ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Original articles

Научная статья
УДК 618.3-06:616.98:578.834.1+616.24-001]-008.922.1-091.811
DOI: 10.14489/lcmp.2024.02.pp.025-034

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АПОПТОЗА И ГИПОКСИИ В ПЛАЦЕНТАХ ПАЦИЕНТОК С COVID-19 И КРИТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКОГО (ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Е. Е. Воропаева, Ю. В. Хайдукова, А. Ю. Холопова, А. А. Алиева, Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия, doctorkel@yandex.ru

Актуальность. Риск развития тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных женщин высок. Исследование процессов апоптоза и гипоксии в плаценте, оказывающих основополагающее влияние на функционирование этого органа в условиях COVID-19 и поражении легкого различной тяжести, является важным для обоснования акушерской тактики. **Цель исследования** – определение уровня экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) и гипоксия-индуцируемого фактора (HIF-1α) в плацентах женщин при COVID-19 и критическом поражении легкого (КПЛ) в сравнительном аспекте. **Материал и методы**. Изучен уровень экспрессии AIF и HIF-1α в плацентах женщин с COVID-19. 1-ю группу составили плаценты 25 женщин с COVID-19 и КПЛ (более 75 %, КТ-4) после преждевременных родов, индуцированных по тяжести состояния матери, а в каждом третьем случае – в сочетании с дистрессом плода; 2-ю – плаценты 25 пациенток с COVID-19 и поражением легкого 25 – 50 % (КТ-2) после спонтанных преждевременных родов на этапе клинической реконвалесценции после перенесенной COVID-19. **Результаты**. У пациенток с КПЛ медиана площади иммунопозитивных структур в отношении AIF оказалась статистически значимо выше одноименного показателя в плацентах 2-й группы и составила 66,38 (60,79; 74,51) % против 56,11 (28,04; 63,18) % ($p = 0,000$). Медиана площади иммунопозитивных структур в отношении HIF-1α была 17,80 (13,33; 27,33) % и 33,01 (27,63; 35,99) % соответственно группам ($p = 0,000$). **Заключение**. У пациенток с COVID-19 и КПЛ уровень экспрессии AIF статистически значимо выше аналогичного параметра в плацентах женщин с COVID-19 и поражением легкого 25 – 50 % (КТ-2) ($p = 0,000$), что может свидетельствовать об энергетическом дефиците клеток цито- и синцитиотрофобласта, обусловленном тяжестью состояния женщин с КПЛ. Напротив, уровень экспрессии HIF-1α в структурах плацент женщин 1-й группы статистически значимо ниже, чем в плацентах пациенток 2-й группы ($p = 0,000$), что может быть обусловлено родоразрешением пациенток с COVID-19 и КПЛ до развития тяжелых гипоксических повреждений в плацентах.

Ключевые слова: апоптоз, гипоксия, плацента, иммуногистохимическое исследование, ИГХ, COVID-19, критические поражения легких.

Для цитирования: Воропаева Е. Е., Хайдукова Ю. В., Холопова А. Ю., Алиева А. А., Казачкова Э. А., Казачков Е. Л. Сравнительный анализ апоптоза и гипоксии в плацентах пациенток с COVID-19 и критическим поражением легкого (иммуногистохимическое исследование) // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2024. Т. 4, № 2. С. 25 – 34. DOI: 10.14489/lcmp.2024.02.pp.025-034

Research Article

COMPARATIVE ANALYSIS OF APOPTOSIS AND HYPOXIA IN PLACENTAS OF PATIENTS WITH COVID-19 AND CRITICAL LUNG LESION (IMMUNOHISTOCHEMICAL EXAMINATION)

E. E. Voropaeva, Yu. V. Hajdukova, A. Yu. Holopova, A. A. Alieva, E. A. Kazachkova, E. L. Kazachkov

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Relevance. The risk of developing severe stage of COVID-19 infection in pregnant women is quite high. The study of apoptosis and hypoxia in placenta which have a fundamental impact on functioning of this organ in COVID-19 and lung lesion of varying severity is important for the justification of obstetric tactics. **The aim** of the study was to determine the expression level of apoptosis-inducing factor (AIF) and hypoxia-inducible factor (HIF-1α) in placentas of women with COVID-19 and critical lung lesion in a comparative aspect. **Material and methods.** The expression level of AIF and HIF-1α in placentas of women with COVID-19 was studied. The 1-st group consisted of placentas of 25 women with COVID-19 and critical lung lesion (CLL) (more than 75 %, CT-4) after preterm labor induced by the severity of the mother's condition, and in every third case in combination with fetal distress; the 2-nd group consisted of placentas of 25 patients with COVID-19 and lung lesion of 25 – 50% (CT-2) after spontaneous preterm labor at the stage of clinical recovery after COVID-19. **Results**. The median area of immunopositive structures with respect to AIF was statistically significantly higher in placentas of group 2 and amounted to 66.38 (60.79; 74.51) % vs. 56.11 (28.04; 63.18) % (p = 0.000). The median area of immunopositive structures against HIF-1α was 17.80 (13.33; 27.33) % and 33.01 (27.63; 35.99) % respectively groups (p = 0.000). **Conclusion.** In patients with COVID-19 and CLL, AIF expression level was statistically significantly higher than the same parameter in placentas of women with COVID-19 and 25 – 50% lung lesion (CT-2) (p = 0.000), which may indicate the energy deficit of cyto- and syncytiotrophoblast cells due to the severity of the condition of women with CLL. On the contrary, the level of HIF-1α expression in the placenta structures of group 1 women was statistically significantly lower than in the placentas of group 2 patients (p = 0.000), which may be due to the delivery of COVID-19 and CLL patients before the development of severe hypoxic damage in the placentas.

