



Обзоры литературы

Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 3.
Far Eastern Medical Journal. 2022. № 3.

Обзор литературы
УДК 618.3-06:618.36
10.35177/1994-5191-2022-3-16

СИНЦИТИАЛЬНЫЕ УЗЕЛКИ КАК МАРКЕР СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО КОМПЛЕКСА МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ SARS-COV-2

Наталья Владимировна Ефремова^{1✉}, Зоя Сергеевна Румянцева², Анна Николаевна Сулима³,
Наталья Анатольевна Резниченко⁴, Виктория Вячеславовна Вороная⁵, Александр Андреевич Горбунов⁶

¹⁻⁶Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»,
Симферополь, Россия

^{1✉}natasha_horunzhaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0494-9358>

²zoyarum@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1711-0210>

³gsulima@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

⁴professorreznichenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-00030-3396-1046>

⁵viktor.voronaya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3972-0681>

⁶sashaagor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2886-6178>

Аннотация. В статье представлен анализ результатов научно-исследовательских работ по изучению влияния SARS-CoV-2 на микроциркуляторный комплекс мать-плацента-плод на основе исследования выраженности синцитиальных узелков и экспрессии VEGF в терминальных и незрелых промежуточных ворсинах. За счет содержания в рецепторах клеток ангиотензинпревращающего фермента-2(ACE-2) и сериновой протеазы TMPRSS2 послед является органом мишенью к данному вирусу. При взаимодействии SARS-CoV-2 с ACE-2 происходит снижение преобразования ангиотензина II в ангиотензин I–VII, что приводит к увеличению его концентрации и вызывает эффекты в виде вазоконстрикции и повышении артериального давления, обуславливая развитие преэклампсия-подобного синдрома у беременных с COVID-19. При снижении маточно-плацентарного кровотока, при развитии преэклампсии происходит увеличение синцитиальных узелков, что является признаком изменения ворсин плаценты. При гипоксии ее клетки в большей степени продуцируют VEGF, который активизирует процессы пролиферации и миграции эндотелиоцитов и приводит к повышению АД у беременных. Наиболее частыми осложнениями поражения плаценты SARS-CoV-2 являются сосудистые нарушения, которые влияют как на состояние матери, так и плода. Важным звеном патогенеза во влиянии SARS-CoV-2 на послед является прямое цитопатическое действие на синцитиотрофобласт, который граничит с материнской кровью и содержит рецепторы ACE-2 к вирусу, и развитие гиперкоагуляционного синдрома, приводящего к возникновению межворсинковых тромбозов, инфарктов ворсин и их ускоренное созревание.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, ангиотензинпревращающий фермент-2, синцитиальные узелки, преэклампсия, преэклампсия.

Для цитирования: Синцитиальные узелки как маркер состояния микроциркуляторного комплекса мать-плацента-плод при SARS-CoV-2 / Н.В. Ефремова, З.С. Румянцева, А.Н. Сулима и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 96-103. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-16>.



SYNCYTIAL NODES AS A MARKER OF THE STATE OF THE MICROCIRCULATOR COMPLEX MOTHER-PLACENTA-FOETUS IN SARS-COV-2

Nataliya V. Efremova^{1✉}, Zoya S. Rumyantseva², Anna N. Sulima³, Natal'ya A. Reznichenko⁴,
Viktoria V. Voronaya⁵, Aleksandr A. Gorbunov⁶

¹⁻⁶Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

^{1✉}natasha_horunzhaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0494-9358>

²zoyarum@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1711-0210>

³gsulima@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

⁴professorreznichenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-00030-3396-1046>

⁵viktoria.voronaya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3972-0681>

