

COVID-19 и беременность: влияние, исходы, возможная терапия

В.И. Щербаков¹, Т.И. Рябиченко^{1,2}, О.О. Обухова¹, Т.В. Карцева², В.Е. Менщикова²,
Д.В. Елисеева², М.И. Воевода¹

¹ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

²Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение беременности, состояние здоровья матери и ребенка во многом неясно и противоречиво. В представленном литературном обзоре проанализированы изменения в иммунной, сердечно-сосудистой, эндокринной системах у женщин при физиологической беременности. Представлены особенности течения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, при беременности в зависимости от варианта вируса, рассмотрены пути проникновения инфекции в иммунные и неиммунные клетки, в том числе в клетки плаценты, а также вопросы трансплацентарного переноса вируса – ключевого момента инфицирования эмбриона или плода, от которого также во многом зависит исход беременности. Представлены перспективные подходы к терапии COVID-19: применение ингибиторов трансмембранной сериновой протеазы-2, фурина, ангиотензин-превращающего фермента и РНК-зависимой РНК-полимеразы, эпителиальные клетки амниона и их экзосомы. Вместе с тем рассмотрены возможности применения мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с тяжелой пневмонией, обусловленной COVID-19. Выделены сложности и вопросы в отношении применения перечисленных терапевтических методов у беременных. Рассмотрены аспекты применения препаратов сурфактанта у новорожденных из группы риска развития новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, иммунные клетки, плацента, терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Менщикова В.Е., e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Для цитирования: Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Карцева Т.В., Менщикова В.Е., Елисеева Д.В., Воевода М.И. COVID-19 и беременность: влияние, исходы, возможная терапия. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):62–70. doi: 10.18699/SSMJ20240406

COVID-19 and pregnancy: impact, outcomes, and potential therapy

V.I. Shcherbakov¹, T.I. Ryabichenko^{1,2}, O.O. Obukhova¹, T.V. Kartseva², V.E. Menshchikova²,
D.V. Eliseeva², M.I. Voevoda¹

¹Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

²Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

The impact of the new coronavirus COVID-19 infection on the course of pregnancy, maternal and child health is largely unclear and controversial. The presented literature review analyzes changes in the immune, cardiovascular, and endocrine systems in women in physiological pregnancy. The peculiarities of the course of infection caused by SARS-CoV-2 virus in pregnancy, depending on the virus variant, are presented, the issues of infection pathways into immune and non-immune cells, including placental cells, as well as the issues of transplacental transfer of the virus – the key moment of infection of the embryo or fetus, on which the outcome of pregnancy also largely depends, are considered. Promising approaches to COVID-19 therapy are presented: use of inhibitors of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), furin, angiotensin-converting enzyme (ACE2) and RNA-dependent RNA polymerase, amnion

epithelial cells and their exosomes. At the same time, the potential use of mesenchymal stem cells in patients with severe COVID-19 pneumonia is reviewed. Difficulties and questions regarding the use of the above therapeutic methods in pregnant women are highlighted. Aspects of the use of surfactant preparations in newborns at risk of new coronavirus infection are considered.

Key words: pregnancy, COVID-19, immune cells, placenta, therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Menshchikova V.E., e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Citation: Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Kartseva T.V., Menshchikova V.E., Eliseeva D.V., Voevoda M.I. COVID-19 and pregnancy: impact, outcomes, and potential therapy. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):62–70. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240406

Введение

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции [1]. В марте 2021 г. она была выявлена у 119 млн человек, 94,7 млн выздоровели, летальный исход наступил у 2,6 млн. В Российской Федерации COVID-19 перенесли 4,37 млн человек, 3,97 млн выздоровели, летальный исход зарегистрирован у 15,6 тыс [2]. 5 мая 2023 г. глава ВОЗ Адхан Гебрейесус объявил об отмене статуса пандемии для новой коронавирусной инфекции, но циркуляция вируса продолжается, и на данный момент фиксируются случаи заболевания COVID-19 среди различных групп населения.

К семейству коронавирусов относят возбудителей острых респираторных инфекций, представляющих собой одноцепочечные крупные оболочечные РНК-содержащие вирусы с положительной цепью. Вирус новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) принадлежит к подсемейству бета-коронавирусов [3]. Его попадание в органы-мишени (легкие, почки, органы сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта) опосредовано экспрессией на них рецептора ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE2). На клеточных мембранах организма вирус SARS-CoV-2 присоединяется поверхностными шипами, образованными S-белком, с белком ACE2. Попадая в клетку, вирус реплицируется, способствуя выходу из инфицированной клетки новых вирионов, поражающих органы-мишени. Представленные изменения приводят к развитию как местного, так и системного воспалительного ответа [3].

