

Плацентарные повреждения при доношенной беременности у реконвалесцентов, перенесших COVID-19 в разные триместры гестации

Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова, Л.С. Ищенко, Е.Л. Казачков, А.Ю. Холопова, Т.Н. Шамаева

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия

Резюме. Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) во время беременности приводит к развитию плацентарной недостаточности. Сведения о выраженности плацентарных нарушений у реконвалесцентов после COVID-19, манифестировавшей на разных сроках гестации, разноречивы. Цель исследования – оценить морфологические особенности плацент при доношенной беременности у реконвалесцентов, перенесших COVID-19 в разные триместры гестации.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование. 80 женщин, родивших на сроке беременности 37/0–41/6 недель в период реконвалесценции после COVID-19, перенесенной в разных триместрах беременности, составили группу I. В группу сравнения вошли 30 женщин без COVID-19 в период текущей беременности, родивших в срок 37/0–41/6 недель гестации, – группа II. Изучены характер гистологических изменений и экспрессии иммуногистохимических маркеров гипоксии (индуцированный гипоксией фактор 1α, эритропоэтин) и апоптоза (Caspase-3) в плацентах.

Результаты. Плацентарные повреждения в виде материнской и фетальной мальперфузии, хронического воспаления наиболее характерны для реконвалесцентов при доношенном сроке беременности после перенесенной COVID-19 во II и III триместрах. При этом отмечается значительная выраженность и гипоксического повреждения, и активности апоптоза вне зависимости от триместра манифестации COVID-19.

Заключение. Выявленный характер плацентарных повреждений при доношенном сроке беременности демонстрирует формирование хронической плацентарной недостаточности смешанного генеза у реконвалесцентов независимо от триместра манифестации COVID-19.

Ключевые слова: беременность, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, реконвалесценты, своевременные роды, плацентарные повреждения, гипоксия, апоптоз

Для корреспонденции: Людмила Станиславовна Ищенко. E-mail: lyudalyn@mail.ru

Для цитирования: Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Ищенко Л.С., Казачков Е.Л., Холопова А.Ю., Шамаева Т.Н. Плацентарные повреждения при доношенной беременности у реконвалесцентов, перенесших COVID-19 в разные триместры гестации. Клини. эксп. морфология. 2025;14(5):49–59. DOI: 10.31088/CEM2025.14.5.49-59.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 09.06.2025. Получена после рецензирования 23.06.2025. Принята в печать 27.06.2025.

Placental damage in preterm pregnancy in COVID-19 survivors in different trimesters of gestation

Е.Е. Voropaeva, E.A. Kazachkova, L.S. Ishchenko, E.L. Kazachkov, A.Yu. Kholopova, T.N. Shamaeva

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract. Introduction. Coronavirus disease (COVID-19) infection during pregnancy can lead to placental insufficiency. Data on the severity of placental abnormalities in COVID-19 survivors at different gestational ages remain controversial. The study aimed to evaluate the morphologic features of placentas in preterm pregnancies in COVID-19 survivors at different trimesters of gestation.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted. Group I included 80 women who delivered at 37/0–41/6 weeks of gestation after recovering from COVID-19 contracted in different trimesters. Group II (control) comprised 30 women without COVID-19 during the current pregnancy who

delivered at the same gestational age. Histological changes and the expression of immunohistochemical markers of hypoxia (hypoxia-induced factor 1 α , erythropoietin) and apoptosis (Caspase-3) were studied in placental tissue.

Results. Placental damage, including maternal and fetal malperfusion and chronic inflammation, were most frequent in women who contracted COVID-19 in the second and third trimesters. Significant hypoxic damage and apoptosis activity were observed irrespective of the trimester of infection.

Conclusion. Term placentas from women who recovered from COVID-19 show features of chronic placental insufficiency of mixed origin, regardless of the gestational stage at infection.

Keywords: pregnancy, novel coronavirus infection, COVID-19, reconvalescents, timely delivery, placental damage, hypoxia, apoptosis

Corresponding author: Lyudmila S. Ishchenko. E-mail: lyudalyn@mail.ru

For citation: Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Ishchenko L.S., Kazachkov E.L., Kholopova A.Yu., Shamaeva T.N. Placental damage in preterm pregnancy in COVID-19 survivors in different trimesters of gestation. Clin. exp. morphology. 2025;14(5):49–59 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.5.49-59.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 09.06.2025. **Received in revised form** 23.06.2025. **Accepted** 27.06.2025.

Введение

Плацента – важный орган, обеспечивающий взаимосвязь между организмом матери и плода, а также защиту плода от влияния вредных факторов, в том числе инфекций [1]. Плацентарная недостаточность влияет не только на перинатальные исходы, но и на формирование хронической патологии различных органов и систем [2].

Сегодня хорошо изучены морфологические изменения в плацентах женщин в период острой COVID-19. Описано формирование материнской и фетальной мальперфузии, тромбгеморрагических и воспалительных изменений в плаценте на фоне активной инфекции [3–5]. Сообщается о развитии плацентита SARS-CoV-2, ассоциированного с перинатальными потерями на фоне острой COVID-19 [6, 7].

Вместе с тем данные о структурных особенностях плацент пациенток в период реконвалесценции противоречивы. Некоторые авторы сообщают, что у реконвалесцентов (РК) после COVID-19, перенесенной в разные сроки гестации, наблюдаются значительные плацентарные повреждения, проявляющиеся выраженными признаками материнской и фетальной мальперфузии [8, 9]. Y.P. Wong et al. [10] в результате анализа гистологических особенностей плацент у женщин с острой COVID-19, манифестировавшей во II/III триместре (n=33), и РК (n=14, интервал от манифестации COVID-19 до родов 106,43 $\pm$ 53,18 дня), выявили, что инфаркты ворсин наблюдаются в 2,4 раза чаще в плацентах РК без статистически значимой разницы. Фетальная мальперфузия в виде аваскулярных ворсин, тромбоза сосудов плода обнаруживается в единичных случаях в обеих группах, а хорангиоз – в 1,8 раза чаще в плацентах РК без статистически значимого преобладания. Сообщается о высокой частоте гистиоцитарного интервиллусита, децидуита и виллусита в плацентах пациенток после COVID-19 [8–10].

В. Bayraz et al. [11] исследовали 67 плацент после преждевременных и своевременных родов (34,0–

41,5 недели; 39,0 $\pm$ 1,1 недели) у РК после COVID-19 (более 14 дней после положительного теста на SARS-CoV-2) в сравнении с плацентами женщин без COVID-19 (n=126). Представлены данные о статистически значимом преобладании материнской (p<0,001) и тенденции к преобладанию фетальной (p=0,051) мальперфузии. Статистических различий по воспалительным (p=0,849) и тромботическим (p=0,248) плацентарным повреждениям между группами не выявлено.

