

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID 19) при вагітності: патоморфологічні ультраструктурні зміни плаценти

Т. В. Савчук^{1,A,B,C,D,E,F}, І. В. Лещенко^{1,C,D,E}, В. В. Васлович^{2,A,C,D,E},
О. Г. Черненко^{1,B,C,E}, Т. А. Малишева^{2,E,F}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Державна установа «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити ультраструктурні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної в другому та третьому триместрах гестації.

Матеріали та методи. Досліджували плаценту (n = 128) при COVID-19 у вагітної з позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2. I група – плацента при народженні живого плода (n = 94; гестаційний вік (тиждень) – 40 ± 2) та II група – при антенатальній асфіксії плода в терміні гестації – 33 ± 4; (n = 34). З урахуванням тривалості постковідного інтервалу (проміжок часу між діагностуванням COVID-19 у матері та пологами) були сформовані підгрупи: в I.1 (n = 54) та II.1 (n = 12) постковідний інтервал склав 5–16 тижнів; та в I.2 (n = 40) та II.2 (n = 22) – 1–4 тижні. Для порівняння даних досліджували плаценту при фізіологічних пологах до епідемії COVID-19 (n = 50; гестаційний вік – 39 ± 1). Застосовувалися макроскопічний, мікроскопічний, електронно-мікроскопічний (ЕМ), морфометричний та статистичний методи дослідження.

Результати. У 100 % спостережень спостерігався плацентит та ознаки ендотеліальної дисфункції, пошкодження мікроциркуляторного русла. В гострому періоді COVID-19 виявлялися набряк цитоплазми ендотеліальних клітин, руйнування клітинних мембран, апоптоз ядер; набряк строми ворсин хоріона, звуження просвіту судин, деструктивні зміни телочитів (ТЦ). Зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу в групі I – зменшувалися прояви плацентиту, набряк, відновлювалися функціональна активність ендотелію та просвіт судин; в групі II – виявлялися артеріолосклероз, стромальний фіброз та затримка росту хоріона.

Висновки. Вплив SARS-CoV-2 у всіх групах спричиняла набряк та необоротні зміни ендотеліальних клітин судин ворсин хоріона в гострому періоді хвороби. Морфогенез плацентарної дисфункції зумовлений SARS-CoV-2: ендотеліальна дисфункція, порушення мікроциркуляції, запальна інфільтрація, набряк строми термінальних ворсин з подальшим фіброзом, зменшення просвіту судин та відсотку вільного міжворсинчастого простору. Розлади мікроциркуляції та набряк ворсин строми при COVID-19 призводили до деструктивних змін телочитів, що обмежує можливість адекватного ангиогенезу й регуляції тону судин незрілих проміжних ворсин. Необоротні зміни ТЦ, їх фібробластичне диференціювання з подальшим фіброзом строми стовбурових і проміжних ворсин призводили до затримки формування термінальних ворсин хоріона.

Ключові слова:

COVID-19, SARS-CoV-2, вагітність, плацента, ворсини хоріона, телочити.

Патологія. 2025.

Т. 22, № 3(65).
С. 187-199

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: pathomorphological ultrastructural changes of the placenta

T. V. Savchuk, I. V. Leshchenko, V. V. Vaslovych, O. H. Chernenko, T. A. Malysheva

Aim. To investigate ultrastructural changes in the placenta of pregnant women with COVID-19 during the second and third trimesters of gestation.

Materials and methods. A total of 128 placentas from pregnant women with a confirmed positive PCR test for SARS-CoV-2 RNA were examined. Group I – placentas after live births (n = 94; gestational age 40 ± 2 weeks). Group II – placentas after antenatal fetal death (n = 34; gestational age 33 ± 4 weeks). Based on the post-COVID interval (the time between maternal COVID-19 diagnosis and delivery), the following subgroups were formed: in I.1 (n = 54) and II.1 (n = 12), the post-COVID interval was 5–16 weeks; and in I.2 (n = 40) and II.2 (n = 22), it was 1–4 weeks. For comparison, placentas from physiological deliveries before the COVID-19 pandemic were analyzed (n = 50; gestational age 39 ± 1 week). Macroscopic, microscopic, electron microscopic, morphometric, and statistical analyses were performed.

Results. Results. In 100 % of cases, placentitis, endothelial dysfunction, and microcirculatory damage were observed. During the acute phase of COVID-19, cytoplasmic edema of endothelial cells, disruption of cell membranes, and nuclear apoptosis were detected, along with stromal edema of chorionic villi, narrowing of vascular lumina, and destructive changes in telocytes (TCs). With a longer post-COVID interval, Group I showed a decrease in placentitis and stromal edema, as well as restoration of endothelial function and vascular lumina. In Group II, however, arteriosclerosis, stromal fibrosis, and impaired villous maturation were identified.

Keywords:

COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, placenta, chorionic villi, placental telocytes.

Pathologia.