Учитывая, что беременность – это физиологическое состояние, создающее предрасположенность к респираторным вирусным инфекциям [4], можно предположить наличие большей подверженности инфицированию и более тяжелого течения коронавирусной инфекции у беременных, а также воздействия вируса на плод.

Физиологические изменения в иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой системах при беременности способствуют большей восприимчивости к инфекционным патогенам и более частому развитию тяжелой инфекции, что может привести к увеличению заболеваемости и смертности матери и плода. Также при беременности увеличивается риск развития гестационного сахарного диабета и гипертензии – предикторов тяжелого респираторного синдрома, вызываемого новой коронавирусной инфекцией [2]. Среди физиологических иммунологических изменений в организме беременных выделяют повышение уровня прогестерона, имеющего выраженный иммуномодулирующий эффект и способствующего репарации легочной ткани после воздействия вирусных агентов; изменение соотношения Th1/Th2 в сторону Th2, что приводит к снижению клиренса инфицированных клеток при иммунном ответе на вирусные инфекции; уменьшение количества естественных киллерных (NK) клеток, в результате чего падает способность организма к ликвидации вирусов; снижение количества дендритных клеток в плазме крови, а следовательно, продукции интерферона I типа, направленного на борьбу с вирусными патогенами; изменения Toll-подобных рецепторов, распознающих консервативные структуры микроорганизмов и активирующих клеточный иммунный ответ [2].

Физиологические изменения сердечно-сосудистой системы, а также системы крови включают снижение сосудистого сопротивления, увеличение частоты сердечных сокращений, ударного объема, объема циркулирующей крови и, как следствие, сердечного выброса, повышение образования тромбина. Изменения дыхательной системы представлены уменьшением экскурсии грудной клетки и функциональной остаточной емкости [2].

Принимая во внимание сказанное выше, можно предположить, что беременные относятся к группе риска по отношению к новой коронави

русной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Однако на данный момент литературных данных о его влиянии на беременных и плод, а также касающихся возможной терапии, недостаточно, а материалы оригинальных исследований, литературных обзоров противоречивы.

Изменения в иммунной системе при физиологической беременности

В организме беременных происходят преобразования иммунной системы, которые можно разделить на системные и локальные. К системным изменениям можно отнести снижение активности Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺, NK-клеток, их миграцию в децидуальную оболочку и плаценту, повышение функциональной активности нейтрофилов и макрофагов [5] с одновременным снижением их фагоцитарной функции [6]. При беременности повышается экспрессия ACE2 в различных тканях, в том числе и молочных железах [7]. Доказано, что мРНК фермента присутствует в ткани молочной железы в норме и повышается в 13 раз при лактации под влиянием провоспалительных цитокинов и пролактина, являющегося классическим регулятором развития ткани молочной железы и лактации. Помимо этого, при лактации увеличивается содержание ACE2 в легких, но для почек и кишечника такой закономерности не выявлено [7].

На уровне эндометрия на этапе имплантации развивается классическое локальное воспаление с преобладанием экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, способствующих фиксации бластоцисты к децидуальной оболочке. В дальнейшем идет переключение на Th2-, M2-клеточный ответ с преобладанием Т-регуляторных клеток над Th17. Перед родами вновь происходит активация Th1-клеточного ответа и частичное восстановление соотношения Th1/Th2 [8].

Изменения в иммунной и эндокринной системах при инфицировании женщин SARS-CoV-2

В результате перенесенной коронавирусной инфекции повышается уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , интерфероны, что способствует снижению содержания лютеинизирующего гормона и, как следствие, нарушению функции яичников и менструального цикла [8].

Выявлены особенности течения коронавирусной инфекции у беременных в зависимости от варианта вируса (альфа, дельта, омикрон); так, контагиозность альфа-вируса больше, чем вариантов

дельта и омикрон [9]. Однако наиболее значимой является мутация в гене гликопротеина S (SPIKE) (замещение аспарагиновой кислоты на глицин в позиции 614), кодируемый белок повышает скорость связывания вируса с рецептором ACE2, инфекционность и ускользание от иммунной системы [10]. Указанная мутация присутствует в альфа-, дельта-, омикрон-вариантах SARS-CoV-2, связана с высокой вирусной нагрузкой у лиц молодого возраста [11] и, вероятно, с увеличением количества неблагоприятных исходов [12].

Лабораторные данные у пациенток с коронавирусной инфекцией во время беременности схожи с изменениями у небеременных женщин: лимфопения, тромбоцитопения, увеличение уровня лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, сывороточного ферритина, С-реактивного белка, D-димеров, ИЛ-6. Клинически данные изменения обуславливают нарушение функции печени и почек. В связи с этим существует предположение, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, может сопровождаться такими акушерскими патологиями, как преэклампсия и HELLP-синдром [13].

