

Роль COVID-19 в развитии плацентарных нарушений у беременных пациенток

Синякин И. А.

студент 6 курса

Баталова Т. А.

д.б.н., заведующая, кафедра физиологии и патофизиологии

Жуковец И. В.

д.м.н., заведующий, кафедра акушерства и гинекологии, факультет последипломного образования

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, г. Благовещенск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Синякин Иван Алексеевич; **e-mail:** sinyakin.ivan2016@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Введение. Пандемия коронавирусной болезни (COVID-19) является ведущей глобальной проблемой в области здравоохранения и экономики. Опасность для матери и плода во время беременности при инфицировании SARS-CoV2 все еще изучается. Новые данные свидетельствуют о том, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает окислительный стресс во время беременности и активацию иммунной системы, что приводит к цитокиновому шторму и последующему повреждению тканей. **Цель.** Установить патогенетическую роль окислительного стресса в возникновении и тяжести COVID-19 и, что более важно, исходы беременности у пациенток. **Результаты.** Был проведен систематический анализ научной литературы в базах данных: PubMed, ResearchGate, Medscape, Cochrane Library. Ключевой поиск включал слова: беременность, окислительный стресс, плацента, цитокиновый шторм. На основе анализа литературы было сделано следующее заключение: морфофункциональные изменения плаценты в результате окислительного стресса у матерей, инфицированных SARS-CoV-2, могут быть результатом нарушений системы мать-плацента-плод, вызванного системным вирусным воздействием, что приводит к образованию патогенетического порочного круга, включающего системное воспаление, которое усугубляет окислительный стресс, как в плаценте, так и системно в организме женщины. **Заключение.** В обзоре освещаются общие характеристики окислительного стресса у беременных женщин с COVID-19. Лучшее понимание механизмов заражения SARS-CoV-2 и его влияния на функцию плаценты имеет решающее значение, поскольку ассоциация осложнений во время беременности и COVID-19 может привести к потенциальному риску внутриутробного развития плода.

Ключевые слова: COVID-19, плацента, беременность, окислительный стресс, воспаление

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-3-42-53

Для цитирования: Синякин И. А., Баталова Т. А., Жуковец И. В. Роль COVID-19 в развитии плацентарных нарушений у беременных пациенток. *Медицина* 2023; 11(3): 42-53

Введение

В декабре 2019 года в Китае, в провинции Хубэй, произошла вспышка COVID-19, которая в дальнейшем очень быстро распространилась по всему миру [1]. Коронавирусы были названы в честь латинского слова согопа, из-за их короноподобных шипов на поверхности, которые видны при просмотре под электронным микроскопом [2]. Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы, содержащие позитивный несегментированный одноцепочечный РНК-геном, состоящий из 32 килобаз, что делает его самым большим

известным геномом для РНК-вируса [3]. Коронавирусы относятся к подсемейству *Coronavirinae* семейства *Coronaviridae* отряда *Nidovirales*. Подсемейство *Coronavirinae* состоит из четырех родов: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* и *Gammacoronavirus*, при этом штамм SARS-CoV-2 классифицируется как род *Betacoronavirus* на основе анализа последовательности генома [3].

Беременность, в силу присущих ей функциональных адаптаций повышает риск заболеваемости коронавирусной инфекцией. Это связано с состоянием снижения общей резистентности организма, изменением экскурсии легких, а также эндокринными, сосудистыми и метаболическими особенностями физиологии материнского организма [4]. Изменения в иммунной, сердечно-сосудистой, легочной и других системах организма могут привести к повышенной восприимчивости или увеличению смертности от инфекции во время беременности [4].

По данным отечественной и зарубежной литературы, течение внебольничной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, характеризовалось легким течением у 15,7%, средним – у 73,9%, тяжелым – у 7,8%, крайне тяжелым – у 2,6% беременных [5]. Систематический обзор и мета-анализ показали повышенные риски госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) (отношение шансов [ОШ] 2,13, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,53–2,95, 7 исследований, $n = 601\ 108$), инвазивной вентиляции легких (ОШ 2,59, 95% ДИ 2,28–2,94, 6 исследований, $n = 601\ 044$), и необходимости экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) (OR 2,02, 95% ДИ 1,22–3,34, 2 исследования, $n = 461\ 936$) для беременных по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста [6]. Исследование, проведенное в Колумбии, также показало значительно повышенный риск смерти среди беременных по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста (ОШ = 1,82, 95% ДИ 1,60–2,07, $n = 371\ 363$) [7].