2025;22(3):187-199

Conclusions. The effect of SARS-CoV-2 in all groups caused edema and irreversible changes in the endothelial cells of chorionic villous vessels during the acute phase of the disease. The morphogenesis of SARS-CoV-2-induced placental dysfunction involved endothelial dysfunction, impaired microcirculation, inflammatory infiltration, stromal edema of terminal villi followed by fibrosis, narrowing of vascular lumina, and a reduction in the proportion of free intervillous space. Microcirculatory disturbances and stromal villous edema in COVID-19 led to destructive changes in TCs, thereby limiting adequate angiogenesis and regulation of vascular tone in immature intermediate villi. Irreversible alterations of TCs, their fibroblastic differentiation, and subsequent stromal fibrosis of stem and intermediate villi resulted in a reduced number of terminal villi and a dissociated disordered villous maturation.

Плацента є тимчасовим органом з відсутністю інервації [1]. Структурною одиницею плаценти є коти-ледон – розгалуження стовбурової ворсини хоріона на проміжні та термінальні [2]. Адекватна перфузія забезпечується станом судин ворсин хоріона та вільним міжворсинчастим простором [3]. Збудник коронавірусної інфекції (COVID-19) – SARS-CoV-2 зв'язується з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту II типу (ACE2) [4], який присутній в плаценті в ендотелії судин. Спричинена SARS-CoV-2 активація ендотелію призводить до спазму судин, порушення реології крові та мікроциркуляції як в судинах ворсин хоріона, так і в міжворсинчастому просторі (МП) [5,6]. Роль міжклітинної комунікації в плаценті відводять ТЦ (інтерстиціальні клітини Кахалія) завдяки теплоподіям [1,7]. ТЦ беруть участь в передачі сигналу до плацентарних міофібробластів – генератора оксида азоту, який забезпечує тонус гладких м'язів [8]. ТЦ обумовлюють регенерацію тканин, ангіогенез та перешкоджають ендотеліальній дисфункції [9]. ТЦ утворюють функціональний зв'язок з перицитами, ендотеліальними клітинами, колагеновими волокнами та судинами [1]. Ураження структур плаценти SARS-CoV-2 спричиняє плодове та материнську мальперфузію [10], та стає причиною плацентарної недостатності [11], виявлення патогенетичних механізмів якої спонукало нас провести дослідження.

Мета роботи

Дослідити ультраструктурні зміни плаценти при COVID-19 при вагітності в другому та третьому триместрах гестації.

Матеріали і методи дослідження

Досліджували плаценту ($n = 128$) при COVID-19 у вагітної з позитивним результатом ПЛР на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2. I група – плацента при народженні живого плода ($n = 94$; гестаційний вік, тиждень – 40 ± 2) та II група – при антенатальній асфіксії плода в терміні гестації – 33 ± 4 ; ($n = 34$). З урахуванням тривалості постковідного інтервалу (проміжок часу між діагностуванням COVID-19 у матері та пологами) були сформовані підгрупи: I.1 ($n = 54$) та II.1 ($n = 12$) – постковідний інтервал склав 5–16 тижнів; та I.2 ($n = 40$) та II.2 ($n = 22$) – 1–4 тижні. Для порівняння даних досліджували плаценту при фізіологічних пологах до епідемії COVID-19 ($n = 50$; гестаційний вік 39 ± 1). Матеріал був відібраний у відділенні патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України за період 2020–2022 роки згідно з договором.

Робота проведена з дотриманням біоетичних норм, що регламентовані Гельсінською декларацією прав людини (1964 рік), Конвенцією Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 рік), а також чинним законодавством України. Дослідження схвалені комісією з питань біоетичної експертизи Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол від 29.03.2021 року № 144). Від пацієнтів отримана письмова інформована згода на дослідження.

Застосовувалися макроскопічний, мікроскопічний, електронно-мікроскопічний (ЕМ), морфометричний та статистичний методи дослідження. Зрізи забарвлювали гістологічними загальноприйнятими методиками, методом MSB та імуногістохімічно із застосуванням моноклональних мишиних антитіл проти CD34 (Thermo Fisher Scientific, США) в робочих розведеннях. Для візуалізації повного гістологічного зрізу тканин проводили комп'ютерне дослідження оцифрованих слайдів за допомогою цифрового сканера Panoramic DESK DW II [12]. Кількісні відмінності ворсин хоріона (судини, строма) та МП виявляли за допомогою сервісу ONLINE JPG TOOLS, що визначає у фото піксельно відсоток кольору, який є відсотком площі досліджуваної структури [13]. Для цього у графічному редакторі Microsoft Paint зафарбовували гістологічні структури, що досліджувались, у колір, який відрізнявся від кольорів гістологічного забарвлення структур на фото (судини – в чорний, фон – у зелений колір) з наступним завантаженням архівних фото ($\times 630$, $\times 1800$) у форматі JPEG в сервіс. Для обчислення щільності синцитіальних вузликів використовували метод кількісної планіметрії [14].