Ответ иммунной системы организма жизненно важен при развитии новой коронавирусной инфекции. Т-хелперы освобождают различные цитокины и хемокины, необходимые для активации иммунной системы при инфекции. Th1-клетки продуцируют интерферон-гамма, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12. Th2-клетки высвобождают противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β). Важно отметить, что все упомянутые цитокины участвуют в реализации беременности, и любое нарушение соотношения Th1/Th2 может привести к разного рода изменению вектора развития беременности [14].

J. Carvajal et al. приводят следующие показатели исходов беременностей, осложненных течением COVID-19: преждевременные роды менее 37 недель беременности – 16 %, менее 27 недель – 0,5 %; материнская смертность – 0,2–0,5 %; ранняя неонатальная гибель – 0,3 %; внутриутробная гибель плода – 0,4–0,6 % [9]. Гипертензия, сахарный диабет, ожирение, индекс массы тела > 35 кг/м² являются факторами риска более тяжелого течения COVID-19 у матери, а также негативного влияния на состояние плода [9].

Известно, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, имеет широкий спектр клинической манифестации. По степени тяжести она может варьировать от бессимптомных до тяжелых и критических форм. Различные литературные источники приводят данные об асимптоматическом течении в 18–41 % случаев с инкубационным периодом от 5,5 до 9,5 дня [15]. В связи с этим

необходимо отметить, что при любом течении SARS-CoV-2 способен вызывать специфическую коагулопатию, возникающую в результате повышения уровня фибриногена, фактора фон Виллебранда, продуктов деградации фибрина и D-димеров. Новая коронавирусная инфекция индуцирует процесс иммунотромбоза [16], развивающегося вследствие взаимодействия моноцитов и нейтрофилов с тромбоцитами и факторами свертывания крови. При иммунотромбозе нейтрофилы и моноциты секретируют различные тканевые факторы и таким образом нарушают функцию антикоагулянтной системы организма. При формировании неуправляемого иммунотромбоза происходит диффузная внутрисосудистая коагуляция [17]. Легочные микротромбы регистрируются в 57 % случаев при новой коронавирусной инфекции [18]. Представленные данные особенно актуальны при наблюдении беременных женщин с нарушениями в коагуляционном каскаде гемостаза.

Плацента и SARS-CoV-2

Плацентарный трофобласт (синцитиотрофобласт) непосредственно взаимодействует с кровью матери и поэтому может контактировать с вирусом SARS-CoV-2. С одной стороны, он защищает плод от инфекций различной этиологии, но с другой – может быть инфицирован и в этом случае будет причиной воспаления в плаценте. В последнее время активно обсуждается вопрос трансплацентарного переноса вируса. Плацента человека экспрессирует факторы проникновения вируса COVID-19: ACE2, трансмембранную сериновую протеазу-2 (type 2 transmembrane serine protease 2, TMPRSS2), фурин [19]. При этом доказано, что ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются чаще в трофобласте, чем в других клетках плацентарных ворсин. Более того, вирус SARS-CoV-2 способен инфицировать эмбрион человека [20], который на стадии преимплантации чувствителен к SARS-CoV-2 вследствие активной экспрессии клетками трофоэктодермы бластоцисты рецепторов ACE2 и TMPRSS2 в данный период. Представленный факт должен учитываться при проведении вспомогательных репродуктивных технологий [20].

Второй возможный путь инфицирования клеток плаценты – через внутрисосудистый вневорсинчатый трофобласт, что приводит к нарушению ремоделирования спиральных артерий и индукции преэклампсии и внутриутробной задержки развития плода [21]. Третий путь может осуществляться через зараженные моноциты матери, мигрировавшие в децидуальную оболочку, где они способны повреждать интерстициальный

трофобласт. Все вышеперечисленные формы инфицирования клеток плаценты могут вызывать различные локальные иммунные реакции и оказывать влияние на исход беременности [22]. По данным S.A. Al-Ranaf et al., при развитии коронавирусной инфекции в плаценте обнаруживаются тромбы в сосудах стволовых ворсин, отложение фибрина в сосудах плаценты, лимфоцитарная и эозинофильная инфильтрация сосудов в хорионе, что способствует формированию плацентарной недостаточности и, в свою очередь, неблагоприятному исходу беременности [22]. Аналогичные изменения в плаценте при COVID-19 продемонстрировали B. Joshi et al. В работе отмечено, что нарушенная морфология плаценты при COVID-19 связана с такими исходами беременности, как гибель плода, низкие показатели у новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте [23]. Помимо этого децидуальная ткань и децидуальные лейкоциты также вовлекаются в воспалительный процесс, повреждаясь вирусом SARS-CoV-2, но децидуальный иммунный ответ зависит от времени инфицирования [24].

