

ПРЕЭКЛАМПСИЯ И COVID-19. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

*Руденко К.А., Рощина Т.Ю., Зазерская И.Е., Данилова И.А., Митрофанова
Л.Б.*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул.
Аккуратова, д. 2*

Резюме

Плацента является одной из возможных мишеней для SARS-CoV-2, однако, тропность вируса к ее определенным структурам, а также возможная роль этой инфекции в патогенезе преэклампсии остаются дискуссионными.

Материалы и методы. Материалом послужили плаценты: группа №1 - пациентки с перенесенным COVID-19 и преэклампсией (n=20), группа №2 - пациентки с перенесенным COVID-19 без преэклампсии (n=20); группа №3 - пациентки с преэклампсией без COVID-19 в анамнезе (n=5; 2019г.); группа №4 - пациентки без COVID-19 и преэклампсии (n=5; 2019г.). Иммуногистохимический анализ проводился с антителами к SARS-CoV-2 spike protein, CD26, VEGF.

Результаты. Во всех случаях групп №1 и №2 была обнаружена выраженная экспрессия SARS-CoV-2 в $77,6 \pm 35,4\%$ клеток синцитиотрофобласта. Экспрессия SARS-CoV-2 также была установлена в децидуальных клетках (медиана для группы №1 - 5% (0; 50%), для группы №2 - 10% (0; 35)) и локальная - в эндотелии сосудов, макрофагах, фибробластах ворсин, хориальной пластины и амниона. Экспрессия CD26 в синцитиотрофобласте наблюдалась во всех исследуемых группах, в том числе у пациенток с COVID-19 и преэклампсией ($p > 0,05$), но в эндотелии сосудов ворсин, макрофагах, фибробластах, децидуальных клетках групп №1 и №2 была

статистически достоверно ниже. Экспрессия VEGF в плаценте не различалась между группами ($p>0,05$).

Заключение. Экспрессия SARS-CoV-2 выявлена в подавляющем большинстве клеток синцитиотрофобласта плацент женщин с родоразрешением в период пандемии COVID-19, тогда как CD26 определялась и у женщин «доковидного» периода. Экспрессия VEGF достоверно не различалась в зависимости от факта перенесенной коронавирусной инфекции. Наличие или отсутствие преэклампсии не влияло на экспрессию исследованных маркеров.

Ключевые слова. SARS-CoV-2; CD26; VEGF; плацента; преэклампсия; COVID-19; иммуногистохимическое исследование

Для корреспонденции. Руденко Ксения Александровна,
rudenko_ka@almazovcentre.ru

PREECLAMPSIA AND COVID-19. IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF THE PLACENTA

Kseniia A. Rudenko, Tatiana Yu. Roschina, Irina E. Zazerskaya, Irina A.

Danilova, Lyubov B. Mitrofanova

Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Akkuratova street, St. Petersburg 197341

Abstract

The placenta is one of the possible targets for SARS-CoV-2, however, the virus tropism to its specific structures, as well as the possible role of this infection in the pathogenesis of preeclampsia, remain controversial.

Materials and methods. The material was placentas: group 1 - patients with previous COVID-19 and preeclampsia (n=20), group 2 - patients with previous COVID-19 without preeclampsia (n=20); group 3 - patients with preeclampsia without a history of COVID-19 (n=5; 2019); group 4 - patients without COVID-19 and preeclampsia (n=5; 2019). Immunohistochemical analysis was performed with antibodies to SARS-CoV-2 spike protein, CD26, VEGF.

Results. In all cases of groups №1 and № 2, significant expression of SARS-CoV-2 was detected in $77.6 \pm 35.4\%$ of syncytiotrophoblast cells. SARS-CoV-2 expression was also found in decidual cells (median for group №1 - 5% (0; 50%), for group №2 - 10% (0; 35)) and locally - in vascular endothelium, macrophages, fibroblasts of the villi, chorionic plate and amnion. CD26 expression in syncytiotrophoblast was observed in all studied groups, including patients with COVID-19 and preeclampsia ($p > 0.05$), but in the vascular endothelium of the villi, macrophages, fibroblasts, decidual cells of groups № 1 and №2 it was statistically significantly lower. Placental VEGF expression did not differ between groups ($p > 0.05$).

Conclusion. SARS-CoV-2 expression was detected in the majority of placental syncytiotrophoblast cells from women who gave birth during the COVID-19

pandemic, while CD26 was also detected in women of the pre-COVID period. VEGF expression did not significantly differ depending on the previous coronavirus infection. The presence or absence of preeclampsia did not affect the expression of the studied markers.

