

УДК 618.3-06:612.111.66612.235]«COVID-19»(06.048.26)

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-169-179

НАРУШЕНИЕ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.Л.Кутепова, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Проанализировать современные научные данные о механизмах нарушения кислородтранспортной функции крови у беременных при COVID-19. **Материалы и методы.** Проведён систематический поиск и анализ профильной литературы в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary за период 2015–2026 гг. по ключевым словам: беременность, COVID-19, SARS-CoV-2, гемическая гипоксия, эритроцит, гемоглобин, цитокиновый шторм, гепцидин, гипоксия-индуцируемый фактор (HIF). На основе критериев включения отобрано и детально проанализировано 47 публикаций. **Результаты.** В работе научно обосновано, что гестационная перестройка – проявляющаяся физиологической гемодилюцией и возрастающей потребностью тканей в кислороде – выступает фактором, изначально лимитирующим адаптационный резерв системы оксигенации. Установлено, что ключевым фактором развития гемической гипоксии при COVID-19 является комплексное опосредованное поражение эритроцита: индукция цитокинами гепцидин-ферропортинового блока (анемия воспаления), инфицирование вирусом эритроидных клеток-предшественников в костном мозге, а также мембранопатия и гемолиз зрелых эритроцитов под действием окислительного стресса. Описана роль HIF-1 α как триггера замкнутого цикла «гипоксия–воспаление». Показано, что данные нарушения складываются в трехфазный каскад (гипервоспаление → гемическая гипоксия → тромбоэмболические осложнения), который манифестирует преимущественно при инфицировании в третьем триместре гестации, критически увеличивая риск тяжелых акушерских и плодных осложнений. **Заключение.** Нарушение кислородтранспортной функции крови при COVID-19 у беременных носит мультифакторный характер, где ведущая роль принадлежит функциональной и структурной дисфункции эритроцита. Понимание молекулярных механизмов этого процесса обосновывает неэффективность стандартной изолированной ферротерапии при анемии воспаления. Это диктует необходимость разработки принципиально новых, комплексных подходов к ранней диагностике, патогенетической терапии и профилактике гемической гипоксии для снижения материнских и перинатальных потерь.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, SARS-CoV-2, кислородтранспортная функция крови, гемическая гипоксия, эритроциты, метгемоглобин, цитокиновый шторм, HIF.

IMPAIRMENT OF BLOOD OXYGEN TRANSPORT FUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19: A LITERATURE REVIEW

O.L. Kutepova, I.A. Andrievskaya, I.V. Dovzhikova

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

SUMMARY. Aim. To analyze current scientific data on the mechanisms of impaired blood oxygen transport function in pregnant women with COVID-19. **Materials and methods.** A systematic search and pathophysiological analysis of relevant literature in the PubMed, Google Scholar, and eLibrary databases for the period 2015–2026 was conducted using the keywords: pregnancy, COVID-19, SARS-CoV-2, hemic hypoxia, erythron, hemoglobin, cytokine storm, hepcidin,

Контактная информация

Ольга Леонидовна Кутепова, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: helga1509_84@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga L. Kutepova, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: helga1509_84@mail.ru

Для цитирования:

Кутепова О.Л., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Нарушение кислородтранспортной функции крови у беременных при COVID-19: обзор литературы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.169–179. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-169-179

For citation:

Kutepova O.L., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. Impairment of blood oxygen transport function in pregnant women with COVID-19: A literature review. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):169–179 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-169-179

hypoxia-inducible factor (HIF). Based on the inclusion criteria, 47 publications were selected and reviewed in detail. **Results.** It was substantiated that gestational remodeling (physiological hemodilution and increased tissue oxygen demand) initially reduces the adaptive reserve of the oxygenation system. The key factor in the development of hemic hypoxia in COVID-19 was established to be complex, mediated damage to the erythron: cytokine-induced hepcidin-ferroportin blockade (anemia of inflammation), viral infection of erythroid precursor cells in the bone marrow, as well as membranopathy and hemolysis of mature erythrocytes driven by oxidative stress. The role of HIF-1 α as a trigger of the vicious cycle of hypoxia and inflammation is described. These disturbances were shown to form a three-phase cascade (hyperinflammation $\rightarrow$ hemic hypoxia $\rightarrow$ thromboembolic complications), which manifests predominantly during infection in the third trimester of gestation, critically increasing the risk of severe obstetric and fetal complications. **Conclusion.** Impairment of blood oxygen transport function in pregnant women with COVID-19 is multifactorial, with the leading role belonging to functional and structural dysfunction of the erythron. Understanding the molecular mechanisms of this process substantiates the ineffectiveness of standard isolated iron therapy in anemia of inflammation. This necessitates the development of fundamentally new, comprehensive approaches to early diagnosis, pathogenetic therapy, and prevention of hemic hypoxia to reduce maternal and perinatal losses.

Key words: pregnancy, COVID-19, SARS-CoV-2, blood oxygen transport function, hemic hypoxia, erythrocytes, methemoglobin, cytokine storm, HIF.

Физиологическая перестройка организма при беременности обеспечивает рост и развитие плода за счёт комплексных изменений в иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной и кроветворной системах. Каждая из этих систем претерпевает значительные функциональные и структурные преобразования [1]. В иммунной системе происходит сдвиг цитокинового профиля, что необходимо для предотвращения отторжения плода. Однако этот же механизм снижает эффективность раннего противовирусного ответа и создаёт предпосылки для «цитокинового шторма» при манифестации инфекции [2]. В сердечно-сосудистой системе увеличивается объём циркулирующей крови, возрастает сердечный выброс и снижается системное сосудистое сопротивление. Эти изменения обеспечивают адекватную перфузию плаценты и плода, но одновременно истощают компенсаторные резервы материнского организма [3]. В дыхательной системе наблюдается увеличение минутного объёма дыхания и подъём диафрагмы. Эти адаптации усиливают оксигенацию, но уменьшают дыхательный резерв, что при вирусной пневмонии создаёт высокий риск ускоренного развития гипоксемии [4]. Указанные адаптационные механизмы предрасполагают беременных к более тяжёлому течению COVID-19, что нередко сопровождается развитием гипоксии, анемии и нарушением кислородтранспортной функции крови [1]. В связи с этим актуальным является патофизиологический анализ взаимосвязей между системным воспалением, гомеостазом железа и оксигенацией гемоглобина у данной категории пациенток [5].

Цель работы: обобщить и систематизировать современные представления о молекулярно-клеточных механизмах, определяющих снижение эффективности кислородтранспортной системы крови у беременных с COVID-19 на фоне системного воспаления и дисбаланса гомеостаза железа.