Найдены различия в иммунном ответе на COVID-19 в зависимости от пола плода: титр SARS-CoV-2 у беременных мальчиком меньше, чем в случае женского пола плода. Эпидемиологические исследования показали, что лица мужского пола более подвержены новой коронавирусной инфекции и переносят ее тяжелее [25]. Y. Yang et al. доказали, что материнские IgG к SARS-CoV-2, нарабатываемые до беременности в ответ на введение вакцины, которая представляет собой инактивированный вирус, могут переноситься к плоду через плаценту и обнаруживаться у новорожденного. Вакцины вводились женщинам однократно, двукратно или трехкратно; наибольшее количество антител класса IgG обнаруживалось у новорожденных после трехкратного введения вакцины, после рождения уровень антител постепенно уменьшался [26].

Пути проникновения SARS-CoV-2 в клетки

В литературе описаны различные способы входа вируса SARS-CoV-2 в клетки плаценты. Такое проникновение может быть обусловлено взаимодействием с рецепторами (ACE2, TMPRSS2) или участием в процессе ферментов (например, фурина). Показано, что TMPRSS2 и растворимая форма ACE2 может облегчать отщепление части спайкового белка S2 коронавируса и обеспечивать инфицирование клеток. Фурин в большей степени ответственен за отщепление S1-субъединицы спайкового белка [27].

Приведенные сведения подтверждаются и другими исследователями. Так, в работе M. Takeda показано, что S-белок вирусной частицы расщепляется в положении S1/S2 под действием фурина, а затем – в позиции S2' с участием TMPRSS2 после связывания с ACE2 для облегчения слияния мембран на цитолемме. Кроме того, SARS-CoV-2 может проникать в клетку путем эндоцитоза и протеолитически активироваться катепсином L, хотя это и не является основным способом заражения вирусом [11].

Представленные пути актуальны и для плаценты, где SARS-CoV-2 положительно регулирует экспрессию TMPRSS2 в синцитиотрофобласте и цитотрофобластных клетках. S-протеин способен индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов, апоптоз синцитиотрофобласта, повышение сосудистой проницаемости [28]. Помимо этого S-гликопротеин SARS-CoV-2 может связываться и с другими клеточными рецепторами, что еще более осложняет лечение коронавирусной инфекции [29].

Одним из наиболее важных моментов является способность вируса SARS-CoV-2 к инфицированию иммунцитов, в том числе моноцитов/макрофагов и других антигенпрезентирующих клеток. С одной стороны, они осуществляют защиту от коронавирусной инфекции, с другой – при определенных условиях способствуют распространению вируса по организму [30]. Одним из таких условий является антителозависимое усиление клеточной цитотоксичности, его суть заключается в том, что вирус связывается с низкоавидными антителами, не обладающими нейтрализующими свойствами. Это позволяет вирусу избегать иммунного надзора и распространяться по организму, что в конечном итоге сказывается на степени тяжести инфекции. S. Ajmerya et al. отмечают, что представленный механизм является альтернативным источником входа вируса в чувствительные клетки организма, при этом низкоавидные антивирусные антитела повышают способность вируса к проникновению в клетку через взаимодействие с комплементом или с Fc-рецептором, поддерживая более тяжелое течение инфекции. Авторы рекомендуют учитывать данные обстоятельства при разработке новых вакцин [31].

Субъединица S1 спайкового белка S содержит рецепторсвязывающий (RBD) и N-терминальный домен (NTD), антитела против RBD более эффективны [32]. Вместе с тем представлен новый механизм, когда антитела перекрестно связываются с двумя N-терминальными доменами S1 компонента спайкового белка, индуцируя открытие RBD и тем самым усиливая его аффинность

к ACE2. Результатом этого процесса является повышение инфекционности вируса [32].

Настоящие и перспективные подходы в терапии COVID-19

В настоящее время основой профилактики новой коронавирусной инфекции являются вакцины, которые могут применяться и при беременности. Но в этом случае наблюдается ряд патологических эффектов у матери и плода, в связи с чем вопрос вакцинации остается открытым.