Key words. SARS-CoV-2; CD26; VEGF; placenta; preeclampsia; COVID-19; immunohistochemistry

For correspondence. *Kseniia A. Rudenko*, rudenko_ka@almazovcentre.ru

Введение

Несмотря на завершение пандемии коронавирусной инфекции, COVID-19 продолжает свое распространение и остается значимой угрозой для такой уязвимой группы, как беременные женщины. Сообщается о повышенном риске таких перинатальных осложнений, как преэклампсия, маловодие, нарушение кровотока в системе мать-плацента-плод, гипоксия и антенатальная гибель плода [1-3]. Кроме того, обнаружена потенциальная патогенетическая связь между коронавирусной инфекцией и преэклампсией, которая, предположительно, ассоциирована с характерной для этих двух патологических состояний системной эндотелиальной дисфункцией [4-6], однако публикуемые данные остаются противоречивыми, кроме того, остается неясной роль плаценты в патогенезе преэклампсии после перенесенного COVID-19.

В плаценте обнаружена экспрессия канонических медиаторов SARS-CoV-2, таких как ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ-2) и трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), что делает ее уязвимой к инфицированию. Наиболее частыми патологическими изменениями в плаценте пациенток с COVID-19 являются признаки материнской и плодовой мальперфузии, а также тромбообразование в межворсинчатом пространстве и хориальной пластине, формирование инфарктов плаценты и ретроплацентарных гематом, избыточное отложение фибрина [7-10]. Однако структуры плаценты, к которым SARS-CoV-2 наиболее тропен, а также механизмы перmissивности плаценты к вирусной инвазии и ее возможная роль в патогенезе преэклампсии после перенесенного COVID-19 остаются контраверсионным вопросом.

Цель исследования: определить наличие SARS-CoV-2 в плаценте пациенток с COVID-19, а также оценить экспрессию CD26 и VEGF, в том числе в зависимости от наличия установленного во время беременности диагноза преэклампсии.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили плаценты 50 пациенток, разделенные на группы в зависимости от факта перенесенного COVID-19 и наличия/отсутствия преэклампсии во время беременности: группа №1 - пациентки с перенесенным COVID-19 и установленным диагнозом преэклампсии, родоразрешенные в НМИЦ им. В.А. Алмазова в 2022 году (n=20); группа №2 – пациентки с перенесенным COVID-19, родоразрешенные в НМИЦ им. В.А. Алмазова в 2022 году, без диагноза преэклампсии (n=20); группа №3 (группа сравнения) - пациентки без COVID-19 с установленным диагнозом преэклампсии, родоразрешенные в НМИЦ им. В.А. Алмазова в 2019 году (n=5); группа №4 – контрольная группа из здоровых пациенток без COVID-19 и преэклампсии, родоразрешенных в НМИЦ им. В.А. Алмазова в 2019 году (n=5).

Подтверждением коронавирусной инфекции явилась идентификация РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в отделяемом слизистых оболочек верхних дыхательных путей пациенток исследуемых групп на любом сроке гестации.

Иммуногистохимический анализ проводился с антителами к спайк-белку SARS-CoV-2, CD26 (дипептидилпептидазе-4, DPP4), фактору роста эндотелия сосудов VEGF. Средняя относительная плотность экспрессии (процентное соотношение клеток одного вида с экспрессией антигена к общему количеству этих клеток в поле зрения) вычислялась при анализе 10 полей зрения при x200 с помощью анализатора изображения Leica LAS Image Analysis System (Leica QWin Plus v3, Leica Microsystems IS, Cambridge, UK), с использованием микроскопа Leica DM 4000B.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ StatSoft Statistica 10 (StatSoft Inc). Количественные данные описаны с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3) вследствие ненормальности распределения выборки (критерий Колмогорова-Смирнова). Категориальные данные указаны в виде абсолютных значений и их процентных

долей. Для установки наличия статистически значимых различий между группами использован критерий Краскела-Уоллеса, с применением метода поправки Бонферрони на множественную проверку гипотез. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено Этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Результаты

Клиническая характеристика групп

Группы статистически не различаются между собой по возрасту: медиана в группе с преэклампсией и COVID-19 составляет 33,5 года (30; 38), в группе с COVID-19 без преэклампсии - 31 год (30; 38), в группе с преэклампсией без COVID-19 - 38 лет (36; 42), в контрольной группе - 32 года (31; 33).

У пациенток из группы с преэклампсией и перенесенным COVID-19 умеренная преэклампсия встречается в 3 случаях (15%), тяжелая – в 17 (85%); среди пациенток из группы с преэклампсией без COVID-19 ее умеренная степень установлена в 1 случае (20%), тяжелая – в 4 (80%).

В отношении срока родоразрешения обе группы с преэклампсией сопоставимы между собой, все случаи родов являются преждевременными. Медиана срока родоразрешения в группе с преэклампсией и COVID-19 составляет 31 неделю (28; 33,25), в группе с преэклампсией без COVID-19 – 28 недель (27; 33). Что касается групп без преэклампсии, в группе с COVID-19 медиана срока родоразрешения равна 39 неделям (38; 40), как и в контрольной группе (Me=39; 39; 40).

