

УДК 618.36-06-008.64:(577.171.6TNFR1+616.153.96CD68):(001.18)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-111-118

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ TNFR1 И CD68 В ОЦЕНКЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19

И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, К.С.Лязгян, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии
и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. Несмотря на доказанное негативное влияние COVID-19 на гестационный процесс и перинатальные исходы, критерии формирования плацентарной недостаточности (ПН) у данной категории пациенток остаются до конца не изученными, а имеющиеся сведения носят фрагментарный характер. **Цель.** Определить значения экспрессии CD68 и рецептора фактора некроза опухоли 1 (TNFR1) на моноцитах периферической крови для прогнозирования ПН у беременных с COVID-19. **Материалы и методы.** Обследованы 114 пациенток, разделенных на три группы: основную (n = 37) – с COVID-19 среднетяжелого течения и ПН; группу сравнения (n = 42) – с COVID-19 без признаков ПН и контрольную (n = 35) – практически здоровые беременные без COVID-19 и ПН. Экспрессия CD68 и TNFR1 на моноцитах периферической крови оценивалась методом проточной цитофлуориметрии. **Результаты.** У беременных основной группы было выявлено статистически значимое повышение экспрессии CD68 и TNFR1 на моноцитах периферической крови по сравнению с показателями контрольной группы и группы сравнения (p < 0,001). Установлено, что значения экспрессии CD68 ≥ 25,0% и TNFR1 ≥ 79,0% являются прогностическими маркерами развития ПН у пациенток с COVID-19 в третьем триместре. **Заключение.** Выявленная корреляция между данными иммунологическими маркерами и развитием ПН обосновывает целесообразность их использования в качестве дополнительных диагностических критериев для оценки степени риска плацентарных нарушений.

Ключевые слова: COVID-19, плацентарная недостаточность, CD68, TNFR1, моноциты.

PROGNOSTIC VALUE OF TNFR1 AND CD68 MARKERS IN ASSESSING THE RISK OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19

I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, K.S.Lyazgyan, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Despite well-documented adverse effects of COVID-19 on gestation and perinatal outcomes, the criteria for placental insufficiency (PI) development in this patient population remain incompletely understood, and existing data are fragmented. **Aim.** To determine the prognostic value of CD68 and tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1) expression on peripheral blood monocytes for predicting placental insufficiency in pregnant women with COVID-19. **Materials and methods.** A total of 114 pregnant women were enrolled and divided into three groups: the main group (n = 37) – moderate-severe COVID-19 with PI; the comparison group (n = 42) – moderate-severe COVID-19 without PI; and the control group (n = 35) – healthy pregnant women without COVID-19 or PI. CD68 and TNFR1 expression on peripheral blood monocytes was assessed by flow cytometry. **Results.** Pregnant women in the main group demonstrated sig-

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of FEB RAS, Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Для цитирования:

Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Лязгян К.С., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н. Прогностическое значение показателей TNFR1 и CD68 в оценке риска формирования плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.111–118. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-111-118

For citation:

Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Lyazgyan K.S., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. Prognostic value of TNFR1 and CD68 markers in assessing the risk of placental insufficiency in pregnant women with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):111–118 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-111-118

nificantly higher CD68 and TNFR1 expression on monocytes compared to both the comparison and control groups ($p < 0.001$). Threshold values of $CD68 \geq 25.0\%$ and $TNFR1 \geq 79.0\%$ were identified as predictive markers for PI development in the third trimester among patients with COVID-19. **Conclusion.** The strong association between these immunological markers and PI supports their use as additional diagnostic criteria for evaluating the risk of placental dysfunction in pregnant women infected with SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19, placental insufficiency, CD68, TNFR1, monocytes.