Одним из вариантов решения представленной задачи является разработка ингибиторов протеаз TMPRSS2 и фурина, позволяющих снизить возможность входа вируса в клетки [33]. U. Chaube et al. полагают, что наибольшая эффективность лечения будет наблюдаться при применении ингибиторов ACE2 и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) [34]. Вместе с тем сведения о возможности использования данных препаратов у беременных противоречивы. Определенные надежды возлагают на терапию эпителиальными клетками амниона (ЭКА) и их экзосомами [35]. Исследователи отмечают, что ЭКА обладают иммуномодулирующим и антитромботическим эффектами, способны уменьшать выраженность воспалительной реакции, повышать тканевую репарацию, регулировать ангиотензин-альдостероновую систему. Описанные выше терапевтические эффекты ЭКА делают их перспективными для лечения различных заболеваний, в том числе COVID-19. Предклинические исследования показали, что ЭКА уменьшают выработку таких провоспалительных медиаторов, как TGF- β и ИЛ-8 [36], что особенно важно при поражениях легкого с последующим фиброзированием. Интраназальное введение экзосом, реализовавшихся из ЭКА, на модели блеомицин-индуцированного фиброза легких уменьшает воспаление и вероятность развития фиброза [37]. Важной характеристикой ЭКА является их способность нарабатывать и секретировать антимикробные пептиды (β -дефензины человека, лейкоцитарный ингибитор протеаз, элафин [38], белки сурфактанта SPA, SPB, SPC, SPD [35]) в околоплодные воды. Сурфактант обладает противовоспалительными и антимикробными свойствами, его введение недоношенным новорожденным способствует как лечению, так и профилактике в группах риска по COVID-19.

Терапия, основанная на применении мезенхимальных стволовых клеток (МСК)

Доклинические и первые клинические исследования показывают, что МСК могут быть

эффективны при лечении различных заболеваний, в том числе тяжелой пневмонии у больных COVID-19. Так, у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 ($n = 31$, возраст 61–71 год), которым вводились МСК пуповинной крови в дозе 10^6 клеток/кг массы тела, увеличивались количество лимфоцитов (в 1,5 раза), оксигенация крови, снижалось содержание С-реактивного белка, прокальцитонина, ИЛ-6 (до нормы), D-димеров (в 2 раза) [39].

На современном этапе клеточной терапии применяются модифицированные МСК. В работе N. Karakas et al. представлены биоинженерные методы контроля терапии модифицированными МСК, в том числе лечения COVID-19 [40]. Одним из наиболее важных этапов работы является получение из кондиционированной среды МСК экзосом, микровезикул, секретируемых растворимых факторов, оказывающих действие, схожее с эффектом МСК [41]. Анализируя литературу по данному вопросу, A. Javed et al. пришли к выводу, что экзосомы и МСК можно использовать для терапии COVID-19. МСК-терапия активирует ангиогенные процессы в легких, альвеолярную реэпителизацию, уменьшает секрецию ФНО- α , TGF- β , рост миофибробластов и легочный фиброз, повышает устойчивость эндотелия к повреждениям [42]. L. Chen et al. указывают на то, что терапия МСК более обоснована у пациентов, находящихся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, в комплексе с другими методами лечения. Авторы приводят следующий спектр терапевтических воздействий для пациентов с тяжелой формой COVID-19: терапия плазмой выздоравливающих пациентов, противовирусная, иммуномодулирующая, глюкокортикоидная терапия, ингибирование связывания рецептора ACE2 с вирусом, ингибирование ключевых энзимов вируса, метаболическая терапия в сочетании с лечебным питанием, терапия стволовыми клетками, сочетание традиционной и нетрадиционной медицины, пробиотическая терапия [43]. Несомненно и то, что комбинация различных методов даст более выраженный терапевтический эффект.

Рассматривая вопросы терапии COVID-19, можно отметить ее эффективность в отношении других патологий, а именно рака легких. Как показали M. Sceinin et al. рекомбинантный спайковый протеин S1 может быть использован при лечении рака легкого [44].

Таким образом, анализ литературы представляет доказательства влияния вируса SARS-CoV-2 на течение и исходы беременности. Воздействие новой коронавирусной инфекции на иммунную систему беременных способствует развитию воспалительных реакций как на системном, так и на

локальном уровне. В результате непосредственного контакта синцитиотрофобласта с кровью матери возможен трансплацентарный перенос вируса плоду. Помимо этого инфицирование плаценты SARS-CoV-2 активирует различные иммунные реакции на местном уровне и вызывает изменения структуры и функции плаценты, приводя к неблагоприятному исходу беременности.