Материалы и методы исследования

При подготовке данного обзора проводился аналитический поиск и отбор актуальной научной литера-

туры в международных и российских базах данных: PubMed, Google Scholar и eLibrary. Для поиска использовались ключевые слова и их сочетания на русском и английском языках: «беременность» («pregnancy»), «COVID-19», «SARS-CoV-2», «кислородтранспортная функция крови» («oxygen transport function»), «гемическая гипоксия» («hemic hypoxia»), «эритроциты» («erythrocytes»), «мембрана эритроцитов» («red blood cell membrane»), «гемоглобин» («hemoglobin»), «метгемоглобин» («methemoglobin»), «цитокиновый шторм» («cytokine storm»), «окислительный стресс» («oxidative stress»), «гипоксия-индуцируемый фактор» («hypoxia-inducible factor», «HIF»), «анемия» («anemia»), «перинатальные исходы» («perinatal outcomes»). Основное внимание было уделено публикациям за последние 10 лет (2015–2026 гг.), однако отдельные более ранние фундаментальные работы также были включены в обзор ввиду их значимости для понимания физиологических особенностей оксигенации и кроветворения при беременности. Отбор статей проводился на основе анализа заголовков, аннотаций и полных текстов, с акцентом на методологическую обоснованность и актуальность данных. Всего в обзор включено 47 публикаций, отобранных по указанным критериям, информация из которых структурирована в соответствии с задачами настоящего обзора.

Физиологические особенности оксигенации и кроветворения при беременности

На 6–8-й неделях гестации под влиянием прогестерона, эстрогенов и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы начинается прогрессивное увеличение объёма циркулирующей крови. Его пик приходится на 32–34-ю недели, сменяясь плато и незначительным снижением перед родами. Поскольку объём плазмы увеличивается опережающими темпами по сравнению с ростом эритроцитарной массы, формируется физиологическая гемодилюция [6].

Гематологическим следствием данного процесса становится закономерное снижение уровней гематокрита и гемоглобина, наиболее выраженное во втором и

третьем триместрах. Такое адаптивное разведение крови обеспечивает поддержание оптимальной вязкости и улучшение микроциркуляции. Уменьшение гидравлического сопротивления в сосудистом русле, частично компенсирующее гестационное повышение агрегации эритроцитов и уровня фибриногена, сопровождается оптимизацией периферического кровотока, в том числе в маточно-плацентарном бассейне. Это снижает постнагрузку на левый желудочек и препятствует стазу крови в микроциркуляторном русле [7].

Базальный уровень эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови матери при беременности закономерно возрастает в 2–3 раза, достигая пика к 24–32-й неделям гестации. Продукция гормона в этот период регулируется обособленно в материнском и фетоплацентарном контурах. В организме матери основным источником ЭПО служат почки, где его синтез стимулируется относительным снижением гематокрита и растущей потребностью тканей в кислороде. В фетоплацентарном комплексе гормон вырабатывается локально трофобластом плаценты, где выполняет паракринные функции, стимулируя ангиогенез и обеспечивая цитопротекцию. При этом плацентарный ЭПО практически не проникает через плацентарный барьер в системный кровоток матери. В то же время главным источником системного ЭПО для антенатального кроветворения является печень самого плода. Высокая концентрация гормона в фетоплацентарном русле (которая в норме и при гипоксических состояниях может превышать материнскую сывороточную в несколько раз) обеспечивает автономную регуляцию развития сердечно-сосудистой системы и эритропоэза плода, не оказывая влияния на кроветворную систему матери [5, 8, 9].

Несмотря на возрастание потребности в кислороде на 15–20% к концу гестации (обусловленное метаболической активностью плода, плаценты и миометрия), в организме матери формируется состояние адаптированной гипокапнии с компенсированным дыхательным алкалозом. Ключевые сдвиги газового состава артериальной крови характеризуются снижением парциального напряжения углекислого газа (PaCO_2) до 28–32 мм рт. ст. Это происходит за счет прогестерон-опосредованной стимуляции дыхательного центра и повышения его чувствительности к углекислоте, что приводит к физиологической гипервентиляции. Парциальное напряжение кислорода (PaO_2) вследствие гипервентиляции возрастает до 100–105 мм рт. ст., сохраняя тенденцию к незначительному снижению на поздних сроках, особенно в положении женщины на спине, когда высокое стояние купола диафрагмы сочетается с аорто-кавальной компрессией. Наблюдаемый сдвиг pH артериальной крови к верхней границе нормы (до 7,40–7,45) частично нивелируется усиленной почечной экскрецией бикарбонатов, что предотвращает развитие декомпенсированного алкалоза [10].

Физиологическая целесообразность гипокапнии заключается в создании устойчивого диффузионного гра-

диента PaCO_2 между фетальной и материнской кровью, что обеспечивает эффективное выведение углекислого газа из организма плода [10]. Под влиянием прогестерона повышается чувствительность центральных и периферических хеморецепторов к CO_2 , что индуцирует физиологическую гипервентиляцию. Одновременно с этим эстрогены и релаксин обеспечивают анатомическую адаптацию грудной клетки к растущему давлению со стороны брюшной полости. В результате минутный объем дыхания возрастает на 40–50%, преимущественно за счет увеличения дыхательного объема при стабильной частоте дыхания. Жизненная емкость легких практически не изменяется, тогда как функциональная остаточная емкость закономерно снижается из-за высокого стояния купола диафрагмы, особенно в третьем триместре. Развивающийся на фоне гипокапнии дыхательный алкалоз теоретически сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина матери влево, повышая сродство белка к O_2 и затрудняя его отдачу в периферических тканях. Однако в системном кровотоке матери этот эффект полностью нивелируется компенсаторным увеличением синтеза 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах, достигающим максимума к третьему триместру и возвращающим кривую вправо. На уровне же плацентарного барьера сочетанное действие pH и PaCO_2 запускает двойной эффект Бора, облегчающий переход кислорода от матери к плоду [11]. Совокупность данных механизмов гарантирует оптимальную оксигенацию материнского организма и развивающегося плода в условиях непрерывно возрастающего метаболического запроса.

Нарушения кислородтранспортной функции крови при COVID-19 у беременных

Нарушение кислородтранспортной функции крови при COVID-19 у беременных представляет собой сложный многоуровневый патологический процесс, затрагивающий все звенья гемического компонента газообмена: общую кислородную емкость, морфофункциональный статус эритроцитов, структурную целостность их мембран, а также аффинность (сродство) гемоглобина к O_2 [12].

У беременных с тяжелым течением COVID-19 регистрируется значительное снижение содержания кислорода в артериальной крови. Ключевыми показателями, отражающими эти нарушения, являются снижение сатурации по данным пульсоксиметрии SpO_2 и, при лабораторной верификации, фракционного насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2). Снижение парциального напряжения кислорода (PaO_2) обусловлено развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ведущим патогенетическим звеном которого выступает альвеолярно-капиллярный блок и выраженное нарушение вентиляционно-перфузионных отношений [13]. При этом изменения концентрации гемоглобина носят вторичный характер и связаны с манифестацией анемии воспаления на фоне системного

ответа.