Следует отметить неблагоприятные перинатальные исходы в группе с COVID-19 и преэклампсией: один случай антенатальной гибели плода на сроке 25 недель беременности, один случай материнской смертности в послеродовом периоде.

Характеристика групп №1 (COVID-19 и преэклампсия) и №2 (COVID-19 без преэклампсии) в зависимости от срока и тяжести перенесенной

коронавирусной инфекции представлена в таблице №1, статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Таблица. 1.

Характеристика групп №1 и №2 в зависимости от срока и тяжести перенесенного COVID-19

	Группа 1 (COVID-19 и преэклампсия, n=20)		Группа 2 (COVID-19 без преэклампсии, n=20)	
	п	%	п	%
Триместр, на котором перенесен COVID-19				
- 1 триместр	7	35,0	6	30,0
- 2 триместр	10	50,0	12	60,0
- 3 триместр	3	15,0	2	10,0
Тяжесть перенесенного COVID-19				
- бессимптомное течение	10	50,0	10	50,0
- легкая	8	40,0	9	45,0
- средняя	2	10,0	1	5,0
- тяжелая	0	0	0	0

Результаты иммуногистохимического исследования плацент

По результатам иммуногистохимического исследования плацент групп №1 и №2 обнаружена выраженная экспрессия SARS-CoV-2 spike protein в среднем в $77,6 \pm 35,4\%$ клеток синцитиотрофобласта (таблица 2, рисунок 1). Кроме того, экспрессия SARS-CoV-2 установлена в $37 \pm 32\%$ децидуальных клеток в 28 из 40

плацент. Локальная экспрессия антигена вируса также была в отдельных плацентах групп №1 и №2 в эндотелии единичных сосудов ворсин в 5 случаях, в 50% эндотелиоцитов в 1 случае; в 1% макрофагов ворсин в 6 случаях, в 10% - в 1 случае, в 50% - в 2 случаях, в 100% - в 1 случае; в 30 и 100% фибробластов ворсин в 2 случаях; в 50% фибробластов хориальной пластины и амниона в 2 случаях и в 100% - еще в 2 случаях. В плацентах групп №3 и №4 экспрессия SARS-CoV-2 ожидаемо не обнаружена.