Доказано существование нескольких путей проникновения SARS-CoV-2 в клетки. Вместе с тем быстрая эволюция вируса ведет к появлению вариантов, способных избегать нейтрализующих антител, что обеспечивает более тяжелое течение инфекции, а также сложности в терапии и профилактике. Создание универсальной вакцины осложняется частыми мутациями вируса с изменением его свойств. Вследствие этого ученые всего мира склоняются к разработке таргетных вакцин, направленных на тот или иной вариант SARS-CoV-2. Перспективным подходом к терапии новой коронавирусной инфекции является синтез ингибиторов протеаз TMPRSS2 и фурина, а также ингибиторов ACE2 и RdRp. Наряду с этим в эксперименте эффективность показали ЭКА и их экзосомы, обладающие противовоспалительными, репаративными, иммуномодулирующими и антитромботическими эффектами. Для новорожденных детей с риском развития COVID-19 возможно применение сурфактанта. Активно ведутся клинические испытания препаратов, содержащих МСК.

Список литературы / References

1. Кравцова О.Н., Вишневская А.В., Чернов К.Г. Коронавирус и беременность. *Международ. науч.-исслед. ж.* 2022;(11):52–54. doi: 10.23670/IRJ.2022.125.39
Kravtsova O.N., Vishnevskaya A.V., Chernov K.G. Coronavirus and pregnancy. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2022;(11):52–54. [in Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2022.125.39
2. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Коньшева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). *Пробл. репродукции*. 2021;27(3):70–77. doi: 10.17116/gerpro20212703170
Adamyan L.V., Vechorko V.I., Konysheva O.V., Kharchenko E.I. Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review). *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(3):70–77. [In Russian]. doi: 10.17116/gerpro20212703170
3. Косолапова Ю.А., Морозов Л.А., Инвиева Е.В., Макиева М.И., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы).

Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021;9(4):63–70. doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70

Kosolapova Yu.A., Morozov L.A., Inviyaeva E.V., Makieva M.I., Zubkov V.V., Degtyarev D.N. Impact of COVID-19 on pregnancy outcomes and neonatal health (literature review). *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye = Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training.* 2021;9(4):63–70. [In Russian]. doi: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-63-70

4. Poon L.C., Yang H., Lee J.C., Copel J.A., Leung T.Y., Zhang Y., Chen D., Prefumo F. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;5(5): 700–708. doi: 10.1002/uog.22013

5. Chen R., Zhang S., Su S., Ye H., Shu H. Interactions between specific immune status of pregnant women and SARS-CoV-2 infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:721309. doi: 10.3389/fcimb.2021.721309

6. Lampé R., Kövér Á., Szűcs S., Pál L., Árnas E., Ádány R., Póka R. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2015;107:26–30. doi: 10.1016/j.jri.2014.11.001

7. Hennighausen L., Lee H.K. Aktivation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 through JAK/STAT-dependent enhancers during pregnancy. *Cell Rep.* 2020;32(13):108–199. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108199

8. Saadedine M., El Sabeh M., Borahay M.A., Daoud G. The influence of COVID-19 infection-associated immune response on the female reproductive system. *Biol. Reprod.* 2023;108(2):172–182. doi: 10.1093/biolre/roac187

9. Carvajal J., Casanello P., Toso A., Farias M., Carrasco-Negue K., Araujo K., Valero P., Fuenzalida J., Solari C., Sobrevia L. Functional consequences of SARS-CoV-2 infection in pregnant women fetoplacental unit, and neonate. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2023;1869(1):166582. doi: 10.1016/j.bbdis.2022.166582

10. Volz E., Hill V., McCrone J.T., Price A., Jorgensen D., O'Toole Á., Southgate J., Johnson R., Jackson B., Nascimento F.F., ... Connor T.R. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D 614 G on transmissibility and pathogenicity. *Cell.* 2021;184(1):64–75. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.020

11. Takeda M. Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike protein. *Microbiol. Immunol.* 2022;66(1):15–23. doi: 10.1111/1348-0421.12945

12. Becerra-Flores M., Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. *Int. J. Clin. Pract.* 2020;74(8):13525. doi: 10.1111/ijcp.13525

13. da Cunha Sobieray N.L.E., Zanela M., Padilha S.L., Klas C.F., de Carvalho N.S. HELLP-syndrome

and COVID-19: A minor revision of a possible new “COVID-19-linked HELLP-like syndrome”. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2023;283:90–94. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.02.005

14. Warning J.C., McCracken S.A., Morris J.M. A balancing act: mechanism by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction.* 2011;141(6):715–724. doi: 10.1530/REP-10-0360

15. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A., Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 [published correction appears in Euro Surveill. 2020 Jun;25(22):]. *Euro Surveill.* 2020;25(10):2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180

16. Chen L., Qu L., Kalyani F.S., Zhand Q., Fan L., Fand Y., Li Y., Xiand C. Mesenchymal stem cell – based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;79(3):142. doi: 10.1007/s00018-021-04096-y