Плацентарная недостаточность (ПН) остается одной из центральных проблем современного акушерства, представляя собой мультифакторный синдром, ведущий к нарушению роста и развития плода [1–3]. В основе патогенеза ПН лежит дисбаланс регуляторных механизмов: процессов апоптоза, энергообеспечения и ангиогенеза, что при прогрессировании воспалительных процессов приводит к декомпенсации функций последа [4]. Современные исследования связывают формирование ПН с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, нарушающих работу транспортных систем плаценты и повреждающих сосудистое русло утероплацентарной единицы [5–7].

Особую роль в этиопатогенезе плацентарных нарушений при COVID-19 играет дисфункция врожденного иммунитета, прежде всего – активация моноцитов периферической крови [8]. При вирусной инвазии моноциты инфильтрируют ткани и трансформируются в макрофаги, запуская каскад воспалительных реакций [9]. Ключевым медиатором этого процесса является фактор некроза опухоли альфа (TNF α), который через рецептор TNFR1 инициирует апоптоз и некроз в плацентарных структурах, что характерно для системного воспаления при COVID-19 [10–13]. Наряду с рецепторным аппаратом, важным индикатором провоспалительной активности мононуклеаров служит белок CD68. Установлено, что инфицирование плаценты SARS-CoV-2 сопровождается развитием интервиллусита с выраженной CD68-позитивной реакцией [14]. CD68-экспрессирующие клетки Кащенко-Гофбауэра и плацентарные макрофаги обладают высокой восприимчивостью к вирусу и могут способствовать его диссеминации в тканях последа, вызывая их структурную деградацию [15–17].

Ранее было показано, что COVID-19 средней тяжести в третьем триместре ассоциирован с глубокими изменениями в плаценте, поддерживаемыми макрофагальной инфильтрацией [18]. Несмотря на накопленные данные о морфологических изменениях в тканях органа, вопросы ранней диагностики плацентарных нарушений при COVID-19 остаются дискуссионными. Оценка иммунофенотипа моноцитов периферической крови как предшественников тканевых макрофагов позволяет рассматривать их динамическую активность в качестве индикатора локальных воспалительных процессов в плаценте. Установление критических уровней экспрессии CD68 и TNFR1 на системном уровне может стать важным инструментом для выделения групп высокого риска по развитию ПН, что позволит своевременно оптимизировать тактику

ведения таких пациенток. Учитывая роль CD68-позитивных клеток как потенциальных переносчиков вируса и маркеров патологической перестройки плаценты, изучение экспрессии CD68 и TNFR1 на моноцитах представляется перспективным для прогнозирования риска развития ПН. Цель исследования: определить значения экспрессии CD68 и TNFR1 на моноцитах периферической крови для прогнозирования ПН у беременных с COVID-19.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели были сформированы три группы исследования: основная ($n = 37$), в которую были включены пациентки с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения и ПН; группа сравнения – пациентки ($n = 42$) с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения, без признаков ПН; контрольная ($n = 35$) – пациентки без ПН, не болевшие COVID-19 ранее и на момент обследования. Сравнимые группы были однородны по основным характеристикам: возраст – $26,90 \pm 5,40$ (основная группа), $28,10 \pm 3,10$ (группа сравнения) и $27,70 \pm 4,6$ года (контрольная группа); срок гестации $29,50 \pm 0,50$, $28,70 \pm 0,40$ и $30,2 \pm 0,50$ недель, соответственно. Также группы не имели существенных различий по соматическому статусу и акушерскому анамнезу.

Клинический этап исследования и забор биологического материала осуществлялись на базе пульмонологического отделения и инфекционного госпиталя Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». Биохимические исследования и распределение пациенток по группам проводились в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД.

Критерии включения в основную группу и группу сравнения: срок беременности 28–32 недели; одноплодная спонтанная беременность; наличие клинической картины респираторного заболевания и лабораторное подтверждение наличия РНК SARS-CoV-2, выявленной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в соскобах с носо-/ротоглотки. Критерии включения в контрольную группу: срок беременности 28–32 недель; спонтанная одноплодная беременность, не осложненная COVID-19; отсутствие респираторных инфекций и других инфекционно-воспалительных заболеваний во

время текущей беременности. Критерии исключения: гестационный срок менее 28 недель и более 32 недель на момент заболевания COVID-19; возраст до 18 лет; многоплодная беременность; сердечно-сосудистые заболевания; обострение хронических неинфекционных заболеваний; внелёгочные очаги инфекций; аномалии развития половых органов; инфекции, передающиеся половым путём; гормональная поддержка гестагенами; курение; отказ от участия в исследовании.