Поскольку у беременных физиологически снижен дыхательный резерв (функциональная остаточная емкость легких уменьшена на 15–20% из-за высокого стояния купола диафрагмы), в сочетании с повышенной потребностью в кислороде в третьем триместре это создает предпосылки для стремительного развития гипоксемии [14]. Вследствие этого при интеркуррентной вирусной пневмонии дыхательные расстройства прогрессируют значительно быстрее, чем у небеременных пациенток, а компенсаторные механизмы истощаются в сжатые сроки, резко повышая риск острой дыхательной недостаточности. На фоне физиологического дыхательного алкалоза, характерного для гестационного периода (исходный $pH = 7,42\text{--}7,45$, $PaCO_2 = 28\text{--}32$ мм рт. ст., $HCO_3^- = 18\text{--}21$ ммоль/л), параллельно формируется метаболический ацидоз как следствие тканевой гипоксии и накопления лактата [13]. Однако на начальных этапах эти разнонаправленные сдвиги взаимно нейтрализуются, благодаря чему pH крови длительное время удерживается в пределах субкомпенсации; истинная декомпенсированная ацидемия ($pH < 7,35$) развивается лишь на стадии критического срыва адаптации [15, 16].

Результаты исследований демонстрируют прямо пропорциональную зависимость между тяжестью течения COVID-19 в третьем триместре гестации и степенью снижения пула эритроцитов, концентрации гемоглобина и показателей гематокрита. Падение уровня гемоглобина ниже 105–110 г/л у данной категории пациенток уже выходит за рамки физиологической гемодилюции и требует своевременной терапевтической коррекции [17, 18]. Патогенетической основой регистрируемых нарушений выступают структурно-функциональные изменения самих красных кровяных телец. Мембрана эритроцита представляет собой высокоорганизованную структуру, состоящую из липидного бислоя, обеспечивающего барьерную функцию, интегральных белков (в частности, белка полосы 3), а также связанных с ними периферических белков цитоскелета (спектрина, анкирина), поддерживающих архитектуру и пластичность клетки. Дополнительно мембрана включает углеводный компонент (гликокаликс), отвечающий за межклеточные взаимодействия и антигенные свойства [19].

При COVID-19-ассоциированной пневмонии у беременных развивается выраженная структурная дезорганизация фосфолипидных компонентов мембран эритроцитов. Содержание фосфатидилхолина снижается на 29–48% в зависимости от тяжести заболевания, фосфатидилэтаноламина – на 32–38%. Одновременно регистрируется повышение уровня лизофосфатидилхолина (обладающего гемолизической активностью маркера повреждения мембраны) – на 92–110%, фосфатидилсерина (маркера апоптоза, экспрессия которого на внешней поверхности служит сигналом для макрофагального фагоцитоза) – на 63–79%. Кроме того, на

53–68% возрастает содержание фосфатидилинозитола [19].

При COVID-19 активируются процессы свободно-радикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) [19]. Данная инфекция ассоциирована с гиперактивацией фосфолипазы A_2 – фермента, расщепляющего фосфолипиды мембран с высвобождением арахидоновой кислоты (предшественника каскада медиаторов воспаления). Параллельно развивается выраженный дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы, проявляющийся снижением общей антиоксидантной активности плазмы на фоне резкого роста уровней диеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов и 8-изопростана [20]. Интенсификация ПОЛ приводит к окислительной деструкции полиненасыщенных жирных кислот мембраны эритроцитов, что снижает ее текучесть и деформируемость, индуцирует повышенную агрегацию клеток и нарушает их газотранспортную функцию [21].

Нарушение липидного состава (снижение уровня холинсодержащих фосфолипидов, накопление лизофосфатидилхолина) повышает проницаемость мембраны, что ведёт к неконтролируемому транспорту ионов, активации кальций-зависимых протеаз, дегенерации цитоскелета, снижению деформируемости и ускорению эритроцитоза (апоптоза эритроцитов) [22, 23]. Клинически это проявляется выраженными морфологическими изменениями красных клеток крови: уменьшением содержания дискоцитов на фоне увеличения количества эхиноцитов, эллиптоцитов, дакриоцитов и дегенеративных форм. Следствием данных процессов является значительный пойкилоцитоз, степень которого коррелирует с тяжестью COVID-19 и выраженностью лёгочного повреждения. Индексы обратимой и необратимой трансформации эритроцитов достоверно повышены у беременных с COVID-19, что свидетельствует о системном поражении эритроцитов и формировании гемической гипоксии [18].

Механизмы влияния SARS-CoV-2 на кислородтранспортную функцию крови

Наряду с индукцией системного воспаления и окислительного стресса, важнейшим этапом патогенеза инфекции является непосредственное взаимодействие структурных компонентов SARS-CoV-2 с клетками-мишенями. Ключевую роль в этом процессе играет белок-шип (S) – гликопротеин, образующий выступы длиной около 20–25 нм на поверхности вирусной мембраны. Структурно он представляет собой тример, в каждом мономере которого выделяют три основных сегмента: крупный эктодомен (состоящий из субъединиц S1 и S2), однопроходный трансмембранный якорь и короткий внутриклеточный С-концевой хвост [24]. Субъединица S1 обеспечивает высокоаффинное связывание с рецептором ACE2 клетки-хозяина, тогда как S2 опосредует последующее слияние вирусной и клеточной мембран. Протеазы клетки-хозяина, включая фузин,

трипсин, катепсины и TMPRSS2, осуществляют прайминг (расщепление) S-белка, определяя конкретный путь проникновения вируса – напрямую через плазматическую мембрану, либо посредством эндоцитоза. S-белок содержит ключевые антигенные эпитопы, ответственные за нейтрализацию вируса антителами, что делает его основной мишенью для разработки вакцин и терапевтических препаратов [25].

На начальном этапе пандемии (2020 г.) на основе биоинформатических исследований W. Liu и H. Li [26] была выдвинута гипотеза о возможности прямого, независимого от рецепторов взаимодействия SARS-CoV-2 с гемоглобином. Согласно предложенным ими компьютерным моделям, неструктурные белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a могли теоретически связываться с цепями глобина (в частности, дезоксигемоглобина), вызывая отщепление железа с высвобождением свободного порфирина. Предполагалось также, что белок ORF3a за счет доменов, гомологичных цитохром-С-редуктазе, разобщает β -цепь с гемом, а белки S и ORF8 связываются с порфириновым кольцом [27]. Однако последующие строгие экспериментальные исследования *in vitro* и накопленные клинические данные полностью опровергли эту теоретическую модель [28]. Было доказано, что SARS-CoV-2 не реплицируется в зрелых безъядерных эритроцитах, а вирусные макромолекулы не вызывают прямой деградации гема. Снижение пула функционально активного гемоглобина и глубокие нарушения обмена железа при тяжелом течении инфекции обусловлены не прямой атакой вируса на эритроциты, а каскадом системного гипервоспаления («цитокинового шторма»), инициирующим развитие гиперферритинемии и анемии воспаления.

