

DOI 10.11603/24116-4944.2024.1.14752
УДК 618.36-008-06:616.98:578.834COVID-19

©Я. О. Стасій

Одеський національний медичний університет

ДО ПИТАННЯ ПРО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКА ГІПОКСЕМІЇ У МАТЕРІ ТА ЕКСПРЕСІЇ ПРОХІБІТИНУ У ПЛАЦЕНТІ ВАГІТНИХ З ІНФЕКЦІЄЮ COVID-19

Мета дослідження – вивчення взаємозв'язку показника насиченості крові вагітних киснем (SpO_2) та експресії маркера мітохондріальної/плацентарної дисфункції прохібітину (PHB) у плаценті вагітних з інфекцією COVID-19.

Матеріали та методи. Проведено аналіз 58 історій вагітності та пологів жінок із верифікованим діагнозом COVID-19 середнього ступеня тяжкості за даними КНП «Пологовий будинок № 2» м. Одеси у період з 01.11.2021р. до 31.12.2022 р. Аналізували клініко-лабораторні дані про перебіг вагітності, наслідки вагітності для матері та плода; експресію PHB досліджували методом ІГХ у 25 плацентах вагітних із «ковідним» анамнезом і 20 плацентах здорових жінок. Статистичну обробку результатів проведено на онлайн платформі Social Science Statistics.

Результати дослідження та їх обговорення. Достовірна більшість жінок захворіла в 3 триместрі вагітності – 65,51 %, у 2-му триместрі – 25,86 %, у 1-му – 8,62 % ($f=148,38358$, $p<0,00001$). У 53,4 % жінок діагностовано двосторонню полісегментарну пневмонію, у 6,9 % – ліво/правосторонню пневмонію, у 1,7 % – пневмоніт, у 6,9 % – гідроперикард. Рівень SpO_2 становив 95 % і більше у 87,9 % жінок; у межах 90–94 % – у 2,06 % пацієнток. 10,3 % вагітних потребували кисневої підтримки в умовах ПІТ. Виявлено гіперекспресію PHB у «постковідних» плацентах ($1,52\pm 1,12$ проти $0,25\pm 0,5$; $U_{emp}=87,5$; $z=3,63182$; $p=0,00028$), яка була достовірно пов'язана з «ковідним» анамнезом ($H=12,2933$ (1, $N=45$); $p=0,00045$, $RR=3,04$, $OR=9,5$, 95 % CI 2,423–37,249) з чутливістю 79,2 % та специфічністю 71,4 %. Між рівнем SpO_2 та експресією PHB встановлено пряму залежність ($r(23)=0,057$; $t=0,272$; $r^2=0,003$).

Висновки. Інфекція COVID-19 у вагітних, яка супроводжується змінами функціонального стану плаценти, зокрема над-експресією прохібітину, ймовірно, вказує на «напруження» мітохондріального дихання і плацентарну дисфункцію, яка може бути відображенням гіпоксемії у матері. Обмежений розмір вибірки потребує подальших досліджень.

Ключові слова: COVID-19; гіпоксемія вагітної; плацентарна дисфункція; прохібітин; мітохондріальна дисфункція.

Ya. O. Stasii

Odessa National Medical University

ON THE ISSUE OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVEL OF HYPOXEMIA IN THE MOTHER AND THE EXPRESSION OF PROHIBITIN IN THE PLACENTA OF PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 INFECTION

The aim of the study – to study the relationship between the oxygen saturation of pregnant women (SpO_2) and the expression of the marker of mitochondrial/placental dysfunction prohibitin (PHB) in the placenta during COVID-19 infection.

Materials and Methods. Analysis of 58 histories of pregnancy and childbirth of women with a diagnosis of COVID-19 was carried out according to the data of the "Maternity House No. 2" of Odessa during the period from 01.11.2021 to 31.12.2022. Clinical and laboratory data on the course of pregnancy were analyzed, as well as perinatal outcomes for mother and fetus. PHB expression was studied by immunohistochemistry in 25 placentas of pregnant women with "covid" anamnesis and 20 placentas of healthy women. Statistical processing of the results was carried out using the Social Science Statistics online platform.

Results and Discussion. A significant percentage of women became ill in the 3rd trimester of pregnancy – 65.51%, in the 2nd trimester – 25.86%, and in the 1st – 8.62% ($f=148.38358$, $p<0.00001$). 53.4 % of women were diagnosed with bilateral polysegmental pneumonia, 6.9 % with left/right-sided pneumonia, 1.7 % with pneumonitis, and 6.9 % with hydropericardium. The SpO_2 level was 95 % or more in 87.9 % of women; the SpO_2 level within 90–94 % - in 2.06 %. 10.3 % of pregnant women needed oxygen support in ICU. Hyperexpression of PHB was detected in "post-covid" placentas (1.52 ± 1.12 vs. 0.25 ± 0.5 ; $U_{emp} = 87.5$, $z=3.63182$, $p=0.00028$); which was significantly associated with "covid" anamnesis ($H=12.2933$ (1, $N=45$); $p=0.00045$, $RR=3.04$, $OR=9.5$, 95 % CI 2.423–37.249) with a sensitivity of 79.2 % and specificity 71.4 %. A direct relationship was established between the level of SpO_2 and the expression of PHB ($r(23)=0.057$; $t=0.272$; $r^2=0.003$).

Conclusions. COVID-19 infection in pregnant women is accompanied by changes in the functional state of the placenta: overexpression of PHB probably indicates the "stress" of mitochondrial respiration and placental dysfunction like reflection of hypoxemia in the mother. The limited sample size requires further research.

Key words: COVID-19; hypoxemia in a pregnant woman; placental dysfunction; prohibitin; mitochondrial dysfunction.