Ультраструктурні зміни у термінальних ворсин хоріона вивчалися за допомогою ЕМ. Забір фрагментів тканини плаценти розміром 1–2 мм³ проводили відразу після пологів, фіксували в суміші 4 % параформальдегіду («Aldrich», Німеччина), 2,5 % глутаральдегіду («Raaral», Угорщина) і на 0,1 М какодильному буфері pH 7,4 («Agar scientific», Німеччина) з наступною дофіксацією в 1 % розчині чотириокису осмію («Agar scientific», Німеччина) [15], зневоднювали в зростаючих концентраціях етанолу і оксипропілену та заливали в суміш епоксидних смол (епон-аралдит, «Fluka», Швейцарія) за стандартними методиками електронної мікроскопії. Ультратонкі зрізи товщиною 70 нм виготовлялись на ультратомі LKB (Швеція). Для підвищення контрасту їх забарвлювали стандартними методом Reynolds [16] і продивлялись в електронному мікроскопі ПЕМ 100-1 («SELMi», Україна) за прискорювальної напруги 75 кВ.

Статистичний аналіз результатів виконували з використанням програми SPSS IBM v.22 (Armonk, NY, USA), ліцензія НМУ імені О. О. Богомольця № 128 від 01.08.2016 р. Для статистичної обробки даних

Таблиця 1. Гестаційний вік, тяжкість COVID-19 та патоморфологічні зміни плаценти у вагітних жінок з COVID-19

Показник, одиниці вимірювання		COVID-19				Група порівняння, n = 50	p
		Живонародження (група I), n = 94		Аntenатальна асфіксія (група II), n = 34			
		I.1, n = 54	I.2, n = 40	II.1, n = 12	II.2, n = 22		
Термін вагітності, тиждень		40 (38–42)	40 (39–41)	36 (34–37)*	31 (30–34)*	40 (39–40)	p < 0,001
COVID-19: важкість перебігу; n (%) [95 % ДІ]	Легкий	45 (47,8) [37,8–58,1]		14 (41,2) [24,9–58,5]		–	p = 0,7
	Середньоважкий	40 (42,6) [32,7–52,8]		13 (40,6) [23,9–58,6]		–	p = 0,7
	Важкий	9 (9,6) [4,4–16,4]		7 (20,6) [8,5–36,2]		–	p = 0,2
Патоморфологічні зміни							
Стази, тромбози, крововиливи; n (%) [95 % ДІ]		50 (92,6) [84,0–98,1]	40 (100) [95,3–100,0]	9 (75) [44,4–95,8]*	22 (100) [91,7–100,0]*	–	p ₂₋₃ = 0,04
Інфаркти; n (%) [95 % ДІ]		51 (94,4) [86,6–99,0]*	14 (35) [20,8–50,8]	12 (100) [84,1–100,0]*	11 (50) [28,50–71,52]	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001
Проліферація м'язового шару артеріол стовбурових ворсин; n (%) [95 % ДІ]		35 (64,8) [51,5–77,1]	33 (82,5) [68,9–92,8]*	4 (33,3) [8,6–64,6]	10 (45,5) [24,5–67,3]	–	p < 0,001
Артеріосклероз; n (%) [95 % ДІ]		8 (24,1) [13,5–36,6]	0 (0,0) [0,0–4,7]	12 (100) [84,1–100,0]*	0 (0,0) [0,0–8,3]	–	p <0,001
Кількість термінальних ворсин ¹		16 [10; 25]*	25 [21; 29]	10 [8; 12] *	5 [3; 8]*	25 [20; 30]	p < 0,001
Набряк строми термінальних ворсин, n (%) [95 % ДІ]; % строми		52 (96,3) [89,5–99,7] 51,4 % [47,2 %; 58,8 %]*	40 (100) [95,3–100,0] 72,5 % [65,7 %; 78,8 %]*	11 (91,7) [67,1–100,0]; 83,5 % [75,61 %; 89,69 %]*	n = 22 100 [91,7–100,0]; 85,23 % [80,4 %; 89,83 %]*	0 0 [0,0–3,8]; 32,1 % [26,1 %; 39,8 %]	p < 0,001
Звуження просвіту судин термінальних ворсин, n (%) [95 % ДІ]; % судин		52 (96,3) [89,5–99,7]; 45,4 (40,6–48,7)*	40 (100) [95,3–100,0]; 29,3 (25,7–34,8)*	12 (100) [84,1–100,0] 16,40 (10,35–24,38)*	21 (91,7) [67,1–100,0]; 14,72 (10,20–19,50)*	0 (0) [0,0–3,8]; 67,40 (58,76–73,80)	p <0,001
Плацентит							
Хоріоамніоніт n (%) [95 % ДІ]		50 (92,6) [84,0–98,1]	40 (100) [95,3–100,0]	3 (25) [2–55]	22 (100) [91,7–100,0]	–	p ₁₋₂ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001
Інтервілузит n (%) [95 % ДІ]		4 (7,4) [1,9–16,0]	11 (27,5) [14,6–42,7]	0 [0,0–14,6]	22 (100)* [91,7–100,0]		p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001
Базальний децидуїт, n (%) [95 % ДІ]		52 (96,3) [89,5–99,7]	40 (100) [95,2–100,0]	8 (72,7) [40,1–95,5]	22 (100) [91,7–100,0]		
Синцитіальні вузлики ¹ , щільність		4,6 [3; 6]	12,4 [11; 14]*	1,69 [1; 3]*	3,6 [2; 5]	5,9 [5; 7]	p < 0,001
Міжворсинчастий простір, %		38,7 (23,0–62,8)*	26,45 (20,7–33,8)*	49,5 (44,4–55,2)	21,7 (16,4–26,4)*	44,8 (40,5–49,8)	p < 0,001

*: p < 0,001 (Kruskal–Wallis test); ¹: кількість термінальних ворсин хоріона в одному полі зору при збільшенні мікроскопа 400.

