

COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА ФЕТОПЛАЦЕНТАР ДИСФУНКЦИЯНИ РИВОЖЛАНИШИДА ПЛАЦЕНТА МИКРОБИОМАСИНИНГ ЎРНИ

Холова З.Б.

Тошкент тиббиёт Академияси

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8372460>

Аннотация. Тадқиқотда 80 нафар COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар киритилди, улардан 40 нафарини ҳомиладорликнинг иккинчи триместри (I-гурух), ва 40 нафарини учинчи триместридаги (II-гурух) аёллар ташиқил этди. Назорат гуруҳини 20 нафар соғлом ҳомиладор аёллар ташиқил этди. Беморларга COVID -19 ташиқиси ПЗР усули ёрдамида қўйилди. Плацента микробиомасини таркиби ва тузилишини аниқлаш учун секвенирлаш усулидан фойдаланилди. 80та плацента намуналарини секвенерлаш усулидан фойдаланган ҳолда ўрганиш натижасида деярли барча намуналарда қуйидаги: Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria, Actinobacteria, Enterobacteriaceae, Prevotella, Peptostreptococcus ва Bacteroidetes оиласига мансуб бактериялар аниқланди. Назорат гуруҳига киритилган ҳомиладор аёллар плацентаси микробиомасини ўрганиш уларда фақат Lactobacillus оиласига мансуб бактериялар аниқланди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар плацентасида ҳомиладорликнинг иккинчи триместрини охирида ҳомиладорликнинг учинчи триместридаги соғлом аёлларига нисбатан микроблар 1.2 бараварга кўп аниқланди. Гарчи улар плацента орқали ҳомилага ўтмасида, уларнинг мазкур аёлларда аниқланиши уларда фетоплацентар дисфункцияни ривожланишидаги муҳим ўрни борлигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: ҳомиладорлик, COVID-19, плацента микробиомаси, фетоплацентар дисфункция

Аннотация. В исследование были включены 80 беременных женщин с COVID-19, 40 из которых находились во II-ом триместре беременности (I-ая группа), а оставшиеся 40 - в III-м триместре (II-ая группа). Контрольную группу составили 20 здоровых беременных женщин. Диагноз COVID-19 был поставлен с помощью ПЦР-анализа. Для анализа плацентарного микробиома использовали метод секвенирования, позволяющий определить состав и структуру микробиома. В результате исследования 80 образцов плаценты с применением методов секвенирования было обнаружено микробное сообщество с низким удельным весом, в котором доминировали ассоциации семейства бактерий: Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria, Actinobacteria, Prevotella, Bacteroides и Peptostreptococcus присутствовавшие практически во всех пробах. Изучение микробиоты плаценты беременных контрольной группы выявило только ассоциацию таких микробов, как Lactobacillus. Результаты исследования показали, что в плаценте женщин, инфицированных с COVID-19 в конце второго триместра беременности, по сравнению со здоровыми женщинами в третьем триместре беременности микробы выявлялись в большем процентном соотношении. Эти бактерии хотя они не проходят через плаценту к плоду, их обнаружение у этих женщин подтверждает их роль в развитии фетоплацентарной дисфункции.

Ключевые слова: беременность, микробиота плаценты, COVID-19, фетоплацентарная дисфункция

Abstract. *The study included 80 pregnant women with COVID-19, 40 of whom were in the second trimester of pregnancy (I-group), and the remaining 40 were in the third trimester (II-group). The control group consisted of 20 healthy pregnant women. The diagnosis of COVID-19 was made using PCR analysis. To analyze the placental microbiome, a sequencing method was used to determine the composition and structure of the microbiome. As a result of the study of 80 placenta samples using sequencing methods, a microbial community with a low specific gravity was found, dominated by associations of bacterial families: Firmicutes, Proteobacteria, Fuzobacteria, Actinobacteria, Prevotella, Bacteroides and Peptostreptococcus, which were present in almost all samples. The study of the placenta microbiota of pregnant women in the control group revealed only an association of microbes such as Lactobacillus. The results of the study showed that in the placenta of women infected with COVID-19 at the end of the second trimester of pregnancy, compared with healthy women in the third trimester of pregnancy, microbes were detected in a higher percentage. Although these bacteria do not pass through the placenta to the fetus, their detection in these women confirms their role in the development of fetoplacental dysfunction.*