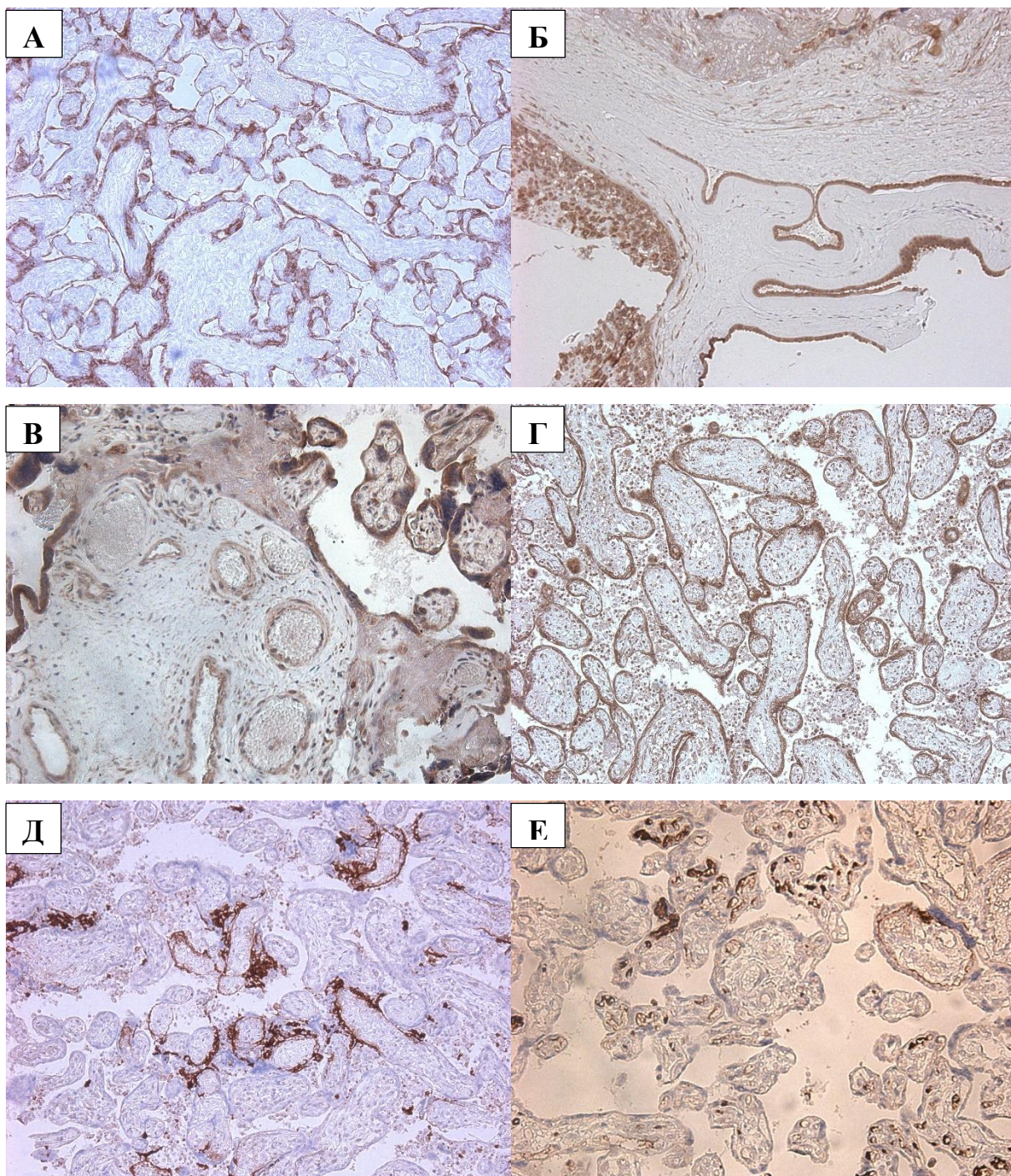


Рисунок 1 (А-Е). Плацента беременной 26 лет с преэклампсией и перенесенным COVID-19. Экспрессия Sars-Cov-2: А – в синцитиотрофобласте, Б – в децидуальных клетках и цитотрофобласте, В – в эндотелии, макрофагах ворсин и синцитиотрофобласте. Г – экспрессия CD26 в синцитиотрофобласте и макрофагах ворсин. Локальная экспрессия VEGF: Д – в синцитиотрофобласте, Е – в эндотелии некоторых сосудов ворсин (коричневое окрашивание), x100.

Экспрессия CD26 наблюдалась в синцитиотрофобласте всех плацент исследуемых групп, в том числе у пациенток с COVID-19 и преэклампсией. Статистически значимые различия между группами не установлены.

В свою очередь, в плацентах пациенток с перенесенной коронавирусной инфекцией обнаружена сниженная по сравнению с группами №3 и №4 экспрессия CD26 в эндотелии сосудов ворсин, макрофагах ворсин, фибробластах, а также децидуальных клетках. Различия между группами оказались статистически значимыми (рисунок 2). При дальнейшем сравнении плотности экспрессии CD26 непосредственно в плацентах групп №1 и №2, полученные данные оказались сопоставимы между собой. Таким образом, после перенесенного COVID-19 экспрессия CD26 в исследуемых структурах плаценты была снижена вне зависимости от наличия или отсутствия преэклампсии.

Экспрессия VEGF в оцениваемых структурах плаценты также не различалась между группами и была выявлена в единичных клетках синцитиотрофобласта, эндотелия сосудов ворсин и единичных децидуальных клетках.

Таблица 2.

Экспрессия исследуемых маркеров (в процентах, %) в плацентах.

Данные представлены в виде Med [Q1; Q3]. Выделенные жирным шрифтом строки соответствуют признакам со статистически значимым различием по всем четырем группам одновременно с учетом поправок Бонферрони на множественность сравнений.

	Группа №1 (COVID-19 и преэклампсия, n=20)	Группа №2 (COVID-19 без преэклампсии, n=20)	Группа №3 (преэклампсия без COVID- 19, n=5)	Группа №4 (контрольная, n=5)	Критерий Краскела- Уоллеса
Экспрессия CD26 в синцитиотрофобласте	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,555
Экспрессия CD26 в эндотелии сосудов ворсин	0 [0; 20]	0 [0; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,0003
Экспрессия CD26 в фибробластах	0 [0; 0]	0 [0; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,00003
Экспрессия CD26 в децидуальных клетках	0 [0; 50]	20 [0; 75]	100 [100; 100]	100 [30; 100]	p = 0,0050
Экспрессия CD26 в макрофагах ворсин	0 [0; 0]	0 [0; 40]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,000003
Экспрессия CD26 в хориальной пластине и амнионе	0 [0; 0]	0 [0; 50]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	p = 0,0002
Экспрессия VEGF в синцитиотрофобласте	0,5 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,467
Экспрессия VEGF в эндотелии сосудов ворсин	1 [1; 16]	1 [0; 3]	0 [0; 0]	1 [0; 1]	p = 0,043
Экспрессия VEGF в фибробластах	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,682
Экспрессия VEGF в децидуальных клетках	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 10]	p = 0,822
Экспрессия VEGF в макрофагах ворсин	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,306
Экспрессия VEGF в хориальной пластине и амнионе	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,682
Экспрессия SARS- CoV-2 в синцитиотрофобласте	100 [85; 100]	100 [5; 100]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,000003
Экспрессия SARS- CoV-2 в эндотелии сосудов ворсин	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,644
Экспрессия SARS- CoV-2 в фибробластах	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,732
Экспрессия SARS- CoV-2 в децидуальных клетках	10 [0; 35]	5 [0; 50]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,012
Экспрессия SARS- CoV-2 в макрофагах ворсин	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,276
Экспрессия SARS- CoV-2 в хориальной пластине и амнионе	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p = 0,475