Важную роль в патогенезе COVID-19 играет способность SARS-CoV-2 эффективно уклоняться от систем врожденного иммунитета хозяина с помощью различных неструктурных и вспомогательных белков. В частности, белок нуклеокапсида (N) действует как супрессор РНК-сайленсинга (VSR), ослабляя внутриклеточные регуляторные каскады защиты. Помимо этого, белок N обеспечивает прецизионное инкапсидирование вирусного генома, критически необходимое для корректной инициации процессов репликации [29]. Параллельно неструктурный белок nsr1 осуществляет тотальное подавление трансляции клеточных мРНК хозяина («shutoff»-эффект), селективно блокируя экспрессию ключевого сенсора чужеродной РНК – рецептора RIG-I, а также каскада интерферон-стимулируемых генов (ISG). Таким образом, координированное деструктивное воздействие различных макромолекул SARS-CoV-2 обеспечивает вирусу множественные, дублирующие друг друга механизмы подавления как РНК-интерференции, так и раннего интерферонового ответа [30].

Влияние SARS-CoV-2 на кислородтранспортную функцию крови реализуется преимущественно опосредованно: через системное нарушение метаболизма же-

леза и деструкцию эритроцитов. Вирус-индуцированное воспаление модулирует гепсидин-ферропортиновую ось, способствуя блокаде клеточного экспорта железа и развитию анемии воспаления. Параллельно с этим выраженный окислительный стресс и цитокиновый каскад индуцируют повреждение мембран эритроцитов, критически снижая их деформируемость, а также могут провоцировать иммуноопосредованный гемолиз [31, 32]. Высвобождающийся при вне- и внутрисосудистом распаде клеток свободный гемоглобин проявляет выраженные проокислительные свойства, инициируя свободнорадикальные процессы, эндотелиальную дисфункцию и вторичное потенцирование системного воспалительного ответа [31].

Наиболее убедительные данные получены в отношении опосредованного влияния SARS-CoV-2 на метаболизм железа через каскады системного воспаления. В условиях «цитокинового шторма» резко активируется продукция гепсидина – пептидного гормона острой фазы, который индуцирует интернализацию и деградацию ферропортина (единственного известного белка-экспортера железа). Это блокирует выход железа из макрофагов и эритроцитов в кровотоки, снижая его доступность для эффективного эритропоэза и синтеза гемоглобина [31–33]. Гиперферритинемия на фоне выраженного падения уровня сывороточного железа выступает патогномоничным лабораторным признаком COVID-19 и строго коррелирует с тяжестью течения заболевания. В качестве дополнительной теоретической гипотезы на основе молекулярного моделирования было высказано предположение, что S-белок вируса может оказывать гепсидин-миметическое действие, непосредственно связываясь с ферропортином. Согласно данным *in silico*, фрагмент белка-шипа, условно названный «Covidin», структурно имитирует гепсидин и демонстрирует устойчивость к основным протеазам человека. Тем не менее, данная модель молекулярной мимикрии остается дискуссионной и требует обязательного экспериментального подтверждения в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [34].

Естественным следствием описанных нарушений становится развитие анемии воспаления с характерным падением концентрации циркулирующего гемоглобина [35]. Кроме того, системный дисбаланс метаболизма железа выступает триггером ферроптоза – программируемой железорисковой клеточной гибели, индуцируемой избыточным перекисным окислением липидов. Данный патологический процесс играет ключевую роль в глубокой альтерации тканей плаценты при COVID-19, что определяет высокий риск развития плацентарной недостаточности и тяжелых перинатальных осложнений [22, 36].

Наряду с ферроптозом, еще одним значимым механизмом деструкции клеток эритроидного ряда выступает периферический гемолиз эритроцитов, реализующийся через несколько патогенетических путей: иммуноопосредованный (индукция аутоанти-

тел), мембранопатический (вследствие дисфункции липидного гомеостаза), а также за счет прямой фиксации вируса на мембране клеток посредством взаимодействия с сialовыми кислотами и рецептором CD147 [37]. Важно отметить, что SARS-CoV-2 способен непосредственно инфицировать эритроидные клетки-предшественники в костном мозге. Экспрессия ими рецепторов CD147, CD26 и, в меньшей степени, ACE2 делает данные прогениторные клетки прямыми мишенями для вирусной инвазии, что грубо нарушает эффективный эритропоэз на ранних этапах дифференцировки [38]. Таким образом, сочетанное действие указанных механизмов – от системного дисбаланса метаболизма железа и ферроптоза до периферического гемолиза и цитопатического поражения костномозговых предшественников – формирует комплексную недостаточность эритрона. Данный паттерн приобретает особую патогенетическую значимость у беременных, изначально находящихся в условиях гестационной гемодилуции и высокого метаболического запроса на кислород [39].

Совокупность описанных нарушений формирует взаимосвязанный патогенетический каскад, в котором концептуально можно выделить три ключевых домена. Первая фаза гипервоспаления: инициация «цитокинового шторма» (с участием IL-6, TNF- α) и ассоциированный с ним резкий рост уровня CRP, что индуцирует системную гиперферритинемию и гепсидин-опосредованную блокаду экспорта железа. Вторая фаза гемической гипоксии: критическое снижение деформируемости эритроцитов, ведущее к падению эффективности транспорта кислорода, что запускает стабилизацию фактора HIF-1 α и последующее угнетение митохондриального энергообмена. Третья фаза тромбозомических осложнений: прогрессирующий гемолиз с высвобождением свободного гемина, который индуцирует цитотоксическое повреждение эндотелия, локальную коагулопатию, манифестный рост уровня D-димеров и полиорганную недостаточность [40, 41]. Таким образом, гемический компонент гипоксии при COVID-19 имеет мультифакторную природу, объединяющую костномозговую и периферическую деструкцию эритрона с глубокими реологическими сдвигами. В условиях гестации данный деструктивный паттерн накладывается на физиологическую гемодилуцию и высокий метаболический запрос материнского организма. Это приводит к стремительному срыву адаптационных резервов, потенцируя нарастание системной гипоксемии икратно увеличивая риск тяжелых акушерских и перинатальных потерь [42, 43].

Гемическая гипоксия как результат нарушений кислородтранспортной функции крови у беременных

Гемическая гипоксия представляет собой патологическое состояние, при котором развивается кислородное голодание тканей вследствие уменьшения кислородной емкости крови [44]. Доминирующее по-

ложение среди факторов ее развития занимает анемический компонент, обусловленный снижением концентрации гемоглобина. Наиболее частой причиной этого выступает железодефицитная анемия, охватывающая до 80–95% всех анемических состояний у беременных [45]. Вместе с тем гемическая гипоксия в период гестации не ограничивается исключительно дефицитом субстрата. На фоне пандемии COVID-19 все большее значение приобретают альтернативные патофизиологические пути дисфункции эритрона, связанные с качественными изменениями красных клеток крови, которые могут манифестировать даже при формально нормальном уровне общего гемоглобина [17].

