

СУДИННІ ЧИННИКИ РОСТУ ПЛАЦЕНТИ, АПОПТОЗ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ У ВАГІТНИХ ІЗ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

ВСТУП

Постковідний синдром у вагітних чинить негативний вплив на ліпідний шар клітинних мембран, в результаті чого розвивається патологічна проникність клітинної стінки, що посилює активацію прозапальних цитокінів та ініціює процеси апоптозу в клітинах плаценти [1, 2]. Пошкодження ендотелію судинної стінки за рахунок активації цитотоксичних процесів на рівні мікроциркуляторного русла супроводжується порушенням плацентарної перфузії, розвитком дисфункції плаценти та синдромом затримки росту плода [3, 4].

Нейтрофіли завжди реагують найбільш активно на зміну впливу цитокінів. Посилення апоптозу сприяє зниженню інтенсивності запальної реакції, а тривале хронічне запалення при постковідному синдромі веде до розвитку імуносупресії [5–8].

Апоптичний шлях загибелі нейтрофілів є більш сприятливим для патогенних вірусних частин. Саме нейтрофіли відіграють ключову роль у підтриманні локального імунітету і першими зустрічають антигени, які здатні стимулювати апоптоз. Відбувається викид медіаторів запалення та запуск запальної реакції в повному обсязі, нейтрофіли перешкоджають розмноженню патогенного агента та генералізації процесу. При некрозі відбувається розрив мембрани імунокomпетентних клітин із викидом протеолітичних ферментів і цитокінів, що активізує процес фагоцитозу [6, 9, 10].

COVID-19 під час вагітності пов'язаний зі значним підвищенням рівня материнської захворюваності та смертності, а також ускладнень у новонароджених, якщо порівнювати вагітних жінок із діагнозом COVID-19 та вагітних без нього [11–14]. Постковідний синдром виявився агресивним не лише для популяції, але й для вагітних та новонароджених, а також для внутрішньоутробного плода через можливість вертикальної передачі вірусу від матерів, інфікованих коронавірусом [15–18]. SARS-CoV-2 під час вагітності викликає у плода постковідний синдром. Коронавірус призводить до запальних змін в ендотелії, впливає на судинні чинники росту плаценти, порушує баланс системи згортання крові [19, 20].

Мета дослідження: визначення активності судинних чинників росту плаценти, апоптозу

та некрозу нейтрофілів крові вагітних із постковідним синдромом.

МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ

У дослідженні взяли участь 60 вагітних жінок:

- до основної групи увійшли 30 жінок із перенесеним SARS-CoV-2, у яких був позитивний тест на імуноглобуліни (Ig) типів А, М чи G до SARS-CoV-2 в терміні вагітності 30–34 тижні;
- до контрольної групи увійшли 30 жінок із фізіологічною вагітністю.

Дослідження нейтрофілів крові виконувалось методом проточної цитофлюориметрії. Проведено визначення частки нейтрофілів, що перебували на стадії апоптозу та некрозу, кореляційний взаємозв'язок цих показників із неускладненим перебігом гестаційного процесу за фізіологічної вагітності та з розвитком гестаційних ускладнень на тлі постковідного синдрому.

В III триместрі вагітності автори відбирали зразки крові для визначення впливу SARS-CoV-2 на плацентарний ангиогенез. У межах дослідження була оцінена панель біомаркерів, зокрема чинник росту ендотелію судин (VEGF), плацентарний чинник росту (PlGF) та інтерлейкін типу 32α (IL-32α) за допомогою наборів ELISA від Abcam.

Дослідження схвалено Етичною комісією Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 61 від 13.11.2020). Дослідження виконано в межах НДР «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, державний реєстраційний номер № 0121U100153. Усі жінки надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel та Statistica-10. Статистично достовірними вважали значення при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час оцінки апоптозу нейтрофільних гранулоцитів у крові обстежених у терміні 32



А.В. БОЙЧУК

д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна
ORCID: 0000-0002-2191-0383

Ю.Б. ЯКИМЧУК

к. мед. н., доцент кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна
ORCID: 0000-0002-3905-1310

О. О. ШЕВЧУК

д. мед. н., професор кафедри фармакології та клінічної фармакології Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна
ORCID: 0000-0003-2473-6381

SANDOR G. VARI

доктор медицини, програма міжнародних досліджень та інновацій у медицині, Медичний центр Cedars-Sinai, м. Лос-Анджелес, Каліфорнія, США
ORCID: 0000-0003-2962-2017