⁶sashaagor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2886-6178>

Abstract. The article presents the analysis of the results of research studies on the effect of SARS-CoV-2 on the mother-placenta-fetus microcirculatory complex based on the study of the severity of syncytial nodules and VEGF expression in the terminal and immature intermediate villi. Due to the content of angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) and serine protease TMPRSS2 in the cell receptors, the placenta is a target organ for this virus. When SARS-CoV-2 interacts with ACE-2, there is a decrease in the conversion of angiotensin II to angiotensin I-VII, which leads to an increase in its concentration and causes effects in the form of vasoconstriction and an increase in blood pressure, resulting in the development of preeclampsia-related syndrome in pregnant women with COVID-19. With a decrease in uteroplacental blood flow, with the development of preeclampsia, an increase in syncytial nodules occurs, which is a sign of changes in the placental villi. During hypoxia, its cells produce VEGF to a greater extent, which activates the processes of proliferation and migration of endotheliocytes and leads to an increase in blood pressure in pregnant women. The most common complications of SARS-CoV-2 placental injury are vascular disorders that affect both the mother and the fetus. An important link in the pathogenesis of the effect of SARS-CoV-2 on the placenta is a direct cytopathic effect on syncytiotrophoblast, which borders on maternal blood and contains ACE-2 receptors for the virus, and the development of a hypercoagulable syndrome, leading to the occurrence of intervillous thrombosis, villous infarcts and their accelerated maturation.

Keywords: SARS-CoV-2, angiotensin-converting enzyme-2, syncytial nodules, pre-placental hypoxia, preeclampsia

For citation: Efremova N.V. Syncytial nodes as a marker of the state of the microcirculator complex mother-placenta-foetus in SARS-CoV-2 / N.V. Efremova, Z.S. Rumyantseva, A.N. Sulima, et al. // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 3. – P. 96-103. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-16>.

В декабре 2019 года в Китае впервые возникла вспышка острой респираторной инфекции, которая в марте была объявлена, как пандемия SARS-CoV-2 [1-3]. Основными клиническими проявлениями являются лихорадка, одышка с сухим кашлем, развитие пневмонии с синдромом гиперкоагуляции [1, 3, 4]. На сегодняшний день выявлена большая подверженность беременных к этой патологии, возникающей на фоне иммуносупрессии. Ввиду развития осложнений у женщин со стороны плаценты и плода, они составляют уязвимую группу [5-7].

SARS-CoV-2 является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, который в составе своей оболочки имеет S-гликопротеин, состоящий из двух участков: S1 с NTD- и CTD-концевыми доменами, обеспечивающими связь с рецептором клетки хозяина, и S2, отвечающим за слияние мембран [1, 5, 8, 9].

За счет содержания в рецепторах клеток ангиотензинпревращающего фермента-2(ACE-2) и сериновой протеазы TMPRSS2 плацента является органом мишенью к данному вирусу [5,6]. ACE-2-трансмембранный

белок, который является компонентом ренин-ангиотензиновой системы (RAS) имеет N-концевой участок с карбоксипептидазным сайтом – это место связи с SARS-CoV-2 [10-13]. Под действием TMPRSS2 происходит отщепление от ACE-2 C-концевого фрагмента, что служит причиной проникновения вируса в клетку [14]. Под влиянием ренина происходит превращение ангиотензиногена, который синтезируется в печени в ангиотензин I (Ang I), а под влиянием ангиотензин-превращающего фермента в ангиотензин II (Ang II). ACE-2 выполняет контррегуляторную функцию в отношении комплекса ACE-AngII-AT1R и обеспечивает гидролиз AngII в Ang I –VII, который при взаимодействии через Mas-рецептор приводит к вазодилатации и снижению артериального давления [15-19]. Но при взаимодействии SARS-CoV-2 с ACE-2 происходит инактивация этого фермента и снижение преобразования ангиотензина II в ангиотензин I –VII, что приводит к увеличению его концентрации и вызывает обратные эффекты в виде вазоконстрикции и повышении артериального давления [20-24], обуславливая



развитие преэклампсия-подобного синдрома у беременных с COVID-19.

Плодная часть плаценты представлена хориальной пластинкой с ворсинами хориона, где проходят ветви пупочных сосудов, содержащих кровь плода. Стволовая ворсина, отходящая от пластинки хориона, образует основу дольки плаценты [25]. Она покрыта трофобластом, состоящим из двух слоев: базальный цитотрофобласт (клеточный слой анганса), складывающийся из малодифференцированных клеток, за счет деления которых пополюется поверхностный – синцитиотрофобласт (СТБ) [26]. Материнская часть плаценты состоит из базальной пластинки, соединительнотканых септ, которые отделяют друг от друга лакуны с материнской кровью с погруженными в них ворсинами хориона и делят плаценту на котиледоны [27].