ВСТУП. Пандемія гострої респіраторної інфекції, асоційована з SARS-CoV-2 коронавірусом, що супроводжується високою контагіозністю та летальністю, з 2019 р. стала викликом існуючій системі охорони здоров'я у всьому світі та продовжує зберігати свою актуальність [1]. Для організму вагітної жінки характерною є низка фізіологічних змін, зокрема і стан імуносупресії, що, з одного боку, спрямований на забезпечення оптимальних

умов для внутрішньоутробного плода, з іншого – збільшує ризики інфікування та тяжкого перебігу захворювання, а також викликає обґрунтовані побоювання в соціумі щодо перинатальних наслідків в умовах цієї пандемії. За даними Allotey J. та співавт. (2020), рівень захворюваності на COVID-19 серед вагітних жінок, госпіталізованих з будь-якої причини, становить близько 10 % [2]. Інфекція COVID-19 викликає у вагітних широкий спектр клінічних

проявів, зокрема картину запалення легень різного ступеня тяжкості: рівень сатурації набуває особливого значення з урахуванням потреб як самої матері, так і внутрішньоутробного плода [3].

У міру мутації коронавірусу та появи нових його варіантів (дельта, омікрон) вдвічі збільшилася його контагіозність, що призвело до збільшення частоти захворюваності й серед вагітних, до більшої кількості госпіталізацій та летальних випадків. Цим пацієнткам частіше була потрібна респіраторна підтримка для забезпечення насичення крові киснем – сатурації (SpO_2), яка, разом із частотою пульсу, артеріальним тиском, частотою дихання та температурою, є одним із клінічних показників, що дозволяють оцінити стан пацієнта та прогноз захворювання [4–6]. Відповідно до рекомендацій Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), в умовах пандемії COVID-19 цільовий рівень сатурації (SpO_2) для вагітних повинен бути вищий, ніж рекомендований для невагітних жінок ($SpO_2 \geq 92\%$) [7]. Відповідно до настанов FIGO та ін., рекомендовано підтримувати насичення киснем (SpO_2) лише на рівні $\geq 95\%$ [8, 9].

В останні роки, завдяки активному розвитку протеомних досліджень у медицині, широко вивчаються плейотропні ефекти прохібітину (PHB), маркера окисного фосфорилування та мітохондріальної дисфункції. Ефекти PHB опосередковані клітино- та тканиноспецифічним чином, пов'язані з диференціюванням, проліферацією та метаболізмом ендотеліальних клітин [10, 11]. PHB також бере участь у мітохондріально-опосередкованому противірусному уродженому імунітеті, сприяє ремоделюванню судин легень; його надекспресія спрямована на збереження мітохондріального дихання та структури мітохондрій [12, 13]. Відомо також про нейропротекторний ефект PHB, який при участі оксиду азоту (NO) збільшує стійкість нейронів до ішемічно-реперфузійного пошкодження в умовах стресу [14].

Щодо значення PHB у патогенезі інфекції COVID-19 встановлено, що неструктурний білок 2 (NSP2) – другий білок поліпротеїну SARS-CoV-2, зв'язується з двома білками господаря – прохібітином 1 та 2 (PHB1 та PHB2) і це сприяє порушенню функції та середовища клітини-господаря. Можливо, вплив на PHB та розрив комплексу PHB/NSP2 може бути таргетним напрямом для вирішення питання про проникнення вірусу до клітин [15–17].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення взаємозв'язку показника насиченості крові вагітних киснем (сатурації) та експресії маркера мітохондріальної дисфункції PHB у плаценті вагітних з інфекцією COVID-19.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У ході поперечного аналітичного дослідження проведено аналіз 58 історій вагітності та пологів жінок із діагнозом «гострої респіраторної вірусної інфекції, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2» середнього ступеня тяжкості, які були госпіталізовані до спеціалізованого відділення КНП «Пологовий будинок № 2» Одеської міської ради у період з 01 листопада 2021 р. до 31 грудня 2022 р. Факт захворюваності на інфекцію COVID-19 став основним критерієм включення в дослідження. Верифікацію діагнозу здійснювали двічі: первинно експрес-методом, потім детекцією PHK SARS-CoV-2 вірусу в біоматеріалі із задньої стінки глотки та носа методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР – молекулярний тест Real-time CFX96 Touch (Biorad),

ХЕМА набори для PHK) у реальному часі у сертифікованій лабораторії (забір біоматеріалу для дослідження, транспортування здійснювали відповідно до вимог нормативних документів МОЗ України). Згідно з регіональним маршрутом пацієнта, розробленим Департаментом охорони здоров'я Одеської міської ради, всім жінкам із тривалою гіпертермією перед госпіталізацією проводили комп'ютерну томографію органів грудної клітки.

Аналізували клінічні дані про перебіг вагітності, наслідки вагітності для матері та плода, результати загальноприйнятих (загальні аналізи крові та сечі) та специфічних лабораторних тестів (рівень С-реактивного білка, рівень D-димерів, печінкові та ниркові проби тощо).

Дослідження було схвалено етичною комісією Одеського національного медичного університету та виконувалось після отримання поінформованої згоди у пацієнток відповідно до вимог Гельсінської декларації. Робота є частиною наукової теми кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику», реєстраційний номер No 0117 U007494.

Патогістологічне та імуногістохімічне дослідження плацент проводив у КНП «Одеське обласне патологоанатомічне бюро» перинатальний патологоанатом, який був поінформований про «ковідний статус» біоматеріалу. Морфологічне дослідження плацент проводили з урахуванням вимог нормативних документів МОЗ України, а опис виявлених гістопатологічних змін – згідно з рекомендаціями Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement (2016) [18]. Після пологів плаценти фіксували в 10% забуференому розчині формаліну протягом 48 год. По 8 зразків плацентарної тканини з кожної плаценти – шматочки розміром 1×1 см по 2 ділянки з центрального, парацентрального та з крайового відділів плаценти, 1 смужка плодового оболонки довжиною 8 см, 1 шматочок пуповини фіксували у 10% розчині формаліну, зневоднювали у 4 розчинах спиртів та 2 розчинах хлороформу різної концентрації, потім у 2 ємностях парафіну з базисним воском. Санним мікротомом готували зрізи завтовшки 5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином (H&E) та покривали полістеролом. Мікроскопічну оцінку (збільшення 10×10, 10×20 та 10×40) проводили з використанням мікроскопа LEICA DMIS № 760. Для імуногістохімічного дослідження (ІГХ) зрізи 25 плацент (сліпий відбір) товщиною 4 мкм розміщували на зарядженому склі (стекла Superfrost Plus Gold Polysine з адгезивним покриттям), висушували протягом 12–14 год при температурі 60 °C і проводили депарафінізацію та регідратацію. Термоіндуковане вилучення епітопу здійснювали кип'ятінням у Pt модулі з використанням буфера Vitro S. A. з етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА) pH84 протягом 20 хв при 95 °C, після чого скло промивали 3–5 разів у дистильованій воді й охолджували при кімнатній температурі. Для блокування ендогенної пероксидази протягом 10 хв при кімнатній температурі використовували розчин пероксидази (код MAD-021540Q-125). Для порівняння було відібрано 20 плацент жінок без «ковідного» анамнезу, без ускладнень вагітності та тяжкої екстрагенітальної патології.