A. Dagelic et al. [12] изучали плацентарные повреждения у РК, получавших и не получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ) в период острой COVID-19. У получавших НМГ не было выявлено статистически значимых отличий по частоте регистрации признаков материнской мальперфузии, характеру воспалительных изменений в сравнении с не получавшими НМГ независимо от триместра манифестации инфекции. В то же время фетальная мальперфузия регистрировалась статистически значимо чаще у РК после COVID-19, перенесенной во II триместре (p=0,020), и у женщин, не получавших НМГ (p=0,017).

Таким образом, полагаем, что в связи с неоднородностью имеющихся на сегодняшний день данных целесообразно дальнейшее изучение характера плацентарных повреждений у РК после COVID-19.

Цель исследования – оценить морфологические особенности плацент при доношенной беременности у реконвалесцентов, перенесших COVID-19 в разные триместры гестации.

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное когортное исследование. Проанализированы особенности акушерско-гинекологического анамнеза, соматической патологии, течения беременности и родов, перинатальных исходов, гистологические изменения в плацентах 110 пациенток, родивших на доношенном сроке гестации.

Группу I составили 80 РК после COVID-19, перенесенной в разных триместрах беременности: 1-я под-

группа – 20 женщин, перенесших COVID-19 в I триместре, 2-я подгруппа – 30 пациенток, перенесших COVID-19 во II триместре, 3-я подгруппа – 30 РК, перенесших COVID-19 в III триместре гестации. Пациентки группы I с апреля 2020 по декабрь 2021 года поступали на лечение с острой COVID-19 в COVID-госпиталь Челябинска.

Группа II – 30 женщин, не болевших COVID-19 во время текущей беременности, родивших на доношенном сроке гестации в родильном доме областной клинической больницы № 3 Челябинска с июля 2020 по февраль 2021 года.

Далее проводили углубленное морфологическое исследование плацент с оценкой уровня экспрессии иммуногистохимических (ИГХ) маркеров гипоксии (индуцированный гипоксией фактор 1 α – Hif-1 α , эритропоэтин – EPO и апоптоза – Caspase-3). С этой целью случайным способом было отобрано 60 плацент: по 15 из 1-й, 2-й, 3-й подгрупп и группы II.

Критерии включения: родоразрешение на сроке 37/0–41/6 неделя гестации, репродуктивный возраст женщины, наличие и доступность медицинской документации; дополнительно для группы I – период реконвалесценции (более 30 дней) после подтвержденной COVID-19 (U07.1) в течение текущей беременности, комплексное лечение COVID-19 в период госпитализации в зависимости от степени тяжести инфекции в соответствии с действующими методическими рекомендациями с последующим продолжением после выписки из госпиталя курса НМГ в профилактических дозах до 6 недель, приема витаминно-минеральных комплексов для беременных, содержащих витамины С, Е, D, в течение всей последующей гестации; дополнительно для группы II – отсутствие COVID-19/респираторных вирусных инфекций в течение текущей беременности, отрицательный результат обследования на SARS-CoV-2 из носоглотки на момент родов. Критерии невключения: со стороны женщины – многоплодная беременность, соматические заболевания в стадии декомпенсации, вирус иммунодефицита человека, злокачественные новообразования и психические заболевания; со стороны плода – перинатальная смерть плода/новорожденного, врожденные пороки развития.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 8 от 20.09.2021). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

Морфологическое исследование плацент осуществляли в Челябинском областном патологоанатомическом бюро, являющемся базой кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко Южно-Уральского государственного медицинского университета. Гистологическое исследование плацент проводили на основе общепринятых методик [13, 14]. Повреждения анализировали с уче-

том классификации Amsterdam Placenta Workshop Group [14, 15]. ИГХ анализ проводили с применением системы визуализации N-Histofine Simple Stain MAX PO (MULTI, Япония), хромогена DAB и готовых к применению кроличьих моноклональных антител (МАТ) (predilute, ready-to-use). Для исследования процессов гипоксии в плацентарной ткани применяли МАТ к Hif-1 α (клон EP118, Epitomics, США) и к эритропоэтину (EPO, Cat. № GTX112834, GeneTex Inc., США). Процессы апоптоза оценивали с использованием МАТ к Caspase-3 (клон ET 1602-39, Hangzhou Human Biotechnology Co., Ltd, Китай). Уровень выраженности реакции на ИГХ маркеры определяли путем измерения площади положительного окрашивания в цитоплазме клеток синцитиотрофобласта. Проводили сканирование каждого микропрепарата с помощью цифрового сканирующего микроскопа Hamamatsu (NanoZoomer S210, Япония). Полученные гистосканы архивировали на цифровом носителе для проведения в дальнейшем автоматизированного подсчета ИГХ-позитивных структур с применением программного обеспечения для цифрового анализа биоизображений QuPath (<https://qupath.github.io>) [16].

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета SPSS Statistics 19 (IBM, США). Расчет количественных показателей представлен в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1; Q3 – первый и третий квартили, в связи с отличием их распределения от нормального при анализе с применением критерия Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различий оценивали с применением критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни. Качественные параметры представляли в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. При анализе таблиц сопряженности использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (если нарушалось условие применения χ^2 Пирсона). Проверку статистических гипотез проводили при уровне значимости $p \leq 0,05$. При множественных парных сравнениях применяли поправку Бонферрони (заданный критический уровень значимости делили на количество пар сравнений).

Результаты

В группах исследования имели место благоприятные перинатальные исходы. Не отмечено статистически значимых различий по частоте развития плацентарной недостаточности (нарушение маточно-плацентарного кровотока 1–2-й степени и/или задержка роста плода) во время беременности – 4/20 (20,0%), 1/30 (3,3%), 4/30 (13,3%), 3/30 (10,0%) случаев ($p=0,296$), дистрессу плода в родах – 1/20 (5,0%), 1/30 (3,3%), 2/30 (6,7%), 0/30 (0,0%) случаев ($p=0,703$), антропометрическим показателям (вес новорожденного – 3455 (3085; 3750), 3525 (3232; 3812), 3485 (3205; 3907), 3670 (3330; 3825) г ($p=0,525$); длина новорожденного – 51,5 (51; 53), 52 (50; 53), 53 (50,8; 54), 52 (50,8; 53,3) ($p=0,455$) см и оценке по шкале Апгар (на первой минуте – 8 (7; 8),

8 (8; 8), 8 (7; 8), 8 (7; 8) ($p=0,923$); на пятой минуте – 8 (8; 9), 9 (8; 9), 8 (8; 9), 8 (8; 9) баллов ($p=0,786$), асфиксии новорожденного – 1/20 (5,0%), 0/30 (0,0%), 1/30 (3,3%), 1/30 (3,3%) случаев ($p=0,875$) в 1–3-й подгруппах группы I и группе II, соответственно. При этом анализ результатов гистологического исследования плацент показал статистически значимое преобладание в 1–3-й подгруппах ряда признаков материнской и фетальной мальперфузии и хронического воспаления в сравнении с группой II.