Свободная апикальная поверхность синцития, которая омывается кровью матери, содержит большое количество микроворсин, определяя подвижность поверхностной синцитиоплазмы [26]. Синцитиальные узелки (СУ) образуются при перемещении ядер СТБ в отсутствие межклеточных перегородок. Они выступают в межворсинковое пространство и могут отделяться от эпителия и попадать в материнский кровоток [25-27]. Было определено, что при нормально протекающей беременности в течение суток в материнский организм поступает около 100 тысяч СУ [27]. Синцитиальные мостики являются элементами трофобласта и соединяют между собой близко расположенные ворсины. При снижении маточно-плацентарного кровотока, при развитии преэклампсии происходит увеличение СУ, что является признаком изменения ворсин плаценты [28]. В исследовании А.И. Щеголева и его соавторов при проведении визуального анализа гистологических препаратов плаценты, которые были окрашены гематоксилином и эозином, у женщин с COVID-19 при своевременных родах было установлено наличие СУ и межворсинковых мостиков в терминальных и незрелых промежуточных ворсинах. При количественной оценке СУ в плаценте в поле зрения микроскопа определялось их превышение у женщин со средней степенью тяжести по сравнению с легкой и контрольной группой на 12,7 и 34,6 % соответственно. На 19,5 % значения СУ в ворсинах плаценты рожениц преобладали над показателями контрольной группы. Количество межворсинковых синцитиальных мостиков при легкой степени тяжести было выше на 94,7 % показателей при средней и на 4,75 % в контрольной группе, что указывает на развитие преплацентарной гипоксии [5].

Наряду с этим происходит изменение экспрессии проангиогенных и противангиогенных медиаторов [5]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является сигнальным белком, который принимает участие в стимуляции васкулогенеза – образования эмбриональной сосудистой системы и ангиогенеза, обеспечивая рост новых сосудов. Он отвечает за формирование

разветвленной сети сосудов мезенхимальных и незрелых промежуточных ворсин до 24-26 недель гестации [29-30]. При гипоксии клетки плаценты в большей степени продуцируют VEGF, который активирует процессы пролиферации и миграции эндотелиоцитов и приводит к повышению АД у беременных [28,29,31]. Плацентарный фактор роста (PIGF) в третьем триместре беременности стимулирует образование длинных, маловетвящихся капиллярных петель [31]. В ответ на гипоксию происходит увеличение ангиогенного медиатора растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), который является формой VEGF. Происходит связывание проангиогенных медиаторов VEGF и PIGF, что приводит к нарушению васкуляризации плацентарной площадки и ремоделированию кровеносных сосудов [28,32]. В работе А.И. Щеголева и его соавторов при проведении иммуногистохимического исследования препаратов была установлена экспрессия VEGF в цитоплазме клеток синцитиотрофобласта и трофобласта и эндотелиоцитах капилляров, вен, артерий стволовых ворсин. Было определено преобладание экспрессии VEGF в синцитиотрофобласте плаценты у рожениц с COVID-19 средней степени тяжести по сравнению с легкой и группой контроля на 19,3 и 41,3 %, и на 19,4 и 12,7 % соответственно в эндотелии капилляров терминальных ворсин. Но наиболее высокие уровни были выявлены в группе с COVID-19 со средней степенью тяжести, что на 44,2 и 66 % больше при сравнении с контрольной группой, и способствует гиперкапилляризации промежуточных ворсин, свидетельствуя о внутриплацентарной гипоксии. В меньшей степени показатели экспрессии VEGF в эндотелиоцитах артерий и вен при легкой степени превышали значения в группе контроля на 25,6 и 26,6 % соответственно. В целом показатели количества синцитиальных узелков и уровня экспрессии VEGF были выше в ворсинах плаценты у рожениц с COVID-19 [5].