Keywords: apoptosis, hypoxia, placenta, immunohistochemical study, COVID-19, critical lung lesion.

For citation: Voropaeva EE, Hajdukova YuV, Holopova1 AYu, Alieva1 AA, Kazachkova EA, Kazachkov EL. Comparative analysis of apoptosis and hypoxia in placentas of patients with COVID-19 and critical lung lesion (immunohistochemical examination). *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2024;4(2):25-34. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2024.02.pp.025-034

Введение

Пандемия COVID-19 закончилась, но случаи этой инфекции продолжают регистрироваться, в том числе, у беременных. Как известно, риск развития тяжелого течения COVID-19 у беременных женщин выше и большинство научных публикаций свидетельствуют о высоком росте показателя материнской смертности за три года пандемии COVID-19 [1,2].

Основной клинической формой COVID-19 является вирусная пневмония. Вероятность неблагоприятного исхода повышается с ростом объема поражения легочной ткани и ассоциируется со степенью выраженности дыхательной недостаточности [3]. Объем поражения, установленный с помощью компьютерной томографии (КТ), более 75 % (КТ-4) считается критическим [3,4]. У 71,4 % беременных женщин COVID-19 с КПЛ протекает в крайне тяжелой форме, у 28,6 % – в тяжелой [5]. COVID-19 может приводить к развитию поражения плаценты, плацентарной дисфункции и неблагоприятному исходу для плода [6–8]. Кроме того, после клинического выздоровления плацента может служить резервуаром вируса SARS-CoV-2 в течение длительного времени и приводить к хроническому повреждению плаценты с неблагоприятными последствиями для плода [9–11]. При этом сведения о структурных изменениях плацент у беременных с COVID-19 и КПЛ имеются в единичных работах [12], а исследование процессов плацентарного апоптоза и гипоксии, оказывающих основополагающее влияние на функционирование плаценты в условиях COVID-19 и КПЛ, не проводились.

Между тем, апоптоз может являться ключевым механизмом, осуществляющим комплексный контроль фетоплацентарного роста и развития. Нарушение регуляции апоптоза приводит к снижению числа клеток синцитиотрофобласта, что влечет за собой уменьшение поступления питательных веществ к плоду [13]. При запуске апоптоза путем активации митохондриальных проапоптозных белков (каспазонезависимый путь) важная роль отводится AIF [14]. Данный белок

высвобождается из митохондриальной мембраны и при входе в ядро рекрутирует или активирует эндонуклеазы для облегчения фрагментации ДНК и конденсации хроматина [15]. Установлено, что AIF, присутствующий в норме только в митохондриях, при попадании за пределы клетки может выполнять роль индуктора воспаления [16]. Высокий уровень экспрессии AIF был выявлен в ворсинчатом трофобласте плаценты, а низкий – в ядрах клеток [17]. В доступной литературе отсутствуют сведения о каспазонезависимых путях апоптоза в плацентах женщин, страдающих COVID-19 и КПЛ.

Гипоксия матери при COVID-19, прямое цитопатическое действие вируса оказывают негативное влияние на состояние плаценты и, опосредованно, плода. Главным транскрипционным регулятором генов, отвечающих за реакцию на гипоксию, является HIF, состоящий из двух субъединиц – α и β, существующих в виде множества изоформ, при этом именно субъединица α является кислород-чувствительной [18]. Это имеет решающее значение во время беременности, когда требуется адекватная доставка кислорода в ткани и клетки для поддержания кислородного гомеостаза. При этом форму HIF-1α обнаруживают во всех тканях. HIF-1α может напрямую регулировать экспрессию иммунных генов, оказывая влияние на выработку макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-клеток, поэтому при гипоксии, развитии повреждения ткани, воспаления, ишемии уровень HIF-1α в клетках увеличивается [19]. HIF-1α подавляет биогенез митохондрий через снижение активности транскрипционного фактора, контролирующего потребление кислорода митохондриями, а HIF-1-зависимый белок BNIP3 вызывает мембранную деполяризацию, открытие митохондриальной поры и инициирует клеточную гибель по типу апоптоза и некроза [20].

Известно, что при беременности экспрессия HIF-1α происходит в элементах цито- и синцитиотрофобласта [21]. При этом только единичные исследования демонстрируют представительство HIF-1α в плаценте. Так, А. К. Соснина и др. [22] показали более высокую статистически значимую площадь экспрессии HIF-1α в плацентах женщин, преодолевших бесплодие методом экстракорпорального оплодотворения и родивших на доношенном сроке. Кроме того, отмечено [23], что экспрессия HIF-1α в плацентах женщин с плацентарной недостаточностью в три раза выше, чем в группе без признаков плацентарной недостаточности. Сходные данные получили Е. С. Михайлин и др. [24] при исследовании содержания HIF-1α в плацентах несовершеннолетних женщин с плацентарной недостаточностью.