Децидуальная артериопатия ($p=0,011$; $p_{1,2}=0,556$; $p_{1,3}=0,904$; $p_{1,II}=0,021$; $p_{2,3}=0,598$; $p_{2,II}=0,001$; $p_{3,II}=0,005$, нижние индексы отражают номера сравниваемых подгрупп/групп) и тромбоз сосудов ворсин ($p=0,003$; $p_{1,2}=0,064$; $p_{1,3}=0,239$; $p_{1,II}=0,171$; $p_{2,3}=0,438$; $p_{2,II}<0,001$; $p_{3,II}=0,005$) регистрировались статистически значимо чаще в плацентах пациенток 2-й и 3-й подгрупп относительно группы II, между подгруппами группы I статистически значимых различий по частоте децидуальной артериопатии не получено, однако отмечалась тенденция к тромбозу сосудов ворсин во 2-й подгруппе относительно 3-й подгруппы (рис. 1). Агглютинация ворсин ($p=0,001$; $p_{1,2}=0,529$; $p_{1,3}=0,904$; $p_{1,II}=0,007$; $p_{2,3}=0,405$; $p_{2,II}<0,001$; $p_{3,II}=0,004$) и лимфоплазмозитарный децидуит ($p=0,001$; $p_{1,2}=0,413$; $p_{1,3}=0,903$; $p_{1,II}=0,001$; $p_{2,3}=0,292$; $p_{2,II}=0,007$; $p_{3,II}<0,001$) статистически значимо преобладали во всех подгруппах группы I относительно группы II, между 1–3-й подгруппами статистически значимых различий не выявлено (рис. 1). Скопления аваскулярных ворсин наблюдали во 2-й подгруппе статистически значимо чаще относительно группы II

($p=0,011$; $p_{1,2}=0,386$; $p_{1,3}=0,240$; $p_{1,II}=0,100$; $p_{2,3}=0,015$; $p_{2,II}=0,005$; $p_{3,II}=0,999$), между подгруппами группы I статистически значимых различий не отмечено, но наблюдалась тенденция к увеличению частоты признака во 2-й подгруппе относительно 3-й подгруппы (рис. 1). Массивное отложение перивиллезного фибриноида во 2-й подгруппе отмечали статистически значимо чаще относительно группы II ($p=0,021$; $p_{1,2}=0,105$; $p_{1,3}=0,248$; $p_{1,II}=0,322$; $p_{2,3}=0,598$; $p_{2,II}=0,004$; $p_{3,II}=0,018$), между подгруппами группы I статистически значимые различия не зарегистрированы (рис. 1).

Нами не выявлено статистически значимых различий в группах исследования относительно синцитиальных узлов ($p=0,560$), полнокровия межворсинчатого пространства ($p=0,139$), тромбоза межворсинчатого пространства ($p=0,577$), гистиоцитарного интервиллусита ($p=0,625$), некроза трофобласта ($p=0,948$), нарушения созревания ворсин ($p=0,941$), отека ворсин ($p=0,277$), хорангиоза ($p=0,374$), многоочагового хорангиоматоза ($p=0,187$), гнойного децидуита ($p=0,282$), хориоамнионита ($p=0,161$), некротизирующего хориоамнионита ($p=0,249$), хориального васкулита ($p=0,550$), продуктивного villus-интервиллусита ($p=0,020$; $p_{1,2}=0,908$; $p_{1,3}=0,059$; $p_{1,II}=0,029$; $p_{2,3}=0,028$; $p_{2,II}=0,012$; $p_{3,II}=0,739$). Инфаркты ворсин не регистрировались.

Проведено углубленное морфологическое исследование плацент для оценки выраженности гипоксического повреждения и активности процессов апоптоза (рис. 2–4). Анализ полученных данных показал наличие статистически значимых различий в группах (табл.).

Таблица | Table

Уровень выраженности реакции на Hif-1 α , EPO и Caspase-3 в плацентах пациенток групп исследования, Me (Q1; Q3), %
| Expression levels of Hif-1 α , EPO, and Caspase-3 in placentas of patients, Me (Q1; Q3), %

ИГХ маркер IHC marker	Группа I Group I			Группа II Group II, n=15	p
	1-я подгруппа subgroup 1, n=15	2-я подгруппа subgroup 2, n=15	3-я подгруппа subgroup 3, n=15		
Hif-1 α	78,7 (73,1; 82,7)	69,5 (49,7; 78,4)	77,2 (66,2; 81,2)	38,1 (27,9; 54,2)	$p<0,001$; ; $p_{1,2}=0,221$; $p_{1,3}=0,663$; $p_{1,II}<0,001$; $p_{2,3}=0,206$; $p_{2,II}=0,001$; $p_{3,II}<0,001$
EPO	9,4 (4,2; 18,5)	20,9 (14,3; 36,4)	32,6 (12,9; 49,9)	3,1 (2,8; 5,6)	$p<0,001$; $p_{1,2}=0,015$; $p_{1,3}=0,004$; $p_{1,II}=0,005$; $p_{2,3}=0,310$; $p_{2,II}<0,001$; $p_{3,II}<0,001$
Caspase-3	84,3 (63,9; 87,8)	78,5 (65,9; 81,9)	73,8 (59,2; 80,1)	47,3 (28,4; 65,3)	$p=0,001$; $p_{1,2}=0,430$; $p_{1,3}=0,206$; $p_{1,II}=0,001$; $p_{2,3}=0,310$; $p_{2,II}=0,001$; $p_{3,II}=0,011$

p – уровень значимости по критерию Краскела–Уоллиса; $p_{1,2}$ – уровень значимости по критерию Манна–Уитни | p – significance level according to the Kruskal–Wallis criterion; $p_{1,2}$ – significance level according to the Mann–Whitney criterion