застосовували методи варіаційної статистики. Для множинного порівняння між групами середніх значень використовували непараметричний Kruskal–Wallis test [17]. Кількісні дані наведені у форматі медіана з нижнім та верхнім квартилями (Me [Q1; Q3]). Відмінності вважали статистично значущими при p < 0,05.

Результати

Вивчалися патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної (табл. 1). Спостерігалось зниження гестаційного віку у II групі порівняно з I групою та групою порівняння. Важкість перебігу COVID-19 у вагітної в I групі була легкою у 45 (47,8 %) випадках, середньо тяжкою у 40 (42,6 %) випадках та тяжкою у 9 (9,6 %) випадках. При антенатальній асфіксії плода у 14 жінок (41,2 %) був легкий перебіг COVID-19; 13 (40,6 %) перенесли захворювання середньої тяжкості та тяжка форма – 7 (20,6 %) випадків. Незважаючи на дещо вищу кількість спостережень з тяжким перебігом COVID-19 в II групі порівняно з I групою, статистично значущої різниці між групами не виявлено. В I групі оцінку за шкалою Апгар 8–9 балів (нормальний стан) отримали 66 (70,2 %) новонароджених. Оцінку 7–8 балів (легкий дистрес) отримала 22 дитини (23,4 %), оцінка 6–7 балів – п'ять дітей (5,3 %), одне немовля (1,1 %) було оцінено в 3–4 бали (тяжкий дистрес).

При цьому не спостерігалось статистично значущого зв'язку між тяжкістю COVID-19 у вагітної та станом плода при народженні (табл. 1).

При макроскопічному дослідженні плаценти основних груп в гострому періоді COVID-19 в 100 % спостерігалися виражені дисциркуляторні розлади (табл. 1): повнокрів'я (рис. 1), крововиливи в кісти (рис. 1А, В, Г), в МП (рис. 1Б, Д). При цьому інтенсивність та розповсюдженість крововиливів переважала у підгрупі II.2 (рис. 1А). Привертав увагу темно-вишневий колір крові в місцях крововиливів, який ми вважали за опосередковану ознаку COVID-19, що пояснюється активацією фібринолізу.

Через гостре порушення кровообігу в підгрупах I.2 та II.2 були наявні виключно червоні інфаркти. Зі збільшенням постковідного інтервалу вираженість прояву дисциркуляторних порушень зменшувалася (групи I.1 та II.1), спостерігалися червоні та білі інфаркти (рис. 1А). Збільшення кількості останніх пояснювали організацією червоних інфарктів та відкладенням фібриноїду в міжворсинчастому просторі (підгрупи I.1, II.1) (рис. 3Б, В, Г) зі зменшенням його вільного відсотка (табл. 1; рис. 1Д; рис. 2Б, Г).

Блідий вигляд (рис. 3А) та в'яла консистенція відрізняла плаценту підгрупи II.2 з наявним генералізованим інтервілузитом (рис. 3Б, В), що у 22 (100 %) був причиною внутрішньоутробної загибелі плода. У