Во время беременности плацента является участком активного кислородного обмена, в котором постоянно возникает окислительный стресс (ОС) [8]. Перепроизводство активных форм кислорода и активных форм азота может нарушить нормальные функции плаценты. Широко известно, что окислительный стресс нарушает баланс между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантной системой в организме. Во время беременности физиологическое образование АФК участвует в различных процессах онтогенеза, начиная от созревания яйцеклеток и заканчивая лютеолизом и имплантацией эмбриона [8]. Аномальное перепроизводство АФК нарушает эти процессы, что приводит к репродуктивной недостаточности. Кроме того, чрезмерный окислительный стресс ухудшает функции матери и плаценты и в конечном итоге приводит к потере плода, внутриутробной задержке роста и развития, гестационному сахарному диабету. Таким образом, фетоплацентарное ложе вырабатывает большое количество антиоксидантов, чтобы держать ОС под контролем [8]. Окислительный стресс, дисбаланс между образованием свободных радикалов и антиоксидантной защитой, признан ключевым фактором в патогенезе неблагоприятных исходов беременности и развитие плацентарной недостаточности [8].

Цель исследования

Настоящий обзор посвящен роли инфекции в плацентарных нарушениях у беременных с SARS-CoV-2 и ее связи с окислительным стрессом, а также функционированием плаценты при патологии COVID-19.

Материалы и методы

Был проведен систематический анализ научной литературы в базах данных: PubMed, ResearchGate, Medscape, Cochrane Library. Ключевой поиск включал слова: беременность, окислительный стресс, плацента, цитокиновый шторм. В результате проведенного анализа литературных источников мы определили 153 статьи, из которых 32 были оценены на предмет их пригодности для включения. 45 публикаций были исключены из выборки по причине дублирования в разных базах данных. 76 статей не соответствовали целям исследования.

Результаты

Окислительный стресс и активные формы кислорода

Окислительный стресс определяется как дисбаланс между окислителями и антиоксидантами, приводящий к нарушению окислительно-восстановительной сигнализации и контроля и/или молекулярному повреждению клеток [9]. При ОС образуется большое количество активных форм кислорода (АФК), наиболее распространенными из которых являются супероксид ($O_2 \bullet^-$), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал ($\bullet HO$) [9]. У аэробных организмов контролируемая выработка АФК является физиологическим явлением, которое играет фундаментальную роль в метаболизме и каскадах клеточных сигналов [9]. ОС возникает, когда существует дисбаланс между образованием окисляющих веществ и молекул антиоксидантов, которые способствуют их детоксикации. Из-за высокореактивных свойств АФК могут вызывать структурные и физиологические повреждения ДНК, РНК, белков и липидов, включая фосфолипиды клеточной мембраны [9].

Различные клеточные компартменты или метаболические пути могут продуцировать АФК. Митохондрии, эндоплазматический ретикулум (ЭР) и ядерная мембрана продуцируют $O_2 \bullet^-$ анионы в результате автоокисления компонентов цепи переноса электронов. АФК также образуются в результате метаболизма арахидоновой кислоты циклооксигеназой 2 (ЦОГ-2), липоксигеназами, ксантиноксидазой (ХО) и цитохромом P450 [9].

Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция при COVID-19

При вирусных инфекциях окислительный статус всегда изменяется, и актуальность данной проблемы остается весьма значимой [10]. С 1979 года известно, что вирусные инфекции могут вызывать окислительный стресс в результате повышенного уровня АФК [10]. Доказано, что многие РНК-содержащие вирусы вызывают АФК-опосредованную гибель клеток [10]. Очевидно, что COVID-19 – это не просто интерстициальная пневмония. Имеющиеся данные указывают на то, что это – системная васкулоэндотелиопатия, влияющая как на венозное, так и на артериальное кровообращение [11]. Сосудистый эндотелий состоит из одного слоя эпителиальных клеток, покрывающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. Эндотелий действует как полуселективный барьер между просветом сосуда и более внешними оболочками стенки сосуда (medium и externa), таким образом контролируя прохождение молекул в кровоток и из него. Кроме того, сосудистые эндотелиоциты также обладают паракринными и аутокринными функциями, что позволяет им модулировать артериальную вазомоторику (сужение / расширение сосудов), адгезию лейкоцитов и диапедез, коагуляцию тромбоцитов и фибринолиз, а также пролиферацию и дифференцировку гладкомышечных клеток в средней оболочке [11]. Циркулирующие биомаркеры, связанные с активацией эндотелия и потерей целостности барьера, связаны с тяжестью заболевания при COVID-19 [11]. У многих пациентов наблюдаются клинические проявления шока и симптомы нарушения микроциркуляции. Смерть часто наступает из-за тромбоэмболии, полиорганной недостаточности (MOF) и сепсиса, связанного с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдромом) [11]. Эндотелий в физиологических условиях продуцирует антитромботические молекулы, включая оксид азота (NO) и простаглицлин (PGI₂). Эндотелиальная дисфункция (ЭД) при COVID-19 [12] в первую очередь вызывается окислительным стрессом [13], системным заболеванием, связанным со снижением NO и экспрессии протромботических молекул и молекул адгезии на клеточной поверхности, играющим ключевую роль как при сепсисе, так и при ДВС-синдроме [14]. Существует тесная взаимосвязь между ЭД, воспалением, выработкой активных форм кислорода (АФК) и повышенным риском тромбоэмболии. АФК стимулируют экспрессию тканевого фактора (TF), а также могут непосредственно инактивировать белок С, основной антикоагулянт. Известно, что беременные женщины физиологически находятся в состоянии гиперкоагуляции, поэтому они более восприимчивы к COVID-19 из-за функциональных изменений [14]. Было показано, что риск венозной тромбоэмболии в четыре-пять раз выше у беременных женщин, чем у небеременных [14].

Соответственно, учеными была выдвинута гипотеза, что COVID-19 в первую очередь поражает эндотелий [15]. Клинические и доклинические данные у пациентов с COVID-19 подтверждают, что эндотелий является ключевым органом-мишенью при данном заболевании, что приводит к последующим системным мультиорганным проявлениям [15]. Сообщалось, что окислительный стресс и нарушение антиоксидантной системы связаны с патогенезом и тяжестью коронавирусных инфекций [16]. Нарушение окислительно-восстановительного баланса может вызвать воспалительные реакции. При инфекции SARS-

CoV-1 вирусная 3С-подобная протеаза (3CL) было продемонстрировано, что рго) увеличивает выработку АФК в клетках HL-CZ человека, вызывая 3CL проиндуцированный апоптоз с участием передачи сигналов NF-κB [17].

Клеточные источники окислительного стресса в плаценте человека в нормальных и патологических условиях

Человеческая плацента состоит из множества типов клеток, как недавно было показано секвенированием отдельных клеток, проведенным Цанг и соавт. [18], которое показало двенадцать основных клеточных кластеров, идентифицированных по их профилю экспрессии. Среди них наиболее распространенными являются стромальные клетки, эндотелиальные клетки, ворсинчатые цитрофобласты (CTV) и вневорсинчатые трофобласты (EVT). Кроме того, синцитиотрофобласт (SCT), образовавшийся в результате слияния ворсинчатых трофобластов, был четко отделен от других клеток линии трофобластов. Синцитиотрофобласты характеризуются синтезом ими мРНК, которая кодирует полипептид β хорионического гонадотропина, который вместе с полипептидом α хорионического гонадотропина образует гормон хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). ХГЧ синтезируется плацентой уже на этапе имплантации и синцитиализации, примерно через 8 дней после оплодотворения у людей. Интересно, что также были идентифицированы кластеры иммунных клеток (макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки), которые могут быть ответственны за генерацию окислительного стресса.