Контакти:

Бойчук Алла Володимирівна
ФПДО Тернопільського ДМУ ім. І. Я. Горбачевського
МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології
46001, Тернопіль, майдан Волі, 1
тел.: +38 (067) 302 58 08
e-mail: Boychuk_alla@tdmu.edu.ua

тижні вагітності виявлено, що у жінок з одноплідною вагітністю та фізіологічним перебігом гестаційного процесу ранній апоптоз нейтрофілів крові становив $4,45 \pm 0,25\%$. У вагітних основної групи з ускладненим перебігом вагітності, що супроводжувалася постковідним синдромом, рівень апоптозу склав $24,30 \pm 0,50\%$ нейтрофільних клітин, що достовірно відрізнялося від показників контрольної групи ($p < 0,001$). Рівень показників пізнього апоптозу, некрозу нейтрофілів зріс в 4 рази – з $4,20 \pm 0,65$ до $16,80 \pm 0,54\%$ ($p < 0,001$). Концентрація ІЛ-32а у вагітних контрольної групи була $67,27 \pm 5,63$ пг/мл. Постковідний синдром викликав зростання цих показників в основній групі вагітних у 2,8 рази порівняно з контрольною групою – $188,36 \pm 25,22$ пг/мл ($p < 0,001$) (табл.).

Таблиця. Вплив SARS-CoV-2 на судинні чинники росту плаценти, активність ранньої та пізньої фази апоптозу нейтрофілів, ІЛ-32а у крові обстежуваних вагітних ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n = 30)	Основна група (n = 30)	p
Анексин-позитивні нейтрофіли, %	$4,45 \pm 0,25$	$24,30 \pm 0,50$	$< 0,001$
Рівень пізнього апоптозу, некрозу нейтрофілів, %	$4,20 \pm 0,65$	$16,80 \pm 0,54$	$< 0,001$
ІЛ-32а, пг/мл	$67,27 \pm 5,63$	$188,36 \pm 25,22$	$< 0,001$
PIGF, пг/мл	$144,53 \pm 15,55$	$43,92 \pm 4,81$	$< 0,001$
VEGFA, пг/мл	$95,30 \pm 5,65$	$192,20 \pm 10,02$	$< 0,001$

Посилення процесів апоптозу в нейтрофілах крові призводить до порушення структури клітинної стінки ендотелію судин, їх підвищеної проникності. Найбільш небезпечними є пошкодження вірусом SARS-CoV-2 внутрішньоклітинних структурних мембран, особливо мітохондрій, що провокує запуск мітохондріального шляху апоптозу.

Середній рівень VEGFA за фізіологічного перебігу вагітності в III триместрі, за даними цього дослідження, в контрольній групі становив $95,30 \pm 5,65$ пг/мл. У III триместрі концентрація VEGF в основній групі сягала своїх максимальних значень і становила $192,20 \pm 10,02$ пг/мл, що в 2 рази вище, ніж у групі контролю у ті ж терміни за неускладненою вагітністю ($p < 0,001$).

Динаміка зростання рівня VEGF, на думку авторів дослідження, обґрунтовується активним ростом судинно-епітеліальної системи плацентарного ложа матки, що компенсується посиленням зростанням об'єму крові, що протікає через судини матки, які зазнали негативного впливу вірусу SARS-CoV-2 на фето-плацентарний комплекс. У результаті це стримує адекватний ріст і розвиток плода та його адаптацію до патологічного перебігу вагітності.

За умови фізіологічного перебігу вагітності рівень PIGF при доношеній вагітності становив $144,53 \pm 15,55$ пг/мл. Зазвичай його рівень коливається протягом усієї фізіологічної вагітності – від швидкого зростанням концентрації до кінця II триместру й до плавного зниження у III триместрі. У групі жінок з постковідним синдромом концентрації PIGF була $43,92 \pm 4,81$ пг/мл, що становило лише 30% від рівня PIGF у жінок з неускладненим перебігом вагітності й свідчило про достовірне його зниження ($p < 0,001$).