Наиболее частыми осложнениями поражения плаценты SARS-CoV-2 являются сосудистые нарушения, которые влияют как на состояние матери, так и плода [5, 7, 16]. Со стороны женщины одним из признаков является децидуальная артериопатия, когда наблюдается атероз и фибриноидный некроз децидуальных артерий с гипертрофией стенок артериол в отсутствие ремоделирования спиральных артерий [33]. При изучении плацент родильниц, которые инфицированы SARS-CoV-2, E.D. Shanes и его соавторы регистрируют признаки децидуальной васкулопатии почти в половине случаев – 46,7 %. [29]. Отмечается ускоренное созревание ворсин в связи со снижением скорости кровотока и уменьшением площади сечения капилляров из-за активации VEGF и связанной с этим пролиферацией эндотелиоцитов, но большим объемом крови, сравнивая с нормальными показателями [5,7]. Морфологически определяется снижение разветвленных ворсин на фоне увеличения участков агглютинации с повышением количества синцитиальных узел-



ков [7, 34]. В исследовании F. Facchetti и его соавторов показано, что частота выявления данного признака доходит до 33,3 %. [30]. При активации связывания VEGF и PlGF возникает инфаркт ворсин и межворсинковый тромбоз по причине того, что в норме эти проангиогенные факторы стимулируют синтез простациклина, который является антагонистом тромбоспандина A2, вызывающего расширение кровеносных сосудов, потенцируя действие гепарина и активирующего аденилатциклазу в тромбоцитах, препятствуя их агрегации и образованию тромбов [35]. Было обнаружено, что при макроскопическом исследовании от хориальной пластинки до децидуальной оболочки плаценты беременной с COVID-19 определялись отложения периворсинкового фибрина и инфаркты ворсин, которые в 40 % случаев возникали у женщин в исследованиях D. Shanes и Facchetti [29,30].

В то же время со стороны плода отмечаются сосудистые нарушения с развитием хорангиоза, проявляющегося гиперваскуляризацией с увеличением в терминальных ворсинах количества капилляров, что определяется выраженностью процесса секреции сосудисто-эндотелиального фактора роста и наличием его рецепторов в синцитиотрофобласте [36]. В работе M.C. Smithgal и его соавторов в 15,7 % встречалось развитие хорангиоза по сравнению с другими поражениями [32]. При прямом действии вируса SARS-CoV-2 на эндотелий возникает плодная тромботическая васкулопатия, сопровождающаяся развитием цитокинового шторма с выбросом IL 1, IL 6, ФНО- α . R.N. Vaergen и его соавторы сообщают, что частота материнских сосудистых нарушений составила 25 %, чем плодных, значения которых выше – 45 %. В то же время чаще определялась плодная тромботическая васкулопатия – 15 %, в 10 % наблюдений встречались аваскулярные ворсины и реже хорангиоз – 5 % [33].

Материнский ответ характеризует развитие острого хориоамнионита, проявляющегося поступлением из венул децидуальной оболочки нейтрофилов в хориоамнион и из межворсинкового пространства в

хориальную пластинку [37, 38]. Пуповинный васкулит определяет реакцию плода, при этом нейтрофилы проникают через стенки крупных хориальных и пуповинных сосудов в пластинку хориона и далее в вартонов студень [7,39,40]. При изучении 50 плацент родильниц с COVID-19 M. Gulersen и его соавторы выявили развитие признаков хорионита и амнионита в 22 % и 18 % соответственно, сделав вывод о том, что значимые различия по сравнению с плацентами группы контроля, которую составляли беременные с отрицательным тестом на SARS-CoV-2, отсутствовали [34].

Таким образом, SARS-CoV-2 приводит к развитию изменений в микроциркуляторном комплексе мать-плацента-плод в виде возникновения преплацентарной гипоксии, на что указывает повышение числа синцитиальных узелков в ворсинах и межворсинковых мостиках тканей плацент рожениц. В ответ на гипоксию происходит увеличение уровня экспрессии VEGF в синцитиотрофобласте и эндотелиоцитах сосудов ворсин, что лежит в основе развития-преэклампсияподобного синдрома беременных. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании структур последа возможно определить прогноз развития новорожденного. Можно согласиться с мнением А.И. Щеголева и его соавторов, что тяжесть течения COVID-19 влияет на выраженность синцитиальных узелков и экспрессию VEGF в терминальных и незрелых промежуточных ворсинах плаценты, что приводит к развитию осложнений в виде нарушений как материнского и плодного кровотока, так и в целом обеспечивает развитие воспалительно-иммунных процессов в ткани плаценты, обусловленных выбросом цитокинов. Важным звеном патогенеза во влиянии SARS-CoV-2 на плаценту является прямое цитопатическое действие на синцитиотрофобласт, который граничит с материнской кровью и содержит рецепторы ACE-2 к вирусу, и развитие гиперкоагуляционного синдрома, приводящего к возникновению межворсинковых тромбозов, инфарктов ворсин и их ускоренное созревание.