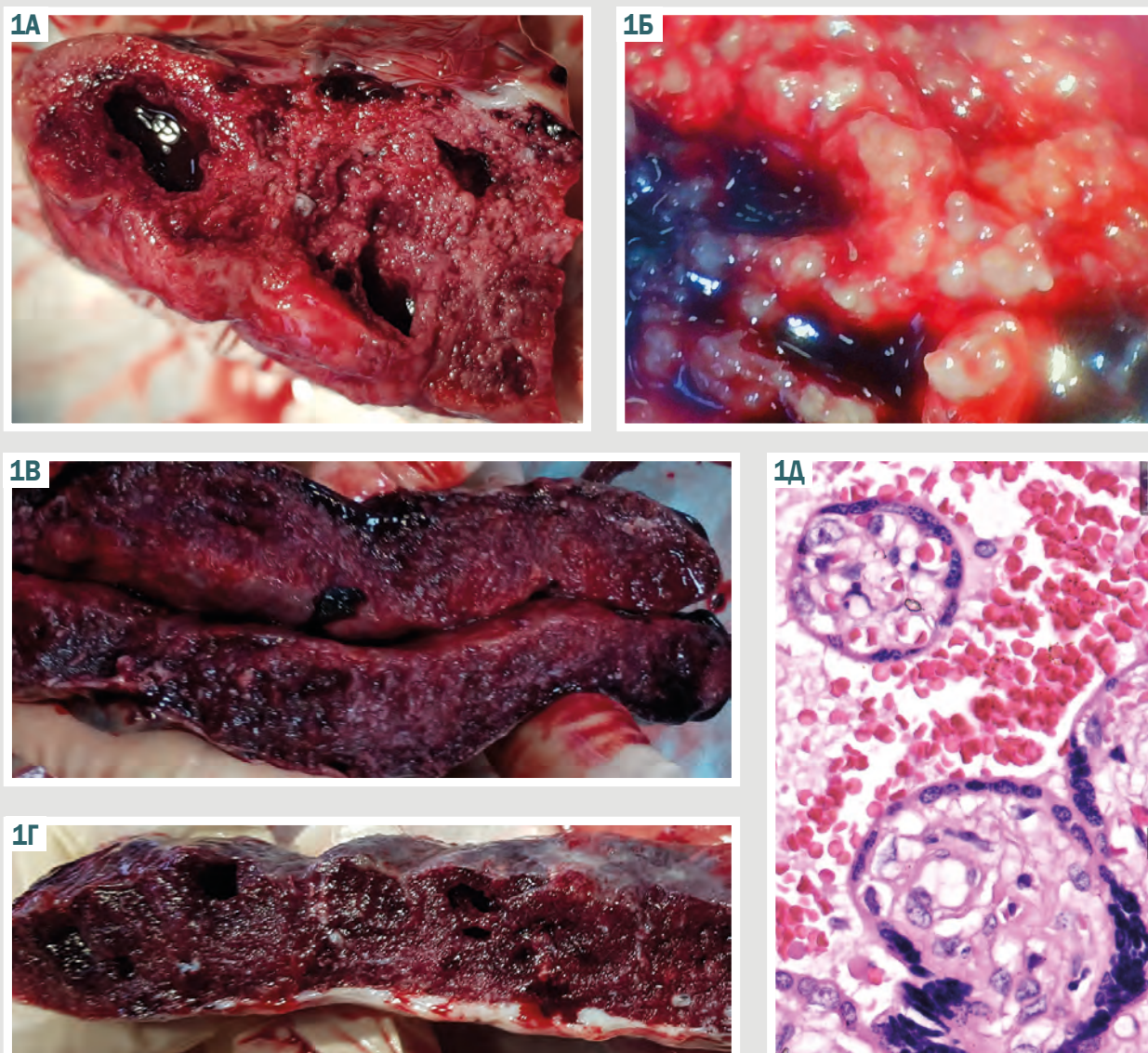


Рис. 1. Патоморфологічні зміни при COVID-19 у гострому періоді хвороби у вагітної. Червоні інфаркти плаценти. **А, Б, Г:** вигляд на розрізі. **А:** плацента при антенатальній асфіксії плода на 36 тижні гестації. На розрізі численні кісти з крововиливами. Хворіла на COVID-19 з 35 тижня гестації (перебіг середньої тяжкості, підвищення температури до 37,2–38 °С). **Б:** плацента живонародженого плода на 40 тижні гестації, 7–8 балів за шкалою Апгар; у вагітної важкий перебіг хвороби з двобічною пневмонією на 38–39 тижнях. **Г:** плацента живонародженого плода на 41 тижні гестації, 7–8 балів за шкалою Апгар; у вагітної легкий перебіг хвороби на 31–32 тижнях; без температури, болі в суглобах, втрата нюху, смаку. **Б, Д:** крововиливи в між ворсинами хоріона; **Б** ×5; **Д** ×760.

підгрупі І.2 вогнищевий інтервілузит (рис. 3Г, стрілка) зустрівся у 11 (27,5 %). Запальна інфільтрація в МП у підгрупах І.2 та ІІ.2 також призводила до зменшення відсотку вільного МП (табл. 1; рис. 3Б, В).

Основні підгрупи відрізнялися кількістю термінальних ворсин (табл. 1). В підгрупі І.2 кількість останніх була такою як і в групі порівняння (25 ± 4), що пояснювалося сформованим хоріоном на момент інфікування вагітної (рис. 4Б, Г). В інших підгрупах кількість термінальних ворсин зменшувалася (рис. 4В). У підгрупі ІІ.2 це обумовлювалося незавершеним формуванням ворсинчастого хоріона (рис. 4А). У підгрупах І.1 та ІІ.1 зменшена кількість термінальних ворсин пояснювалася пошкодженням стовбурових та напівстовбурових ворсин, що є джерелом для утворення термінальних ворсинок (рис. 4В).

В гострому періоді COVID-19 спостерігалася проліферація гладком'язових волокон артеріол стовбурових ворсин хоріона (рис. 5А, В; табл. 1). Просвіт судини був зменшений. Зі збільшенням тривалості постковідного проміжку відмічалася відновлення просвіту судини (підгрупа І.1) (рис. 5Б) або його облітерація – артеріолосклероз, який в 100 % виявлявся в підгрупі ІІ.1 (рис. 5Г). Також методом MSB виявлялося фіброзування стромі стовбурових та проміжних ворсин хоріона. Вона набувала блакитного кольору, що свідчить про велику кількість сполучнотканинних волокон (рис. 4Б). ЕМ виявлялося відкладення фібрину, мукоїдні та фібриноїдні зміни колагенових волокон, що проявилася порушенням їх компактності та втратою поперечної посмугованості, гомогенізацією та руйнуванням відповідно (рис. 5Е, Ж, З). В стромі