Окислительный стресс может быть вызван низким парциальным давлением кислорода, гипероксией или чередованием гипоксии и реоксигенации, что наблюдается в различных тканях с высокой васкуляризацией, таких как мозг или глаз [19,20]. В нормальной плаценте гипоксия – это физиологическое состояние, обнаруживаемое в течение первого триместра (у людей), измеряемое методами *in vivo* [21]. Это нормально возникающее явление стирает различие между обычной физиологией и возможными вредными последствиями гипоксии на определенных стадиях развития плаценты. Помимо клеток трофобласта, окислительный стресс может возникать в эндотелиальных клетках (ECS), присутствующих в ткани плаценты, стромальных клетках ворсинок или иммунных клетках (клетках Хофбауэра). Как правило, трофобласты модифицируются из-за окислительного стресса посредством экспрессии генов. Это достигается плацентой, которая генерирует внеклеточные пузырьки, которые попадают в кровоток матери и влияют на экспрессию генов как в материнских эндотелиальных, так и в иммунных клетках. Внеклеточные пузырьки представляют собой экзосомы размером 30-100 нм и микровезикулы с длиной волны 100-1000 нм. Плацента также выделяет более крупные остатки клеток, которые включают ядерные агрегаты и апоптотические тельца (20-500 мкм и 1-4 мкм соответственно).

Окислительный стресс также участвует в изменениях транспортных механизмов в трофобластических клетках. Например, было показано, что АФК, включая H₂O₂, оказывают влияние на Ca²⁺ плацентарный транспортер полицистина-2 (PC2). В частности, эксперименты с добавлением перекиси продемонстрировали, что АФК и перекисные

липиды ингибируют активность PC2 в мембранах трофобластов. Поскольку активность PC2 предотвращает перегрузку Ca^{2+} в клетках плаценты, модификация транспорта Ca^{2+} может серьезно повлиять на дисфункцию плаценты [22].

SARS-CoV-2 и патологические изменения в плаценте, происходящие в результате окислительного стресса

Хорошо известно, что анализ гистопатологических изменений плаценты может предоставить ценную информацию, учитывая, что различные агенты, в том числе инфекционные, связаны с характерными морфологическими находками [23].

Во многих исследованиях сообщалось о частых аномальных патологических изменениях плаценты среди COVID-19-позитивных пациенток матерей. Наиболее распространенной находкой является нарушение кровообращения. Малви и соавт. исследовали пять плацент от пациенток с COVID-19, родивших в срок [24]. Во всех пяти плацентах была выявлена сосудистая мальперфузия плода с множественными тромбозами [24]. Аналогичным образом, Бергрэн и соавт. сообщает, что из 20 случаев FVM наблюдался в 9 случаях [25]. Шейнс и соавт. исследовали 16 плацент от пациенток с COVID-19, включая плаценту второго триместра после ВМС на 16 неделе беременности [26]. Среди 15 плацент третьего триместра в 12 случаях присутствовали FVM и нарушение кровообращения у матери [26]. Плацента от пациентки с IUFD показала ворсинчатый отек и ретроплацентарную гематому [26]. Обычно наблюдались такие симптомы, как тромбоз, отложение фибрина внутри матки, ворсинчатый стромально-сосудистый кариорексис и ворсинчатый инфаркт [24-26]. Интересно, что острые и хронические воспалительные реакции наблюдались редко [24-26]. Это открытие можно объяснить присутствием регуляторных цитокинов, продуцируемых плацентарными и децидуальными иммунными клетками. Кроме того, активная репликация и высвобождение SARS-CoV-2 вызывают пироптоз [27] в инфицированных клетках. В трофобласте человека пироптоз также считается критической формой воспаления, вызывающей неблагоприятные исходы беременности [28]. Одна из возможных гипотез заключается в том, что SARS-CoV-2 может заражать клетки трофобласта и размножаться в них, но не может высвободиться. Таким образом, при SARS-CoV-2 воспалительные проявления в плаценте могут практически не наблюдаться. Однако в плацентах новорожденных, инфицированных SARS-CoV-2, был выявлен хронический интервиллезит с присутствием макрофагов [29].