Содержание HIF-1α в плаценте матерей с COVID-19 и поражением легкого различной степени тяжести не изучено.

Цель исследования – определение уровня экспрессии AIF и HIF-1α в плацентах женщин при COVID-19 и КПЛ в сравнительном аспекте.

Материалы и методы. Исследование выполнено на кафедрах акушерства и гинекологии, патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол № 2 от 20.09.2021). Тип исследования: ретроспективное, «случай – контроль».

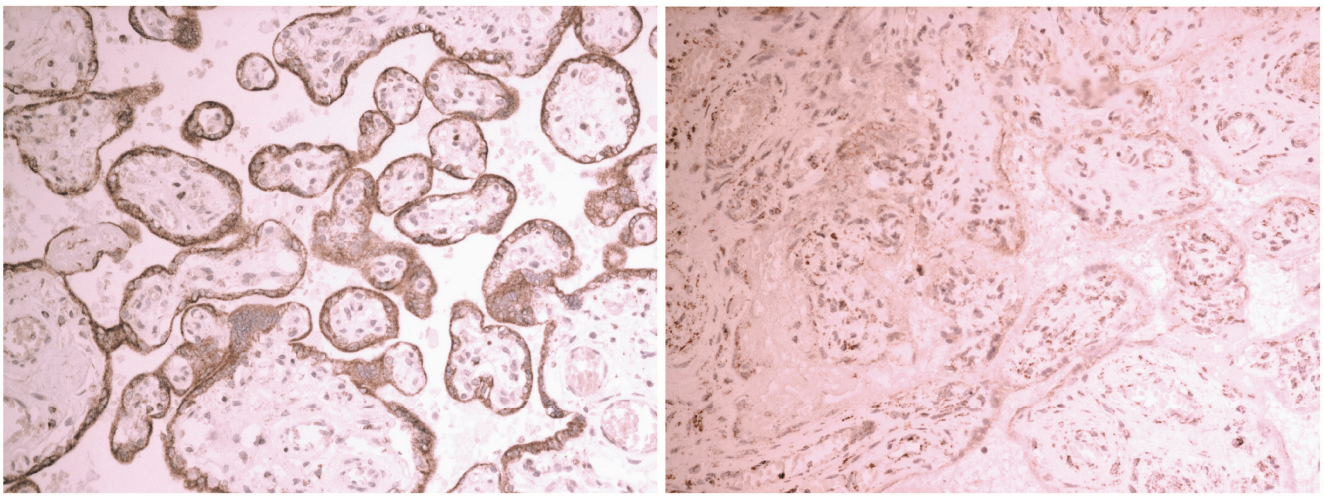
Изучен уровень экспрессии AIF и HIF-1α в плацентах женщин с COVID-19. 1-ю группу составили плаценты 25 женщин с COVID-19 и КПЛ (более 75 %, КТ-4) после преждевременных родов, индуцированных по тяжести состояния матери, а в каждом третьем случае – в сочетании с дистрессом плода; 2-ю – плаценты 25 пациенток с COVID-19 и поражением легкого 25 – 50 % (КТ-2) после спонтанных преждевременных родов на этапе клинической реконвалесценции после перенесенной COVID-19. Выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием системы детекции N-Histofine® Simple Stain MAX PO (MULTI) (Japan) с хромогеном DAB. С парафиновых блоков плацент изготавливали срезы толщиной 4 мкм. ИГХ проводили ручным методом с применением моноклональных антител: для изучения апоптоза – Anti-AIF Antibody (клон SZ05-01, производитель Hangzhou Huaan Biotechnology Co., Ltd; China), для оценки гипоксии в плаценте – HIF-1α (клон EP118, производитель Epitomics; USA). Визуализацию экспрессии данных маркеров, просмотр и фотосъемку микропрепаратов осуществляли на микроскопе Carl Zeiss Microlmaging GmbH Axioskop 40 (Germany) с использованием цифровой камеры Jenoptik ProgRes C10plus (Germany). Количественное исследование для AIF и HIF-1α проводили в пяти случайно выбранных полях зрения при увеличении микроскопа ×400. Экспрессию антигенов оценивали по микрофотографиям в программе ImageJ с плагином ICH Profiler. Площадь оценки устанавливалась в программе и составила 1000 мкм^2. Объем-

ную долю окрашенных клеток оценивали в % (удельный объем окрашенных элементов по данным программы ImageJ×100 %) при исследовании на площади поверхности микропрепарата равной 1000 мкм^2. Площадь экспрессии расценивали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах для маркеров с цитоплазматическим окрашиванием и как отношение площади иммунопозитивных ядер к площади всех ядер в поле зрения.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили в программе IBM SPSS Statistics 19. Для анализа количественных показателей применяли непараметрические методы математической статистики. В качестве показателей описательной статистики для количественных признаков использовали процентильный метод в формате Me (Q1; Q3), где Me – 50-й процентиль, Q1; Q3 – 25-й; 75-й процентили соответственно. При сравнении по количественному признаку двух независимых выборок применяли U-критерий Манна–Уитни. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости (p), равном 0,05.