Отже, вірус SARS-CoV-2 викликає аномальний розвиток судин плаценти, порушення їх росту, диференціювання та функціонування й зумовлює плацентарний стрес, що призводить до різних порушень стану внутрішньоутробного плода. Ці порушення пов'язані з неадекватною продукцією судинно-ендотеліального чинника росту, а також зі зростанням рівня прозапальних цитокінів, порушенням згортальної та антизгортальної систем крові й розвитком хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Порушення процесів клітинної регуляції ґрунтується на здатності ендотелію виробляти велику кількість біологічно активних речовин, які впливають на тонус та ангиогенез судин, регулюють гемостаз, адгезію й агрегацію тромбоцитів, імунну та протизапальну відповідь. Посилення процесів апоптозу в нейтрофілах призводить до порушення структури клітинної стінки ендотелію судин, їх підвищеної проникності. За таких умов найбільш небезпечними є пошкодження коронавірусом внутрішньоклітинних структурних мембран, особливо мітохондрій, що провокує запуск мітохондріального шляху апоптозу.

В умовах активації прозапальних цитокінів, оксидативного стресу та активації апоптозу формуються передумови для порушення інвазії трофобласта в децидуальну оболонку, відбувається патологічний ангиогенез із ремоделюванням спіральних артерій, що створює підґрунтя для порушення плацентарної перфузії, розвитку фетоплацентарної дисфункції з подальшою затримкою розвитку плода [9, 10].

Вагітним із постковідним синдромом патогенетично показано застосування ацетилсаліцилової кислоти, адже вона зменшує скоротливу активність міометрію, викликає вазодилатацію в ділянці плацентарного ложа, пригнічує проліферацію гладеньком'язевих ендотеліоцитів, блокує циклооксигеназу, знижує синтез простагландинів, навіть у низьких дозах знижує експресію VEGF через пригнічення гіперагрегаційної активності тромбоцитів, а також блокує синтез PIGF, що володіє проангіогенним ефектом [20, 21].

Вплив коронавірусної інфекції на гормонопродукуючу функцію плаценти та на організм загалом, ангиогенез, взаємодію з імунною системою, вивчення нових маркерів прогнозу ускладнень продовжують залишатися в центрі уваги наукових досліджень [22–25].

ВИСНОВКИ

Розвиток метаболічних порушень та апоптичні зміни в плацентарній тканині підтверджені на морфологічному рівні у вигляді деструктивних і некротичних змін у мікроциркуляторному руслі плаценти. Зростання рівня анексин-позитивних нейтрофілів та активація ступеня некрозу нейтрофілів супроводжується фетоплацентарною дисфункцією, порушенням балансу плацентарних чинників росту і є важливим маркером для прогнозування розвитку затримки росту плода у вагітних із постковідним синдромом.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення маркерів розвитку гестаційних ускладнень у вагітних із постковідним синдромом дозволить запобігти розвитку синдрому затримки росту плода, передчасних пологів та ендотеліальної дисфункції, а також постнатальних ускладнень.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній

Фінансування

Дослідження підтримано грантом RECOOP CSMC Fusion Research Grant № 028 2022–2023.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Blitz MJ, Gerber RP, Gulersen M, et al. Preterm birth among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Dec; 100(12):2253–2259. DOI: 10.1111/aogs.14269.
- Aabakke AJM, Petersen TG, Wojdemann K, et al. Risk factors for and pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 in pregnancy according to disease severity: A nationwide cohort study with validation of the SARS-CoV-2 diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102 (3):282–293. DOI: 10.1111/aogs.14512.
- Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, et al. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):561–72.
- Keskin A, Ustun GU, Aci R, Duran U. Homocysteine as a marker for predicting disease severity in patients with COVID-19. *Biomark Med.* 2022 May;16(7):559–68. DOI: 10.2217/bmm-2021-0688
- Menter T, Mertz KD, Jiang S, et al. Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion. *Pathobiology.* 2021;88(1):69–77. DOI: 10.1159/000511324
- Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020 Sep;57(6):389–99. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May;395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel).* 2021 Jan; 11(1):94. DOI: 10.3390/diagnostics11010094.
- Rizzo G, Mappa I, Maqina P, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021; 100(6):1034–39. DOI: 10.1111/aogs.14130.
- Severinsen ER, Kähler LKA, Thomassen SE, et al. Mental health indicators in pregnant women compared with women in the general population during the coronavirus disease 2019 pandemic in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Nov;100(11):2009–18. DOI: 10.1111/aogs.14258.
- Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, et al. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):561–72.
- Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, et al. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol.* 2020 Jun;37(8):861–5. DOI: 10.1055/s-0040-1710050.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb Haemost.* 2020 Jul;120(7):1004–24. DOI: 10.1055/s-0040-1713152.
- Blitz MJ, Gerber RP, Gulersen M, et al. Preterm birth among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica,* 2021 Dec; 100(12):2253–9. DOI: 10.1111/aogs.14269.
- Коронавірус в Україні (поточна статистика на 13.02.2022). [Інтернет]. Мінфін. Доступно: <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/ukraine/>. *Coronavirus in Ukraine (current statistics as of February 13, 2022).* [Internet]. Minfin. Available from: <https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/ukraine/>.
- Kant Sahu K, Lal A, Kumar Mishra A. COVID-2019 and pregnancy: A plea for transparent reporting of all cases. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica,* 2020 Jul; 99(7):951. DOI: 10.1111/aogs.13850.
- Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455–67.
- Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Jul;144(7):799–805. DOI: 10.5858/arpa.2020-0901-SA.
- Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021 Jan 1;101(1):303–18. DOI: 10.1152/physrev.00024.2020.
- Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e62. DOI: 10.1590/s1678-9946202062062.
- Cherenack, E.M, Salazar, A.S, Nogueira, N.F, et al. Infection with SARS-CoV-2 is associated with menstrual irregularities among women of reproductive age. *PLoS One.* 2022 Oct 26;17(10):e0276131. DOI: 10.1371/journal.pone.0276131.
- Wan, Y, Shang, J, Graham R, et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020 Mar 17;94(7):e00127–20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224): 565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Letko M, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β-coronaviruses, including 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020 Jan 22. DOI: 10.1101/2020.01.22.915660.
- Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020 Mar 27;12(4):372. DOI: 10.3390/v12040372.