В метаанализе Ди Джироламо и соавт. был проведен обзор 56 исследований (1008 беременностей) [30]. Нарушение кровообращения было зарегистрировано в 30,7% плацент [95% доверительный интервал, 20,3 – 42,1], тогда как нарушение кровообращения у плода наблюдалось в 27,08% случаев [95% доверительный интервал, 19,2 – 35,6]. Острые и хронические воспалительные патологии были зарегистрированы в 22,68% [95% доверительный интервал, 16,9 – 29,0] и 25,65% [95% доверительный интервал, 18,4 – 33,6] случаев соответственно. Большое количество отложений перивиллезного фибрина наблюдалось в 32,7% [95% доверительный интервал, 24,1 – 42,0] плацент, подвергшихся

гистопатологическому анализу, тогда как межвиллезный тромбоз наблюдался в 14,6% случаев [95% доверительный интервал, 9,7 – 20,2]. Другие плацентарные находки, в том числе базальная пластинка с прикрепленными волокнами миометрия, микроскопический аккретизм, ворсинчатый отек, увеличение количества циркулирующих ядродержащих эритроцитов или мембран с кровоизлияниями, были зарегистрированы в 37,5% случаев [95% доверительный интервал, 28,0 – 47,5], тогда как только в 17,5% случаев [95% доверительный интервал, 10,9 – 25,2] не было представлено каких-либо аномальных гистологических результатов [30].

Хориоамнионит с вовлечением в патологический процесс хориоамниотических мембран был обнаружен в образцах плаценты беременной женщины с COVID-19 [31]. Перивиллярная диффузия фибрина, наличие тромбов в сосудах плода и индуцированная сосудистая мальперфузия, сосудистая мальперфузия матери, децидуальная артериопатия, хориогемангиома и многоочаговые инфаркты были описаны как патологические изменения плаценты от матери с инфекцией SARS-CoV-2 [24]. Во время разгара пандемии атипичной пневмонии COVID-19 патологическая оценка плаценты часто выявляла отложения межворсинчатого и субхорионического фибрина, что подтверждает наличие аномального материнского кровотока к плаценте [32]. Повышенная распространенность сосудистых аномалий плода и матери из-за системного воспалительного или гиперкоагуляционного состояния приводит к нарушениям оксигенации, связанным с неблагоприятными перинатальными последствиями [26]. Таким образом, патологические особенности плаценты указывают на то, что плацента является чувствительным органом к материнскому COVID-19. Во многих случаях эти отклонения могут быть вызваны сопутствующими заболеваниями матери, такими как гипертония, преэклампсия и гестационный диабет. Таким образом, существует острая необходимость в систематических исследованиях для определения распространенности инфекции и репликации SARS-CoV-2 в плаценте и ее связи с аномалиями плаценты.

Обсуждение и заключение

Более глубокое понимание механизмов, управляющих окислительным стрессом как в плаценте, так и в эндотелии сосудов матери, вероятно, откроет новые возможности для разработки инновационных терапевтических подходов к лечению COVID-19, тем самым спасая более 70 000 жизней матерей в год и улучшая последующее качество жизни новорожденных. Учитывая решающую роль, которую плацента играет в развитии и поддержании плода, существует явная необходимость в исследованиях влияния COVID-19 на исход беременности, а также в сборе и оценке плацентарной ткани. Сотрудничество между учеными для максимального увеличения количества образцов, анализируемых в отдельных экспериментах, также повысит надежность и качество результатов исследования. Ожидается, что лучшее понимание связи между материнской инфекцией SARS-CoV-2 и плацентарной дисфункцией и/или патологией будет способствовать оказанию помощи по беременности и родам во время пандемии.