Центральным молекулярным звеном, объединяющим гипоксию, окислительный стресс и воспаление, выступает фактор HIF. При снижении PaO₂ субъединица HIF-1 α стабилизируется и транслоцируется в ядро клетки, где после димеризации с субъединицей HIF-1 β запускает транскрипцию более чем 100 генов-мишеней. В их число входят гены эритропоэтина, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), гликолитических ферментов и ключевых белков метаболизма железа [1]. При COVID-19 дисрегуляция каскада HIF имеет двоякое патогенетическое значение. С одной стороны, избыточная активация данного фактора направлена на компенсаторную адаптацию к гипоксии (стимуляция эритропоэза, ангиогенеза и метаболическое переключение на анаэробный гликолиз). С другой стороны, HIF-опосредованная экспрессия провоспалительных генов способна потенцировать «цитокиновый шторм», а сопутствующая индукция VEGF повышает проницаемость сосудистого русла, усугубляя отек легких и плацентарную дисфункцию.

Таким образом, окислительный стресс, гипоксемия, ацидоз и HIF-зависимые механизмы формируют замкнутый патологический цикл, поддерживающий гемическую и тканевую гипоксию. У беременных в третьем триместре гестации данные нарушения критически потенцируются физиологической гемодилуцией и исходно высокой метаболической потребностью в кислороде. Это детерминирует стремительное нарастание системного гипоксического синдрома и манифестацию тяжелой акушерской патологии [46, 47].

Заключение

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что нарушение кислородтранспортной функции крови у беременных при COVID-19 представляет собой сложный многоуровневый процесс, интегрирующий повреждение респираторного тракта, эндотелиальную дисфункцию, «цитокиновый шторм», окислительный стресс, структурно-функциональную деградацию мембран эритроцитов, изменение сродства гемоглобина к кислороду и HIF-опосредованные реакции. Физиологическая перестройка организма в период гестации формирует состояние повышенной уязвимости к декомпенсации газообмена, тогда как системное опосредованное воздействие SARS-CoV-2 на

метаболизм железа, функциональный статус и выживаемость эритроцитов усугубляет эти нарушения, запуская последовательный трехфазный патогенетический каскад: от гипервоспаления к гемической гипоксии и последующим тромбоэмболическим осложнениям. Развивающаяся гемическая гипоксия служит ключевым триггером, связывающим тяжелые формы инфекции с неблагоприятными перинатальными исходами. Понимание раскрытых молекулярных механизмов патогенеза патогномично обосновывает неэффективность стандартной изолированной терапии препаратами железа в условиях активного воспаления. Это диктует необходимость ранней диагностики функциональных нарушений эритрона, а

также разработки принципиально новых, комплексных стратегий патогенетической терапии и профилактики гипоксических состояний для снижения материнских и перинатальных потерь.

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. Громова О.А., Торшин И.Ю., Шаповалова Ю.О., Курцер М.А., Чучалин А.Г. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. Т.14, №5. С.644–655. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179>
2. Сахаутдинова И.В., Засядкин И.С., Хамадьянова А.У., Таюпова И.М., Кулешова Т.П. Перинатальные исходы и иммунологические изменения у беременных при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Российский вестник акушера-гинеколога. 2023. Т.23, №5. С.38–44. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232305138>
3. Кручинина М.В., Громов А.А., Логвиненко И.И., Кручинина Э.В. Изменения клеток красной крови, связанные с развитием сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 // Атеросклероз. 2023. Т.19, №1. С.35–46. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-35-46>
4. Беженарь В.Ф., Нестеров И.М., Добровольская И.А. Перинатальные исходы беременности и родов у пациенток со среднетяжелыми и тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т.71, №4. С.5–12. <https://doi.org/10.17816/JOWD105736>
5. Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Холопова А.Ю. Особенности экспрессии эритропоэтина в плацентах третьего триместра гестации при острой COVID-19 // Медицина в Кузбассе. 2025. №4. С.32–37. <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2025-4-32-37>
6. Игнатко И.В., Усман Из.Я., Черкашина А.В., Тимохина Е.В., Федюнина И.А., Ниёзова Р.Н., Самара А.Б., Ковалев Н.Н. Особенности обмена железа у пациенток с преэклампсией // Женское здоровье и репродукция. 2025. №3(68). С.23–28. <https://doi.org/10.31550/2712-8598-2025-3-4-ZhZiR>
7. Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Сабиров И.Х. Влияние реологических свойств крови на перинатальные исходы у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен // Вятский медицинский вестник. 2021. Т.69, №1. С. 69–72. <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2021-10155>
8. Tang P., Wang H. Regulation of erythropoiesis: emerging concepts and therapeutic implications // Hematology. 2023. Vol.28, №1. Article number:2250645. <https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2250645>
9. Malek A., Sager R., Eckardt K.U., Bauer C., Schneider H. Lack of transport of erythropoietin across the human placenta as studied by an *in vitro* perfusion system // Pflugers Arch. 1994. Vol.427, №1-2. P.157–161. <https://doi.org/10.1007/BF00585955>
10. Хворостухина Н.Ф., Чупахин Р.В., Трушина О.В., Однокозова О.С., Колесникова Е.А. Изменения показателей коагулограммы и кислотно-основного состава крови у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2023. Т.19, №4. С.329–334. <https://doi.org/10.15275/ssmj1904329>
11. Vaupel P., Multhoff G. Blood flow and respiratory gas exchange in the human placenta at term: a data update // Adv. Exp. Med. Biol. 2022. Vol.1395. P.379–384. https://doi.org/10.1007/978-3-031-14190-4_62
12. Creisher P.S., Klein S.L. Pathogenesis of viral infections during pregnancy // Clin. Microbiol. Rev. 2024. Vol.37, №2. Article number:e0007323. <https://doi.org/10.1128/cmr.00073-23>
13. Dunlop M., Shainker S.A., Hayes M. Physiology of the critically ill pregnant patient with COVID-19 // ATS Sch. 2023. Vol4, №2. P.241–242. <https://doi.org/10.34197/ats-scholar.2022-0098OT>
14. Troiano N.H., Richter A., King C. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in women with COVID-19 during pregnancy: best clinical practices // J. Perinat. Neonatal. Nurs. 2022. Vol.36, №1. P.27–36. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000621>
15. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Bardov V.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-COV-2 // Eur. Respir. J. (Suppl.) 2021. Vol.58, №S65. Article number:PA444 <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>
16. Доница Ж.А. Причины гипоксемии при COVID-19 // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т.108, №1. С.3–12. <https://doi.org/10.31857/S0869813922010058>
17. Абулдинов А.С., Андриевская И.А. Клинические показатели красной крови у беременных с бактериальной и COVID-19-ассоциированной внебольничными пневмониями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 84. С.70–76. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-70-76>
18. Кутепова О.Л., Андриевская И.А. Показатели красной крови и особенности морфологии эритроцитов у беременных с

различным течением COVID-19 в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.54–62. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-54-62>

19. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Синякин И.А. Особенности фосфолипидных изменений мембран эритроцитов у рожениц с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.83–89. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-83-89>

20. Jovandaric M.Z., Dokic M., Babovic I.R., Milicevic S., Dotlic J., Milosevic B., Culjic M., Andric L., Dimic N., Mitrovic O., Beleslin A., Nikolic J., Jestrovic Z., Babic S. The significance of COVID-19 diseases in lipid metabolism pregnancy women and newborns // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol.23, №23. Article number:15098. <https://doi.org/10.3390/ijms232315098>

21. Синякин И.А., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Смирнова Н.А. COVID-19-ассоциированная дислипидемия: роль липидов и жирных кислот в патогенезе SARS-CoV-2 инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.107–118. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-107-118>

22. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у рожениц при COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.84–89. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-84-89>

23. Ortega M.A., Garcia-Puente L.M., Fraile-Martinez O., Pekarek T., García-Montero C., Bujan J., Pekarek L., Barrena-Blázquez S., Gragera R., Rodríguez-Rojo I.C., Rodríguez-Benítez P., López-González L., Díaz-Pedrero R., Álvarez-Mon M., García-Honduvilla N., De León-Luis J.A., Bravo C., Saez M.A. Oxidative stress, lipid peroxidation and ferroptosis are major pathophysiological signatures in the placental tissue of women with late-onset preeclampsia // Antioxidants (Basel). 2024. Vol.13, №5. Article number:591. <https://doi.org/10.3390/antiox13050591>

24. Guan H., Wang Y., Perčulija V., Saeed A.F.U.H., Liu Y., Li J., Jan S.S., Li Y., Zhu P., Ouyang S. Cryo-electron microscopy structure of the swine acute diarrhea syndrome coronavirus spike glycoprotein provides insights into evolution of unique coronavirus spike proteins // J. Virol. 2020. Vol.94, №22. Article number:e01301–20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01301-20>

25. Díez J.M., Romero C., Cruz M., Vandeberg P., Merritt W.K., Pradenas E., Trinité B., Blanco J., Clotet B., Willis T., Gajardo R. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 hyperimmune immunoglobulin demonstrates potent neutralization and antibody-dependent cellular cytotoxicity and phagocytosis through N and S proteins // J. Infect. Dis. 2022. Vol.225, №6. P.938–946. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab540>

26. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // ChemRxiv. Preprint. 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>

27. Liu W., Li H. COVID-19 disease: ORF8 and surface glycoprotein inhibit heme metabolism by binding to porphyrin // ChemRxiv. Preprint. 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>

28. DeMartino A.W., Rose J.J., Amdahl M.B., Dent M.R., Shah F.A., Bain W., McVerry B.J., Kitsios G.D., Tejero J., Gladwin M.T. No evidence of hemoglobin damage by SARS-CoV-2 infection // Haematologica. 2020. Vol.105, №12. P.2769–2773. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.264267>

29. Chen J., Mu J., Zhou K., Zhang Y., Zhang J., Shu T., Shang W., Ren Y., Xu X.Q., Zhang L., Yuan S., Zhang D., Cai K., Qiu Y., Zhou X. Targeting viral suppressor of RNAi confers anti-coronaviral activity // Mol. Ther. 2025. Vol.33, №1. P.201–214. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.12.009>

30. Karousis E.D. The art of hijacking: how Nsp1 impacts host gene expression during coronaviral infections // Biochem. Soc. Trans. 2024 Vol.52, №1. P.481–490. <https://doi.org/10.1042/BST20231119>

31. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review // Clin. Pract. 2020. Vol.10, №2. Article number:1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>

32. Cavezzi A., Menicagli R., Troiani E., Corrao S. COVID-19, cation dysmetabolism, sialic acid, CD147, ACE2, viroporins, hepcidin and ferroptosis: a possible unifying hypothesis // F1000Res. 2022. Vol.11. Article number:102. <https://doi.org/10.12688/f1000research.108667.2>

33. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease // Annu. Rev. Med. 2023. Vol.74. P.261–277. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816>

34. Gupta Y., Maciorowski D., Medernach B., Becker D.P., Durvasula R., Libertin C.R., Kempaiah P. Iron dysregulation in COVID-19 and reciprocal evolution of SARS-CoV-2: *Natura nihil frustra facit* // J. Cell. Biochem. 2022. Vol.123, №3. P.601–619. <https://doi.org/10.1002/jcb.30207>

35. Lechuga G.C., Morel C.M., De-Simone S.G. Hematological alterations associated with long COVID-19 // Front. Physiol. 2023. Vol.14. Article number:1203472. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1203472>

36. Андриевская И.А., Чурикова Т.С., Кутепова О.Л. Гистологические изменения плаценты при хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с COVID-19 средней степени тяжести во втором и в третьем триместрах беременности // Якутский медицинский журнал. 2025. №4(92). С.13–17. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.92.02>

37. Fenizia C., Galbiati S., Vanetti C., Vago R., Clerici M., Tacchetti C., Daniele T. SARS-CoV-2 entry: at the crossroads of CD147 and ACE2 // Cells. 2021. Vol.10, №6. Article number:1434. <https://doi.org/10.3390/cells10061434>

38. Alipoor S.D., Mirsaedi M. SARS-CoV-2 cell entry beyond the ACE2 receptor // Mol. Biol. Rep. 2022. Vol.49, №11. P.10715–10727. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07700-x>

39. Alkobtawi M., Ngô Q.T., Chapuis N., Fontaine R.H., El Khoury M., Tihy M., Hachem N., Jary A., Calvez V., Fontenay M., Tsatsaris V., Aractingi S., Oulès B. Enhanced fetal hematopoiesis in response to symptomatic SARS-CoV-2 infection during pregnancy // Commun. Med. (Lond). 2023. Vol.3, №1. Article number:177. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00406-6>

40. Obuchowska A., Standyło A., Obuchowska K., Kimber-Trojnar Ż., Leszczyńska-Gorzelak 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>