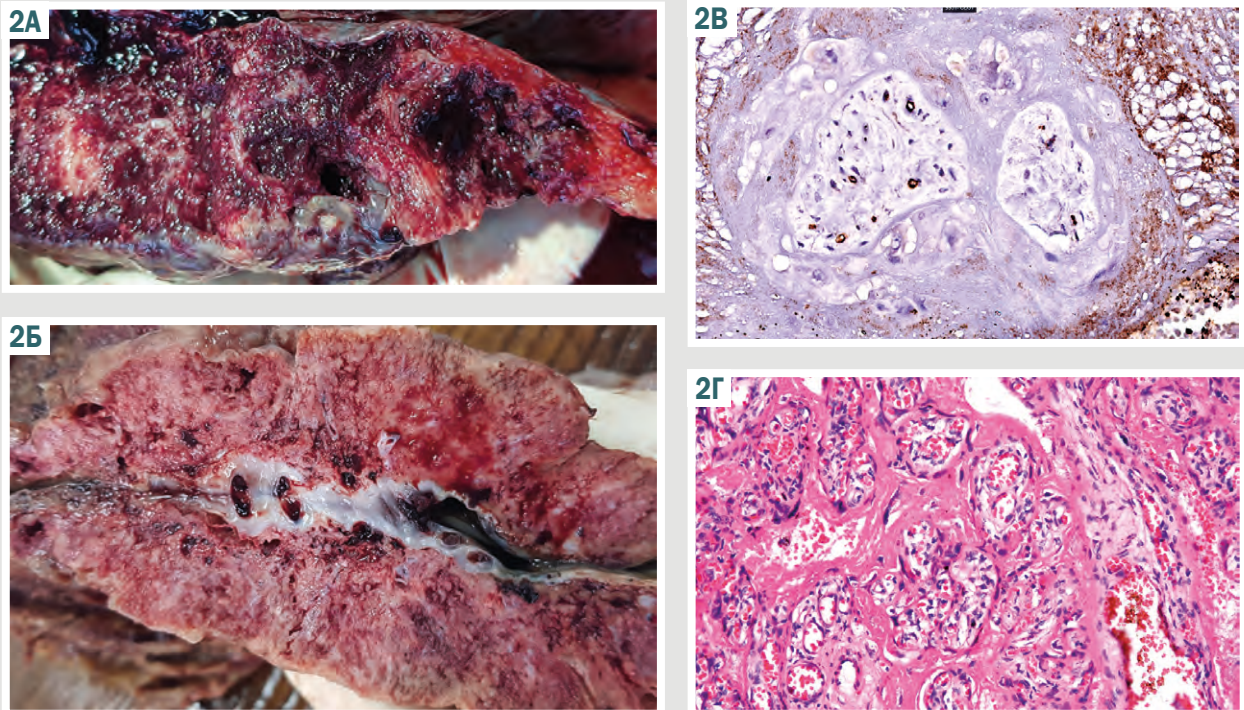


Рис. 2. Патоморфологічні зміни при COVID-19 у вагітної. **А:** плацента живонародженого плода на 38 тижні гестації, 7–8 балів за Апгар; у вагітної легкий перебіг хвороби на 19–20 тижнях. Червоні та білі інфаркти плаценти. **Б:** плацента при антенатальній загибелі плода на 36 тижні, COVID-19 на 32–33 тижні, перебіг середньої тяжкості. **Б, Г:** ворсини, оконтуровані фібриноідом. **Б:** зменшені кількість та просвіт судин ворсин хоріона; CD34, $\times 400$. **Г:** ГЕ, $\times 200$.