Литература

1. World Health Organization International Health Regulations Emergency Committee on Novel Coronavirus in China. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/01/30/default-calendar/international-health-regulations-emergency-committee-on-novel-coronavirus-in-china> (дата обращения: 10.02.2023)
2. Pyrc K., Berkhout B., Van der Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J. Virol.* 2007; 81: 3051-3057, *doi:* 10.1128/JVI.01466-06
3. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727-733, *doi:* 10.1056/NEJMoa2001017
4. Groth S.W., Fernandez I.D., Block R.C., et al. Biological changes in the pregnancy-postpartum period and subsequent cardiometabolic risk-UPSIDE MOMS: A research protocol. *Res Nurs Health.* 2021; 44(4): 608-619, *doi:* 10.1002/nur.22141
5. Смирнова Н.А., Жуковец И.В., Андриевская И.А., и др. Исходы беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 *Амурский медицинский журнал* 2022; (1): 47-53, *doi:* 10.22448/23115068_2022_1_47
6. Chmielewska B., Barratt I., Townsend R., et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2021; 9(6): e759-e772, *doi:* 10.1016/S2214-109X(21)00079-6
7. Rozo N., Valencia D., Newton S.M., et al. Severity of illness by pregnancy status among laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infections occurring in reproductive-aged women in Colombia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022; 36(4): 456-465, *doi:* 10.1111/ppe.12808
8. Wu F., Tian F.J., Lin Y., Xu W.M. Oxidative Stress: Placenta Function and Dysfunction. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 76(4): 258-271, *doi:* 10.1111/aji.12454
9. Aouache R.; Biquard L.; Vaiman D.; Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(5): 1496, *doi:* 10.3390/ijms19051496
10. Peterhans E. Sendai virus stimulates chemiluminescence in mouse spleen cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1979; 91(1): 383-392, *doi:* 10.1016/0006-291x(79)90630-2
11. Bobrova L., Kozlovskaya N., Korotchaeva Y., Bobkova I., Kamyshova E., Moiseev S. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): a new variant of thrombotic microangiopathy? *Crit Care Resusc.* 2020; 22(3): 284.
12. Klok F., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-147.
13. Pham-Huy L.A., He H., Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 2008; 4: 89-96.
14. Mohd Ariff N.S., Abdul Halim Zaki I., Mohd Noordin Z., et al. A Review of the Prevalence of Thromboembolic Complications among Pregnant Women Infected with COVID-19. *J Clin Med.* 2022; 11(19): 5934. *doi:* 10.3390/jcm11195934
15. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B., et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med* 2020; 9: 1417.
16. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res* 2020; 51: 384-7.

17. Lin C.-W., Lin K.-H., Hsieh T.-H., Shiu S.-Y., Li J.-Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 46: 375-80.
18. Tsang J.C.H., Vong, J.S.L., Ji L., Poon L.C.Y., Jiang P., Lui K.O., Ni Y.B., To K.F., Cheng Y.K.Y., Chiu R.W.K., et al. Integrative single-cell and cell-free plasma RNA transcriptomics elucidates placental cellular dynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017; 114(37): E7786-E7795.
19. Webster K.A. Hypoxia: Life on the edge. *Antioxid. Redox Signal.* 2007; 9(9): 1303-1307.
20. Jauniaux E., Watson A., Ozturk O., Quick D., Burton G. In-vivo measurement of intrauterine gases and acid-base values early in human pregnancy. *Hum. Reprod.* 1999; 14(11): 2901-2904.
21. Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(5): 1496, doi: 10.3390/ijms19051496
22. Montalbetti N., Cantero M.R., Dalghi M.G., Cantiello H.F., Reactive oxygen species inhibit polycystin-2 (TRPP2) cation channel activity in term human syncytiotrophoblast. *Placenta* 2008; 29(6): 510-518.
23. De Noronha L., Zanoluca C., Burger M., Suzukawa A.A., Azevedo M., Rebutini P.Z., et al.. Zika Virus Infection at Different Pregnancy Stages: Anatomopathological Findings, Target Cells and Viral Persistence in Placental Tissues. *Front Microbiol* 2018; (9): 2266, doi: 10.3389/fmicb.2018.02266
24. Mulvey J.J., Magro C.M., Ma L.X., Nuovo G.J., Baergen R.N. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Ann. Diagn. Pathol.* 2020; 46: 151530.
25. Baergen R.N., Heller D.S. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2020; 23(3): 177-180.
26. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental pathology in COVID-19. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 154(1): 23-32, doi: 10.1101/2020.05.08.20093229
27. Tay M.Z., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(6): 363-374.
28. Cheng S.B., Nakashima A., Huber W.J., Davis S., Banerjee S., Huang Z., Saito S., Sadovsky Y., Sharma S. Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic reticulum stressors. *Cell Death Dis.* 2019; 10(12): 927.
29. Patane L., Morotti D., Giunta M.R., Sigismondi C., Piccoli M.G., Frigerio L., Mangili G., Arosio M., Cornolti G. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020; 100145, doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100145
30. Di Girolamo R., Khalil A., Alameddine S., et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021; 3(6): 100468, doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100468
31. Rashan N., Bahmani M., Direkvand-Moghadam A. A Case Report of COVID-19 in a Pregnant Woman with Clinical Manifestations of Chorioamnionitis in Ilam. *Iran Int J High Risk Behav Addict.* 2020; 9: e105178, doi: 10.5812/ijhrba.105178
32. Ng P.C., Leung C.W., Chiu W.K., Wong S.F., Hon E.K. SARS in newborns and children. *Biology of the neonate* 2004; 85: 293-298, doi: 10.1159/000078174