Для оцінки експресії PHB у плаценті попередньо проводили інкубацію протягом 10 хв із мишачими монокло-

нальними антитілами проти людського PNB (клон mtc02) у розведенні 1:50 (модель MAD-007018q, Sevilla, Spain). Візуалізацію результатів здійснювали за допомогою системи Master Polymer Plus (що включає 3,3'-діамінобензидин; MAD-000237QK); контрастне фарбування проводили модифікованим гематоксилином. Процедуру ІГХ виконано в модулі Thermo Fisher Scientific PT (PT 12004W1204 2012 р., США) у комплекті з автостейнером для автоматизації ІГХ фарбування з попередньою проболідпідготовкою. В процесі дослідження використовували також ротаційний мікротом Leica RT 2125 (9409/05.2006), гістоплейт Leica Biosystems HI 1210 (№ 6668/02/06, Німеччина), мікроскоп Granum (№ 3302/2002 14382, Україна, Euro). Зображення отримували та аналізували з використанням програмного забезпечення Lucia G 4.7 [19].

Всі результати вносили до спеціально розробленої бази даних в електронній таблиці MSExcel. Для математичної оцінки даних використовували перетворення якісних категоріальних показників (мікроскопія ІГХ, де експресію рецепторів PNB оцінювали від їх відсутності (-) до наявності (+++)) у кількісні (від 0 до 3). Статистичну обробку результатів проведено на онлайн платформі Social Science Statistics [20]. Використовували методи варіаційної статистики, визначення t-критерію Стьюдента для нез'язаних сукупностей, тести Колмогорова – Смирнова, Крускала – Уолліса, розрахунки точного критерію Фішера, відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчого інтервалу (CI). Статистично значуще значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. За віком учасниці дослідження розподілилися таким чином: 36 жінок (65,5 %) мали 26–39 років, 19 (34,6 %) – були віком 18–25 років, 1 (1,8 %) – 17 років та 2 (3,6 %) пацієнткам було понад 40 років. Паритет пологів не впливав на частоту захворюваності на COVID-19 (по 50 % жінок, що народжували вперше або повторно).

Середній індекс маси тіла (ІМТ) відповідав $(27,32 \pm 4,48)$ $\text{кг}/\text{м}^2$ (середній показник маси тіла $(74,6 \pm 13,82)$ кг та зросту – $(167,27 \pm 5,33)$ см); передожиріння з індексом Кетле в межах $25\text{--}30$ $\text{кг}/\text{м}^2$ було у 40,8 % (24 особи), ожиріння ($\text{ІМТ} = 30\text{--}35$ $\text{кг}/\text{м}^2$ – у 12,8 % (7 осіб)) і різке ожиріння – у 5,05 % (3 особи). Нормальну масу тіла мали 41,4 % жінок ($F = 0,0015$; $p < 0,05$). Спосіб життя пацієнток був пов'язаний із розумовою працею у 32 (55,17 %) жінок, із фізичною – у 8 (13,79 %) та 18 жінок (31,03 %) були домогосподарками.

Більшість жінок захворіла в 3 триместрі вагітності – 65,51 % (38 осіб), у 2-му триместрі – 25,86 % (15 осіб), у 1-му триместрі всього 8,62 % (5 осіб). Відмінність у частоті захворюваності залежно від терміну вагітності була достовірною для кожного триместру ($f = 148,38358$, $p < 0,00001$). Із 58 вагітних 50 (86,2 %) були госпіталізовані в стаціонар в ургентному порядку, 8 жінок (13,8 %) були направлені на госпіталізацію сімейним лікарем, або мало місце самозвернення. Стан у 50 % жінок (29 осіб) під час прийняття був оцінений як «задовільний», у 46,6 % (27 осіб) – середньої тяжкості й у 3,4 % (2 особи) стан був тяжким.

Майже половина жінок (43,1 % – 25 осіб) скаржилася на задишку різного ступеня вираження. За даними пульсоксиметрії, рівень сатурації відповідав 95 % і більше у 51 жінки (87,9 %), показник 90–94 % був виявлений у 7 жінок (12,06 %); середній показник периферичного насичення крові киснем (SpO_2) становив 97,4 % (рис. 1). Необхідно

відзначити, що 6 жінок (10,3 %) потребували спостереження та лікування в палаті інтенсивної терапії (ПІТ), у т. ч. і кисневої підтримки у зв'язку з клінікою респіраторного дистрес-синдрому.

За даними комп'ютерної томографії органів грудної клітки, у 30 жінок (53,4 %) було виявлено двосторонню полісегментарну пневмонію з типовою патогномонічною для SARS-CoV-2 асоційованого ураження легень КТ-картиною «матового скла» (рис. 2).

У 4 жінок (6,9 %) була ліво- або правостороння пневмонія, у 1 пацієнтки (1,7 %) – картина пневмоніту, у 4 (6,9 %) – виявлено гідроперикард; лише у 31 % не було змін органів грудної клітки.