Keywords: *pregnancy, COVID-19, placental microbiome, fetoplacental dysfunction,*

Кириш. Плацента ҳомиладорлик пайтида ривожланаётган ҳомилани озиклантириш ва химоя қилишда ҳал қилувчи ўрин тутади [1-5]. Сўнги тадқиқотлар шуни кўрсатдики плацентанинг микроорганизмлар, шу жумладан бактериялар, вируслар ва замбуруғлар жамоасидан ташкил топган ўзига хос микробиоми мавжуддир. Ушбу плацента микробиомаси ҳомиладорлик ва ҳомила ривожланишини таъминлашда муҳим аҳамиятга эга [6-9].

Сўнги йилларда плацента микробиомасини ўрганишга оид тадқиқотлар ўтказилиб келинаётганлигига қарамадан, COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда фетоплацентар дисфункцияни ривожланишида плацента микробиомасининг ролини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар ўтказилмаган [10-12]. COVID-19 инфекцияси билан касалланган ҳомиладор аёлларда фетоплацентар дисфункцияни ривожланиш хавфи ортади, бу эса уларда муддатидан олдин туғруқ ҳамда туғилажак чақалоқларнинг соғлиғи учун салбий оқибатларга олиб келиши мумкин [9-11].

COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда фетоплацентар дисфункцияни ривожланиш механизмлари ҳалигача аниқ эмас, шунингдек ушбу жараёнда плацента микробиомасининг ролини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар ҳам ўтказилмаган [12-15]. Шу боисдан, COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда фетоплацентар дисфункция ривожланишида плацента микробиомасининг ўрнини ўрганиш жуда долзарбдир. COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар плацентасида қайси микробиота устунлигини, шунингдек, уларнинг фетоплацентар тизим функциясига таъсирини ўрганиш уларда фетоплацентар дисфункциянинг ривожланиш механизмларини аниқлашга ёрдам беради [16-20].

Бу, ўз навбатида, COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда фетоплацентар дисфункциясининг самарали даволаш ва олдини олиш усулларини ишлаб чиқишда ёрдам беради.

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 инфекцияси билан касалланган ҳомиладор аёлларда плацента микробиомасининг таркибини ўрганиш ҳамда ва унинг фетоплацентар дисфункцияси ривожланишидаги ўрнини ўрганишдан иборат.

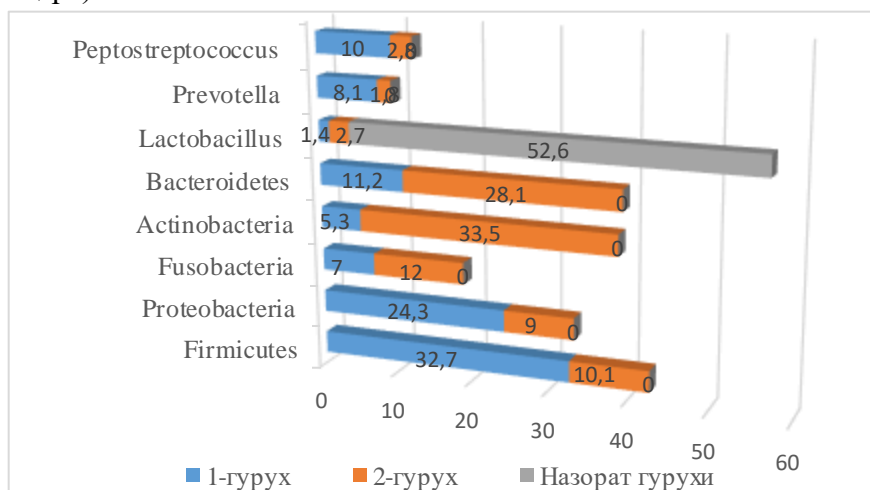
Материал ва тадқиқот усуллари. Тадқиқот 2021 - 2022 йиллар давомида Тошкент шаҳридаги 9-туғруқ комплексида ўтказилди. Тадқиқотга 80 нафар COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар киритилди, улардан 40 нафари ҳомиладорлигини II-триместрида COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар (I-гурух), 40 нафари ҳомиладорлигини III-триместрида COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар (II-гурух) ташкил этди. Назорат гуруҳини 20 нафар соғлом ҳомиладор аёллар ташкил этди. Ҳомиладор аёлларда COVID-19 касаллиги ПЗР тадқиқот усули ёрдамида қўйилди. Плацента микробиомасини таҳлил қилиш учун туққан аёллар йулдошлари микробиомасининг таркиби ва тузилишини секвенерлаш усули ёрдамида аниқланди. Ҳомиладор аёлларда фетоплацентар дисфункция ташхиси ултратовуш, доплерометрия маълумотлари ва плацента гормонларини кўрсаткичлари асосида қўйилди.