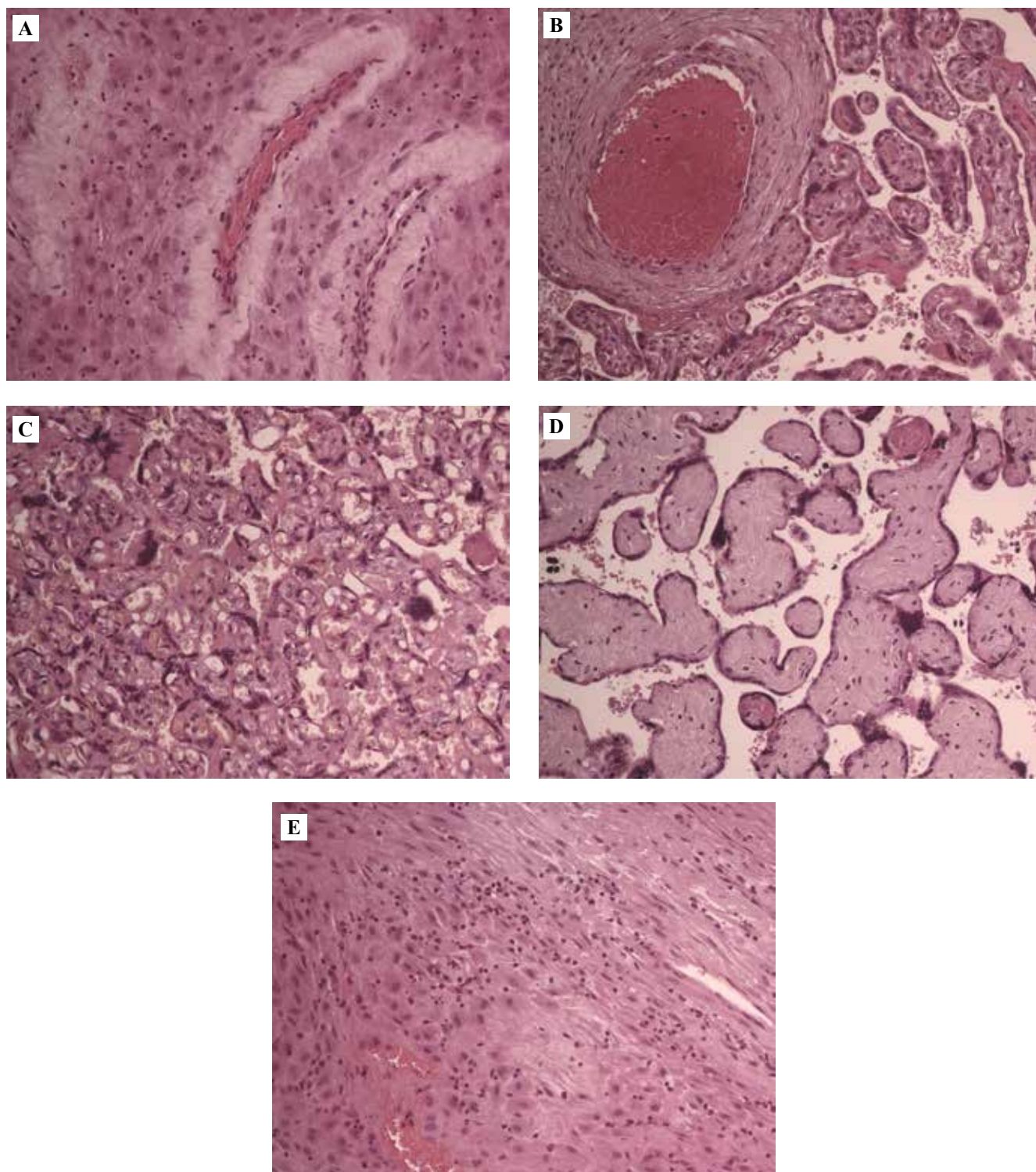


Рис. 1. Гистологические нарушения в плацентах пациенток групп исследования: децидуальная артериопатия (А), тромбоз сосудов ворсин (В), агглютинация ворсин (С), группы аваскулярных ворсин (D), лимфоплазматический децидуит (Е). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. Histological abnormalities in placentas of patients: decidual arteriopathy (A), thrombosis of villous vessels (B), villous agglutination (C), avascular villous groups (D), lymphoplasmacytic deciduitis (E). H&E staining, $\times 200$

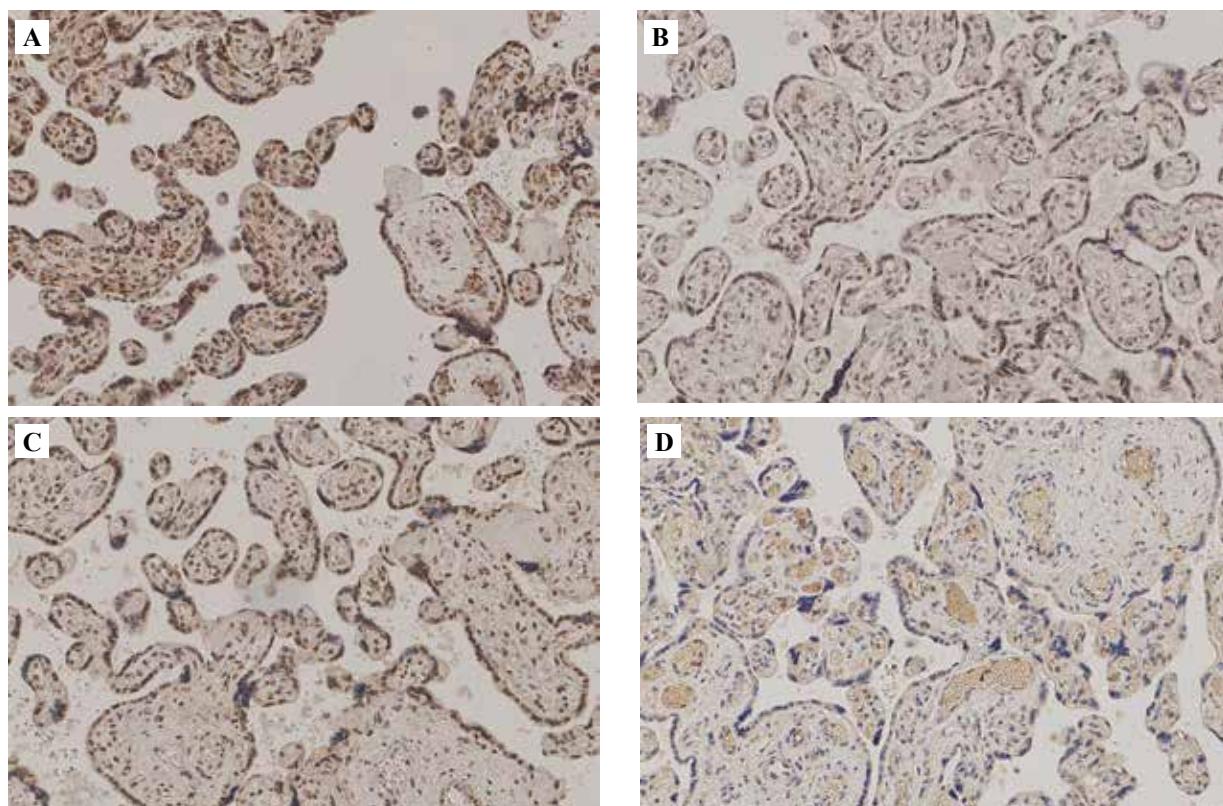


Рис. 2. Реакция на Hif-1 α в плацентах пациенток 1-й подгруппы (А), 2-й подгруппы (В), 3-й подгруппы (С), группы II (D).
Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 200$