Результаты

В ходе ИГХ плацент женщин 1-й и 2-й групп установлена наиболее значительная экспрессия AIF у пациенток с COVID-19 и КПЛ в сравнении с плацентами 2-й группы. Зарегистрирована максимальная площадь экспрессии AIF в синцитиотрофобласте терминальных ворсин, а минимальная – в стромальных клеточных элементах стволовых ворсин плаценты. Значительная экспрессия отмечена в свободных симпластах, отделившихся от комплексов синцитиотрофобласта в межворсинчатое пространство и окруженных общей краевой мембраной. Не менее интенсивная экспрессия AIF в плацентах 1-й группы обнаружена в так называемых активных синцитиальных «почках» (рис. 1, *а*). Последние были представлены скоплениями ядер, отделенных друг от друга в пределах единого слоя синцитиотрофобласта. Типичным местом экспрессии AIF был вневорсинчатый цитотрофобласт в составе клеточных островков и базальной пластинки. В плацентах женщин с COVID-19 и поражением легких 25 – 50 % (КТ-2) экспрессия AIF была менее интенсивной, но регистрировалась в тех же локализациях, что и в плацентах 1-й группы (рис. 1, *б*).



а) *б)*

Рис. 1. Экспрессия AIF в плацентах 1-й (*а*) и 2-й (*б*) групп

а – значительная экспрессия AIF в клетках синцитиотрофобласта и активных синцитиальных «почках», слабая – в стромальных элементах терминальных ворсин плаценты пациентки с COVID-19 и КПЛ; *б* – низкая экспрессия AIF в синцитиотрофобласте и строме ворсин плаценты женщины с COVID-19 и поражением легких 25 – 50 % (КТ-2)

Иммуногистохимический метод с моноклональными антителами против AIF, полимеразная тест-система, *а*, *б* – ×200

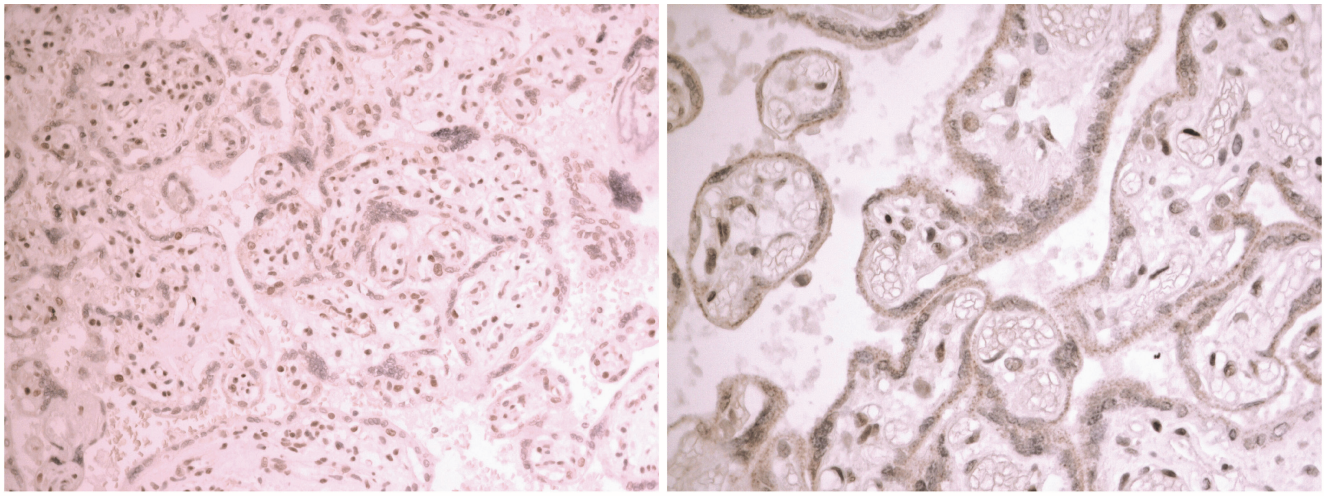
Fig. 1. Expression of AIF in placentas of the 1st (*a*) and 2nd (*b*) groups

a – significant expression of AIF in cells of syncytiotrophoblast and active syncytial “kidneys”, weak – in stromal elements of terminal placental villi of placenta of a patient with COVID-19 and CLI; *b* – low expression of AIF in syncytiotrophoblast and stroma of placental villi of a woman with COVID-19 and lung lesions 25 – 50 % (CT-2)

Immunohistochemical method with monoclonal antibodies against AIF, polymerase test system, *a*, *b* – ×200

Распределение HIF-1α в плацентах пациенток сравниваемых групп было неравномерным и наблюдалось не только в цитоплазме клеток цито- и синцитиотрофобласта терминальных ворсин, но и в их ядрах (рис. 2, *а*, *б*). В плацентах женщин с COVID-19 и поражением легкого более 75 % (КТ-4) экспрессия HIF-1α была менее интенсивной, чем в плацентах 2-й группы, и регистрировалась, главным образом, в клеточных элементах стромы ворсин, реже – в цитоплазме и ядрах клеток синцитиотрофобласта. В плацентах пациенток с COVID-19 и поражением легкого 25 – 50 % (КТ-2) отмечена значительная экспрессия HIF-1α в цитоплазме и ядрах клеток цито- и синцитиотрофобласта, в клетках стромы стволовых ворсин, а также в элементах активных синцитиальных «почек».