Тадқиқот натижаларига статистик ишлов бериш Спирименнинг даражали корреляцияси усулида статистик дастурларнинг STATISTICA 10,0 стандарт пакети ҳамда табиий жуфтлар ўртасида ўзаро боғланган 2 вариацион қатор хатосини аниқлаш билан Еri Info 7.2.2.2 статистик дастури усулида ишлов берилди. $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ да фарқлар ишончли деб қабул қилинди.

Тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси. Тадқиқотга киритилган аёлларнинг ёши ўртача $29,1 \pm 3,9$ ёшни ташкил этди. Тадқиқотга киритилган аёллардан 41 нафарини биринчи туғувчилар ва 59 нафарини қайта туғувчи аёллар ташкил этди. 54 нафар аёлларда 38-40 ҳафтада муддатидаги туғруқ ва 46 нафар аёлларда 36-37 ҳафтада муддатидан олдинги туғруқ кузатилди.

Тадқиқотга киритилган COVID-19 билан касаллигини ҳомиладорлигида ўтказган туққан аёллар плацентаси микробиомасини ўрганишда уларнинг таркиби назорат гуруҳидаги аёллар плацентаси микробиомаси таркибига нисбатан муҳим аҳамиятли ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатди.

Жумладан I-гурух ҳомиладор аёллари плацентасида Firmicutes, Proteobacteria ва Fusobacteria бактерияларининг устунлигини, II-гурух ҳомиладор аёлларида эса Actinobacteria ва Bacteroidetes оиласи бактерияларини устунлиги аниқланди. Назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёллар плацентасида эса фақат Lactobacillus бактериялар аниқланди (расмга қара).



1-расм. COVID-19 касаллиги билан боғлиқ фетоплацентар дисфункцияси мавжуд тукқан аёллар плацентаси микробиотасининг таркибий тузилиши,%

Шуни алоҳида таъкидлаб ўтиш жоизки, COVID-19 касаллиги билан боғлиқ фетоплацентар дисфункцияси мавжуд тукқан аёллар плацентаси микробиотасининг таркибий тузилиши коронавирус касаллигининг қайси клиник формасини ўтказганлигига қараб фарқ қилиши аниқланди, жумладан касаллик қанчалик оғир кечган бўлса улар плацентаси микробиотасининг таркибий тузилишида кўп миқдорда бактериялар ассоциацияси аниқланди.

I-гурух 40 нафар тукқан аёлларидан 17 (42,5%) нафарида *Clostridium difficile*, 10 (25,0%) нафарида *Pseudomonas aeruginosa*, 9 (22,5%) нафарида *Bacteroides fragilis* ва 4 (10,0%) нафарида *Fusobacterium nucleatum* бактерияси аниқланди.

II-гурух 40 нафар тукқан аёлларидан 15 (37,5%) нафарида *Prevotella bivia*, 11 (27,5%) нафарида *Prevotella disiens*, 6 (15,0%) нафарида *Peptostreptococcus anaerobius*, 5 (12,5%) нафарида *Pseudomonas aeruginosa* ва 3 (7,5%) - *Nocardia asteroides* аниқланди. Назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёлларнинг 21 (70,0%) нафарида *Lactobacillus acidophilus*, ва 9 (30,0%) нафарида *Lactobacillus gasseri* бактериялари аниқланди (жадвалга қара).