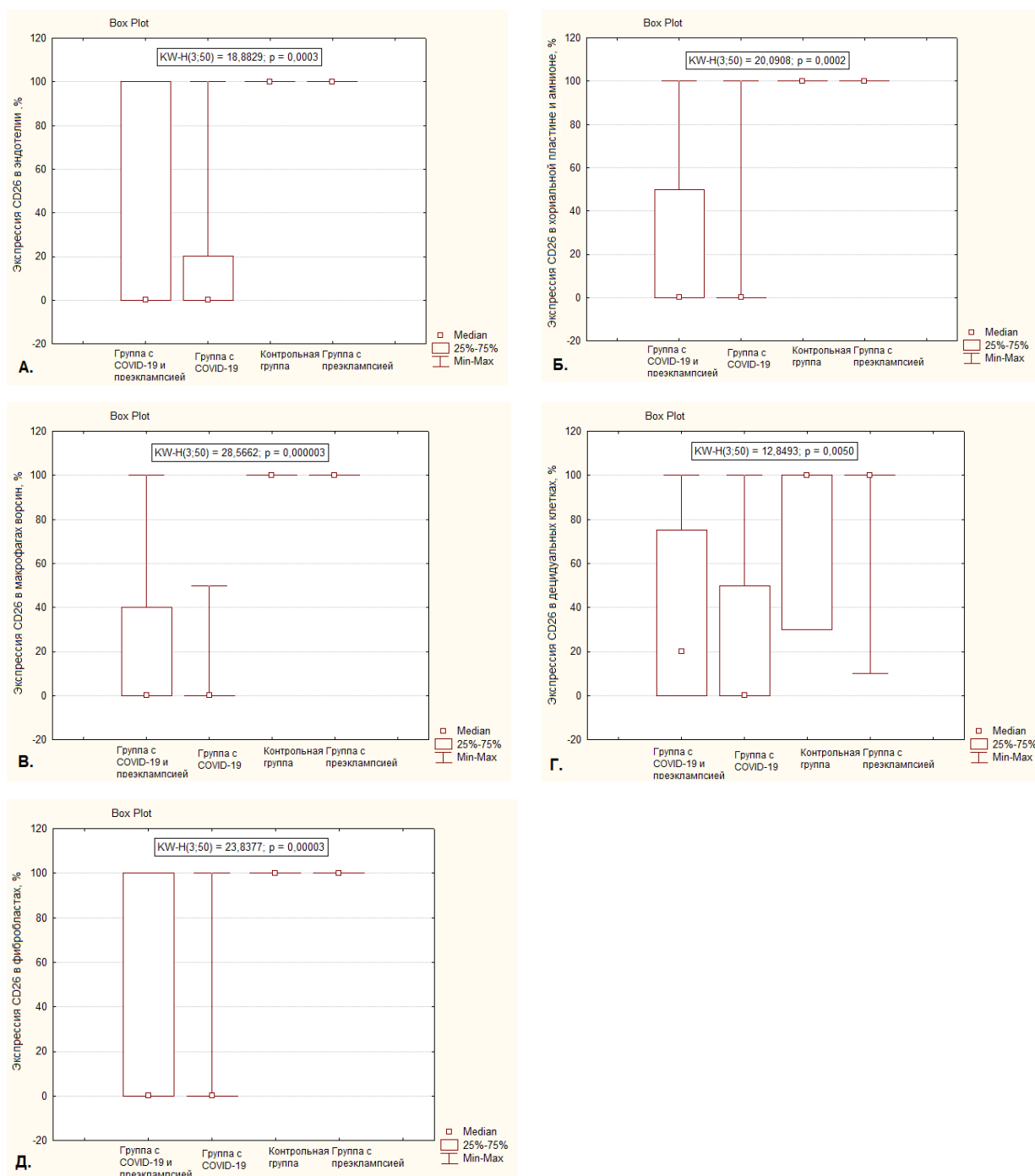


Рисунок 2 (А-Д). Совместная диаграмма «ящики с усами» для экспрессии CD26 в различных структурах плаценты в исследуемых группах. А – экспрессия CD26 в эндотелии, Б – в хориальной пластине и амнионе, В – в макрофагах ворсин, Г – в децидуальных клетках, Д – в фибробластах.