Верификация диагноза осуществлялась согласно современным клинико-лабораторным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом ПЦР. Диагноз ПН был подтвержден на основании данных ультразвуковой фетометрии, плацентометрии и доплерографии сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса. Степень тяжести клинических проявлений недостаточности фетоплацентарной системы оценивалась по классификации А.Н. Стрижакова [19].

Материалом для исследования служила периферическая кровь. Образцы крови были взяты в стандартные вакуумные системы, содержащие коагулянт – этилендиаминтетрауксусную кислоту (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd., Китай). Для отделения мононуклеаров применялся лизисный буфер Invitrogen eBioscience 10X RBC Lysis Buffer (Thermo Fisher Scientific, США). Лизис производился добавлением пяти частей буфера к одной части цельной крови с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем клетки дважды промывали с использованием раствора фосфатно-солевого буфера (ФСБ) (Росмедбио, Россия). Полученные мононуклеары использовались для цитофлуориметрических исследований. Для определения CD68, TNFR1 (BioLegend, США) использовалась лизированная кровь, содержащая соответствующие моноклональные антитела к поверхностным антигенам. После инкубации в защищенном от света месте клеточную взвесь центрифугировали в течение 5 минут при 400g и подвергали повторной отмывке/центрифугированию. Затем осадок ресуспендировали в ФСБ и использовали в анализе. Оценка степени окрашивания CD-рецепторов проводилась с помощью проточного цитофлуориметра BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США) в FITC-канале при скорости потока образца 100 мкл/мин.

Полученные данные обрабатывали с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проверки нормальности распределения количественных данных в сравниваемых группах применяли критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Количественные дан-

ные представлены как Me (Q1; Q3) (Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль), $M \pm m$ (M – среднее значение, m – ошибка средней), категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. Для оценки прогностической ценности изученных параметров использовался ROC-анализ с вычислением соответствующей площади под ROC-кривой (AUC, area under curve) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ), а также определялись чувствительность и специфичность. Для поиска ассоциаций между категориальными и количественными переменными использовали одномерный регрессионный анализ. Для оценки тесноты связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона (r). За статистически значимые принимались различия и корреляции при величине достигнутого уровня значимости $p < 0,05$.

На проведение исследования было получено положительное решение комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 141-ФТ от 16.12.2021). Исследование соответствовало этическим нормам, утвержденным Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2013 г). От всех исследуемых женщин было получено информированное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования были определены статистически значимые количественные изменения исследуемых показателей. В основной группе женщин экспрессия CD68 на моноцитах периферической крови была в 1,53 раза выше (80,0 (78,0; 82,0) %; $p < 0,001$), чем в группе сравнения (52,30 (48,0; 54,20)%; $p < 0,001$) и в 4 раза, чем в контрольной группе (20,0 (18,0; 25,5)%; $p < 0,001$). Экспрессия TNFR1 в основной группе также превышала показатели женщин без признаков ПН в 1,1 раза (86,0 (82,0; 88,0)%; $p < 0,001$) и контрольной группы – в 1,2 раза (72,0 (68,0; 79,5)%; $p < 0,001$). Установленные изменения свидетельствовали о выраженной системной активации врожденного иммунитета у беременных с COVID-19, проявляющейся в увеличении экспрессии CD68 и TNFR1 на моноцитах периферической крови. Данные нарушения инициируют расстройства формирования плаценты и маточно-плацентарного сосудистого русла, что напрямую соотносится с характером течения гестации. Так, у всех беременных основной группы выявлялись клинические признаки ПН, проявлявшиеся в виде задержки роста плода, изменения показателей маточно-плацентарного кровотока и гипоксии плода на основе комплексного ультразвукового обследования, включавшего расширенную фетометрию и доплерометрию сосудов системы «мать-плацента-плод». Подтверждением явились ассоциации, выявленные в ходе корреляционно-регрессионного анализа, между развитием хронической ПН и экспрессией CD68 ($r = 0,72$, $p < 0,001$), а также TNFR1 ($r = 0,57$, $p = 0,001$). Верификация ПН у пациенток основной