The Role of COVID-19 in the Development of Placental Abnormalities in Pregnant Patients

Sinyakin I. A.

6th-year student

Batalova T. A.

Doctor of Biology, Head, Chair for Physiology and Pathophysiology

Zhukovets I. V.

Doctor of Medicine, Head, Chair for Obstetrics and Gynecology, Faculty for Postgraduate Education

Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

Corresponding Author: Ivan A. Sinyakin; **e-mail:** sinyakin.ivan2016@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Introduction. The coronavirus disease pandemic (COVID-19) is a leading global health and economic concern. The danger to the mother and fetus during pregnancy from infection with SARS-CoV2 is still being studied. New evidence suggests that SARS-CoV-2 infection causes oxidative stress during pregnancy and immune system activation, leading to cytokine storm and subsequent tissue damage. **Objective.** To establish the pathogenetic role of oxidative stress in the occurrence and severity of COVID-19 and, more importantly, pregnancy outcomes in female patients. **Results.** A systematic review of the scientific literature in the following databases was performed: PubMed, ResearchGate, Medscape, Cochrane Library. Key searches included the words: pregnancy, oxidative stress, placenta, cytokine storm. Based on a review of the literature, the following conclusion was reached: morphofunctional placental changes resulting from oxidative stress in SARS-CoV-2-infected mothers may result from disorders of the mother-placenta-fetal system caused by systemic viral exposure, resulting in a pathogenetic vicious circle involving systemic inflammation that exacerbates oxidative stress in both the placenta and systemically in the woman. **Conclusion.** This review highlights the general characteristics of oxidative stress in pregnant women with COVID-19. A better understanding of the mechanisms of SARS-CoV-2 infection and its impact on placental function is critical because the association of pregnancy complications and COVID-19 can lead to potential risk of intrauterine fetal development.

Keywords: COVID-19, placenta, pregnancy, oxidative stress, inflammation

References

1. World Health Organization International Health Regulations Emergency Committee on Novel Coronavirus in China. Available at: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/01/30/default-calendar/international-health-regulations-emergency-committee-on-novel-coronavirus-in-china> Accessed: 10.02.2023.
2. Pyrc K., Berkhout B., Van der Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J. Virol.* 2007; 81: 3051-3057, doi: 10.1128/JVI.01466-06
3. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727-733, doi: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Groth S.W., Fernandez I.D., Block R.C., et al. Biological changes in the pregnancy-postpartum period and subsequent cardiometabolic risk-UPSIDE MOMS: A research protocol. *Res Nurs Health.* 2021; 44(4): 608-619, doi: 10.1002/nur.22141
5. Smirnova N.A., Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A. et al. Iskhody beremennosti, rodov i sostoyanie novorozhdennyh u zhenshchin s vnebol'nichnoy pnevmoniej, vyzvannoj SARS-COV-2. [Outcomes of pregnancy,