41. Андриевская И.А., Лязгиян К.С., Жуковец И.В., Устинов Е.М. Влияние перенесенной в третьем триместре беременности инфекции COVID-19 на показатели врожденного иммунитета, связь с акушерскими и перинатальными исходами // Бюллетень сибирской медицины. 2024. Т.23, №2. С.5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>
42. Gashimova N.R., Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O., Khizroeva J.K., Tretyakova M.V., Grigoreva K.N., Tsibizova V.I., Gris J.C., Degtyareva N.D., Yakubova F.E., Makatsariya A.D. Inflammation and immune reactions in the fetus as a response to COVID-19 in the mother // J. Clin. Med. 2023. Vol.12, №13. Article number:4256. <https://doi.org/10.3390/jcm12134256>
43. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиев Н.Н., Довжикова И.В. Прогностическая значимость интерлейкина 6, гипоксией индуцируемого фактора 1 и ферритина в развитии плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 и анемией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.102–110. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-102-110>
44. Горлова Т.М., Лущик М.В., Остроухова О.Н. Анемия как один из пусковых факторов гипоксии // Международный студенческий научный вестник. 2024. №6. С.16. <https://doi.org/10.17513/msnv.21674>
45. Singh M., Puri M., Choudhary V., Kapur A., Triveni G.S., Gunjan, Patel M., Kumari V. Impact of COVID-19 pandemic on maternal-fetal outcome in pregnant women with severe anemia // Indian. J. Community Med. 2023. Vol.48, №4. P.556–561. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_428_22
46. Райцев С.Н., Звягина В.И., Калинин Р.Е., Бельских Э.С., Царева О.А., Райцева О.В. Оценка выраженности гипоксии по динамике маркеров hif-1α и hif-2α в плазме крови у пациентов с COVID-19 пневмонией // Прикладные информационные аспекты медицины. 2026. Т.29, №1. С.119–129. <https://doi.org/10.18499/2070-9277-2026-29-1-119-129>
47. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Лязгиян К.С., Жуковец И.В., Кривошекова Н.А. Гипоксия и окислительный стресс при COVID-19 как факторы, влияющие на течение заболевания и развитие осложнений беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.90. С.74–82. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>

REFERENCES

1. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O., Kurtser M.A., Chuchalin A.G. [COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2020; 14(5):644–655 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179>
2. Sakhautdinova I.V., Zasyadkin I.S., Khamad'yanova A.U., Tayupova I.M., Kuleshova T.P. [Perinatal outcomes and immunological changes in pregnant women with new COVID-19 coronavirus infection]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2023; 23(5):38–44 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20232305138>
3. Kruchinina M.V., Gromov A.A., Logvinenko I.I., Kruchinina E.V. [Changes in red blood cells associated with the development of cardiovascular complications in patients with COVID-19 coronavirus infection]. *Ateroskleroz = Atherosclerosis* 2023; 19(1):35–46 (in Russian). <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-35-46>
4. Bezhenar V.F., Nesterov I.M., Dobrovolskaya I.A. [Perinatal outcomes of pregnancy and childbirth in moderate to severe COVID-19 patients]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2022; 71(4):5–12 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/JOWD105736>
5. Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Kholopova A.Y. [Specific features of erythropoietin expression in third-trimester placentas in case of acute COVID-19]. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass* 2025; 4:32–37 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2687-0053-2025-4-32-37>
6. Ignatko I.V., Usman Yz Ya., Cherkashina A.V., Timokhina E.V., Fedyunina I.A., Niyazova R.N., Samara A.B., Kovalev N.N. [Iron metabolism in patients with preeclampsia]. *Zhenskoye zdorov'ye i reproduksiya = Women's Health and Reproduction* 2025; 3(68):23–28 (in Russian). <https://doi.org/10.31550/2712-8598-2025-3-4-ZhZiR>
7. Yupatov E.Yu., Maltseva L.I., Zefirova T.P., Sabirov I.Kh. [Influence of blood rheological properties on perinatal outcomes in pregnant women with chronic venous diseases]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Medical Newsletter of Vyatka* 2021; 1(69): 69–72 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2021-10155>
8. Tang P., Wang H. Regulation of erythropoiesis: emerging concepts and therapeutic implications. *Hematology* 2023; 28(1):2250645. <https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2250645>
9. Malek A., Sager R., Eckardt K.U., Bauer C., Schneider H. Lack of transport of erythropoietin across the human placenta as studied by an *in vitro* perfusion system. *Pflügers Arch.* 1994; 427(1-2):157–161. <https://doi.org/10.1007/BF00585955>
10. Khvorostukhina N.F., Chupakhin R.V., Trushina O.V., Odnokozova O.S., Kolesnikova E.A. [Changes in coagulogram parameters and acid-base composition of blood in pregnant women with moderate and severe preeclampsia]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2023; 19(4):329–334 (in Russian). <https://doi.org/10.15275/ssmj1904329>
11. Vaupel P., Multhoff G. Blood flow and respiratory gas exchange in the human placenta at term: a data update. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022; 1395:379–384. https://doi.org/10.1007/978-3-031-14190-4_62
12. Creisher P.S., Klein S.L. Pathogenesis of viral infections during pregnancy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2024; 37(2):e0007323. <https://doi.org/10.1128/cmr.00073-23>
13. Dunlop M., Shinker S.A., Hayes M. Physiology of the critically ill pregnant patient with COVID-19. *ATS Sch.* 2023; 4(2):241–242. <https://doi.org/10.34197/ats-scholar.2022-0098OT>
14. Troiano N.H., Richter A., King C. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in women with COVID-19 during pregnancy: best clinical practices. *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* 2022; 36(1):27–36. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000621>
15. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Bardov V.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Abul'dinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-COV-2. *Eur. Respir. J. (Suppl.)*. 2021; 58(S65):PA444. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>
16. Donina Zh.A. [Causes of hypoxemia in COVID-19]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov*

Russian Journal of Physiology 2022; 108(1):3–12 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0869813922010058>

17. Abul'dinov A.S., Andrievskaya I.A. [Clinical indicators of red blood in pregnant women with bacterial and COVID-19-associated community-acquired pneumonia]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:70–76 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-70-76>

18. Kutepova O.L., Andrievskaya I.A. [Red blood cell indices and erythrocyte morphology features in pregnant women with varying courses of COVID19 during the third trimester of pregnancy]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 92:54–62 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-54-62>

19. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Sinyakin I.A. [Peculiarities of phospholipid changes in erythrocyte membranes in parturient women with COVID-19-associated community-acquired pneumonia]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 87:83–89 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-83-89>

20. Jovandarc M.Z., Dokic M., Babovic I.R., Milicevic S., Dotlic J., Milosevic B., Culjic M., Andric L., Dimic N., Mitrovic O., Beleslin A., Nikolic J., Jestrovic Z., Babic S. The significance of COVID-19 diseases in lipid metabolism pregnancy women and newborns. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(23):15098. <https://doi.org/10.3390/ijms232315098>

21. Sinyakin I.A., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Smirnova N.A. [COVID-19-associated dyslipidemia: the role of lipid and fatty acids in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 83:107–118 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-107-118>

22. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Krivoschekova N.A. [Characterization of lipid peroxidation processes and antioxidant defense in parturients with COVID-19]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 91:84–89 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-84-89>

23. Ortega M.A., Garcia-Puente L.M., Fraile-Martinez O., Pekarek T., García-Montero C., Bujan J., Pekarek L., Barrena-Blázquez S., Gragera R., Rodríguez-Rojo I.C., Rodríguez-Benítez P., López-González L., Díaz-Pedrero R., Álvarez-Mon M., García-Honduvilla N., De León-Luis J.A., Bravo C., Saez M.A. Oxidative stress, lipid peroxidation and ferroptosis are major pathophysiological signatures in the placental tissue of women with late-onset preeclampsia. *Antioxidants (Basel)* 2024; 13(5):591. <https://doi.org/10.3390/antiox13050591>