Fig. 2. Hif-1 α expression in placentas of patients from subgroup 1 (A), subgroup 2 (B), subgroup 3 (C), and group II (D). IHC, $\times 200$

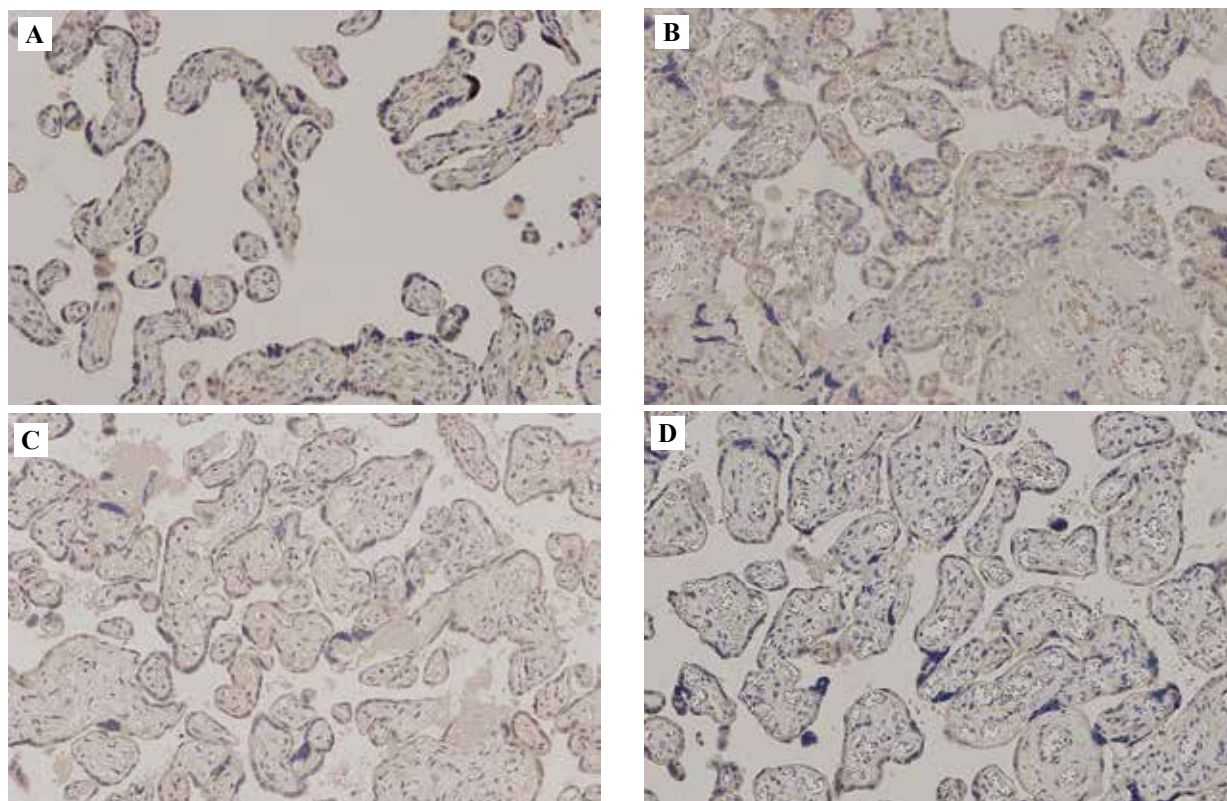


Рис. 3. Реакция на EPO в плацентах пациенток 1-й подгруппы (А), 2-й подгруппы (В), 3-й подгруппы (С), группы II (D).
Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 200$

Fig. 3. EPO expression in placentas of patients from subgroup 1 (A), subgroup 2 (B), subgroup 3 (C), and group II (D). IHC, $\times 200$