Полученные морфометрические данные о медиане площади экспрессии AIF и HIF-1α в структурах плацент пациенток с COVID-19 и поражением легкого различной степени тяжести представлены в табл. 1.



а) *б)*

Рис. 2. Распределение HIF-1α в плацентах 1-й (*а*) и 2-й (*б*) групп
а – слабая неравномерная экспрессия HIF-1α в цитоплазме и ядрах клеток синцитиотрофобласта терминальных ворсин плаценты пациентки с COVID-19 и КПЛ; *б* – значительная экспрессия HIF-1α в цитоплазме и ядрах клеток синцитиотрофобласта, в клетках стромы стволовых ворсин, а также в элементах активных синцитиальных «почек» плаценты женщины с COVID-19 и поражением легких 25 – 50 % (КТ-2)
Иммуногистохимический метод с моноклональными антителами против HIF-1α, полимеразная тест-система, *а* – ×200; *б* – ×400
Fig. 2. Distribution of HIF-1α in placentas of groups 1 (*a*) and 2 (*b*)
a – weak uneven expression of HIF-1α in the cytoplasm and nuclei of syncytiotrophoblast cells of terminal placental villi of placenta of a patient with COVID-19 and CLI; *b* - significant expression of HIF-1α in the cytoplasm and nuclei of syncytiotrophoblast cells, in the cells of the stroma of the terminal villi, as well as in the elements of active syncytial “kidneys” of the placenta of a woman with COVID-19 and 25 – 50 % lung damage (CT-2)
Immunohistochemical method with monoclonal antibodies against HIF-1α, polymerase test system, *a* – ×200; *b* – ×400

Таблица 1 / Table 1

Площадь экспрессии ИГХ-маркеров в плацентах женщин с COVID-19 и поражением легкого различной степени тяжести
Area of expression of immunohistochemical (IHC) markers in women placentas with COVID-19 and lung lesions of varying severity

ИГХ- маркер / IHC markers	**1-я группа, n = 25 Me (Q1; Q3) (%) / group 1, n = 25 Me (Q1; Q3) (%)**	**2-я группа, n = 25 Me (Q1; Q3) (%) / group 2, n = 25 Me (Q1; Q3) (%)**	**p**
AIF	66,38 (60,79; 74,51)	56,11 (28,04; 63,18)	0,000
HIF-1α	17,80 (13,33; 27,33)	33,01 (27,63; 35,99)	0,000

Как видно из табл. 1, у пациенток с COVID-19 и КПЛ площадь экспрессии AIF оказалась статистически значимо выше одноименного показателя в плацентах 2-й группы и составила 66,38 (60,79; 74,51) % (p = 0,000). Площадь экспрессии HIF-1α была 17,80 (13,33; 27,33) % и 33,01 (27,63; 35,99) % соответственно группам (p = 0,000), то есть в плацентах 1-й группы была статистически значимо ниже, чем в плацентах 2-й группы.

Обсуждение. Принимая во внимание результаты морфометрического анализа медианы площади экспрессии AIF и HIF-1α в структурах плацент пациенток с COVID-19 и поражением легких различной степени тяжести, авторы полагают, что статистически значимо более высокий уровень экспрессии AIF в плацентах беременных с COVID-19 и КПЛ может быть связан с развитием у этих женщин «цитокинового шторма» и тканевой гипоксии матери. Это согласуется с мнением других авторов о возможной роли гипоксии в качестве триггера подавления функциональной полноценности митохондрий и активации апоптоза [25]. Воспалительные изменения потенцируют дисбаланс про- и антиапоптотических механизмов, запуская механизмы повреждения ДНК.

Полученные авторами данные о статистически значимо более высоком уровне экспрессии HIF-1α в цито-, синцитиотрофобласте и клетках стромы плацентарных ворсин пациенток-реконвалесцентов при COVID-19 средней степени тяжести могут свидетельствовать о более выраженном гипоксическом повреждении плацент, низкой их устойчивости к гипоксии и длительном расстройстве плацентарного кровообращения. При этом следует отметить интенсивное накопление HIF-1α не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток плацент 2-й группы. Авторы полагают, что статистически значимо большая площадь экспрессии HIF-1α в плацентах 2-й группы является отражением процессов активации генов гипоксия-зависимых факторов, приводящих к декомпенсированной плацентарной недостаточности и выраженным воспалительным изменениям плаценты у данной категории женщин, что не может не сказаться на функциональном состоянии плода. Это коррелирует с литературными данными о повышении продукции провоспалительных цитокинов в ответ на активацию ядерных факторов транскрипции при гипоксии [26]. По полученным данным, при КПЛ, напротив, имеет место статически значимо менее выраженное гипоксическое повреждение плаценты. Это может быть обусловлено своевременным родоразрешением пациенток с COVID-19 и КПЛ, т.е. до развития тяжелых гипоксических изменений в плаценте этих беременных.