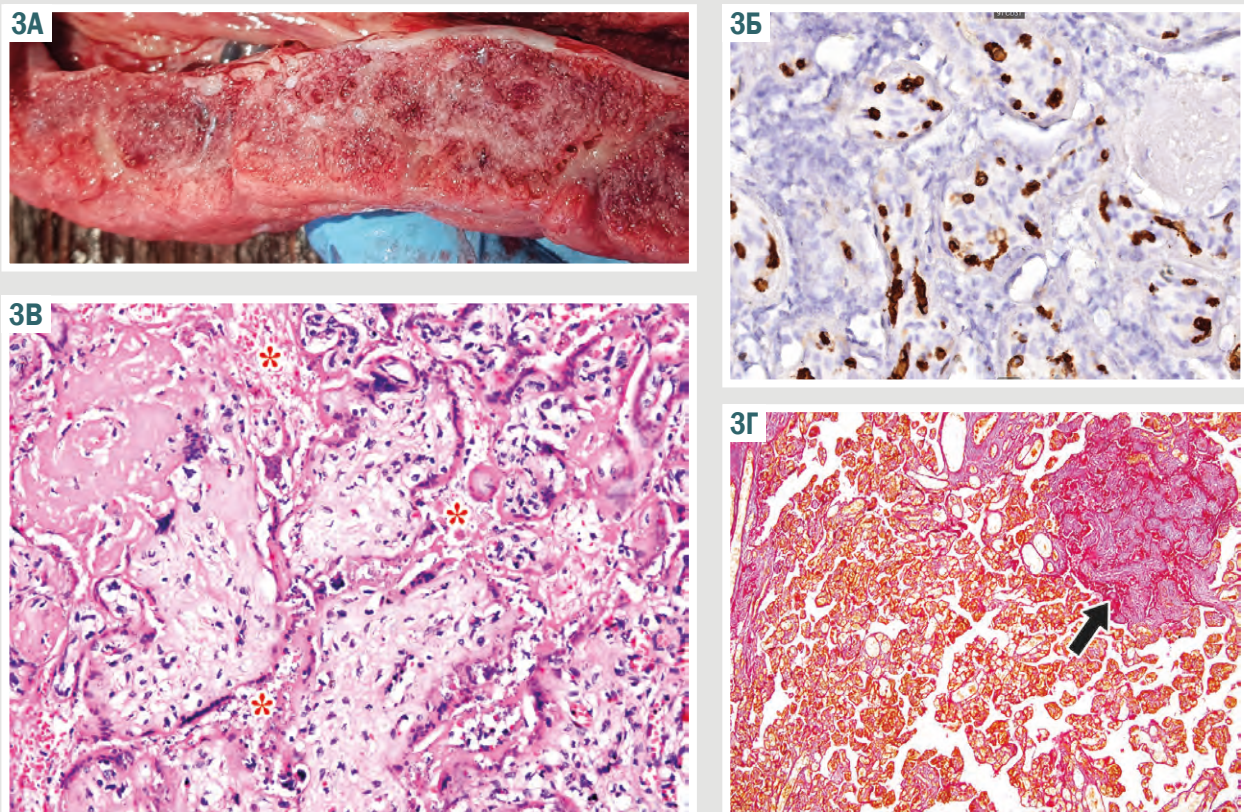


Рис. 3. Патоморфологічні зміни при COVID-19 у гострому періоді хвороби у вагітної. **А:** макроскопічні зміни плаценти при антенатальній асфіксії плода на 30 тижні гестації: тім'яний вигляд, бліда, в'яла. COVID-19 у вагітної з 29 тижня гестації (легкий перебіг, підвищення температури до 37°C). **Б, В:** інтервілузит: лейкоцити, фібрин у МП (*), **Б:** зменшений просвіт судин термінальних ворсин; CD34, $\times 400$. **В:** ворсини, оконтуровані фібриноідом; ГЕ, $\times 200$. **Г:** вогнищевий інтервілузит в плаценті живонародженого плода на 35 тижні гестації: молодий фібрин червоного кольору (стрілка) та лейкоцити між ворсинками хоріона, велика кількість близько розташованих термінальних ворсин, ангіоматоз; MSB, $\times 40$.