17. Piazza G., Morrow D.A. Diagnosis, management and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19. *IAMA.* 2020;324(24):2548–2549. doi: 10.1001/jama.2020.23422

18. Hariri L.P., North C.M., Shih A.K., Israel R.A., Maley J.H., Villalba J.A., Vinarsky V., Rubin I., Okin D.A., Schafani A., ... Mino-Kenudson M. Lung histopathology in corona virus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systematic review. *Chest.* 2021;159(1):73–84. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.259

19. Ouyang Y., Bagalkot T., Fitzgerald W., Sadvovsky E., Chu T., Martinez-Marchal A., Briefio-Enriquez M., Su E.J., Margolis L., Sorkin A., Sadvovsky Y. Term human placental trophoblasts express SARS-CoV-2 entry factors ACE2, TMPRSS2, and Furin. *mSphere.* 2021;6(2):e00250–21. doi: 10.1128/mSphere.00250-21

20. Montano M., Victor A.R., Griffin D.K., Duong T., Bolduc N., Farmer A., Gard V., Hadjantonakis A.K., Coates A., Barnes F.I., Zouves C.G., Greene W.C., Viotti M. SARS-CoV-2 can infect human embryos. *Sci. Rep.* 2022;12(2):15451. doi: 10.1038/s41598-022-18906-1

21. Robson A., Harris L.K., Innes B.A., Lash P.N., Aljunaidy M.M., Aplin J.D., Baker P.N., Robson S.C., Bulmer J.J. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. *FASEB J.* 2012;26(12):4876–4885. doi: 10.1096/fj-12-210310

22. Al-Rawaf S.A., Mousa E.T., Kareem N.M. Correlation between pregnancy outcome and placental pathology in COVID-19 pregnant women. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2022;2022:8061112. doi: 10.1155/2022/8061112

23. Joshi B., Chandi A., Srinivasan R., Saini S.S., Prasad G.R.V., Puri G.D., Bhalla A., Suri V., Bagga R. The placental pathology in Coronavirus disease 2019 infected mothers and its impact on pregnancy out-

