$ 0,68	6,85 $\pm$ 0,72	7,92 $\pm$ 0,67

Примітка. \* –  $P < 0,05$ ;  $P < 0,001$ .

Рівні інших прозапальних цитокінів, а саме TNF- $\alpha$  та IL-6, також були підвищені в крові жінок дослідної групи ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормою. Отримані результати можна пояснити таким чином. SARS-CoV-2 модулює імунну відповідь, зокрема зменшує продукцію прозапальних цитокінів [7], тому при плацентарній недостатності спостережено їх підвищення порівняно з тими ж показниками у здорових вагітних. Отримані стосовно TNF- $\alpha$  дані збігаються з даними літератури, адже відомо, що рівні даного фактора зростають за наявності затримки внутрішньоутробного розвитку плода та прееклампсії [7, 8, 10]. Причиною більшості випадків затримки внутрішньоутробного розвитку плода дослідники називають зменшення матково-плацентарного кровотоку, гіпоксію плода, зниження поживного субстрату для плода, метаболічні порушення, які виникають як універсальний результат негативної дії різноманітних негативних факторів впливу на плаценту [11–15].

**ВИСНОВКИ.** Можна вважати встановленим фактом те, що вірус SARS-CoV-2 у вагітних жінок вірогідно негативно діє на перебіг вагітності та сприяє розвитку плацентарної недостатності, що реалізовується у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода та супроводжується активізацією прозапальної ланки імунітету, що проявляється у вигляді підвищення рівнів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у подальшому вивченні негативного впливу вірусу SARS-CoV-2 на імунну систему та рівні цитокінів при плацентарній недостатності, а також у пошуку шляхів корекції даної патології, спрямованих на покращення перинатальних результатів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Risk factors for and pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 in pregnancy according to disease severity: A nationwide cohort study with validation of the SARS-CoV-2 diagnosis / A. J. M. Aabakke, T. G. Petersen, K. Wajdemann [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2023. – Vol. 102 (3). – P. 282–293. DOI: 10.1111/aogs.14512. PMID: 36695168; PMID: PMC9951376.

2. Covid-19 and Pregnancy: An Overview / P. Castro, A. P. Matos, H. Werner [et al.] // Rev Bras Ginecol Obstet. –

2020. – Vol. 42 (7). – P. 420–426. DOI: 10.1055/s-0040-1713408. PMID: 32559801; PMID: PMC10798357.

3. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy / P. Dashraath, J. L. J. Wong, M. X. K. Lim [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 222(6). – P. 521–531. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021. PMID: 32217113; PMID: PMC7270569.

4. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / F. Di Toro, M. Gjoка,

G. Di Lorenzo [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2021. – Vol. 27 (1). – P. 36–46. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.007. PMID: 33148440; PMID: PMC7605748.

5. Einarsdóttir K. Changes in obstetric interventions and preterm birth during COVID-19: A nationwide study from Iceland / K. Einarsdóttir, E. M. Swift, H. Zoega // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2021. – Vol. 100 (10). – P. 1924–1930. DOI: 10.1111/aogs.14231. PMID: 34255860; PMID: PMC8444658.

6. Peraçoli J. C. Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia / J. C. Peraçoli, M. V. Rudge, M. T. Peraçoli // Am J Reprod Immunol. – 2007. – Vol. 57 (3). – P. 177–85. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2006.00455.x. PMID: 17295896.

7. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review / J. Alijotas-Reig, E. Esteve-Valverde, R. Ferrer-Oliveras [et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. – 2017. – Vol. 53 (1). – P. 40–53. DOI: 10.1007/s12016-016-8596-x. PMID: 28054230.

8. Prevalence of post-traumatic stress disorder in pregnant women with prior pregnancy complications / A. Forray, L. C. Mayes, U. Magriples, C. N. Epperson // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2009. – Vol. 22 (6). – P. 522–527. DOI: 10.1080/14767050902801686. PMID: 19488936; PMID: PMC4109276.

9. Фетісов В. С. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA : навч. посіб. / В. С. Фетісов. – Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2018. – 114 с.

#### REFERENCES

1. Aabakke, A.J.M., Petersen, T.G., Wøjdemann, K., Ibsen, M.H., Jonsdóttir, F., Rønneberg, E., ... Bliddal, M. (2023). Risk factors for and pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 in pregnancy according to disease severity: A nationwide cohort study with validation of the SARS-CoV-2 diagnosis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 102(3), 282–293. DOI: 10.1111/aogs.14512.