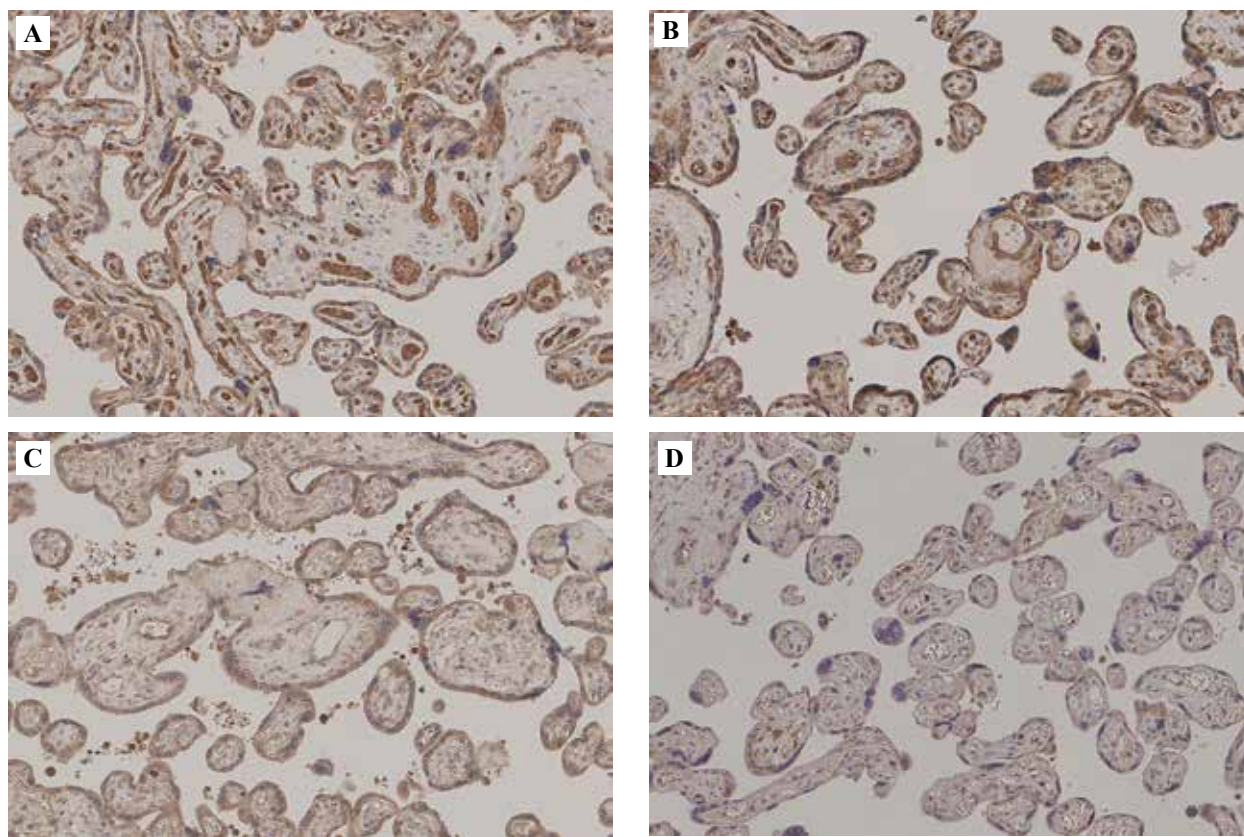


Рис. 4. Реакция на Caspase-3 в плацентах пациенток 1-й подгруппы (А), 2-й подгруппы (В), 3-й подгруппы (С), группы II (D). Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 200$

Fig. 4. Caspase-3 expression in placentas of patients from subgroup 1 (A), subgroup 2 (B), subgroup 3 (C), and group II (D). IHC, $\times 200$

Регистрировали статистически значимо более высокий уровень реакции на Hif-1 α , EPO в плацентах РК после COVID-19 независимо от триместра манифестации инфекции относительно плацент беременных без COVID-19. Уровень реакции на Caspase-3 статистически значимо преобладал в плацентах РК 1-й и 2-й подгрупп относительно группы II.

Обсуждение

Анализ полученных результатов гистологического исследования плацент демонстрирует наличие признаков хронической компенсированной плацентарной недостаточности гипоксического, тромботического и воспалительного генеза у РК, причем независимо от триместра манифестации COVID-19.

Наблюдается статистически значимое преобладание в группе РК ряда признаков материнской и фетальной мальперфузии, что частично согласуется с данными других исследований [8–11]. Децидуальная артериопатия и тромбоз сосудов ворсин статистически значимо преобладали в плацентах РК после COVID-19, перенесенной во II и III триместрах, относительно плацент женщин без COVID-19. Агглютинацию ворсин регистрировали статистически значимо чаще в плацентах РК вне зависимости от триместра манифестации COVID-19. В плацентах РК после COVID-19, перенесенной во II триместре, статистически значимо чаще

наблюдали скопления аваскулярных ворсин. В плацентах РК чаще регистрировали массивное отложение перивиллезного фибриноида, что согласуется с данными других исследований [8, 9]. Статистически значимые различия по этому признаку получены только между плацентами РК II триместра манифестации COVID-19 и плацентами пациенток без COVID-19 в анамнезе, а в плацентах РК III триместра манифестации COVID-19 наблюдали тенденцию к статистической значимости отличий.

Воспалительные изменения плаценты имели место у всех РК независимо от триместра манифестации COVID-19. Лимфоплазмочитарный децидуит регистрировали статистически значимо чаще в сравнении с плацентами пациенток без COVID-19 в анамнезе. Продуктивный виллузит выявляли без статистически значимых различий по группам исследования, но в плацентах РК с манифестацией COVID-19 в I и II триместре с тенденцией к статистически значимому преобладанию в сравнении с плацентами пациенток без COVID-19 в анамнезе. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [8–10].

Рядом исследований установлено, что SARS-CoV-2 способствует нарушению работы антиоксидантных систем, повышению уровня активных форм кислорода на фоне митохондриальной дисфункции и стимулирует окислительный стресс в тканях пациентов.

Последний усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, провоцирует цитокиновый шторм, что сопровождается высокой экспрессией Hif-1 α , ответственного за адаптацию к тканевой гипоксии и окислительному стрессу [17, 18].

A. Rolfo et al. [19] наблюдали в плацентах пациенток с положительным тестом на SARS-CoV-2 в III триместре в сравнении с плацентами женщин без COVID-19 ультраструктурные изменения в митохондриях. Отмечено статистически значимое повышение экспрессии маркеров окислительного стресса (тиобарбитуровых кислотнo-реактивных веществ и Hif-1 α), а также активности антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы) при благоприятных акушерских и неонатальных исходах. По данным Е.Е. Воропаевой и соавт. [20], установлен статистически значимо более высокий уровень экспрессии Hif-1 α ($p < 0,001$) в плацентах РК после COVID-19 в сравнении с плацентами пациенток с острой COVID-19 и критическим поражением легких при преждевременных родах.

Проведенное нами исследование выявило статистически значимо более высокий уровень выраженности реакции на маркеры гипоксии Hif-1 α ($p_{1,II} < 0,001$, $p_{2,II} = 0,001$, $p_{3,II} < 0,001$) и ЕРО ($p_{1,II} = 0,005$, $p_{2,II} < 0,001$, $p_{3,II} < 0,001$) в клетках трофобласта у РК вне зависимости от триместра манифестации COVID-19 в сравнении с плацентами неболевших женщин. Это свидетельствует о сохранении гипоксических повреждений в течение длительного периода после перенесенной инфекции, нарушении плацентарного кровообращения вне зависимости от срока гестации в период острой инфекции, что и подтверждается развитием материнской и фетальной мальперфузии. Также отмечается увеличение уровня выраженности реакции на ЕРО в плацентах пациенток, перенесших COVID-19 во II ($p_{1,2} = 0,015$) и III ($p_{1,3} = 0,004$) триместрах, в 2,2 и 3,5 раза, соответственно, относительно плацент пациенток, перенесших COVID-19 в I триместре. Гипоксию любого генеза относят к факторам, стимулирующим продукцию ЕРО [21, 22]. ЕРО обладает ангиогенным, антиапоптотическим и пролиферативным действием [23, 24]. ЕРО и его рецепторы выявлены в клетках цито- и синцитиотрофобласта, эндотелиальных клетках фетоплацентарных сосудов, что предположительно свидетельствует о влиянии ЕРО на процессы пролиферации и дифференцировки клеток трофобласта плаценты [23]. ЕРО защищает ткани от метаболического стресса [25]. Статистически значимое преобладание уровня выраженности реакции на ЕРО в плацентах РК после манифестации COVID-19 в любом триместре демонстрирует активность антигипоксических и антиапоптотических процессов вне зависимости от срока гестации на момент острой инфекции.