СУДИННІ ЧИННИКИ РОСТУ ПЛАЦЕНТИ, АПОПТОЗ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ У ВАГІТНИХ ІЗ ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

А.В. Бойчук, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Ю.Б. Якимчук, к. мед. н., доцент кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

О.О. Шевчук, д. мед. н., професор кафедри фармакології та клінічної фармакології Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Sandor G. Vari, доктор медицини, програма міжнародних досліджень та інновацій у медицині, Медичний центр Cedars-Sinai, м. Лос-Анджелес, Каліфорнія, США

Мета дослідження: було дано визначення активності судинних факторів росту плаценти, апоптозу та некрозу нейтрофілів у крові вагітних із постковідним синдромом.

Методи та матеріали. У дослідженні взяли участь 30 вагітних (основна група) із перенесеним SARS-CoV-2, позитивним результатом тесту на імуноглобуліни типу А, М чи G до SARS-CoV-2 в терміні вагітності 30–34 тижні. До контрольної групи увійшли 30 жінок із фізіологічною вагітністю. Дослідження нейтрофілів крові виконувалося методом проточної цитофлюориметрії. Проведено визначення частки нейтрофілів, що перебували на стадії апоптозу та некрозу, кореляційний взаємозв'язок цих показників із неускладненим перебігом гестаційного процесу за фізіологічної вагітності та з розвитком гестаційних ускладнень на тлі постковідного синдрому.

У III триместрі вагітності було відібрано зразки крові для визначення впливу інфекції SARS-CoV-2 на плацентарний ангиогенез. Оцінена панель біомаркерів: чинник росту ендотелію судин (VEGF), плацентарний чинник росту (PIGF) та інтерлейкін-32а (ІЛ-32а).

Результати. У вагітних основної групи з ускладненим перебігом вагітності, що супроводжувалася постковідним синдромом, апоптоз був на рівні $24,30 \pm 0,50\%$ нейтрофільних клітин, що достовірно відрізнялося від показників контрольної групи ($4,45 \pm 0,25\%$) ($p < 0,001$). Рівень показників пізнього апоптозу, некрозу нейтрофілів зріс в 4 рази – з $4,20 \pm 0,65$ до $16,80 \pm 0,54\%$ ($p < 0,001$). Концентрація ІЛ-32а у вагітних контрольної групи становила $67,27 \pm 5,63$ пг/мл. Постковідний синдром викликав зростання цього показника в основній групі у 2,8 рази порівняно з контрольною групою ($188,36 \pm 25,22$ пг/мл) ($p < 0,001$). У III триместрі концентрація VEGF в основній групі сягала максимальних значень і становила $192,20 \pm 10,02$ пг/мл, що в 2 рази вище, ніж у групі контролю у ті ж терміни ($95,30 \pm 5,65$ пг/мл), ($p < 0,001$). У контрольній групі рівень PIGF за доношеної вагітності становив $144,53 \pm 15,55$ пг/мл. У жінок із постковідним синдромом PIGF достовірно знижувався до $43,92 \pm 4,81$ пг/мл, що становило лише 30% від значення PIGF у жінок із неускладненим перебігом вагітності ($p < 0,001$).