Вчасно народили 46 жінок (79,3 %), до терміну – у 9 (15,51 %); мимовільне переривання вагітності у терміні 12–21,6 тижня відзначено у 2 випадках (3,44 %), в 1 пацієнтки здійснено малий кесарів розтин. Шляхом кесаревого розтину було розроджено 11 вагітних (34,4 %), *per vias naturalis* – 47 (81,03 %).

При гістологічному дослідженні плацент ознаки плацентарної дисфункції, а саме судинної мальперфузії у матері та плода, були виявлені у 53,45 %, гемодинамічні порушення у вигляді повнокрів'я структур плаценти різної локалізації (ворсини хоріона, плодові оболонки та ін.) – у 32,7 %.

Імунофенотипування плацент показало гіперекспресію PNB у «постковідних» плацентах ($1,52 \pm 1,12$ проти

РІВЕНЬ САТУРАЦІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ COVID-19

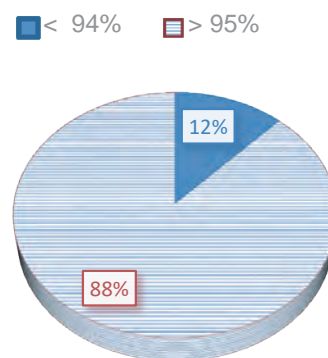


Рис. 1. Показник рівня сатурації крові у вагітних із COVID-19 при госпіталізації в стаціонар.

Примітка: показник <94 % = 90–94 %.

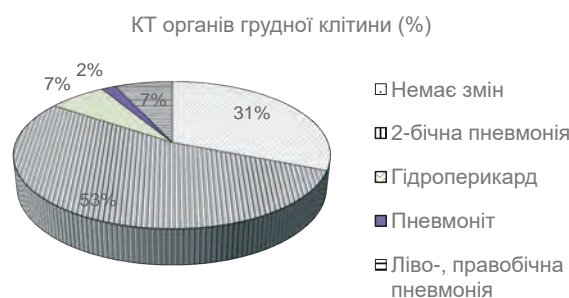


Рис. 2. Результати комп'ютерної томографії органів грудної клітки у вагітних із COVID-19.

0,25±0,5; $U_{emp}=87,5$; $z=3,63182$; $p=0,00028$) та дана гіперекспресія була достовірно пов'язана з фактом захворюваності на COVID-19 ($H=12,2933$ (1, $N=45$). $p=0,00045$, $RR=3,04$, $OR=9,5$, 95 % CI 2,423–37,249). Чутливість (Se) методу дорівнювала 79,2 %; специфічність (Sp) методу – 71,4 %.

Приклади експресії PHO у плацентах групи з «ковідним» анамнезом та групи порівняння представлено на фотографіях (рис. 3–6).

Вивчення можливого кореляційного зв'язку показників рівня сатурації (SpO_2) у вагітних та експресії PNB у плаценті показало, що між досліджуваними ознаками є пряма залежність: чим вищий рівень сатурації, тим більша експресія прохібітину в плаценті – ($r(23)=0,057$; $t=0,272$; $r_2=0,003$).

Обговорення. Інфекція COVID-19 зберігає свою актуальність у зв'язку з появою нових штамів коронавірусу, високою контагіозністю та летальністю, у т. ч. серед вагітних жінок, які частіше потребують спостереження

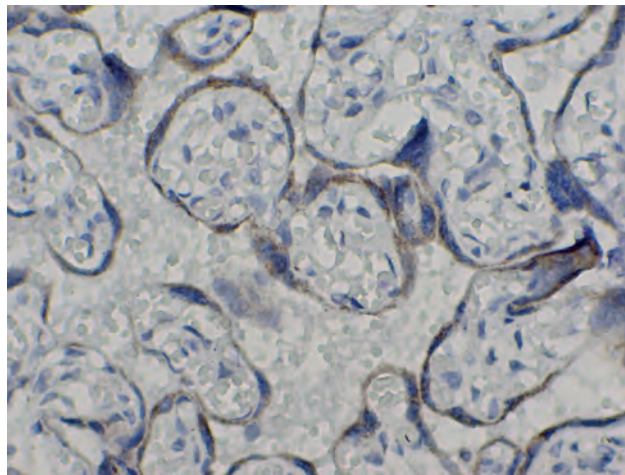
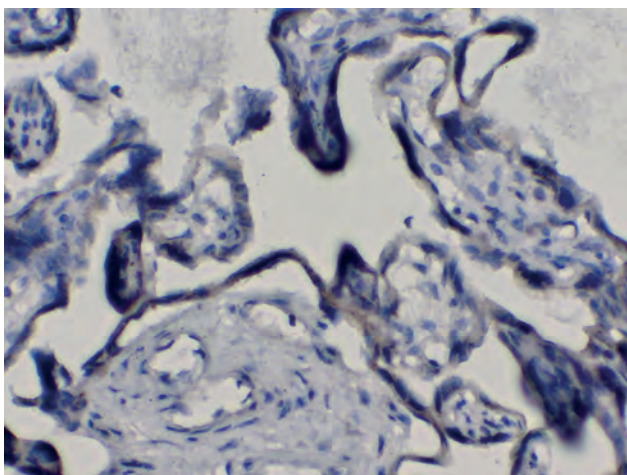
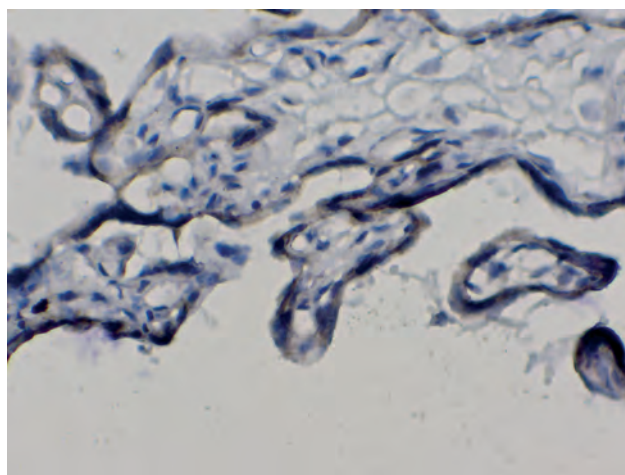


Рис. 3. COVID-19 (+), статус PNB (+++). Зріла плацента з позитивним статусом рецепторів Prohibitina.