Заключение

Проведенное исследование характера процессов апоптоза и гипоксии в плацентах у беременных женщин при COVID-19 и поражении легкого различной степени тяжести показало разнонаправленность накопления ИГХ маркеров AIF и гипоксии HIF-1α в структурах плацент. У пациенток с COVID-19 и КПЛ уровень экспрессии в плаценте маркера AIF статистически значимо выше аналогичного параметра в плацентах женщин с COVID-19 и поражением легкого 25 – 50 % (КТ-2), что может свидетельствовать об энергетическом дефиците клеток цито- и синцитиотрофобласта, обусловленном тяжестью состояния пациенток с КПЛ. Напротив, уровень экспрессии маркера HIF-1α в структурах плацент 1-й группы статистически значимо ниже, чем в плацентах 2-й группы, поскольку родоразрешение женщин с COVID-19 и КПЛ выполнено до развития тяжелых гипоксических изменений в этом органе. В то же время хроническое повреждение плацент сохраняется после клинического выздоровления пациенток 2-й группы и усугубляет плацентарную дисфункцию.

Список литературы

1. Белокриницкая Т.Е., Шмаков Р.Г., Фролова Н.И., и др. Материнская смертность в Дальневосточном федеральном округе в допандемическом периоде и за три года пандемии COVID-19 // Акушерство и гинекология. 2023. №11. С. 87–95.

2. Litman E.A., Yin Y., Nelson S.J., et al. Adverse perinatal outcomes in a large United States birth cohort during of COVID-19 pandemic // American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. 2022. Vol. 4, N3. P. 100577.

3. Морозов С.П., Гомболевский Е.А., Чернина В.Ю., и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, №6. С. 7–14.

4. Комиссарова К.В., Годзенко А.В., Дорошенко Д.А., и др. Отдаленные исходы у пациентов, перенесших COVID-19 с крайне тяжелым поражением легких (КТ-4) // Профилактическая медицина. 2023. Т. 26, №10. С. 55–61.

5. Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., и др. Клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с критическим поражением легких при COVID-19 // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, №1. С. 90–103.

6. Redline R.W., Ravishankar S., Bagby C., et al. Diffuse and localized SARS-Cov-2 placentitis: prevalence and pathogenesis of an uncommon complication of COVID-19 infection during pregnancy // American Journal of Surgical Pathology. 2022. Vol. 46, N8. P. 1036–1047.

7. Chaudhry S., Aboudawoud O., Hardy G. A history of COVID-19 in pregnancy: a narrative review // Journal of Clinical Medicine. 2023. Vol. 12, N17. P. 5722.

8. Delle Chiaie L., Stolpner I., Dettmer M.S., et al. Acute placental insufficiency two weeks after an asymptomatic COVID-19 maternal infection: the deleterious effects the SARS- Cov-2 placentitis // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2024. Vol. 309, N2. P. 723–726.

9. Marchand G., Patil A.S., Masoud A.T., et al. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021 // American Journal of Obstetrics and Gynecology global reports. 2022. Vol. 2, N1. P. 100049.

10. Zhang L., Richards A., Barrasa A., et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2021. Vol. 118, N21. P. 21059668118.

11. Zhang L., Bisht P., Flamier A., et al. LINE1-mediated reverse transcription and genomic integration of SARS-CoV-2 mRNA detected in virus-infected but not in viral mRNA-transfected cells // Viruses. 2023. Vol. 15, N3. P. 629.

12. Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., и др. Перинатальные исходы и результаты морфологического исследования плацент у беременных с критическим поражением легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, №2. С. 109–121.

13. Wardhana M.P., Kuntaman K., Utomo B., et al. Evidence of placental villous inflammation and apoptosis in third-trimester symptomatic SARS-CoV-2 maternal infection // Yonsei Medical Journal. 2024. Vol. 65, N4. P. 202–209.

14. Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Дыбова В.С., и др. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2019. Т. 14, №4. С. 57–61.

15. Fang J., Zhou G., Zhao H. An apoptosis-inducing factor controls programmed cell death and laccase expression during fungal interactions // Applied Microbiology and Biotechnology. 2024. Vol. 108, N1. P. 135.

16. Zong L., Liang Z. Apoptosis-inducing factor: a mitochondrial protein associated with metabolic diseases: a narrative review // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2023. Vol. 13, N3. P. 609–622.

17. Riddell M.R., Winkler-Lowen B., Guilbert L.J. The contribution of apoptosis-inducing factor (AIF) to villous trophoblast differentiation // Placenta. 2012. Vol. 33, N2. P. 88–93.

18. Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., и др. Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии HIF-1α у беременных с начальными формами заболевания вен // Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2021. Т. 15, №3. С. 276–286.

19. Albers R.E., Kaufman M.R., Natale B.V., et al. Trophoblast-specific expression of Hif-1α results in preeclampsia-like symptoms and fetal growth restriction // Scientific Reports. 2019. Vol. 9, N1. P. 2742.

20. Shigemitsu A., Naruse K., Kobayashi H. Hypoxia promotes extravillous trophoblast cell invasion through the hypoxia-inducible factor urokinase-type plasminogen activator receptor pathway // Gynecologic and Obstetric Investigation. 2022. Vol. 87, N3–4. P. 232–241.