Висновки. Розвиток метаболічних порушень та апоптичні зміни в плацентарній тканині підтверджені на морфологічному рівні у вигляді деструктивних і некротичних змін в мікроциркуляторному руслі плаценти. Зростання рівня анексин-позитивних нейтрофілів та активація ступеня некрозу нейтрофілів супроводжується фетоплацентарною дисфункцією, порушенням балансу плацентарних чинників росту та є важливим маркером для прогнозування розвитку затримки росту плода у вагітних із постковідним синдромом.

Ключові слова: COVID-19, вагітність, апоптоз, чинник росту ендотелію судин, VEGF, плацентарний чинник росту, PIGF, інтерлейкін-32а, ІЛ-32а.

VASCULAR GROWTH FACTORS OF THE PLACENTA, APOPTOSIS OF BLOOD NEUTROPHILS IN PREGNANT WOMEN WITH POST-COVID SYNDROME

A.V. Boichuk, MD, professor, head of the Obstetrics and Gynaecology Department, I.Y. Horbachevskiy Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

Y.B. Yakymchuk, PhD, assistant professor, Therapeutics and Family Medicine Department, I.Y. Horbachevskiy Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

O.O. Shevchuk, MD, professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, I.Y. Horbachevskiy Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

Sandor G. Vari, MD, International Research and Innovation in Medicine Program, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA

Research objectives: to determine the activity of vascular placental growth factors, apoptosis and necrosis of neutrophils in the blood of pregnant women with post-COVID syndrome.

Methods and materials. 30 pregnant women (the main group) with SARS-CoV-2, positive Ig A, M or G to SARS-CoV-2 at 30–34 weeks of pregnancy took part in the study. The control group consisted of 30 women with physiological pregnancy.

Blood neutrophils were studied by flow cytofluorometry. The proportion of neutrophils that were at the stage of apoptosis and necrosis was determined.

The correlation of these indicators with the uncomplicated course of the gestational process during the physiological course of pregnancy and with the development of gestational complications against the background of post-COVID syndrome was determined.

In the third trimester of pregnancy, we collected blood samples to determine the effect of SARS-CoV-2 infection on placental angiogenesis. We evaluated a panel of biomarkers: vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor PIGF, and interleukin-32a (IL-32a).

Results. In pregnant women of the main group with a complicated course of pregnancy accompanied by post-COVID syndrome, apoptosis was at the level of $24.30 \pm 0.50\%$ of neutrophil cells, which was significantly different from the control group ($4.45 \pm 0.25\%$) ($p < 0.001$). The level of late apoptosis, necrosis of neutrophils increased 4 times – from 4.20 ± 0.65 to $16.80 \pm 0.54\%$ ($p < 0.001$). The concentration of IL-32a in pregnant women of the control group was 67.27 ± 5.63 pg/ml. Post-COVID syndrome caused an increase in this indicator in the main group by 2.8 times compared to the control group (188.36 ± 25.22 pg/ml) ($p < 0.001$). In the III trimester, the concentration of VEGF reached maximum values in the main group and was 192.20 ± 10.02 pg/ml, which is 2 times higher than in the control group at the same time (95.30 ± 5.65 pg/ml), ($p < 0.001$). In the control group the level of PIGF at full-term pregnancy was 144.53 ± 15.55 pg/ml. In women with postpartum syndrome, PIGF significantly decreased and was 43.92 ± 4.81 pg/ml, which was only 30% of the PIGF value in women with an uncomplicated pregnancy ($p < 0.001$).

Conclusions. The development of metabolic disorders and apoptotic changes in the placental tissue are confirmed at the morphological level in the form of destructive and necrotic changes in the microcirculatory channel of the placenta. An increase in the level of annexin-positive neutrophils and activation of the degree of neutrophil necrosis is accompanied by fetoplacental dysfunction, by violation of the balance of placental growth factors and is an important marker for predicting of fetal growth retardation in pregnant women with post-COVID syndrome.

Keywords: COVID-19, pregnancy, apoptosis, endothelial growth factor, VEGF, placental growth factor, PIGF, interleukin-32a, IL-32a.