группы позволила расценить уровень экспрессии данных маркеров в моноцитах периферической крови как прогностические маркеры риска развития этого осложнения на фоне COVID-19 средней степени тяжести. Для оценки диагностической значимости указанных показателей был применен ROC-анализ (рис.).

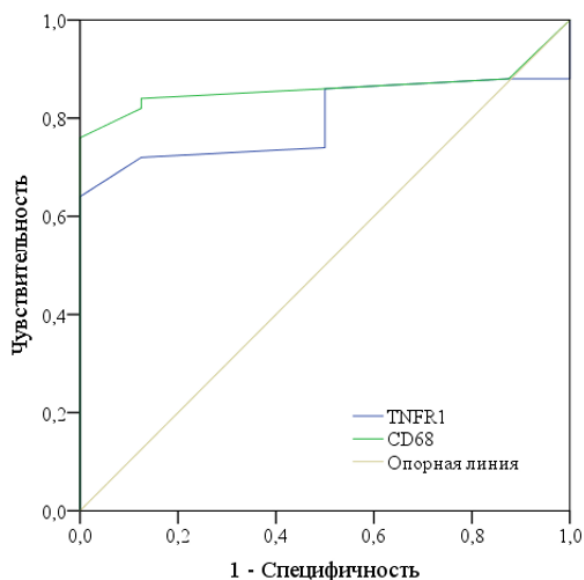


Рис. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности формирования плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 от экспрессии CD68 и TNFR1 в моноцитах периферической крови.

По данным проведенного анализа были определены пороговые значения экспрессии CD68 и TNFR1, ассоциированные с развитием ПН. При уровне CD68 $\geq 25,0\%$ и TNFR1 $\geq 79,0\%$ прогнозируется развитие ПН у беременных с COVID-19 в третьем триместре. У всех женщин основной группы экспрессия CD68 превышала 25,0%, а TNFR1 – 79,0%. В данной группе у 32 (87%) пациенток развилась субкомпенсированная, у 5 (13,5%) — компенсированная форма хронической ПН. У пациенток группы сравнения и контрольной группы экспрессия CD68 составила $\leq 79\%$, а TNFR1 – $\leq 25\%$, при этом клинические признаки ПН отсутствовали.

Согласно результатам ROC-анализа, полученные модели продемонстрировали высокую прогностическую значимость. Для CD68 значение AUC составило $0,86 \pm 0,047$ (95% ДИ: 0,77–0,95; $p = 0,008$) при чувствительности 84,0% и специфичности 87,5%. Для TNFR1 показатель AUC составил $0,80 \pm 0,057$ (95% ДИ: 0,68–0,91; $p = 0,001$), чувствительность – 74,0%, специфичность – 87,5%. Площадь под кривой в обоих случаях свидетельствует о хорошем (для TNFR1) и очень хорошем/отличном (для CD68) качестве разработанных моделей прогнозирования.

Результаты проведенного исследования, по нашему мнению, демонстрируют патогенетическую связь иммуновоспалительного ответа и риска развития ПН у беременных со среднетяжелым течением COVID-19.