Список источников

1. Агабеков А.И., Рзаева Т.Ш. Биологическая роль эндотелия в условиях нормы // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. – Т. 7, № 6. – С. 1046-1048.
2. Айламазян Э.К. Акушерство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 114-116.
3. Бруякин С.Д., Макаревич Д.А. Структурные белки коронавируса SARS-CoV-2: роль, иммуногенность, суперантигенные свойства и возможности использования для терапевтических целей // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 2, № 78. – С. 18-27.
4. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β -коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – № 1. – С. 6-20.
5. Жуковская С.В., Можейко Л.Ф. Патология плаценты при COVID-19 // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2021. – № 1. – С. 15-25.
6. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 124-132.
7. Костинов М.П., Шмитько А.Д., Полищук В.Б., Хромова Е.А. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-COV-2 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 33-42.



8. Милованов А.П., Волощук И.Н. Депортированный синцитиотрофобласт и плацентарные микрочастицы в организме матери при нормальной беременности и преэклампсии (28 лет спустя) // Архив патологии. – 2017. – Т. 79, № 1. – С. 61-67.
9. Петров Ю.А., Купина А.Д. Преэклампсия и эклампсия: перспективные возможности диагностики и профилактики // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – Т. 2, № 81. – С. 54-60.
10. Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. Новый коронавирус SARS-CoV-2 и беременность: обзор литературы // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 6-12.
11. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И. Акушерство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 63-64.
12. Хайтович А.Б. Коронавирусы (структура генома, репликация) // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 78-95.
13. Харченко Е.П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 13-30.
14. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т. 97, № 4. – С. 339-345.
15. Щеголев А.И., Куликова Г.В., Ляпин В. М., Шмаков Р.Г., Сухих Г.Т. Выраженность синцитиальных узелков и экспрессии VEGF в ворсинах плаценты рожениц с COVID-19 зависит от степени ее тяжести // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171, № 3. – С. 386-390.
16. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 44-52.
17. Baergen R.N., Heller D.S. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2020. – Vol. 23, №3. – P. 177-80.
18. Baergen R.N., Heller D.S. Placental pathology in Covid-19 Positive mothers: preliminary findings // *Pediatr Dev Pathol.* 2020. – Vol. 23, № 3. – P. 177-180.
19. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication and pathogenesis // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 418-423.
20. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 51. WHO, 11 March 2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. (дата обращения 10.02.2022).
21. Coutard B., et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade // *Antivir. Res.* 2020. – № 176. – P. 1-5.
22. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. 100107.
23. Facchetti F., Bugatti M., Drera E., Tripodo C., Sartori E., Cancila V., et al. SARS-CoV-2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of placenta // *EBioMedicine.* – 2020. – № 59. – P. 102951.
24. Fung T.S., Liu D.X. Human Coronavirus: Host-Pathogen Infection // *Annual Review of Microbiology.* – 2019. – № 73. – P. 529-557.
25. Gulersen M., Prasannan L., Tam H.T., Metz C.N., Rochelson B., Meirowitz N., et al. Histopathologic evaluation of placentas after diagnosis of maternal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* – 2020. – Vol. 2, № 4. – P. 100-211.
26. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271-80.e8.
27. Hui D.S., Memish Z.A., Zumla A. Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 233-241.
28. Jun L., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Crystal structure of the 2019-nCoV spike receptorbindingdomain bound with the ACE2 receptor // *Nature.* – 2020. – Vol. 581, № 7807. – P. 215-220.
29. Kumar A., et al. Characterization of nucleocapsid (N) protein from novel coronavirus SARS-CoV-2 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2020. – Vol. 527, № 3. – P. 618-623.
30. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptorbinding domain bound to the ACE2 receptor // *Nature.* – 2020. – Vol. 581, № 7807. – P. 215-220.
31. Malinowski A.K., Noureldin A., Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations // *Reprod Biol.* – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 568-572.