Нами не найдено в доступной литературе сведений об исследовании процессов апоптоза на доношенном сроке в плацентах РК после COVID-19 в сравнении

с плацентами женщин без COVID-19 в течение текущей беременности. M.P. Wardhana et al. [26] установили высокую активность апоптоза в трофобласте плацент пациенток, родоразрешенных на фоне острой COVID-19 в III триместре, в сравнении с плацентами беременных без COVID-19. Не было выявлено корреляции между выраженностью апоптоза и степенью тяжести инфекции. Результаты согласуются с данными других авторов, выявивших статистически значимо более высокий уровень апоптоза ($p < 0,001$) в плацентах пациенток с острой COVID-19 в сравнении с плацентами РК после COVID-19, однако это касается только преждевременных родов [20].

Известно, что гипоксия и окислительный стресс являются индуктором активации апоптоза в тканях, в частности в ворсинах плаценты [27]. Воспалительные изменения также инициируют проапоптотический эффект [28]. В нашем исследовании об этом свидетельствует более высокий уровень выраженности реакции на Caspase-3 в плацентах РК при манифестации COVID-19 в любом триместре. Статистически значимо более высокие уровни реакции на Caspase-3 регистрируются в плацентах РК при манифестации COVID-19 в I/II триместре ($p_{1,II} = 0,001$ / $p_{2,II} = 0,001$), с тенденцией к статистически значимому увеличению уровня экспрессии Caspase-3 у РК III триместра манифестации инфекции ($p_{3,II} = 0,011$) в сравнении с плацентами пациенток без COVID-19. Высокая активность апоптоза в клетках трофобласта может способствовать нарушению процессов ангиогенеза в плаценте, что ведет к неадекватному газообмену и обмену веществ между матерью и плодом, развитию плацентарной недостаточности. Высокий уровень выраженности реакции на Caspase-3 в сочетании с высоким уровнем экспрессии ЕРО в трофобласте плацент РК может указывать на дисбаланс между про- и антиапоптотическими механизмами.

Несмотря на выраженные морфологические изменения в плацентах РК, перинатальные исходы у этих пациенток благоприятны. Можно предположить, что это связано с компенсирующим влиянием лечебных и профилактических мероприятий [12, 18]. Последние включают продленное применение НМГ в профилактических дозах, витаминов С, Е, D.

Заключение

Острая COVID-19 во II и III триместрах гестации приводит к выраженным плацентарным повреждениям в форме материнской и фетальной мальперфузии, хронических воспалительных изменений, которые регистрируются у реконвалесцентов на доношенном сроке беременности. При манифестации COVID-19 в I триместре эти изменения незначительны. В то же время гипоксическое повреждение, активность апоптоза в плацентах выражены независимо от триместра манифестации COVID-19. Высокий уровень выраженности реакции одновременно и на маркеры гипоксии

(Hif-1 α , EPO), и на маркер апоптоза (Caspase-3) свидетельствует о дисбалансе между проапоптотическими и антиапоптотическими механизмами на фоне хронической плацентарной недостаточности смешанного генеза.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова, Л.С. Ищенко, Е.Л. Казачков.

Сбор и обработка материала – Е.Е. Воропаева, Л.С. Ищенко.

Анализ данных – Л.С. Ищенко, А.Ю. Холопова, Т.Н. Шамаева.

Написание текста – Л.С. Ищенко.

Редактирование – Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – E.E. Voropaeva, E.A. Kazachkova, L.S. Ishchenko, E.L. Kazachkov.

Data collection – E.E. Voropaeva, L.S. Ishchenko.

Data analysis – L.S. Ishchenko, A.Yu. Kholopova, T.N. Shamaeva.

Wrote the paper – L.S. Ishchenko.

Edited the manuscript – E.A. Kazachkova, E.L. Kazachkov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Robbins JR, Bakardjiev AI. Pathogens and the placental fortress. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15(1):36–43. DOI: 10.1016/j.mib.2011.11.006.
2. Sallout B, Walker M. The fetal origin of adult diseases. *J Obstet Gynaecol.* 2003;23(5):555–60. DOI: 10.1080/0144361031000156483.
3. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. *Акушерство и гинекология.* 2020;12:44–52. DOI: 10.18565/aig.2020.12.44-52.
Shchegolev AI, Tumanova UN, Serov VN. Placental lesions in pregnant women with SARS-COV-2 infection. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;12:44–52 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.12.44-52.
4. Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н., Алиева А.А. и др. Перинатальные исходы и результаты морфологического исследования плаценты у беременных с критическим поражением легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Уральский медицинский журнал.* 2023;22(2):109–121. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121.
Voropaeva EE, Khaidukova YuV, Kazachkova EA, Kazachkov EL, Shamaeva TN, Aliyeva AA et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. *Ural Medical Journal.* 2023;22(2):109–121 (In Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121.
5. Theiler RN, Warring SK, Young MC, Santos J, Branda ME, Quinton RA et al. Association of SARS-CoV-2 Infection during pregnancy with placental weight and histopathologic lesions. *Placenta.* 2025;159:180–6. DOI: 10.1016/j.placenta.2024.12.017.
6. Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Холопова А.Ю., Хайдукова Ю.В. и др. Особенности плацентарных повреждений у пациенток с перинатальными потерями при преждевременных родах и острым COVID-19. *Якутский медицинский журнал.* 2024;4:76–79. DOI: 10.25789/YMJ.2024.88.18.
Ishchenko LS, Voropaeva EE, Kazachkov EL, Kazachkova EA, Kholopova AYU, Khaidukova YuV et al. Features of placental damage in patients with perinatal losses during premature birth and acute COVID-19. *Yakut Medical Journal.* 2024;4:76–79 (In Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2024.88.18.
7. Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;146(6):660–76. DOI: 10.5858/arpa.2022-0029-SA.
8. Боровая С.Ю., Якимова А.В., Агеева Т.А., Мудров В.А. Оценка влияния COVID-19, перенесенной в различные сроки гестации, на перинатальные исходы и структурные изменения плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2024;73(1):17–28. DOI: 10.17816/JOWD624435.
Borovaya SYU, Yakimova AV, Ageeva TA, Mudrov VA. Assessment of the impact of COVID-19 experienced at different stages of gestation on perinatal outcomes and structural changes in the placenta. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2024;73(1):17–28 (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD624435.
9. Гутикова Л.В., Ганчар Е.П., Зверко В.Л., Лучко Е.В., Луначик Е.И., Пащенко Е.Н. Патогистология плаценты, плацентарного ложа у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности. *Охрана материнства и детства.* 2023;2(42):55–65. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=62585478> (получено 05.06.2025).
Gutikova LV, Ganchar EP, Zverko VL, Luchko EV, Lupachik EI, Pashenko EN. Pathohistology of the placenta, placental bed in women who had COVID-19 during pregnancy. *Maternity and child welfare.* 2023;2(42):55–65 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=62585478> (accessed 05.06.2025).
10. Wong YP, Tan GC, Omar SZ, Mustangin M, Singh Y, Salker MS et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: placental histomorphological patterns, disease severity and perinatal outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15):9517. DOI: 10.3390/ijerph19159517.
11. Boyraz B, James K, Hornick JL, Roberts DJ. Placental pathology from COVID-19–recovered (nonacute) patients. *Hum Pathol.* 2022;125:18–22. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.04.005.
12. Dagelic A, Stefanovic V, Resic Karara J, Kuzmic Prusac I, Roje D, Kosovic I et al. Does COVID-19 infection acquired in different pregnancy trimester influence placental pathology? *J Perinat Med.* 2023;51(5):607–13. DOI: 10.1515/jpm-2022-0452.
13. DC Allen, RI Cameron (eds.). *Histopathology specimens. Clinical, pathological and laboratory aspects.* 3rd ed. Springer Cham, 2017. 564 p. DOI: 10.1007/978-3-319-57360-1.
14. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(7):698–713. DOI: 10.5858/arpa.2015-0225-CC.

15. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016;4:16–23. DOI: 10.18565/aig.2016.4.16-23.
Shchegolev AI. Current morphological classification of damages to the placenta. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;4:16–23 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2016.4.16-23.
16. Pell R, Oien K, Robinson M, Pitman H, Rajpoot N, Rittscher J *et al*. The use of digital pathology and image analysis in clinical trials. *J Pathol Clin Res*. 2019;5(2):81–90. DOI: 10.1002/cjp.2127.
17. Cecchinia R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses*. 2020;143:110102. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110102.
18. de Las Heras N, Martín Giménez VM, Ferder L, Manucha W, Lahera V. Implications of oxidative stress and potential role of mitochondrial dysfunction in COVID-19: therapeutic effects of vitamin D. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):897. DOI: 10.3390/antiox9090897.
19. Rolfo A, Cosma S, Nuzzo AM, Salio C, Moretti L, Sassoè-Pognetto M *et al*. Increased placental anti-oxidant response in asymptomatic and symptomatic COVID-19 third-trimester pregnancies. *Biomedicines*. 2022;10(3):634. DOI: 10.3390/biomedicines10030634.
20. Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Холопова А.Ю., Алиева А.А., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Процессы апоптоза и гипоксии в плацентах у беременных женщин при COVID-19 и критическом поражении легких. *Непрерывное медицинское образование и наука*. 2024;19(1):28–33. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=67354133> (получено 05.06.2025).
Voropaeva EE, Hajdukova YuV, Holopova AY, Alieva AA, Kazachkova EA, Kazachkov EL. Apoptosis and hypoxia processes in placentas of pregnant women with COVID-19 and critical lung injury. *Nepreryynoe meditsinskoe obrazovanie i nauka = Continuing medical education and science*. 2024;19(1):28–33 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=67354133> (accessed 05.06.2025).
21. Bracken CP, Whitelaw ML, Peet DJ. The hypoxia-inducible factors: key transcriptional regulators of hypoxic responses. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(7):1376–93. DOI: 10.1007/s00018-003-2370-y.
22. Fantacci M, Bianciardi P, Caretti A, Coleman TR, Cerami A, Brines M *et al*. Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced *in vivo* by severe chronic hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(46):17531–6. DOI: 10.1073/pnas.0608814103.
23. Fairchild Benyo D, Conrad KP. Expression of the erythropoietin receptor by trophoblast cells in the human placenta. *Biol Reprod*. 1999;60(4):861–70. DOI: 10.1095/biolreprod60.4.861.
24. Farrell F, Lee A. The erythropoietin receptor and its expression in tumor cells and other tissues. *Oncologist*. 2004;9(Suppl. 5):18–30. DOI: 10.1634/theoncologist.9-90005-18.
25. Erbayraktar S, Yilmaz O, Gokmen N, Brines M. Erythropoietin is a multifunctional tissue-protective cytokine. *Curr Hematol Reports*. 2003;2(6):465–70. PMID: 14561390.
26. Wardhana MP, Kuntaman K, Utomo B, Aryananda RA, Rifdah SN, Wafa IA *et al*. Evidence of placental villous inflammation and apoptosis in third-trimester symptomatic SARS-CoV-2 maternal infection. *Yonsei Med J*. 2024;65(4):202–9. DOI: 10.3349/ymj.2023.0309.
27. Bachnas MA, Putri AO, Rahmi E, Pranabakti RA, Anggraini NWP, Astetri L *et al*. Placental damage comparison between preeclampsia with COVID-19, COVID-19, and preeclampsia: analysis of caspase-3, caspase-1, and TNF-alpha expression. *AJOG Glob Rep*. 2023;3(3):100234. DOI: 10.1016/j.xagr.2023.100234.
28. Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е., Майорова Т.Д., Тютюник В.Л., Ховхаева П.А. и др. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015;3:11–15. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23272305> (получено 05.06.2025).
Sukhikh GT, Krasnyi AM, Kan NE, Maiorova TD, Tyutyunik VL, Khovkhaeva PA et al. Placental apoptosis and antioxidant defense enzyme gene expression in preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;3:11–15 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23272305> (accessed 05.06.2025).

Информация об авторах

Екатерина Евгеньевна Воропаева – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ.

Элла Алексеевна Казачкова – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ЮУГМУ.

Людмила Станиславовна Ищенко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ЮУГМУ.

Евгений Леонидович Казачков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ.

Анна Юрьевна Холопова – аспирантка кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ.

Татьяна Николаевна Шамаева – кандидат педагогических наук, доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики ЮУГМУ.

Author information

Ekaterina E. Voropaeva – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, V.L. Kovalenko Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-0800-3380>

Ella A. Kazachkova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Lyudmila S. Ishchenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-9405-0134>

Evgeniy L. Kazachkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the V.L. Kovalenko Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Anna Yu. Kholopova – Postgraduate Student, V.L. Kovalenko Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-5559-0069>

Tatyana N. Shamaeva – Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor, Department of Mathematics, Medical Informatics, Informatics and Statistics, Physics, South Ural State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-6327-2685>