Выявленные пороговые значения экспрессии CD68 ($\geq 25,0\%$) и TNFR1 ($\geq 79,0\%$) отражают критический уровень альтерации тканей, за которым следуют клинические проявления ПН. Высокий уровень экспрессии CD68 свидетельствует о выраженной макрофагальной инфильтрации плацентарной ткани. Согласно современным представлениям, SARS-CoV-2 индуцирует специфическое воспаление, характеризующееся массивным хроническим интервиллизитом и децидуитом [20]. Гиперактивация макрофагов в ворсинах хориона приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, что вызывает повреждение гематоплацентарного барьера. Полученные нами данные о связи высокой экспрессии CD68 (AUC 0,86) с субкомпенсированной формой ПН согласуются с результатами исследований, указывающих на то, что плотность макрофагального инфильтрата прямо коррелирует со степенью гипоксических изменений в плаценте [21].

Значение TNFR1 как прогностического маркера развития ПН обусловлено его ключевой ролью в реализации апоптоза и некроптоза клеток трофобласта. Данный рецептор инициирует каскад внутриклеточных реакций, ведущих к разрушению эндотелия сосудов ворсин [22]. В условиях системного «цитокинового шторма», характерного для среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 [23], повышение экспрессии TNFR1 до 79,0% и более может служить индикатором запуска необратимых процессов повреждения ворсинчатого дерева. Это подтверждается высокой специфичностью (87,5%) разработанной нами модели. Тот факт, что у 87% женщин основной группы с высокими значениями маркеров развилась субкомпенсированная форма ПН, может указывать на декомпенсацию приспособительных механизмов под воздействием вирус-ассоциированного воспаления. Сходные данные приводят авторы, отмечающие, что морфологические изменения в плаценте при COVID-19 (такие как фибриноидный некроз и тромбозы сосудов ворсин) часто предшествуют клиническим симптомам фетоплацентарного неблагополучия [24, 25]. Высокие показатели AUC в ROC анализе (0,86 для CD68 и 0,80 для TNFR1) подтверждают возможность использования данных параметров для прогнозирования ПН у беременных с COVID-19.