2. Castro, P., Matos, A.P., Werner, H., Lopes, F.P., Tonni, G., & Araujo Júnior, E. (2020). Covid-19 and Pregnancy: An Overview. Covid-19 e gravidez: Uma visão geral. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia*, 42(7), 420–426. DOI: 10.1055/s-0040-1713408.

3. Dashraath, P., Wong, J.L.J., Lim, M.X.K., Lim, L.M., Li, S., Biswas, A., Choolani, M., Mattar, C., & Su, L.L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(6), 521–531. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.

4. Di Toro, F., Gjoka, M., Di Lorenzo, G., De Santo, D., De Seta, F., Maso, G., ... Ricci, G. (2021). Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*, 27(1), 36–46. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.007.

5. Einarsdóttir, K., Swift, E.M., & Zoega, H. (2021). Changes in obstetric interventions and preterm birth during COVID-19: A nationwide study from Iceland. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 100(10), 1924–1930. DOI: 10.1111/aogs.14231.

6. Peraçoli, J.C., Rudge, M.V., & Peraçoli, M.T. (2007). Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia. *American journal of reproductive immunology*, 57(3), 177–185. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2006.00455.x.

7. Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., Llurba, E., & Gris, J.M. (2017). Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 53(1), 40–53. DOI: 10.1007/s12016-016-8596-x.

10. Burton G. J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G. J. Burton, E. Jauniaux // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 218. – P. 745–761. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577. PMID: 29422210.

11. Tracking placental development in health and disease / J. D. Aplin, J. E. Myers, K. Timms, M. Westwood // Nat Rev Endocrinol. – 2020. – Vol. 16 (9). – P. 479–494. DOI: 10.1038/s41574-020-0372-6. PMID: 32601352.

12. Brosens I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes / I. Brosens, P. Puttemans, G. Benagiano // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 221 (5). – P. 437–456. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.044. PMID: 31163132.

13. Fetal growth restriction: current knowledge / L. M. Nardoza, A. C. Caetano, A. C. Zamarian [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2017. – Vol. 295 (5). – P. 1061–1077. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9. PMID: 28285426.

14. Qu H. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia / H. Qu, R. A. Khalil // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2020. – Vol. 319 (3). – P. 661–681. DOI: 10.1152/ajpheart.00202.2020. PMID: 32762557; PMID: PMC7509272.

15. The potential role of the E SRRG pathway in placental dysfunction / Z. Zou, K. Forbes, L. K. Harris, A. E. P. Heazell // Reproduction. – 2021. – Vol. 161 (3). – P. 45–60. DOI: 10.1530/REP-20-0272. PMID: 33361468.

8. Forray, A., Mayes, L.C., Magriples, U., & Epperson, C.N. (2009). Prevalence of post-traumatic stress disorder in pregnant women with prior pregnancy complications. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 22(6), 522–527. DOI: 10.1080/14767050902801686.

9. Fetisov V.S. (2018). *Paket statystychnoho analizu danykh STATISTICA [A package of statistical data analysis STATISTICA]*. Nizhyn: NDU im. M. Hoholia, [in Ukrainian].

10. Burton, G.J., & Jauniaux, E. (2018). Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2S), S745–S761. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.

11. Aplin, J.D., Myers, J.E., Timms, K., & Westwood, M. (2020). Tracking placental development in health and disease. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(9), 479–494. DOI: 10.1038/s41574-020-0372-6.

12. Brosens, I., Puttemans, P., & Benagiano, G. (2019). Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(5), 437–456. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.

13. Nardoza, L.M., Caetano, A.C., Zamarian, A.C., Mazzola, J.B., Silva, C.P., Marçal, V.M., ... Araujo Júnior, E. (2017). Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of gynecology and obstetrics*, 295(5), 1061–1077. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9.

14. Qu, H., & Khalil, R.A. (2020). Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 319(3), H661–H681. DOI: 10.1152/ajpheart.00202.2020.

15. Zou, Z., Forbes, K., Harris, L.K., & Heazell, A.E.P. (2021). The potential role of the E SRRG pathway in placental dysfunction. *Reproduction*, 161(3), R45–R60. DOI: 10.1530/REP-20-0272.

Отримано 05.03.2024

Прийнято до друку 29.03.2024

Електронна адреса для листування: yakumchuk@tdmu.edu.ua