21. Павлова Н.Г., Беженарь В.Ф., Большакова М.В., и др. Экспрессия индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа (HIF-1α) в плаценте и ткани мозга плодов при хронической плацентарной недостаточности в условиях эксперимента // Проблемы репродукции. 2022. Т. 28, №1. С. 36–44.

22. Соснина А.К., Траль Т.Г., Крылова Ю.С. Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной одноплодной беременности, достигнутой методами вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерских и женских болезней. 2016. Т. 65, №3. С. 43–51.

23. Беженарь В.Ф., Павлова Н.Г., Большакова М.В., и др. Экспрессия гипоксия-индуцируемого фактора (HIF-1-α) в плацентах при хронической плацентарной недостаточности в конце беременности // Уральский медицинский журнал. 2020. Т. 188, №5. С. 141–145.

24. Михайлин Е.С., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Морфофункциональные особенности последов у несовершеннолетних женщин // Журнал акушерских и женских болезней. 2016. Т. 65, №5. С. 41–48.

25. Траль Т. Г., Толибова Г. Х., Коган И. Ю. Имплантационная несостоятельность эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с хроническим эндометритом // Клиническая и экспериментальная морфология. 2023. Т. 12, №1. С. 24 – 33.

26. Большакова М.В., Беженарь В.Ф., Павлова Н.Г., и др. Современные представления о патогенезе гипоксии плода и роли в нем гипоксия-индуцируемого фактора (HIF) // Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. 2019. №1. С. 19–24.

References

1. Belokrinickaya TE, Shmakov RG, Frolova NI, et al. Maternal mortality in the Far Eastern Federal District in the pre-pandemic period and three years of the COVID-19 pandemic. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;11:87-95. (In Russ). DOI: 10.18565/aig.2023.160

2. Litman EA, Yin Y, Nelson SJ, et al. Adverse perinatal outcomes in a large United States birth cohort during of COVID-19 pandemic. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2022;4(3):100577. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100577

3. Morozov SP, Gombolevskiy VA, Chernina VYu, et al. Prediction of lethal outcomes in COVID-19 cases based on the results chest computed tomography. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(6):7-14. (In Russ). DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14

4. Komissarova KV, Godzenko AV, Doroshenko DA, et al. Distant outcomes in patients suffered from COVID-19 with extremely severe lung damage (CT grade 4). *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(10):55-61. (In Russ). DOI: 10.17116/profmed20232610155

5. Voropaeva EE, Hajdukova YuV, Kazachkova EA, et al. Clinical and laboratory features and maternal outcomes in pregnant women with critical lung injury in COVID-19. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):90-103. (In Russ). DOI: 10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103

6. Redline RW, Ravishankar S, Bagby C, et al. Diffuse and localized SARS-Cov-2 placentitis: prevalence and pathogenesis of an uncommon complication of COVID-19 infection during pregnancy. *American Journal of Surgical Pathology*. 2022;46(8):1036-47. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001889

7. Chaudhry S, Aboudawoud O, Hardy G. A history of COVID-19 in pregnancy: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(17):5722. DOI: 10.3390/jcm12175722

8. Delle Chiaie L, Stolpner I, Dettmer MS, et al. Acute placental insufficiency two weeks after an asymptomatic COVID-19 maternal infection: the deleterious effects the SARS-Cov-2 placentitis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2024;309(2):723-6. DOI: 10.1007/s00404-023-06991-0

9. Marchand G, Patil AS, Masoud AT, et al. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. *American Journal of Obstetrics and Gynecology global reports*. 2022;2(1):100049. DOI: 10.1016/j.xagr.2021.100049

10. Zhang L, Richards A, Barrasa A, et al. Reverse-transcribed SARS-Cov-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(21):2105968118. DOI: 10.1073/pnas.2105968118

11. Zhang L, Bisht P, Flamier A, et al. LINE1-mediated reverse transcription and genomic integration of SARS-CoV-2 mRNA detected in virus-infected but not in viral mRNA-transfected cells. *Viruses*. 2023;15(3):629. DOI: 10.3390/v15030629

12. Voropaeva EE, Hajdukova YuV, Kazachkova EA, et al. Perinatal outcomes and results of morphologic examination of placentas in pregnant women with critical lung damage in new coronavirus COVID-19 infection // *Ural Medical Journal*. 2023;22(2):109-21. (In Russ). DOI: 10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103

13. Wardhana MP, Kuntaman K, Utomo B, et al. Evidence of placental villous inflammation and apoptosis in third-trimester symptomatic SARS-CoV-2 maternal infection. *Yonsei Medical Journal*. 2024;65(4):202-9. DOI: 10.3349/ymj.2023.0309

14. Kuznetsova NB, Bushtyreva IO Dybova V.S, et al. Etiology and pathogenesis of premature rupture of fetal membranes in premature pregnancy. *Bulletin of the N.I. Pirogov NMHC*. 2019;14(4):57-61. (In Russ). DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.32.74.012