А



В

Рис. 4. COVID-19 (+), статус PNB: А – (-), В – (++). Патологічно незріла плацента, варіант гіповаскуляризованих склерозованих ворсин.

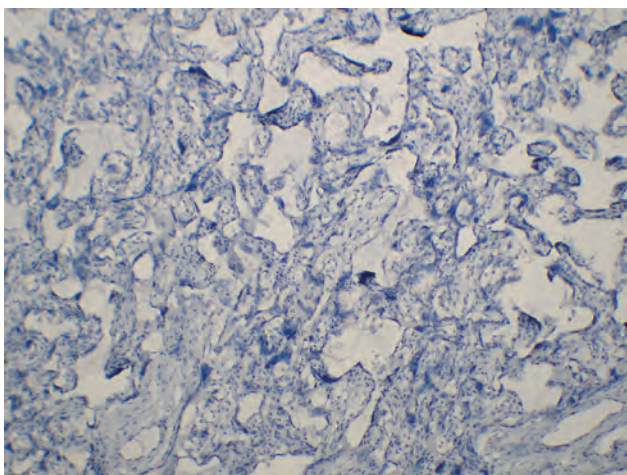


Рис. 5. COVID-19 (-), статус PNB (-). Зріла плацента з негативним статусом рецепторів Prohibitina.

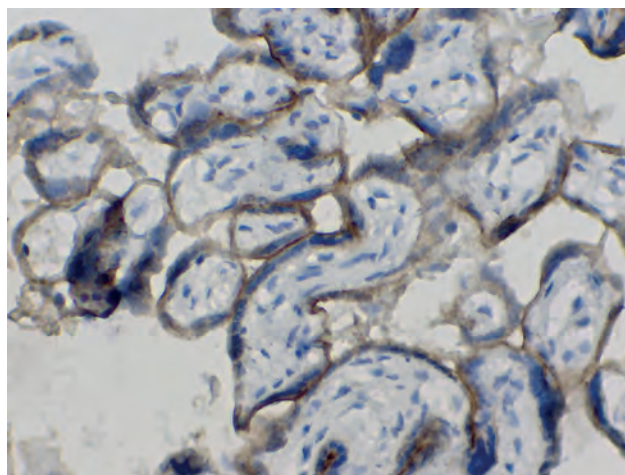


Рис. 6. COVID-19 (-), статус PNB (мікрофокусно). Патологічно незріла плацента, варіант дисоційованого дозрівання хоріона, статус PNB (-/+).

та лікування в умовах ПІТ, респіраторної підтримки у зв'язку з гіпоксемією [4, 5]. За даними ряду рекомендацій, цільовий рівень сатурації (SpO_2) для вагітних за умов пандемії становить 95 % і більше [8, 9]. Незважаючи на активні дослідження гістологічних змін плацентарного комплексу при COVID-19, робіт, присвячених оцінці функціональних властивостей плаценти, недостатньо. Розвиток протеомних досліджень останніми роками привів до вивчення плейотропних ефектів PNV, відомого як маркера мітохондріальної дисфункції та порушення окисного фосфорилування, у т. ч. при інфекції COVID-19 [10, 11, 15]. Даний напрямок і став метою представленого дослідження, в ході якого здійснено клініко-лабораторне обстеження 58 вагітних із верифікованим діагнозом COVID-19 середнього ступеня тяжкості з наступним гістологічним дослідженням плацент. ІГХ методом вивчено експресію PNV у 25 плацентах жінок, які перехворіли на коронавірусну інфекцію під час вагітності, порівняно з групою 20 здорових жінок.

Серед клінічних характеристик пацієнток звертає увагу питома вага вагітних із високим ІМТ (передожирінням та ожирінням) – 58,6 %, що узгоджується з даними літератури, які відносять порушення жирового обміну до одного з вагомих факторів ризику захворюваності на COVID-19. Ожиріння може розглядатися як самостійний системний запальний процес із цитокіновим дисбалансом і вищою концентрацією ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ-2) у жировій тканині, що в сукупності з функціонально обмеженою здатністю легень і зумовлює високу частоту COVID-19 серед цих пацієнтів і тяжчий перебіг захворювання [2, 21]. Додатковим фактором ризику в досліджуваній групі стала також частка жінок (55,17 %) із малорухомим способом життя, який, згідно з даними Zheng C. та співавт. (2023), незалежно був пов'язаний із більш високим ризиком як гострих, так і постгострих наслідків COVID-19. Ймовірно, це можна пояснити ризиком хронічної обструктивної хвороби легень при гіподинамії, зменшенням дихального об'єму легень та зниженням оксигенації [22].

Термін вагітності також визначається як самостійний фактор ризику інфікування COVID-19: більшість жінок захворіли в 3 триместрі ($f=148,38358$, $p<0,00001$), коли фізіологічні зміни гемодинаміки органів грудної клітки збільшують респіраторні ризики, що збігається з даними Allotey J. і співавт. (2020) [2]. Про високий ризик респіраторних порушень свідчили скарги майже половини жінок на задишку, частота двостороннього ураження легень більш ніж у половини жінок, а також картина одностороннього запалення легень та інші зміни органів грудної клітки ще у 16 % жінок, що узгоджується з даними авторів, які вказують на необхідність респіраторної підтримки цієї групи пацієнток [4, 5].

Що стосується вираження гіпоксемії, у кожній 10–12-ї жінки при прийнятті до стаціонару сатурація була в межах 90–94 %, що, за даними SMFM (2020), Eid J. і співавт. (2022), є критичним для організму вагітної жінки та внутрішньоутробного плода [7, 9]. За цими жінками спостерігали в умовах ПІТ, вони отримували кисневу підтримку. На нашу думку, виявлена частота гіпоксемії

у вагітних жінок при госпіталізації в стаціонар свідчить про високий ризик тяжкої форми захворювання і може позначитися на перинатальному результаті вагітності; ймовірно, необхідно на амбулаторному етапі акцентувати увагу на своєчасності звернення по медичну допомогу.