Обсуждение

Благодаря вариабельной экспрессии в плаценте таких медиаторов SARS-CoV-2, как трансмембранный рецептор ACE-2 и TMPRSS2, плацента является

одной из потенциальных мишеней во время коронавирусной инфекции у матери [11, 12]. В данном исследовании установлена экспрессия SARS-CoV-2 в плаценте. Наиболее высокой она является в синцитиотрофобласте, в меньшей степени – в децидуальных клетках, в то время как в эндотелии сосудов ворсин, макрофагах ворсин, фибробластах, в том числе хориальной пластины и амниона, экспрессия была в основном в единичных клетках. Полученные данные согласуются с другими исследованиями [13, 14], где также обнаружена экспрессия SARS-CoV-2 в различных структурах плаценты, в том числе в синцитиотрофобласте и децидуальных клетках. Кроме того, Radan A.P. et al. (2024) установили, что вирус продолжает свою репликацию после перенесенной коронавирусной инфекции, и данный факт может быть ассоциирован с таким неблагоприятным перинатальным исходом, как антенатальная гибель плода.

Синцитиотрофобласт является основной защитной единицей фетоплацентарного комплекса от вирусного инфицирования вследствие особенностей своего строения и пограничного положения [15]. При этом, по всей видимости, эта структура наиболее тропна к SARS-CoV-2, что может быть обусловлено высокой экспрессией в ее клетках ACE2, в особенности в первом триместре беременности, и TMPRSS2 с максимальной экспрессией в первом и втором триместрах беременности [16-19].

Дипептидилпептидаза-4 или CD26 является одним из коронавирус-ассоциированных рецепторов и факторов (SCARF), наряду с базигином (CD147), катепсином В/L, фурином, интерферон-индуцированным трансмембранным белком (IFITM1-3) и антигеном лимфоцитов 6E, которые могут влиять на перmissивность плаценты к SARS-CoV-2 [16]. В данном исследовании обнаружена сниженная, по сравнению с плацентами неинфицированных пациенток, экспрессия CD26 в эндотелии сосудов ворсин, макрофагах ворсин, фибробластах, а также децидуальных клетках. Согласно данным недавнего обзора Tosto V. et al. [11], CD26 может усиливать инфицирующую способность SARS-CoV-2. При дальнейшем поиске литературы нами не было обнаружено

исследований, изучавших экспрессию дипептидилпептидазы-4 в плаценте пациенток с COVID-19. Учитывая полученные Posadas-Sánchez R. et al. данные [20] о сниженном уровне сывороточного CD26 у пациентов с текущим COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами, предполагаемый механизм сниженной экспрессии CD26 в плаценте пациенток с COVID-19 в анамнезе может включать изменения на внутриклеточном уровне, вызванные вирусом, что, в свою очередь, препятствует адекватной сборке DPP4, в том числе влияя и на уровень мембранной, и на уровень сывороточной дипептидилпептидазы-4 [20, 21]. Следует отметить, что в нашем исследовании в тех структурах плаценты, где была обнаружена сниженная экспрессия CD26, экспрессия SARS-CoV-2 была единичной, в то время как в синцитиотрофобласте, где медиана экспрессии SARS-CoV-2 spike protein достигла 100%, установлена 100% экспрессия CD26, что несколько противоречит вышеописанной гипотезе и диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Об экспрессии эндотелиального сосудистого фактора роста VEGF в плацентах, инфицированных SARS-CoV-2, также опубликовано достаточно мало исследований. Щеголев А.И. и др. [22] в своей работе описали повышенную экспрессию VEGF в синцитио- и цитотрофобласте, а также эндотелиальных клетках сосудов ворсин, что противоречит полученным в настоящем исследовании данным об отсутствии различий в экспрессии данного маркера в исследуемых группах. Кроме того, отсутствие различий между группой с перенесенным COVID-19 без гипертензивных осложнений при беременности и группой с COVID-19 и преэклампсией делает гипотезу об изменении экспрессии VEGF как причину развития преэклампсии у пациентов с коронавирусной инфекцией менее вероятной, однако необходимо проведение большего количества исследований.

Заключение

Экспрессия SARS-CoV-2 выявлена в подавляющем большинстве клеток синцитиотрофобласта плацент женщин с родоразрешением в период пандемии

COVID-19, тогда как CD26 определялась и у женщин «доковидного» периода. Экспрессия VEGF достоверно не различалась в зависимости от факта перенесенной коронавирусной инфекции. Наличие или отсутствие преэклампсии не влияло на экспрессию исследованных маркеров.

Список литературы

1. Simbar M, Nazarpour S, Sheidaei A. Evaluation of pregnancy outcomes in mothers with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2023;43(1):2162867. doi:10.1080/01443615.2022.2162867
2. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2021 Jun;9(6):e758. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00223-0]. *Lancet Glob Health.* 2021;9(6):e759-e772. doi:10.1016/S2214-109X(21)00079-6
3. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817–826. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050
4. Руденко К.А., Ишкараева В.В., Зазерская И.Е. Патогенетические особенности преэклампсии при COVID-19: актуальный обзор литературы // *Журнал акушерства и женских болезней.* - 2024. - Т. 73. - №1. - С. 137-148. doi: [10.17816/JOWD595741](https://doi.org/10.17816/JOWD595741)
5. Tossetta G, Fantone S, Delli Muti N, et al. Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review. *J Hypertens.* 2022;40(9):1629-1638. doi:10.1097/HJH.0000000000003213
6. Celewicz A, Celewicz M, Michalczyk M, et al. SARS CoV-2 infection as a risk factor of preeclampsia and pre-term birth. An interplay between viral infection, pregnancy-specific immune shift and endothelial dysfunction may lead to negative pregnancy outcomes. *Ann Med.* 2023;55(1):2197289. doi:10.1080/07853890.2023.2197289

7. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020;101:13-29. doi:10.1016/j.placenta.2020.08.018
8. Garg R, Agarwal R, Yadav D, Singh S, Kumar H, Bhardwaj R. Histopathological Changes in Placenta of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection and Maternal and Perinatal Outcome in COVID-19. *J Obstet Gynaecol India*. 2023;73(1):44-50. doi:10.1007/s13224-022-01666-3
9. Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(6):100468. doi:10.1016/j.ajogmf.2021.100468
10. Motwani R, Deshmukh V, Kumar A, Kumari C, Raza K, Krishna H. Pathological involvement of placenta in COVID-19: a systematic review. *Infez Med*. 2022;30(2):157-167. Published 2022 Jun 1. doi:10.53854/liim-3002-1
11. Tosto V, Meyyazhagan A, Alqasem M, Tsibizova V, Di Renzo GC. SARS-CoV-2 Footprints in the Placenta: What We Know after Three Years of the Pandemic. *J Pers Med*. 2023;13(4):699. Published 2023 Apr 21. doi:10.3390/jpm13040699
12. Sayad B, Mohseni Afshar Z, Mansouri F, et al. Pregnancy, Preeclampsia, and COVID-19: Susceptibility and Mechanisms: A Review Study. *Int J Fertil Steril*. 2022;16(2):64-69. doi:10.22074/IJFS.2022.539768.1194
13. Agostinis C, Toffoli M, Spazzapan M, et al. SARS-CoV-2 modulates virus receptor expression in placenta and can induce trophoblast fusion, inflammation and endothelial permeability. *Front Immunol*. 2022;13:957224. Published 2022 Sep 13. doi:10.3389/fimmu.2022.957224
14. Radan AP, Renz P, Raio L, et al. SARS-CoV-2 replicates in the placenta after maternal infection during pregnancy. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1439181. Published 2024 Sep 4. doi:10.3389/fmed.2024.1439181
15. Kreis NN, Ritter A, Louwen F, Yuan J. A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense against SARS-CoV-2. *Cells*. 2020;9(8):1777. Published 2020 Jul 25. doi:10.3390/cells9081777

16. Gesaka SR, Obimbo MM, Wanyoro A. Coronavirus disease 2019 and the placenta: A literature review. *Placenta*. 2022;126:209-223. doi:10.1016/j.placenta.2022.07.007
17. Ashary N, Bhide A, Chakraborty P, et al. Single-Cell RNA-seq Identifies Cell Subsets in Human Placenta That Highly Expresses Factors Driving Pathogenesis of SARS-CoV-2. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:783. Published 2020 Aug 19. doi:10.3389/fcell.2020.00783
18. Celewicz A, Celewicz M, Michalczyk M, et al. SARS CoV-2 infection as a risk factor of preeclampsia and pre-term birth. An interplay between viral infection, pregnancy-specific immune shift and endothelial dysfunction may lead to negative pregnancy outcomes. *Ann Med*. 2023;55(1):2197289. doi:10.1080/07853890.2023.2197289
19. Cui D, Liu Y, Jiang X, et al. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophectoderm and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(2):248-256. doi:10.1002/uog.22186
20. Posadas-Sánchez R, Sánchez-Muñoz F, Guzmán-Martín CA, et al. Dipeptidylpeptidase-4 levels and DPP4 gene polymorphisms in patients with COVID-19. Association with disease and with severity. *Life Sci*. 2021;276:119410. doi:10.1016/j.lfs.2021.119410
21. Nádasdi Á, Sinkovits G, Bobek I, et al. Decreased circulating dipeptidyl peptidase-4 enzyme activity is prognostic for severe outcomes in COVID-19 inpatients. *Biomark Med*. 2022;16(5):317-330. doi:10.2217/bmm-2021-0717
22. Shchegolev AI, Kulikova GV, Lyapin VM, Shmakov RG, Sukhikh GT. The Number of Syncytial Knots and VEGF Expression in Placental Villi in Parturient Woman with COVID-19 Depends on the Disease Severity. *Bull Exp Biol Med*. 2021;171(3):399-403. doi:10.1007/s10517-021-05236-x

References

1. Simbar M, Nazarpour S, Sheidaei A. Evaluation of pregnancy outcomes in mothers with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2023;43(1):2162867. doi:10.1080/01443615.2022.2162867

2. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2021 Jun;9(6):e758. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00223-0]. *Lancet Glob Health*. 2021;9(6):e759-e772. doi:10.1016/S2214-109X(21)00079-6
3. Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):817–826. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050
4. Rudenko KA, Ishkaraeva VV, Zazerskaya IE. Pathogenetic traits of preeclampsia in COVID-19. A relevant literature review. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2024;73(1):137-148. doi: [10.17816/JOWD595741](https://doi.org/10.17816/JOWD595741)
5. Tossetta G, Fantone S, Delli Muti N, et al. Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review. *J Hypertens*. 2022;40(9):1629-1638. doi:10.1097/HJH.00000000000003213
6. Celewicz A, Celewicz M, Michalczyk M, et al. SARS CoV-2 infection as a risk factor of preeclampsia and pre-term birth. An interplay between viral infection, pregnancy-specific immune shift and endothelial dysfunction may lead to negative pregnancy outcomes. *Ann Med*. 2023;55(1):2197289. doi:10.1080/07853890.2023.2197289
7. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020;101:13-29. doi:10.1016/j.placenta.2020.08.018
8. Garg R, Agarwal R, Yadav D, Singh S, Kumar H, Bhardwaj R. Histopathological Changes in Placenta of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection and Maternal and Perinatal Outcome in COVID-19. *J Obstet Gynaecol India*. 2023;73(1):44-50. doi:10.1007/s13224-022-01666-3

9. Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(6):100468. doi:10.1016/j.ajogmf.2021.100468
10. Motwani R, Deshmukh V, Kumar A, Kumari C, Raza K, Krishna H. Pathological involvement of placenta in COVID-19: a systematic review. *Infez Med*. 2022;30(2):157-167. Published 2022 Jun 1. doi:10.53854/liim-3002-1
11. Tosto V, Meyyazhagan A, Alqasem M, Tsibizova V, Di Renzo GC. SARS-CoV-2 Footprints in the Placenta: What We Know after Three Years of the Pandemic. *J Pers Med*. 2023;13(4):699. Published 2023 Apr 21. doi:10.3390/jpm13040699
12. Sayad B, Mohseni Afshar Z, Mansouri F, et al. Pregnancy, Preeclampsia, and COVID-19: Susceptibility and Mechanisms: A Review Study. *Int J Fertil Steril*. 2022;16(2):64-69. doi:10.22074/IJFS.2022.539768.1194
13. Agostinis C, Toffoli M, Spazzapan M, et al. SARS-CoV-2 modulates virus receptor expression in placenta and can induce trophoblast fusion, inflammation and endothelial permeability. *Front Immunol*. 2022;13:957224. Published 2022 Sep 13. doi:10.3389/fimmu.2022.957224
14. Radan AP, Renz P, Raio L, et al. SARS-CoV-2 replicates in the placenta after maternal infection during pregnancy. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1439181. Published 2024 Sep 4. doi:10.3389/fmed.2024.1439181
15. Kreis NN, Ritter A, Louwen F, Yuan J. A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense against SARS-CoV-2. *Cells*. 2020;9(8):1777. Published 2020 Jul 25. doi:10.3390/cells9081777
16. Gesaka SR, Obimbo MM, Wanyoro A. Coronavirus disease 2019 and the placenta: A literature review. *Placenta*. 2022;126:209-223. doi:10.1016/j.placenta.2022.07.007
17. Ashary N, Bhide A, Chakraborty P, et al. Single-Cell RNA-seq Identifies Cell Subsets in Human Placenta That Highly Expresses Factors Driving Pathogenesis of SARS-CoV-2. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:783. Published 2020 Aug 19. doi:10.3389/fcell.2020.00783

18. Celewicz A, Celewicz M, Michalczyk M, et al. SARS CoV-2 infection as a risk factor of preeclampsia and pre-term birth. An interplay between viral infection, pregnancy-specific immune shift and endothelial dysfunction may lead to negative pregnancy outcomes. *Ann Med.* 2023;55(1):2197289. doi:10.1080/07853890.2023.2197289
19. Cui D, Liu Y, Jiang X, et al. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophectoderm and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(2):248-256. doi:10.1002/uog.22186
20. Posadas-Sánchez R, Sánchez-Muñoz F, Guzmán-Martín CA, et al. Dipeptidylpeptidase-4 levels and DPP4 gene polymorphisms in patients with COVID-19. Association with disease and with severity. *Life Sci.* 2021;276:119410. doi:10.1016/j.lfs.2021.119410
21. Nádasdi Á, Sinkovits G, Bobek I, et al. Decreased circulating dipeptidyl peptidase-4 enzyme activity is prognostic for severe outcomes in COVID-19 inpatients. *Biomark Med.* 2022;16(5):317-330. doi:10.2217/bmm-2021-0717
22. Shchegolev AI, Kulikova GV, Lyapin VM, Shmakov RG, Sukhikh GT. The Number of Syncytial Knots and VEGF Expression in Placental Villi in Parturient Woman with COVID-19 Depends on the Disease Severity. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(3):399-403. doi:10.1007/s10517-021-05236-x