15. Fang J, Zhou G, Zhao H. An apoptosis-inducing factor controls programmed cell death and laccase expression during fungal interactions. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2024;108(1):135. DOI: 10.1007/s00253-023-12988-1

16. Zong L, Liang Z. Apoptosis-inducing factor: a mitochondrial protein associated with metabolic diseases: a narrative review. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2023;13(3):609-22. DOI: 10.21037/cdt-23-123

17. Riddell MR, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. The contribution of apoptosis-inducing factor (AIF) to villous trophoblast differentiation. *Placenta*. 2012;33(2):88-93. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.11.008

18. Iupatov EIu, Maltseva LI. Zefirova TP, et al. Clinical significance of expression of the marker of adaptation to hypoxia HIF-1α in pregnant women with initial forms of venous disease. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(3):276-86. (In Russ). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.208

19. Albers RE, Kaufman MR, Natale BV, et al. Trophoblast-specific expression of Hif-1α results in preeclampsia-like symptoms and fetal growth restriction. *Scientific Reports*. 2019;9(1):2742. DOI: 10.1038/s41598-019-39426-5

20. Shigemitsu A, Naruse K, Kobayashi H. Hypoxia promotes extravillous trophoblast cell invasion through the hypoxia-inducible factor urokinase-type plasminogen activator receptor pathway. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2022;87(3-4):232-41. DOI: 10.1159/000525851

21. Pavlova NG, Bezhenar VF, Bolshakova M.V., et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1-alpha (HIF-1α) in placenta and fetal brain tissue in chronic placental insufficiency under experimental conditions. *Reproduction Problems*. 2022;28(1):36-44. (In Russ). DOI: 10.17116/repro20222801136

22. Sosnina AK, Tral TG, Krylova YS. Functional morphology of the villous tree of the placenta in premature singleton pregnancy achieved by methods of assisted reproductive technologies. *Journal of Obstetric and Women's Diseases*. 2016;65(3):43-51. (In Russ). DOI: 10.17816/JOWD65343-51

23. Bezhenar VF, Pavlova NG, Bolshakova MV, et al. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF-1-α) in placentas in chronic placental insufficiency at the end of pregnancy. *Ural Medical Journal*. 2020;188(5):141-5. (In Russ). DOI: 10.25694/URMJ.2020.05.29

24. Mikhailin EC, Tolibova GH, Tral TG. Morphofunctional peculiarities of afterbirths in juvenile women. *Journal of Obstetric and Women's Diseases*. 2016;65(5):41-48.
(In Russ). DOI: 10.17816/JOWD65541-48

25. Tral TG, Tolibova GH, Kogan IY. Implantation failure of the endometrium in cycles of in vitro fertilization in patients with chronic endometritis. *Clinical and Experimental*

Morphology. 2023;12(1):24-33. (In Russ). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.24-33

26. Bolshakova MV, Bezhenar VF, Pavlova NG, et al. Current views on the pathogenesis of fetal hypoxia and the role of hypoxia-inducible factor (HIF) in it. *Obstetrics and Gynecology of St. Petersburg*. 2019;(1):19-24. (In Russ).

Поступила в редакцию / Received 22.05.2024
Принята к публикации / Accepted 05.06.2024

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

Вклад авторов.
Концепция и дизайн исследования – Воропаева Е. Е., Хайдукова Ю. В., Казачкова Э. А., Казачков Е. Л.
Сбор и обработка материала – Хайдукова Ю. В., Холопова А. Ю., Алиева А. А.
Написание текста – Воропаева Е. Е., Казачкова Э. А., Хайдукова Ю. В., Казачков Е. Л.
Редактирование – Воропаева Е. Е., Казачкова Э. А., Казачков Е. Л.
Authors' contributions.
Conceived the study and designed the experiment – Voropaeva E. E., Hajdukova Yu. V., Kazachkova E. A., Kazachkov E. L.
Collected the data and performed the analysis – Hajdukova Yu. V., Holopova A. Yu., Alieva A. A.
Wrote the paper – Voropaeva E. E., Hajdukova Yu. V., Kazachkova E. A., Kazachkov E. L.
Edited the manuscript – Voropaeva E. E., Kazachkova E. A., Kazachkov E. L.

Сведения об авторах / Information about authors

Екатерина Евгеньевна Воропаева – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.
Ekaterina E. Voropaeva – Professor of the V. L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor.
E-mail: katya_voropaeva@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9055-102X

Юлия Владимировна Хайдукова – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.
Yulia V. Hajdukova – postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University.
E-mail: jumi.06@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8751-7149

Анна Юрьевна Холопова – аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.
Anna Yu. Holopova – postgraduate student of the V.L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.
E-mail: jumi.06@mail.ru
ORCID: cherry_lady33@mail.ru

Алина Авзаловна Алиева – аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.
Alina A. Alieva – postgraduate student of the V.L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.
E-mail: alievaa.ak@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6270-8707

Элла Алексеевна Казачкова – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.
Ella A. Kazachkova – Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology South Ural State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor.
E-mail: kazachkovaea@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-1175-4479

Евгений Леонидович Казачков – д.м.н., профессор заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.
Evgeny L. Kazachkov – Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V.L. Kovalenko of South Ural State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor
E-mail: doctorkel@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-2008-7671