- come. *Placenta*. 2022;127:1–7. doi: 10.1016/j.placenta.2022.07.009
24. Juttukonda L.J., Wachma E.M., Boateng J., Jain M., Benarroch Y., Taglauer E.S. Decidual immune response following COVID-19 during pregnancy varies by timing of maternal SARS-CoV-2 infection. *J. Reprod. Immunol.* 2022;151:103501. doi: 10.1016/j.jri.2022.103501
25. Abate B.B., Kassie A.V., Kassaw M.W., Aragie T.G., Masresha S.A. Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(10):e040129. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040129
26. Yang Y., Xing H., Zhao Y. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 immunoglobulin G antibody to infants from maternal COVID-19 vaccine immunization before pregnancy. *J. Med. Virol.* 2023;95(1):e28296. doi: 10.1002/jmv.28296
27. Essalmani R., Jain J., Susan-Resiga D., Andreo U., Evagelidis A., Derbali R.M., Huynh D.N., Dallaire F., Laporte M., Delpal A., ... Seidah N.G. Distinctive roles of furin and TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infectivity. *J. Med. Virol.* 2022;96(8):e00128–22. doi: 10.1128/jvi.00128-22
28. Agostinis C., Toffoli M., Spazzapan M., Balduit A., Zito G., Mangogna A., Zupin L., Salviato T., Maiocchi S., Romano F., ... Bulla R. SARS-CoV-2 modulates virus receptor expression in placenta and can induce trophoblast fusion, inflammation and endothelial permeability. *Front. Immunol.* 2022;13(13):957224. doi: 10.3389/fimmu.2022.957224
29. Trbojević-Akmačić I., Petrović T., Lauc G. SARS-CoV-2 S glycoprotein binding to multiple host receptors enables cell entry and infection. *Glycoconj J.* 2021;38(5):611–623. doi: 10.1007/s10719-021-10021-z
30. Matveeva O., Nechipurenko Y., Lagutkin D., Yegorov Y.E., Kzhyshkowska J. SARS-CoV-2 infection of phagocytic immune cells and COVID-19 pathology: Antibody-dependent as well as independent cell entry. *Front. Immunol.* 2022;13:1050478. doi: 10.3389/fimmu.2022.1050478
31. Ajmeriya S., Kumar A., Karmakar S., Rana S., Singh H. Neutralizing antibodies and antibody-dependent enhancement in COVID-19: perspective. *J. Indian Inst. Sci.* 2022;102(2):671–687. doi: 10.1007/s41745-021-00268-8
32. Liu Y., Arase H. Neutralizing and enhancing antibodies against SARS-CoV-2. *Inflamm Regen.* 2022;5:42(1):58. doi: 10.1186/s41232-022-00233-7
33. Hoffmann M., Kleinc-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drost C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
34. Chaube U., Patel B.D., Bhatt H.G. A hypothesis on designing strategy of effective RdRp inhibitors for the treatment of SARS-CoV-2. *3 Biotech*. 2023;13(1):12. doi: 10.1007/s13205-022-03430-w
35. Babajani A., Moeinabadi-Bidgoli K., Niknejad F., Rismanchi H., Shafiee S., Shariatzadeh S., Jamshidi E., Farjoo M.H., Niknejad H. Human placenta-derived amniotic epithelial cells as a new therapeutic hope for COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) and systemic inflammation. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2022;13(1):126. doi: 10.1186/s13287-022-02794-3
36. Hodges R.J., Jenkin G., Hooper S.B., Allison B., Lim R., Dickinson H., Miller S.L., Vosdoganes P., Wallace E.M. Human amnion epithelial cells reduce ventilation-induced preterm lung injury in fetal sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012;206(5):448. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.038
37. Tan J.L., Lau S.N., Leaw B., Nguyen H.P.T., Salamonsen L.A., Saad M.I., Chan S.T., Zhu D., Krause M., Kim C., Sievert W., Wallace E.M., Lim R. Amnion epithelial cell-derived exosomes restrict lung injury and enhance endogenous lung repair. *Stem. Cells Transl. Med.* 2018;7(2):180–196. doi: 10.1002/sctm.17-0185
38. Stock S.J., Kelly R.W., Riley S.C., Calder A.A. Natural antimicrobial production by the amnion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;196(3):255. doi: 10.1016/j.ajog.2006.10.908
39. Guo Z., Chen Y., Luo X., He X., Zhang Y., Wang J. Administration of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020;24(1):420. doi: 10.1186/s13054-020-03142-8
40. Karakaş N., Üçüncüoğlu S., Uludağ D., Karaoğlu B.S., Shah K., Öztürk G. Mesenchymal stem cell-based COVID-19 therapy: bioengineering perspectives. *Cells*. 2022;11(3):465. doi: 10.3390/cells11030465
41. Sengupta V., Sengupta S., Lazo A., Woods P., Nolan A., Bremer N. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem. Cells Dev.* 2020;29(12):747–754. doi: 10.1089/scd.2020.0080
42. Javed A., Karki S., Soma Z., Khan Z., Shree A., Sah B.K., Ghosh S., Saxena S. Association between mesenchymal stem cells and COVID 19 therapy: systematic review and current trends. *Biomed. Res. Int.* 2022;2022:9346939. doi: 10.1155/2022/9346939
43. Chen L., Qu L., Kalyani F.S., Zhand Q., Fan L., Fand Y., Li Y., Xiand C. Mesenchymal stem cell – based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;79(3):142. doi: 10.1007/s00018-021-04096-y
44. Sheinin M., Jeong B., Puidi R.K., Pahan K. Regression of lung cancer in mice by intranasal administration of SARS-CoV-2 spike S1. *Cancers (Basel)*. 2022;14(22):5648. doi: 10.3390/cancers14225648

Сведения об авторах:

Щербаков Владимир Иванович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0261-970x, e-mail: Scherbakov_VI@mail.ru

Рябиченко Татьяна Ивановна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru

Обухова Ольга Олеговна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru

Карцева Татьяна Валерьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-7007-1996, e-mail: kartseva-t@mail.ru

Менщикова Валерия Евгеньевна, ORCID: 0009-0007-1119-7258, e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Елисеева Дарья Владиславовна, ORCID: 0009-0006-9822-9349, e-mail: Dancingviolin@mail.ru

Воевода Михаил Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvoevoda@ya.ru

Information about authors

Vladimir I. Shcherbakov, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-0261-970 x, e-mail: Scherbakov_VI@mail.ru

Tatyana I. Ryabichenko, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru

Olga O. Obukhova, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru

Tatyana V. Kartseva, doctor of medical science, ORCID: 0000-0001-7007-1996, e-mail: kartseva-t@mail.ru

Valeria E. Menshchikova, ORCID: 0009-0007-1119-7258, e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Daria V. Eliseeva, ORCID: 0009-0006-9822-9349, e-mail: Dancingviolin@mail.ru

Mikhail I. Voevoda, doctor of medical science, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvoevoda@ya.ru

Поступила в редакцию 14.02.2024

После доработки 24.06.2024

Принята к публикации 25.06.2024

Received 14.02.2024

Revision received 24.06.2024

Accepted 25.06.2024