32. Mokhtari T., Hassani F., Ghaffari N., Ebrahimi B., Yarahmadi A., Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms // *J. Mol. Histol.* – 2020. – Vol. 51, № 6. – P. 613-628.
33. Rizzo G., Mappa I., Maqina P., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D. Fetal growth and hemodynamics during SARS-CoV-2 infection: a short literature review // *Sechenov Medical Journal.* – 2021. – Vol. 12, № 2. – P. 20-25.
34. Rizzo G., Mappa I., Maqina P., et al. Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: a prospective study // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Vol. 100, № 6. – P. 1034-1039.
35. 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. – Vol. 154, № 1. – P. 23-32.
36. Smithgall M.C., Liu-Jarin X., Hamele-Bena D., Cimic A., Mourad M., Debelenko L., et al. Third trimester placentas of SARS-CoV-2 positive women: histomorphology, including viral Immunohistochemistry and in situ hybridization // *Histopathology.* – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 994-999.
37. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 // *Cell.* – 2020. – Vol. 181, № 4. – P. 894-904.e9.
38. Xia S., et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein // *Cell Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 17, № 7. – P. 765-767.
39. Yu N., Li W., Kang Q., Xiong Z., Wang S., Lin X., et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 559-564.
40. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 727-33.

References

1. Agabekov A.I., Rzaeva T.Sh. Biological role of the endothelium under normal conditions // *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2017. – T. 7, № 6. – C. 1046-1048.
2. Aylamazyan E.K. *Obstetrics.* – M.: GEOTAR-Media, 2019. – C. 114-116.
3. Bruyakin S.D., Makarevich D.A. Structural proteins of the SARS-CoV-2 coronavirus: role, immunogenicity, superantigenic properties and possibilities of use for therapeutic purposes // *Bulletin of the Volgograd State Medical University.* – 2021. – T. 2, № 78. – C. 18-27.
4. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 51. WHO, 11 March 2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. (date of the application 10.02.2022).
5. Gorenkov D.V., Khantimirova L.M., Shevtsov V.A., Rukavishnikov A.V., Merkulov V.A., Olefir Yu. V. Outbreak of a new infectious disease COVID-19: β -coronaviruses as a threat to global health // *Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment.* 2020. – № 1. – C. 6-20.
6. Kharchenko E.P. Coronavirus SARS-CoV-2: features of structural proteins, contagiousness and possible immune collisions // *Epidemiology and vaccine prevention.* – 2020. – T. 19, № 2. – C. 13-30.
7. Khaytovich A.B. Coronaviruses (genome structure, replication) // *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2020. – T. 10, № 4. – C. 78-95.
8. Korostovtseva L.S., Rotar' O.P., Konradi A.O. COVID-19: what are the risks of patients with arterial hypertension // *Arterial hypertension.* – 2020. – T. 26, № 2. – C. 124-132.
9. Kostinov M.P., Shmit'ko A.D., Polishchuk V.B., Khromova E.A. Modern ideas about the new coronavirus and the disease caused by SARS-COV-2 // *Infectious diseases: news, opinions, training.* – 2020. – T. 9, № 2. – C. 33-42.
10. Milovanov A.P., Voloshchuk I.N. Deported syncytiotrophoblast and placental microparticles in the mother's body during normal pregnancy and preeclampsia (28 years later) // *Archives of Pathology.* – 2017. – T. 79, № 1. – C. 61-67.
11. Petrov Yu.A., Kupina A.D. Preeclampsia and eclampsia: promising opportunities for diagnosis and prevention // *Mother and Child in Kuzbass.* – 2020. – T. 2, № 81. – C. 54-60.
12. Pripitnevich T.V., Gordeev A.B., Lyubasovskaya L.A., Shabanova N.E. Novel coronavirus SARS-COV-2 and pregnancy: a review of the literature // *Obstetrics and Gynecology.* – 2020. – № 5. – C. 6-12.
13. Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19 // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* – 2020. – T. 97, № 4. – C. 339-345.
14. Shchegolev A.I., Kulikova G.V., Lyapin V. M., Shmakov R.G., Sukhikh G.T. The severity of syncytial nodules and VEGF expression in placental villi in parturient women with COVID-19 depends on its severity // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2021. – T. 171, № 3. – C. 386-390.



15. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection // *Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – № 12. – С. 44-52.
16. Strizhakov A.N., Ignat'ko I.V., Davydov A.I. *Obstetrics*. – М.: GEOTAR-Media, 2020. – С. 63-64.
17. Zhukovskaya S.V., Mozheyko L.F. Pathology of the placenta in COVID-19 // *International reviews: clinical practice and health*. – 2021. – № 1. – С. 15-25.
18. Baergen R.N., Heller D.S. Placental pathology in COVID-19 positive mothers: preliminary findings // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2020. – Vol. 23, № 3. – P. 177-80.
19. Baergen R.N., Heller D.S. Placental pathology in COVID-19 Positive mothers: preliminary findings // *Pediatr Dev. Pathol.* 2020. – Vol. 23, № 3. – P. 177-180.
20. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication and pathogenesis // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 418-423.
21. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 51. WHO, 11 March 2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. (дата обращения 10.02.2022).
22. Coutard B., et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade // *Antivir. Res.* 2020. – № 176. – P. 1-5.
23. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol MFM*. – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. 100-107.
24. Facchetti F., Bugatti M., Drera E., Tripodo C., Sartori E., Cancila V., et al. SARS-CoV-2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of placenta // *EBioMedicine*. – 2020. – № 59. – P. 102951.
25. Fung T.S., Liu D.X. Human Coronavirus: Host-Pathogen Infection // *Annual Review of Microbiology*. – 2019. – № 73. – P. 529-557.
26. Gulersen M., Prasannan L., Tam H.T., Metz C.N., Rochelson B., Meierowitz N., et al. Histopathologic evaluation of placentas after diagnosis of maternal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. – 2020. – Vol. 2, № 4. – P. 100211.
27. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271-80.e8.
28. Hui D.S., Memish Z.A., Zumla A. Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 233-241.
29. Jun L., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Crystal structure of the 2019-nCoV spike receptorbindingdomain bound with the ACE2 receptor // *Nature*. – 2020. – Vol. 581, № 7807. – P. 215-220.
30. Kumar A., et al. Characterization of nucleocapsid (N) protein from novel coronavirus SARS-CoV-2 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2020. – Vol. 527, № 3. – P. 618-623.
31. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptorbinding domain bound to the ACE2 receptor // *Nature*. – 2020. – Vol. 581, № 7807. – P. 215-220.
32. Malinowski A.K., Noureldin A., Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations // *Reprod Biol.* – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 568-572.
33. Mokhtari T., Hassani F., Ghaffari N., Ebrahimi B., Yarahmadi A., Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms // *J. Mol. Histol.* – 2020. – Vol. 51, № 6. – P. 613-628.
34. Rizzo G., Mappa I., Maqina P., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D. Fetal growth and hemodynamics during SARS-CoV-2 infection: a short literature review // *Sechenov Medical Journal*. – 2021. – Vol. 12, № 2. – P. 20-25.
35. Rizzo G., Mappa I., Maqina P., et al. Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: a prospective study // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Vol. 100, № 6. – P. 1034-1039.
36. 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. – Vol. 154, № 1. – P. 23-32.
37. Smithgall M.C., Liu-Jarin X., Hamele-Bena D., Camic A., Mourad M., Debelenko L., et al. Third trimester placentas of SARS-CoV-2 positive women: histomorphology, including viral Immunohistochemistry and in situ hybridization // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 994-999.
38. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., et al. Structural and functional basis of SARSCoV-2 entry by using human ACE2 // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, № 4. – P. 894-904.e9.



39. Xia S., et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein // Cell Mol. Immunol. – 2020. – Vol. 17, № 7. – P. 765-767.
40. Yu N., Li W., Kang Q., Xiong Z., Wang S., Lin X., et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study // Lancet Infect. Dis. – 2020. Vol. 20, № 5. – P. 559-564.
41. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, № 8. – P.727-33.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 31.07.2022.

The article was accepted for publication 31.07.2022.

