

# 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*

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

**Автор для корреспонденции:** Синякин Иван Алексеевич; **e-mail:** [sinyakin.ivan2016@yandex.ru](mailto: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. 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 (PGI<sub>2</sub>). 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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, оказывают влияние на Ca<sup>2+</sup> 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., 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. 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*

*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](mailto: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'nichnoj 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 medicinskij 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. 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., Zaluca 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