Заключение

Таким образом, высокая экспрессия CD68 и TNFR1 в моноцитах периферической крови может рассматриваться как значимый патогенетический фактор формирования ПН у беременных со среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре. Выявленная корреляция между данными иммунологическими маркерами и ПН обосновывает целесообразность их использования в качестве дополнительных диагностических критериев для оценки степени риска плацентарных нарушений.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016. Т.10, № 4. С.72–82. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082>
2. Зайналова С.А., Синчихин С.П., Степанян Л.В. Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии // *Астраханский медицинский журнал*. 2014. Т.9, №2. С.15–23. EDN: SIYESR.
3. Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Спектр противовоспалительных цитокинов у беременных с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019. Т.19, №3. С.11–16. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903111>
4. Можейко Л.Ф., Тихонович Е.В. Прогнозирование плацентарных нарушений при варикозном нарушении вен нижних конечностей // *Известия Национальной академии наук Белоруссии. Серия медицинских наук*. 2021. Т.18, №3. С.327–339. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-327-339>
5. Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Особенности содержания про- и противовоспалительных цитокинов при беременности на фоне хронического пиелонефрита // *Цитокины и воспаление*. 2015. Т.14, №3. С.95–98. EDN: WIDSGR.
6. Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen K., Ueland T. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia // *Hypertension*. 2002. Vol.39, №1. P.155–160. <https://doi.org/10.1161/hy0102.100778>
7. Nasu K., Sugano T., Fujisoiwa K., Arima K., Narahara H., Miyakawa I. Effect of interleukin-4 on the in vitro production of cytokines by human endometrial stromal cells // *Mol. Hum. Reprod*. 2001. Vol.7, №1. P.265–270. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.3.265>
8. Knoll R., Schultze J.L., Schulte-Schrepping J. Monocytes and macrophages in COVID-19 // *Front. Immunol*. 2021. Vol.12. Article number:720109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>
9. Williams M., Mildner A., Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes // *Immunity*. 2018. Vol.49, №4. P.595–613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005>
10. Idriss H.T., Naismith J.H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) // *Microsc. Res. Tech*. 2000. Vol.50, №3. P.184–195. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H)
11. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром «цитокинового шторма») // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021. Т.76, №1. С.51–66. <https://doi.org/10.15690/vramn1410>
12. Chen X.-Y., Yan B.-X., Man X.-Y. TNF α Inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal necrolysis // *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2020. Vol.14. Article number:1753466620926800. <https://doi.org/10.1177/1753466620926800>
13. Popescu I., Snyder M.E., Iasella C.J., Hannan S.J., Koshy R., Burke R., Das A., Brown M.J., Lyons E.J., Lieber S.C., Chen X., Sembrat J.C., Bhatt P., Deng E., An X., Linstrum K., Kitsios G., Konstantinidis I., Saul M., Kass D.J., Alder J.K., Chen B.B., Lendermon E.A., Kilaru S., Johnson B., Pilewski J.M., Kiss J.E., Wells A.H., Morris A., McVerry B.J., McMahon D.K., Triulzi D.J., Chen K., Sanchez P.G., McDyer J.F. CD4+ T-cell dysfunction in severe COVID-19 disease is tumor necrosis factor- α /tumor necrosis factor receptor 1-dependent // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2022. Vol.205, №12. P.1403–1418. <https://doi.org/10.1164/rccm.202111-2493OC>
14. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2 // *Viruses*. 2020. Vol.12, №11. Article number:1308. <https://doi.org/10.3390/v12111308>
15. Du X., Liu H., Shi J., Yang P., Gu Y., Meng J. The PD-1/PD-L1 signaling pathway regulates decidual macrophage polarization and may participate in preeclampsia // *J. Reprod. Immunol*. 2024. Vol.164. Article number:104258. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104258>
16. Milosevic-Stevanovic J., Krstic M., Radovic-Janosevic D., Popovic J., Tasic M., Stojnev S. Number of decidual natural killer cells & macrophages in pre-eclampsia // *Indian J. Med. Res*. 2016. Vol.144, №6. P.823–830. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_776_15
17. Bezemer R.E., Schoots M.H., Timmer A., Scherjon S.A., Erwich J.-J.H.-M., van Goor H., Gordijn S.J., Prins J.R. Altered levels of decidual immune cell subsets in fetal growth restriction, stillbirth, and placental pathology // *Front. Im-*

munol. 2020. Vol.11. article number:1898. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01898>

18. Андриевская И.А., Лязгян К.С. Характер экспрессии макрофагами CD68 и гистопатология плаценты при COVID-19, связь с акушерскими и неонатальными осложнениями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.91–99. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-91-99>

19. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев Н.В. Значение доплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременности и методов родоразрешения // Акушерство и гинекология. 1989. Т.65, №3. С.24–27.

20. Schwartz D.A., Baldewijns M., Benachi A., Bugatti M., Bulfamante G., Cheng K., Collins R.R.J., Debelenko L., De Luca D., Facchetti F., Fitzgerald B., Levitan D., Linn R.L., Marcelis L., Morotti D., Morotti R., Patanè L., Prevot S., Pulinx B., Saad A.G., Schoenmakers S., Strybol D., Thomas K., Tosi D., Toto V., van der Meeren L.E., Verdijk R.M., Vivanti A.J., Zaigham M. Hofbauer cells and COVID-19 in pregnancy // Arch. Pathol. Lab. Med. 2021. Vol.145, №11. P.1328–1340. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0296-SA>

21. Yokouchi-Konishi T., Ohta-Ogo K., Kamiya C.A., Shionoiri T., Nakanishi A., Iwanaga N., Ohuchi H., Kurosaki K., Ichikawa H., Noguchi T., Ishibashi-Ueda H., Yoshimatsu J. Clinicopathologic study of placentas from women with a Fontan circulation // Circ. J. 2021. Vol.86, №1. P.138–146. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0133>

22. Li X., Zhou B., Han X., Liu H. Effect of nicotine on placental inflammation and apoptosis in preeclampsia-like model // Life Sci. 2020. Vol.261. Article number:118314. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118314>