24. Guan H., Wang Y., Perčulija V., Saeed A.F.U.H., Liu Y., Li J., Jan S.S., Li Y., Zhu P., Ouyang S. Cryo-electron microscopy structure of the swine acute diarrhea syndrome coronavirus spike glycoprotein provides insights into evolution of unique coronavirus spike proteins. *J. Virol.* 2020; 94(22):e01301–20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01301-20>

25. Díez J.M., Romero C., Cruz M., Vandeberg P., Merritt W.K., Pradenas E., Trinité B., Blanco J., Clotet B., Willis T., Gajardo R. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 hyperimmune immunoglobulin demonstrates potent neutralization and antibody-dependent cellular cytotoxicity and phagocytosis through N and S proteins. *J. Infect. Dis.* 2022; 225(6): 938–946. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab540>

26. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv. Preprint.* 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>

27. Liu W., Li H. COVID-19 disease: ORF8 and surface glycoprotein inhibit heme metabolism by binding to porphyrin. *ChemRxiv. Preprint.* 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>

28. DeMartino A.W., Rose J.J., Amdahl M.B., Dent M.R., Shah F.A., Bain W., McVerry B.J., Kitsios G.D., Tejero J., Gladwin M.T. No evidence of hemoglobin damage by SARS-CoV-2 infection. *Haematologica* 2020; 105(12):2769–2773. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.264267>

29. Chen J., Mu J., Zhou K., Zhang Y., Zhang J., Shu T., Shang W., Ren Y., Xu X.Q., Zhang L., Yuan S., Zhang D., Cai K., Qiu Y., Zhou X. Targeting viral suppressor of RNAi confers anti-coronaviral activity. *Mol. Ther.* 2025; 33(1):201–214. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.12.009>

30. Karousis E.D. The art of hijacking: how Nsp1 impacts host gene expression during coronaviral infections. *Biochem. Soc. Trans.* 2024; 52(1):481–490. <https://doi.org/10.1042/BST20231119>

31. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin. Pract.* 2020; 10(2):1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>

32. Cavezzi A., Menicagli R., Troiani E., Corrao S. COVID-19, cation dysmetabolism, sialic acid, CD147, ACE2, viroporins, hepcidin and ferroptosis: a possible unifying hypothesis. *F1000Res* 2022; 11:102. <https://doi.org/10.12688/f1000research.108667.2>

33. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease. *Annu. Rev. Med.* 2023; 74:261–277. <https://doi.org/10.1146/annu-rev-med-043021-032816>

34. Gupta Y., Maciorowski D., Medernach B., Becker D.P., Durvasula R., Libertin C.R., Kempaiah P. Iron dysregulation in COVID-19 and reciprocal evolution of SARS-CoV-2: *Natura nihil frustra facit*. *J. Cell. Biochem.* 2022; 123(3):601–619. <https://doi.org/10.1002/jcb.30207>

35. Lechuga G.C., Morel C.M., De-Simone S.G. Hematological alterations associated with long COVID-19. *Front. Physiol.* 2023; 14:1203472. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1203472>

36. Andrievskaya I.A., Churikova T.S., Kutepova O.L. [Histologic changes of the placenta in chronic subcompensated placental insufficiency in women with COVID-19 of moderate severity in the second and third trimesters of pregnancy]. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal* = *Yakut Medical Journal* 2025; 4(92):13–17 (in Russian). <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.92.02>

37. Fenizia C., Galbiati S., Vanetti C., Vago R., Clerici M., Tacchetti C., Daniele T. SARS-CoV-2 entry: at the crossroads of CD147 and ACE2. *Cells* 2021; 10(6):1434. <https://doi.org/10.3390/cells10061434>

38. Alipoor S.D., Mirsaedi M. SARS-CoV-2 cell entry beyond the ACE2 receptor. *Mol. Biol. Rep.* 2022; 49(11):10715–10727. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07700-x>

39. Alkobtawi M., Ngô Q.T., Chapuis N., Fontaine R.H., El Khoury M., Tihy M., Hachem N., Jary A., Calvez V., Fontenay M., Tsatsaris V., Aractingi S., Oulès B. Enhanced fetal hematopoiesis in response to symptomatic SARS-CoV-2 infection during pregnancy.

Commun. Med. (Lond). 2023; 3(1):177. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00406-6>

40. Obuchowska A., Standylo A., Obuchowska K., Kimber-Trojnar Z., 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/10.3390/biom11081202>

41. Andrievskaya I.A., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Ustinov E.M. [Effect of COVID-19 infection in the third trimester of pregnancy on innate immunity parameters, association with obstetric and perinatal outcomes]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2024; 23(2):5–13 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-5-13>

42. Gashimova N.R., Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O., Khizroeva J.K., Tretyakova M.V., Grigoreva K.N., Tsbizova V.I., Gris J.C., Degtyareva N.D., Yakubova F.E., Makatsariya A.D. Inflammation and immune reactions in the fetus as a response to COVID-19 in the mother. *J. Clin. Med.* 2023; 12(13):4256. <https://doi.org/10.3390/jcm12134256>

43. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N., Dovzhikova I.V. [Prognostic significance of interleukin-6, hypoxia-inducible factor-1 and ferritin in the development of placental insufficiency in pregnant women with COVID-19 and anaemia]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2025; 97:102–110 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-97-102-110>

44. Gorlova T.M., Lushchik M.V., Ostroukhova O.N. [Anemia as one of the triggering factors of hypoxia]. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin* 2024; 6:16 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/msnv.21674>

45. Singh M., Puri M., Choudhary V., Kapur A., Triveni G.S., Gunjan, Patel M., Kumari V. Impact of COVID-19 pandemic on maternal outcome in pregnant women with severe anemia. *Indian J. Community Med.* 2023; 48(4):556–561. https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_428_22

46. Raitsev S.N., Zvyagina V.I., Kalinin R.E., Belskikh E.S., Tsareva O.A., Raitseva O.V. [Study of dynamics of plasma HIF-1 α and HIF-2 α levels in patients with COVID-19 pneumonia]. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny = Applied Information Aspects of Medicine* 2026; 29(1):119–129 (in Russian). <https://doi.org/10.18499/2070-9277-2026-29-1-119-129>

47. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Krivoschekova N.A. [Hypoxia and oxidative stress in COVID-19 as factors affecting the course of the disease and the development of complications in pregnancy]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:74–82 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>

Информация об авторах:

Ольга Леонидовна Кутепова, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: helga1509_84@mail.ru

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: irinaandrievskaja@rambler.ru

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, 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»; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Author information:

Ol'ga L. Kutepova, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: helga1509_84@mail.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of 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

Inna V. Dovzhikova, PhD, DSc. (Biol.), 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: dov_kova100@rambler.ru

Поступила 25.06.2026
Принята к печати 24.08.2026

Received June 25, 2026
Accepted August 24, 2026