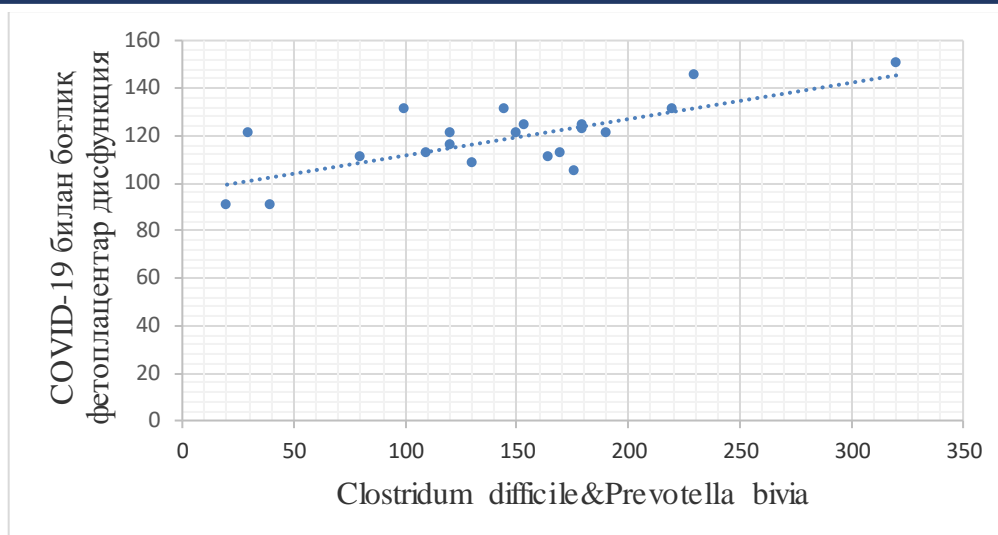
1-Жадвал

Тадқиқотга киритилган ҳомиладор аёллар плацента микробиомаси бактерияларининг миқдорий кўрсаткичлари, n/%

Номи	I-гурух, n=40		II-гурух, n=40		Назорат гуруҳи, n=30	
	абс	%	абс	%	абс	%
<i>Clostridium difficile</i>	17	42,5	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	25,0	5	12,5	-	-
<i>Nocardia asteroides</i>	-	-	3	7,5	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	9	22,5	-	-	-	-
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	4	10	-	-	-	-
<i>Prevotella bivia</i>	-	-	15	37,5	-	-
<i>Prevotella disiens</i>	-	-	11	27,5	-	-
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	-	-	6	15,0	-	-
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	-	-	-	-	21	70
<i>Lactobacillus gasseri</i>	-	-	-	-	9	30

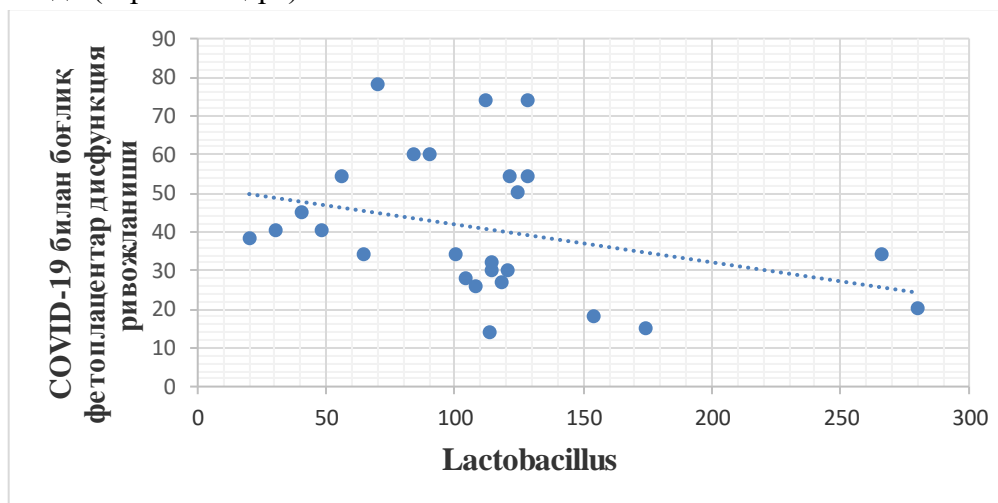
Жадвалда кўриниб турганидек асосий гуруҳларда бактерияларнинг аниқланиш улуши бўйича 42,5% – *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa* гуруҳларда мос равишда 25,0 ва 12,5, *Bacteroides fragilis* – 22,5%, *Prevotella bivia* – 37,5% ва *Prevotella disiens* – 27,5% да аниқланди. Назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёлларнинг 70,0% да *Lactobacillus acidophilus* аниқланди.