23. Obuchowska A., Standylo A., Obuchowska K., Kimber-Trojnar Ż., Leszczyńska-Gorzela B. Cytokine storms in the course of COVID-19 and haemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnant and postpartum women // Biomolecules. 2021. Vol.11, №8. Article number:1202. <https://doi.org/10.3390/biom11081202>

24. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Do Cao J., Benachi A., De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection // Nat. Commun. 2020. Vol.11, №1. Article number:3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>

25. Щеголев А.И., Куликова Г.В., Туманова У.Н., Шамаков Р.Г., Сухих Г.Т. Морфометрическая характеристика ворсин плаценты рожениц с COVID-19 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т.172, №7. С.102–107. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-7-102-107>

REFERENCES

1. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.V. [Placental insufficiency in complicated pregnancy and possibility of treatment with dipyrindamole]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2016; 10(4):72–82 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082>

2. Zaynalova S.A., Sinchikhin S.P., Stepanyan L.V. [Placental insufficiency - problems of etiopathogenesis, diagnosis, clinic and treatment]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal* 2014; 9(2):15–23 (in Russian).

3. Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Trunov A.N. [Spectrum of anti-inflammatory cytokines in pregnant women with placental insufficiency and fetal growth retardation]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2019; 19(3):11–16 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903111>

4. Mozheyko L.F., Tikhonovich Ye.V. [Developing a model of placental lesions prediction in varicose veins patients]. *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belorussii. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series* 2021; 18(3):327–339 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-327-339>

5. Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Trunov A.N. [Pro- and anti-inflammatory cytokines content in pregnancy with chronic pyelonephritis]. *Cytokines and Inflammation = Tsitokiny i vospaleniye* 2015; 14(3): 95–98.

6. Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen K., Ueland T. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia. *Hypertension* 2002; 39:1:155–160. <https://doi.org/10.1161/hy0102.100778>

7. Nasu K., Sugano T., Fujisoiwa K., Arima K., Narahara H., Miyakawa I. Effect of interleukin-4 on the in vitro production of cytokines by human endometrial stromal cells. *Mol. Hum. Reprod.* 2001; 7(1):265–270. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.3.265>

8. Knoll R., Schultze J.L., Schulte-Schrepping J. Monocytes and macrophages in COVID-19. *Front. Immunol.* 2021; 12:720109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>

9. Guilliams M., Mildner A., Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity* 2018; 49(4):595–613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005>

10. Idriss H.T., Naismith J.H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc. Res. Tech.* 2000; 50(3):184–195. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H)

11. Alexeeva E.I., Tepaev R.F., Shilkrot I.Y., Dvoryakovskaya T.M., Surkov A.G., Kriulin I.A. [COVID-19-induced «Cytokine Storm» – a unique form of macrophage activation syndrome]. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2021; 76(1):51–66. <https://doi.org/https://doi.org/10.15690/vramn1410>