Аналіз наслідків вагітності показав високу частоту пологів до терміну (15,51 %), мимовільних втрат вагітності та кесаревого розтину (34,4 %); такі ж дані представлено дослідженнями Allotey J. і співавт. (2019) [2]. Про роль інфікування та дисбалансу про- та антизапальних цитокінів в ініціації передчасних пологів є переконливі дані [23], а в патогенетичних механізмах розвитку інфекції COVID-19 є теорія «цитокінового» шторму, що дозволяє проводити аналогію між цими станами та деяким чином пояснити передчасне переривання вагітності.

Гіперекспресія PNV у постковідних плацентах (у 6,08 раза більше, ніж у плацентах здорових жінок), яка була виявлена нашими дослідженнями, достовірно пов'язана з фактом захворюваності на COVID-19 ($OR=9,5$, 95 % CI 2,423–37,249; $p=0,00045$), а також із показником кисневої насиченості крові у вагітних ($r(23)=0,057$; $p=0,788328$). Незважаючи на слабкий характер кореляційної залежності між експресією PNV та рівнем сатурації у жінок, ми припускаємо, що гіперекспресія маркера окиснювального фосфорилування може бути свідченням чутливості плацентарних мітохондрій до гіпоксичних змін: в умовах гіпоксемії може спостерігатися пригнічення мітохондріального дихання з подальшим порушенням окисно-відновного гомеостазу. Гіперекспресію PNV, найімовірніше, необхідно розцінювати як захисний та адаптаційний механізм плацентарного комплексу, що узгоджується з результатами роботи Sferuzzi-Perri A. N. та співавт. (2019) [11]. Holland O. J. та співавт. (2017) припускають, що метаболічна пластичність мітохондрій плаценти та їх сприйнятливості до змін мікросередовища відображають зміну потреб фетоплацентарного комплексу [24].

ВИСНОВКИ. 1. Інфікування COVID-19 під час вагітності пов'язане з певними змінами функціонального стану плаценти, зокрема гіперекспресія прохібітину може вказувати на «напруження» мітохондріального дихання, ризик ендотеліальної дисфункції з наступним ризиком ураження плацентарного комплексу та внутрішньоутробного плода.