Фетоплацентар дисфункция мавжуд ҳомиладор аёллар плацентаси микробиомаси таркибидаги бу ўзига хос ўзгаришларни бевосита коронавирус инфекцияси келтириб чиқарган яллиғланиш реакцияси билан боғлаш мумкин. Плацента микробиомасидаги *Clostridium difficile* ва *Prevotella bivia* микробининг ортиши ҳамда *Lactobacillus gasseri* миқдорининг камайиши ҳомиладор аёлларда COVID-19 касаллиги билан боғлиқ фетоплацентар дисфункция ривожланиши ўртасида корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди (2-расмга қара).



2-расм. Ҳомиладор аёлларда COVID-19 касаллиги билан боғлиқ фетоплацентар дисфункцияси ривожланиши билан *Clostridium difficile* ва *Prevotella bivia* бактериялари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Жумладан *Clostridium difficile* ва *Prevotella bivia* бактерияларининг миқдори билан фетоплацентар дисфункцияси ривожланиши ўртасида тўғридан тўғри корреляция коэффиценти ($r=0,24$) ни ташкил этди ва *Lactobacillus* бактериялари билан эса тескари корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди корреляция коэффиценти ($r=-0,21$) ни ташкил этди (3-расмга қара)



3-расм. Ҳомиладор аёлларда COVID-19 касаллиги билан боғлиқ фетоплацентар дисфункцияси ривожланиши билан *Lactobacillus* бактериялари ўртасидаги тескари корреляцион боғлиқлик

Жумладан *Clostridium difficile* ва *Prevotella bivia* бактерияларининг миқдори ва касалликни

Lactobacillus бактерияларининг 2.1 бараварга пасайиши фонида *Clostridium difficile* ва *Prevotella bivia* бактерияларининг 2.5 бараварга кўпайиши, одатда, плацентадаги турли даражадаги дисбиотик бузилиш жараёнлари кетаётганлигидан далолат беради.

Тадқиқотга киритилган аёлларда фетоплацентар дисфункцияни ривожланишида гуруҳларда мос равишда 45.0% ва 38,3%да уларнинг плацентаси микробиомасидаги бактериялар таркибидаги мувозанатнинг бузилиши билан боғлиқ деб ҳисоблаймиз.

Бу бузилишлар коронавирус касаллиги чақирган яллиғланиш сабабли, плацента тўқимасининг шикастланиши ва маҳаллий микробиомасининг ёмонлашишига олиб келиши мумкин, бу эса ҳомиланинг ривожланишига салбий таъсир кўрсатади.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, плацента микробиомси COVID-19 билан касалланган ҳомилдор аёлларда фетоплацентар дисфункцияни ривожланишида муҳим ўрин тутади. COVID-19 инфекцияси плацента микробиомасининг мувозанатининг бузилиши ва унинг функциясининг ёмонлашишига олиб келиши мумкин. Бу ўз навбатида яллиғланиш жараёнларининг фаоллашишига, плацентада гемодинамик бузилишига ва ҳомиллага озуқа моддаларини етказиб беришни бузилишига олиб келиши мумкин, бу эса фетоплацентал дисфункция ва ҳомилдорликдаги асоратлари ривожланиш хавфини оширади.

Умуман олганда, COVID-19 билан касалланган ҳомилдор аёлларда фетоплацентар дисфункцияни ривожланишида плацента микробиомасининг ўрнини тушуниш акушерликдаги тадқиқотларнинг муҳим йўналиши ҳисобланади. Мазкур тадқиқот натижалари COVID-19 билан касалланган ҳомилдор аёлларда фетоплацентар дисфункцияни ташхислаш, ҳомилдорлик асоратларининг олдини олиш ва даволашда ҳамда олдини олишда янги табақалашган ёндашувларни ишлаб чиқишга ёрдам беради.