- childbirth and the condition of newborns in women with community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Amurskij medicinskiy zhurnal [Amur Medical Journal]* 2022; (1): 47-53, doi: 10.22448/23115068_2022_1_47
6. Chmielewska B., Barratt I., Townsend R., et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021; 9(6): e759-e772, doi: 10.1016/S2214-109X(21)00079-6
7. Roza N., Valencia D., Newton S.M., et al. Severity of illness by pregnancy status among laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infections occurring in reproductive-aged women in Colombia. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022; 36(4): 456-465, doi: 10.1111/ppe.12808
8. Wu F., Tian F.J., Lin Y., Xu W.M. Oxidative Stress: Placenta Function and Dysfunction. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 76(4): 258-271, doi: 10.1111/aji.12454
9. Aouache R.; Biquard L.; Vaiman D.; Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19(5): 1496, doi: 10.3390/ijms19051496
10. Peterhans E. Sendai virus stimulates chemiluminescence in mouse spleen cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1979; 91(1): 383-392, doi: 10.1016/0006-291x(79)90630-2
11. Bobrova L., Kozlovskaya N., Korotchaeva Y., Bobkova I., Kamyshova E., Moiseev S. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): a new variant of thrombotic microangiopathy? *Crit Care Resusc*. 2020; 22(3): 284.
12. Klok F., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-147.
13. Pham-Huy L.A., He H., Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 2008; 4: 89-96.
14. Mohd Ariff N.S., Abdul Halim Zaki I., Mohd Noordin Z., et al. A Review of the Prevalence of Thromboembolic Complications among Pregnant Women Infected with COVID-19. *J Clin Med*. 2022; 11(19): 5934. doi: 10.3390/jcm11195934
15. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B., et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med* 2020; 9: 1417.
16. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res* 2020; 51: 384-7.
17. Lin C.-W., Lin K.-H., Hsieh T.-H., Shiu S.-Y., Li J.-Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 46: 375-80.
18. Tsang J.C.H., Vong, J.S.L., Ji L., Poon L.C.Y., Jiang P., Lui K.O., Ni Y.B., To K.F., Cheng Y.K.Y., Chiu R.W.K., et al. Integrative single-cell and cell-free plasma RNA transcriptomics elucidates placental cellular dynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017; 114(37): E7786-E7795.
19. Webster K.A. Hypoxia: Life on the edge. *Antioxid. Redox Signal*. 2007; 9(9): 1303-1307.
20. Jauniaux E., Watson A., Ozturk O., Quick D., Burton G. In-vivo measurement of intrauterine gases and acid-base values early in human pregnancy. *Hum. Reprod*. 1999; 14(11): 2901-2904.
21. Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(5): 1496, doi: 10.3390/ijms19051496
22. Montalbetti N., Cantero M.R., Dalghi M.G., Cantiello H.F., Reactive oxygen species inhibit polycystin-2 (TRPP2) cation channel activity in term human syncytiotrophoblast. *Placenta* 2008; 29(6): 510-518.

23. De Noronha L., Zanluca C., Burger M., Suzukawa A.A., Azevedo M., Rebutini P.Z., et al.. Zika Virus Infection at Different Pregnancy Stages: Anatomopathological Findings, Target Cells and Viral Persistence in Placental Tissues. *Front Microbiol* 2018; (9): 2266, doi: 10.3389/fmicb.2018.02266
24. Mulvey J.J., Magro C.M., Ma L.X., Nuovo G.J., Baergen R.N. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Ann. Diagn. Pathol.* 2020; 46: 151530.
25. Baergen R.N., Heller D.S. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2020; 23(3): 177-180.
26. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental pathology in COVID-19. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 154(1): 23-32, doi: 10.1101/2020.05.08.20093229
27. Tay M.Z., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(6): 363-374.
28. Cheng S.B., Nakashima A., Huber W.J., Davis S., Banerjee S., Huang Z., Saito S., Sadovsky Y., Sharma S. Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic reticulum stressors. *Cell Death Dis.* 2019; 10(12): 927.
29. Patane L., Morotti D., Giunta M.R., Sigismondi C., Piccoli M.G., Frigerio L., Mangili G., Arosio M., Cornolti G. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020; 100145, doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100145
30. Di Girolamo R., Khalil A., Alameddine S., et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021; 3(6): 100468, doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100468
31. Rshan N., Bahmani M., Direkvand-Moghadam A. A Case Report of COVID-19 in a Pregnant Woman with Clinical Manifestations of Chorioamnionitis in Ilam. *Iran Int J High Risk Behav Addict.* 2020; 9: e105178, doi: 10.5812/ijhrba.105178
32. Ng P.C., Leung C.W., Chiu W.K., Wong S.F., Hon E.K. SARS in newborns and children. *Biology of the neonate* 2004; 85: 293-298, doi: 10.1159/000078174