2. Взаємозв'язок між показником кисневої насиченості крові вагітних та експресією PNV у плаценті може відображати адаптаційно-компенсаторну реакцію організму вагітної, спрямовану на забезпечення оптимальних умов для розвитку внутрішньоутробного плода. Обмежений розмір вибірки потребує додаткових досліджень.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Отримані дані лише дозволяють припустити, що в умовах інфекції COVID-19 гіперсекреція маркера функції мітохондрій може бути свідченням адаптації плаценти до материнської гіпоксемії. Обмежений розмір вибірки потребує подальших досліджень, зокрема додаткову інформацію може надати одночасне з визначенням експресії PNV тестування безпосередньо плацент на коронавірус SARS-CoV-2. Крім того, потрібним бачиться вивчення залежності стану новонароджених від рівня материнської гіпоксемії та експресії прохібітину.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wang C. A novel coronavirus outbreak of global health concern / C. Wang, P. W. Horby, F. G. Hayden, G. F. Gao // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 470–473
2. Allotey J. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis / J. Allotey, E. Stallings, M. Bonet, M. Yap, S. Chatterjee, T. Kew, L. Debenham, A.C. Llavall, A. Dixit, D. Zhou, R. Balaji, S.I. Lee, X. Qiu, M. Yuan, D. Coomar, J. Sheikh, H. Lawson, K. Ansari, M. van Wely, E. van Leeuwen, E. Kostova, H. Kunst, A. Khalil, S. Tiberi, V. Brizuela, N. Broutet, E. Kara, C.R. Kim, A. Thorson, O. T. Oladapo, L. Mofenson, J. Zamora, S. Thangaratnam // *BMJ*. – 2020. – 370 – m3320
3. Djusad S.. Determining laboratory parameters in pregnant women with severe COVID-19. / S. Djusad, R. Irwinda, A. K. Harzif, R. Surya, N. Wibowo, Y. B. Saroyo, J. S. Adjie // *SAGE Open Med*. – 2022. – 10
4. Del Rio C. Confronting the delta variant of SARS-CoV-2 / C. Del Rio, P. N. Malani, S. B. Omer // *JAMA* – 2021. – P.1001–1002.
5. Wang A. M. Association of the delta variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) with pregnancy outcomes / A. M. Wang, M. Berry, C. P. Moutos, C. Omere, S. M. Clark, H. M. Harirah, S. Jain, G. L. Olson, L. D. Pacheco, G. R. Saade, A. F. Saad // *Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol. 138(6). – P. 838–841.
6. Mahajan N.N. Oxygen saturation in pregnant women with COVID-19: challenges in low-income and middle-income countries / N. N. Mahajan, R. K. Gajbihiye // *Am J Obstet Gynecol*. – 2023. – Vol. 228(3). – P. 356–357.
7. Management considerations for pregnant patients with COVID-19.2020. / Society for Maternal-Fetal Medicine.
8. Poon L.C. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: information for healthcare professionals. / L. C. Poon, H. Yang, A. Kapur, N. Melamed, B. Dao, H. Divakar, H. D. McIntyre, A. B. Kihara, D. Ayres-de-Campos, E. M. Ferrazzi, G. C. Di Renzo, M. Hod // *Obstetric Anesthesia Digest*. – 2021. – Vol. 41(1). – P. 39–40.
9. Eid J. Oxygen saturation in pregnant individuals with COVID-19: time for re-appraisal? / J. Eid, D. Stahl, M. M. Costantine, K. M. Rood // *Am J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 226 (6) – P. 813–816.
10. Li J. Multiomics studies investigating recurrent pregnancy loss: an effective tool for mechanism exploration / J. Li, L. Wang, J. Ding, Y. Cheng, L. Diao, L. Li, Y. Zhang, T. Yin // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 826198.
11. Sferruzzi-Perri A. N. Placental mitochondria adapt developmentally and in response to hypoxia to support fetal growth / A. N. Sferruzzi-Perri, J. S. Higgins, O.R. Vaughan, A. J. Murray, A. L. Fowden // *Proc Natl Acad Sci*. – 2019. – Vol. 116 (5). – P. 1621–1626.
12. Yoshinaka T. Structural basis of mitochondrial scaffolds by prohibitin complexes: insight into a role of the coiled-coil region / T. Yoshinaka, H. Kosako, T. Yoshizumi, R. Furukawa, Y. Hirano, O. Kuge, T. Tamada, T. Koshihara // *iScience*. – 2019. – Vol. 19. – P. 1065–1078.
13. Huo R. Cardiac-specific deletion of prohibitin-1 leads to fetal demise, gross mitochondrial abnormalities and heart failure in adolescent mice / R. Huo, K. Zimmerman, R. M. Weiss, N. C. Bowdler, E. J. Anderson // *Circulation Research*. – 2020. – 127 – A359
14. Youyang Qu. Prohibitin s-nitrosylation is required for the neuroprotective effect of nitric oxide in neuronal cultures / Youyang Qu, Csaba Konrad, Corey Anderson, Liping Qian, Tina Yin, Giovanni Manfredi, Costantino Iadecola, Ping Zhou // *Journal of Neuroscience*. – 2020. – Vol.40 (16). – P. 3142–3151.
15. Yoshimoto F. K. The proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the cause of COVID-19 / F. K. Yoshimoto // *Protein J*. – 2020 . – Vol. 39 (3). – P. 198–216.
16. Andersen K.G. The proximal origin of SARS-CoV-2 / K. G. Andersen, A. Rambaut, W. I. Lipkin, E. C. Holmes, R. F. Garry // *Nat Med*. – 2020. – Vol. 26 – P. 450–452.
17. Oyang L. The function of prohibitins in mitochondria and the clinical potentials / L. Oyang, J. Li, X. Jiang, J. Lin, L. Xia, L. Yang, S. Tan, N. Wu, Y. Han, Y. Yang, X. Luo, J. Li, Q. Liao, Y. Shi, Y. Zhou // *Cancer Cell International*. – 2022. – 22 – A:343.
18. Khong T.Y. Sampling and definitions of placental lesions: amsterdam placental workshop group consensus statement. / T. Y. Khong, E. E. Mooney, L. Ariel, N. C. Balmus, T. K. Boyd, M. A. Brundler, H. Derricott, M.J. Evans, O. M. Faye-Petersen, J. E. Gillan, A. E. Heazell, D. S. Heller, S. M. Jacques, S. Keating, P. Kelehan, A. Maes, E. M. McKay, T. K. Morgan, P. G. Nikkels, W. T. Parks, R. W. Redline, I. Scheimberg, M. H. Schoots, N. J. Sebire, A. Timmer, G. Turowski, J. P. Vander Voorn, I. van Lijschoten, S. J. Gordijn // *Arch Pathol Lab Med*. – 2016. – Vol. 140 (7) – P. 698–713.
19. Informer Technologies Inc. LUCIA G version 4.7 by Laboratory Imaging.
20. Social Science Statistics <https://www.socscistatistics.com/tests/>.
21. Raeisi T. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. / T. Raeisi, H. Mozaffari, N. Sepehri, M. Darand, B. Razi, N. Garousi, M. Alizadeh, S. Alizadeh // *Eat Weight Disord*. – 2022 – Vol. 27 (3). – P. 893–911.
22. Zheng C. Association of sedentary lifestyle with risk of acute and post-acute Covid-19 sequelae: a retrospective cohort study. / C. Zheng, W. Y. Huang, F. H. Sun, M. C. Wong, P. M. Siu, X. K. Chen, S. H. Wong // *The American Journal of Medicine*. – 2023.
23. Daskalakis G. Maternal infection and preterm birth: from molecular basis to clinical implications / G. Daskalakis, A. Psarris, A. Koutras, Z. Fasoulakis, I. Prokopakis, A. Varthaliti, C. Karasmani, T. Ntounis, E. Domali, M. Theodora, P. Antsaklis, K. I. Pappa, A. Papapanagiotou // *Children*. – 2023. – Vol. 10 (5). – P. 907.
24. Holland O.J. Changes in mitochondrial respiration in the human placenta over gestation / O. J. Holland, A. J. R. Hickey, A. Alvsaker, S. Moran, C. Hedges, L. W. Chamley, A. W. Perkins // *Placenta*. – 2017. – Vol. 57. – P. 102–112.