Хулоса. Плацента микробиомасининг COVID-19 инфекцияси билан касалланган ҳомилдор аёлларда фетоплацентар дисфункцияни ривожланишида муҳим ўрин эгаллашини тасдиқланди. COVID-19 инфекцияси билан касалланган ҳомилдор аёллар плацентасида *Clostridium difficile* ва *Prevotella bivia* бактерияларининг 2.5 бараварга кўпайиши ҳамда *Lactobacillus* бактерияларининг 2.1 бараварга пасайиши билан кечадиган дисбиотик жараёнлари кетаётганлигидан далолат беради. COVID-19 инфекцияси плацента микробиомасининг бузилиши ва ҳомила ривожланиши ҳамда туғруқни кечиши жараёнига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. *Clostridium difficile* ва *Prevotella bivia* бактерияларининг миқдори билан фетоплацентар дисфункцияси ривожланиши ўртасида тўғридан тўғри корреляция коэффиценти ($r=0,24$) ни ташкил этди ва *Lactobacillus* бактериялари билан эса тескари корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди корреляция коэффиценти ($r=-0,21$) ни ташкил этди.

COVID-19 инфекцияси билан касалланган ҳомилдор аёллар плацентасида плацента микробиомасини ўрганиш, уларда турли ҳомилдорлик асоратларининг олдини олиш ва даволаш усулларини ишлаб чиқишда ёрдам беради.

REFERENCES

1. Адамян Л. В., Азнаурова Я. Б., Филиппов О.С. COVID-19 и женское здоровье (обзор литературы)//Проблемы репродукции.2020;26(2):6–17.
2. Беженарь В.Ф., Романова М.Л., Нестеров И.М., Добровольская И.А. Анализ течения и исходов беременности у женщин с различной степенью тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Санкт-Петербурге:уроки пандемии. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2022;16(4):365–380
3. Временное клиническое руководство по ведению COVID-19 при беременности, родах и послеродовом периоде//Ташкент-2020г.– С.31.
4. Гумилевский Б.Ю., Москалев А.В., Гумилевская О.П., и др. Особенности иммунопатогенеза новой коронавирусной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 1. – С.187198.

5. Доброхотова Ю.Э., Гуменюк Л.Н., Пучкина Г.А., Михайличенко В.Ю. Осложнения и исходы беременности у женщин с COVID-19. *Акушерство и гинекология*. 2022; 3: 32-38
6. Ихтиярова Г.А., Насритдинова Ш.И., Хайдарова Н.Б. Прогнозирование внутриутробной задержки и гибели плода у женщин перенесших коронавирусную инфекцию//*Биология ва тиббиёт муаммолари*.—2021.№1.(126).—С.132-136
7. Рузметова Н.Ф., Шукуров Ф.И. COVID-19 билан касалланган аёлларда ривожланмаган хомиладорликни тўхтатишда хавфсиз ва самарадор усуллар//*Журнал инфекция, иммунитет и фармакология*, №3, 2022 .С.209-213.
8. Рузметова Н.Ф., Шукуров Ф.И. Цитокиновый статус женщин с неразвивающейся беременностью, ассоциированной с COVID-19//*Вестник Ташкентской медицинской академии*.2023.№6.С.127-129
9. Рузметова Н.Ф., Шукуров Ф.И. Оценка клинико-диагностических критериев неразвивающейся беременности у женщин с COVID-19//*Материалы конгресса «XVII международный конгресс по репродуктивной медицине» М., 2023 –С.80-81*
10. D.M. Mamajanova., F.I. Shukurov COVID-19ga qarshi emlangan homilador ayollarda gemostaz tizimining xususiyatlari//*Журнал Тиббиётда янги кун*. 10 (48) 2022.,С.47-51.
11. Nuriel-Ohayon M, Hadar N, Omry K. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Fron Microbiol*. 2016;7:1031.
12. Fortner KB, Grotegut CA, Ransom CE, et al. Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes. *PLoS One*. 2014;9(1):e83338.
13. Steel JH, Malatos S, Kennea N, et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res*. 2005;57(3):404-411.
14. Stout MJ, Conlon B, Landeau M, et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):226.e1-7.
15. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: maternal health and the placental microbiome. *Placenta*. 2017;54:30-37.
16. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):894-899.
17. Antony KM, Ma J, Mitchell KB. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;212(5):1-16.
18. Reinhardt C, Reigstad CS, Bäckhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(3):249-256.
19. Han YW, Fardini Y, Chen C, et al. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum*. *Obstet Gynecol*. 2010;115(2 Pt 2):442-445.
20. Jimenez E, Fernandez L, Marn ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*. 2005;51(4):270-274.