12. Chen X.-Y., Yan B.-X., Man X.-Y. TNF α inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic

- epidermal necrolysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020; 14:1753466620926800. <https://doi.org/10.1177/1753466620926800>
13. Popescu I., Snyder M.E., Iasella C.J., Hannan S.J., Koshy R., Burke R., Das A., Brown M.J., Lyons E.J., Lieber S.C., Chen X., Sembrat J.C., Bhatt P., Deng E., An X., Linstrum K., Kitsios G., Konstantinidis I., Saul M., Kass D.J., Alder J.K., Chen B.B., Lendermon E.A., Kilaru S., Johnson B., Pilewski J.M., Kiss J.E., Wells A.H., Morris A., McVerry B.J., McMahon D.K., Triulzi D.J., Chen K., Sanchez P.G., McDyer J.F. CD4+ T-cell dysfunction in severe COVID-19 disease is tumor necrosis factor- α /tumor necrosis factor receptor 1-dependent. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205(12):1403–1418. <https://doi.org/10.1164/rccm.202111-2493OC>
14. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. *Virus* 2020; 12(11):1308. <https://doi.org/10.3390/v12111308>
15. Du X., Liu H., Shi J., Yang P., Gu Y., Meng J. The PD-1/PD-L1 signaling pathway regulates decidual macrophage polarization and may participate in preeclampsia. *J. Reprod. Immunol.* 2024; 164:104258. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104258>
16. Milosevic-Stevanovic J., Krstic M., Radovic-Janosevic D., Popovic J., Tasic M., Stojnev S. Number of decidual natural killer cells & macrophages in pre-eclampsia. *Indian J. Med. Res.* 2016; 144(6):823–830. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_776_15
17. Bezemer R.E., Schoots M.H., Timmer A., Scherjon S.A., Erwich J.-J.H.-M., van Goor H., Gordijn S.J., Prins J.R. Altered levels of decidual immune cell subsets in fetal growth restriction, stillbirth, and placental pathology. *Front. Immunol.* 2020; 11:1898. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01898>
18. Andrievskaya I.A., Lyazgyan K.S. [Expression of CD68 by macrophages and histopathology of the placenta in COVID-19: association with obstetric and neonatal complications]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 93:91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-91-99>
19. Strizhakov A.N., Bunin A.T., Medvedev N.V. [The importance of dopplerometry of uteroplacental and fetoplacental blood flow in choosing rational pregnancy management tactics and delivery methods]. *Акушерство и гинекология = Obstetrics and Gynecology* 1989; 65(№):24–27 (in Russian).
20. Schwartz D.A., Baldewijns M., Benachi A., Bugatti M., Bulfamante G., Cheng K., Collins R.R.J., Debelenko L., De Luca D., Facchetti F., Fitzgerald B., Levitan D., Linn R.L., Marcelis L., Morotti D., Morotti R., Patanè L., Prevot S., Pulinx B., Saad A.G., Schoenmakers S., Strybol D., Thomas K., Tosi D., Toto V., van der Meeren L.E., Verdijk R.M., Vivanti A.J., Zaigham M. Hofbauer cells and COVID-19 in pregnancy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2021; 145(11):1328–1340. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0296-SA>
21. Yokouchi-Konishi T., Ohta-Ogo K., Kamiya C.A., Shionoiri T., Nakanishi A., Iwanaga N., Ohuchi H., Kurosaki K., Ichikawa H., Noguchi T., Ishibashi-Ueda H., Yoshimatsu J. Clinicopathologic study of placentas from women with a Fontan circulation. *Circ. J.* 2021; 86(1):138–146. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0133>
22. Li X., Zhou B., Han X., Liu H. Effect of nicotine on placental inflammation and apoptosis in preeclampsia-like model. *Life Sci.* 2020; 261:118314. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118314>
23. Obuchowska A., Standylo A., Obuchowska K., Kimber-Trojnar Ź., Leszczyńska-Gorzela B. Cytokine storms in the course of COVID-19 and haemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnant and postpartum women. *Biomolecules* 2021; 11(8):1202. <https://doi.org/doi:10.3390/biom11081202>
24. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Do Cao J., Benachi A., De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020; 11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
25. Shchegolev A.I., Kulikova G.V., Tumanova U.N., Shmakov R.G., Sukhikh G.T. [Morphometric parameters of placental villi in parturient women with COVID-19]. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2021; 172(7):102–107 (in Russian). <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-7-102-107>

Информация об авторах:

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Author information:

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irinaandrievskaja@rambler.ru

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor DVO RAS, Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Карен Саргисович Лязгиан, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

Karen S. Lyazgiyan, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Inna V. Dovzhikova, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Николай Николаевич Дорофienko, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Nikolay N. Dorofienko, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dorofienkonn@mail.ru

*Поступила 12.01.2026
Принята к печати 27.02.2026*

*Received January 12, 2026
Accepted February 27, 2026*