REFERENCES

- Wang, C., Horby, P.W., Hayden, F.G., Gao, G.F. (2020) A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395(10223), 470-473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30 185-9
- Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., Yap, M., Chatterjee, S., Kew, T., Debenham, L., Llavall, A.C., Dixit, A., Zhou, D., Balaji, R., Lee, S.I., Qiu, X., Yuan, M., Coomar, D., Sheikh, J., Lawson, H., Ansari, K., van Wely, M., van Leeuwen, E., Kostova, E., Kunst, H., Khalil, A., Tiberi, S., Brizuela, V., Broutet, N., Kara, E., Kim, C.R., Thorson, A., Oladapo, O.T., Mofenson, L., Zamora, J., Thangaratinam, S. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 370:m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320
- Djusad, S., Irwinda, R., Harzif, A.K., Surya, R., Wibowo, N., Saroyo, Y.B., Adjie, J.S. (2022) Determining laboratory parameters in pregnant women with severe COVID-19. *SAGE Open Medicine*, 10. DOI: 10.1177/20503121221132168.
- Del Rio, C., Malani, P.N., Omer, S.B. (2021) Confronting the delta variant of SARS-CoV-2. *JAMA*, 326(11), 1001-1002. DOI: 10.1001/jama.2021.14811.
- Wang, A.M., Berry, M., Moutos, C.P., Omere, C., Clark, S.M., Harirah, H.M., Jain, S., Olson, G.L., Pacheco, L.D., Saade, G.R., Saad, A.F. (2021). Association of the delta (B.1.617.2) variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) with pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.*, 138(6), 838-841. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004595.
- Mahajan, N.N., Gajbhiye, R.K. (2023). Oxygen saturation in pregnant women with COVID-19: challenges in low-income and middle-income countries. *AJOG*, 228, 356-35. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.10.017
- Society for Maternal-Fetal Medicine. (2020). Management considerations for pregnant patients with COVID-19.2020. Retrieved from [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_\(final\).pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2734/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_2-2-21_(final).pdf).
- Poon, L.C., Yang, H., Kapur, A., Melamed, N., Dao, B., Divakar, H., McIntyre, H.D., Kihara, A.B., Ayres-de-Campos, D., Ferrazzi, E.M., Di Renzo, G.C., Hod, M. (2021) Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: information for healthcare professionals. *Obstetric Anesthesia Digest*, 41(1), 39-40. DOI: 10.1097/01.aoa.0000732512.61342.76
- Eid, J., Stahl, D., Costantine, M.M., Rood, K.M. (2022) Oxygen saturation in pregnant individuals with COVID-19: time for re-appraisal? *AJOG*, 226, 813-816. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.023.
- Li, J., Wang, L., Ding, J., Cheng, Y., Diao, L., Li, L., Zhang, Y., Yin, T. (2022) Multiomics studies investigating recurrent pregnancy loss: an effective tool for mechanism exploration. *Front. Immunol.*, 13, 1-12. DOI: 10.3389/fimmu.2022.826198.
- Sferruzzi-Perri, A.N., Higgins, J.S., Vaughan, O.R., Murray, A.J., Fowden, A.L. (2019) Placental mitochondria adapt developmentally and in response to hypoxia to support fetal growth. *PNAS*, 116(5), 621-1626. DOI: 10.1073/pnas.1816056116.
- Yoshinaka, T., Kosako, H., Yoshizumi, T., Furukawa, R., Hirano, Y., Kuge, O., Tamada, T., Koshihara, T. (2019) Structural basis of mitochondrial scaffolds by prohibitin complexes: insight into a role of the coiled-coil region. *iScience.*, 19, 1065-1078. DOI: 10.1016/j.isci.2019.08.056.
- Huo, R., Zimmerman, K., Weiss R. M., Bowdler, N.C., Anderson, E. J. (2020) Cardiac-specific deletion of prohibitin-1 leads to fetal demise, gross mitochondrial abnormalities and heart failure in adolescent mice. *Circulation Research*, 127:A359. DOI: 10.1161/res.127.suppl_1.359
- Youyang Qu, Csaba Konrad, C. Corey Anderson, Liping Qian, Tina Yin, Giovanni Manfredi, Costantino Iadecola, Ping Zhou (2020, April 15). Prohibitin S-nitrosylation is required for the neuroprotective effect of nitric oxide. *Neuronal Cultures Journal of Neuroscience*, 40(16), 3142-3151. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1804-19.2020.
- Yoshimoto, F.K. (2020) The proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the cause of COVID-19. *Protein J.*, 39(3), 198-216. DOI: 10.1007/s10930-020-09901-4.
- Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E. C., and Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26, 450-452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9.
- Oyang, L., Li, J., Jiang, X., Lin, J., Xia, L., Yang, L., Tan, S., Wu, N., Han, Y., Yang, Y., Luo, X., Li, J., Liao, Q., Shi, Y., & Zhou, Y. (2022) The function of prohibitins in mitochondria and the clinical potentials. *Cancer Cell International*, 22, A:343. DOI: 10.1186/s12935-022-02765-x.
- Khong, T.Y., Mooney, E.E., Ariel, L., Balmus, N.C., Boyd, T.K., Brundler, M.A., Derricott, H., Evans, M.J., Faye-Petersen, O.M., Gillan, J.E., Heazell, A.E., Heller, D.S., Jacques, S.M., Keating, S., Kelehan, P., Maes, A., McKay, E.M., Morgan, T.K., Nikkels, P.G., Parks, W.T., Redline, R.W., Scheimberg, I., Schoots, M.H., Sebire, N.J., Timmer, A., Turowski, G., Vander Voorn, J.P., van Lijnschoten, I., Gordijn, S.J. (2016) Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med.*, 140(7), 698-713. DOI: 10.5858/arpa.2015-0225-CC.
- Informer Technologies Inc. LUCIA G version 4.7 by Laboratory Imaging.
- Social Science Statistics. Retrieved from <https://www.socscistatistics.com/tests/>.
- Raeisi, T., Mozaffari, H., Sepehri, N., Darand, M., Razi, B., Garousi, N., Alizadeh, M., Alizadeh, S. (2022) The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 27, 893-911. DOI: 10.1007/s40519-021-01269-3.
- Zheng, C., Huang, W.Y., Sun, F.H., Wong, M.C., Siu, P.M., Chen, X.K., Wong, S.H. (2023). Association of sedentary lifestyle with risk of acute and post-acute COVID-19 sequelae: a retrospective cohort study. *The American Journal of Medicine*, DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.12.002.
- Daskalakis, G., Psarris, A., Koutras, A., Fasoulakis, Z., Prokopakis, I., Varthaliti, A., Karasmani, C., Ntounis, T., Domali, E., Theodora, M., Antsaklis P., Pappa K.I., Papapanagiotou A. (2023). Maternal infection and preterm birth: from molecular basis to clinical implications. *Children*, 10(5), 907. DOI: 10.3390/children10050907.
- Holland, O.J., Hickey, A.J.R., Alvsaker, A., Moran, S., Hedges, C., Chamley, L.W., Perkins, A.V. (2017) Changes in mitochondrial respiration in the human placenta over gestation. *Placenta*, 57, 102-112. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.06.011.

Отримано 18.03.2024

Прийнято до друку 05.04.2024

Електронна адреса для листування: doctoryana93@ukr.net