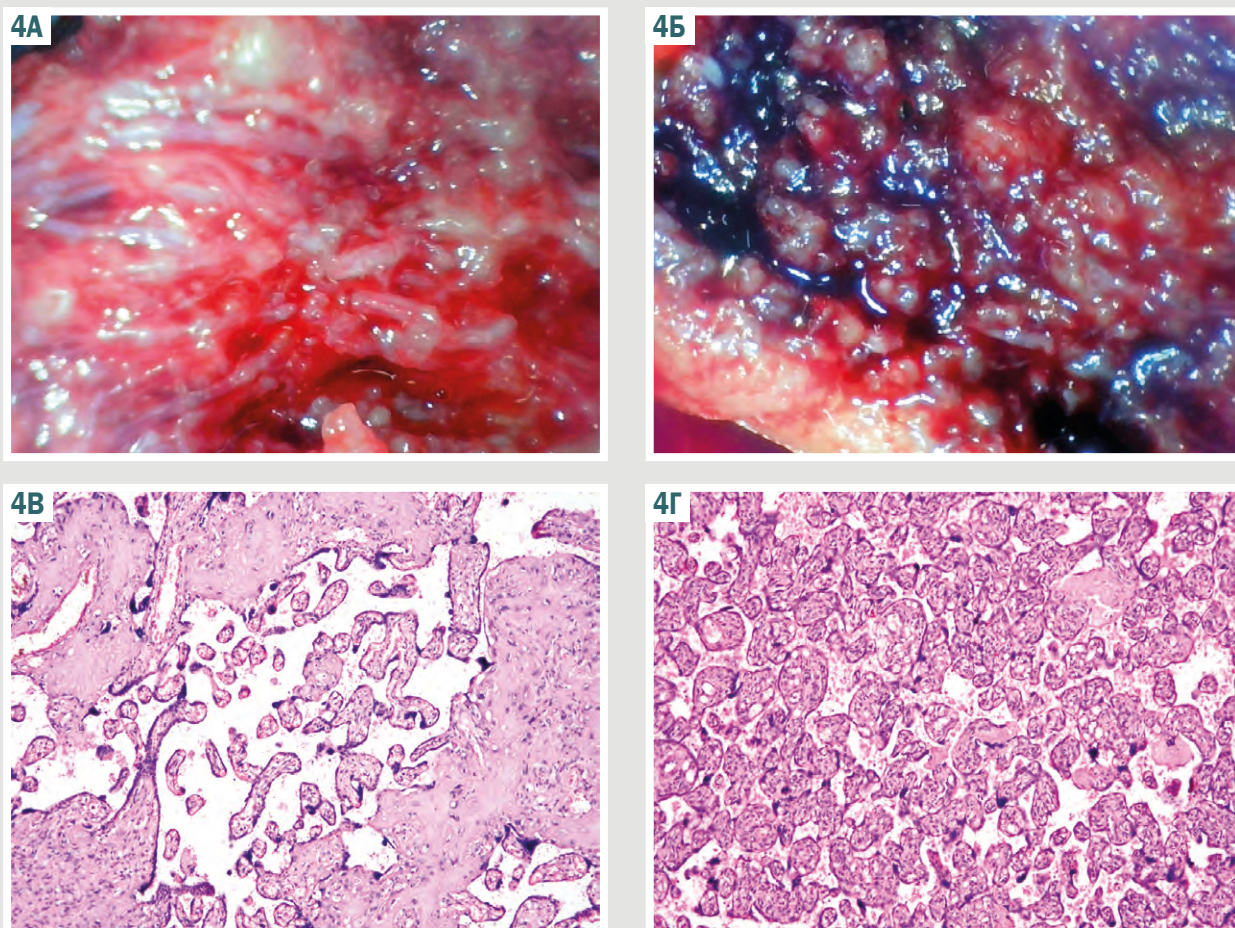


Рис. 4. Структурні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної (Б–Г). **А:** ворсини хоріона в терміні вагітності 19–20 тижнів (група порівняння), переважають незрілі проміжні ворсини. **Б:** плацента в терміні гестації 39 тижнів, крововиливи між сформованими термінальними ворсинами хоріона. **В, Г:** плаценти живих плодів при доношеній вагітності (COVID-19 на 19–20 тижнів та 36–37 тижнях відповідно). **А, Б** ×5. **В, Г** – ГЕ, ×100.

ворсин відмічалася збільшення кількості колагенових волокон у підгрупі І.1 (рис. 5Е, 3) проти І.2 (рис. 5Д). Серед сполучнотканинних волокон виявлялися ТЦ – інтерстиціальні клітини з веретеноподібними ядрами та довгими відростками (телоподіями) [7,8,9]. Розташовувалися клітини біля судин (рис. 5Д) або під базальною мембраною синцитіотрофобласта (рис. 5Д). В гострому періоді COVID-19 ядра ТЦ були апоптично змінені з нерівними контурами, маргіналізацією та конденсацією хроматину, оточені тонким шаром цитоплазми (рис. 5Е, Ж, 3). В цитоплазмі телоподій визначалися ділянки просвітленої цитоплазми, вакуолі (рис. 5Д, 3, рис. 7Ж, Е), набряк мітохондрій. Відмічалася фрагментація відростків, зменшення довжини телоподій. В підгрупі І.1 відростки ТЦ були стовщені (рис. 5Е). Кількість колагенових волокон в стромі ворсини навколо клітин збільшувалася зі збільшенням тривалості постковідного проміжку (рис. 5Е), що може свідчити про трансформацію ТЦ в фібробласти (рис. 5Ж).

В стромі термінальних ворсин хоріона в основних групах спостерігався набряк (рис. 6А, Б; рис. 7А, В, Д), що призвело до збільшення відсотку стромы (табл. 1). При цьому відсоток судин в термінальній ворсині був зменшений за рахунок звуження просвіту

судин. Найменший показник виявився в основних групах в гострому періоді хвороби (рис. 6А, Б). Зі збільшенням постковідного інтервалу у підгрупі І.1 набряк зменшувався, про що свідчило зменшення відсотка стромы термінальних ворсинок порівняно з підгрупами І.2, ІІ.1 та ІІ.2. При цьому просвіт судин відновлювався, що проявлялося збільшенням відсотку судин у ворсині (рис. 7Б, Г, Е). У підгрупі ІІ.1 судини розташовувалися ближче до центру ворсини (рис. 5Б), що є характерною ознакою для плаценти низького гестаційного віку [18]. У підгрупі І.2 більш центральне розташування судин пов'язано з набряком (рис. 6А), а у підгрупах І.1 та ІІ.1 з фіброзуванням стромы (рис. 5Б, Г). В обох випадках товщина васкулосинцитіальної мембрани збільшувалася.

При ЕМ при COVID-19 у вагітної (рис. 3Г, Д) в звуженому просвіті судини виявлялися агреговані еритроцити (рис. 6А, В, Ж; рис. 7А, Б). В гострому періоді хвороби спостерігався тромбоз – зруйновані еритроцити перекривали просвіт судини (рис. 6З, Ж). Відмічався набряк цитоплазми, просвітлення цитоплазми ендотеліальних клітин підгрупи І.2 (рис. 6В, Д, Ж). Кількість цитоплазматичних ультраструктур зменшувалася. Наявні розриви клітинних мембран (рис. 2А, Д, Ж). В судинах підгрупи І.1 маргінальні частини

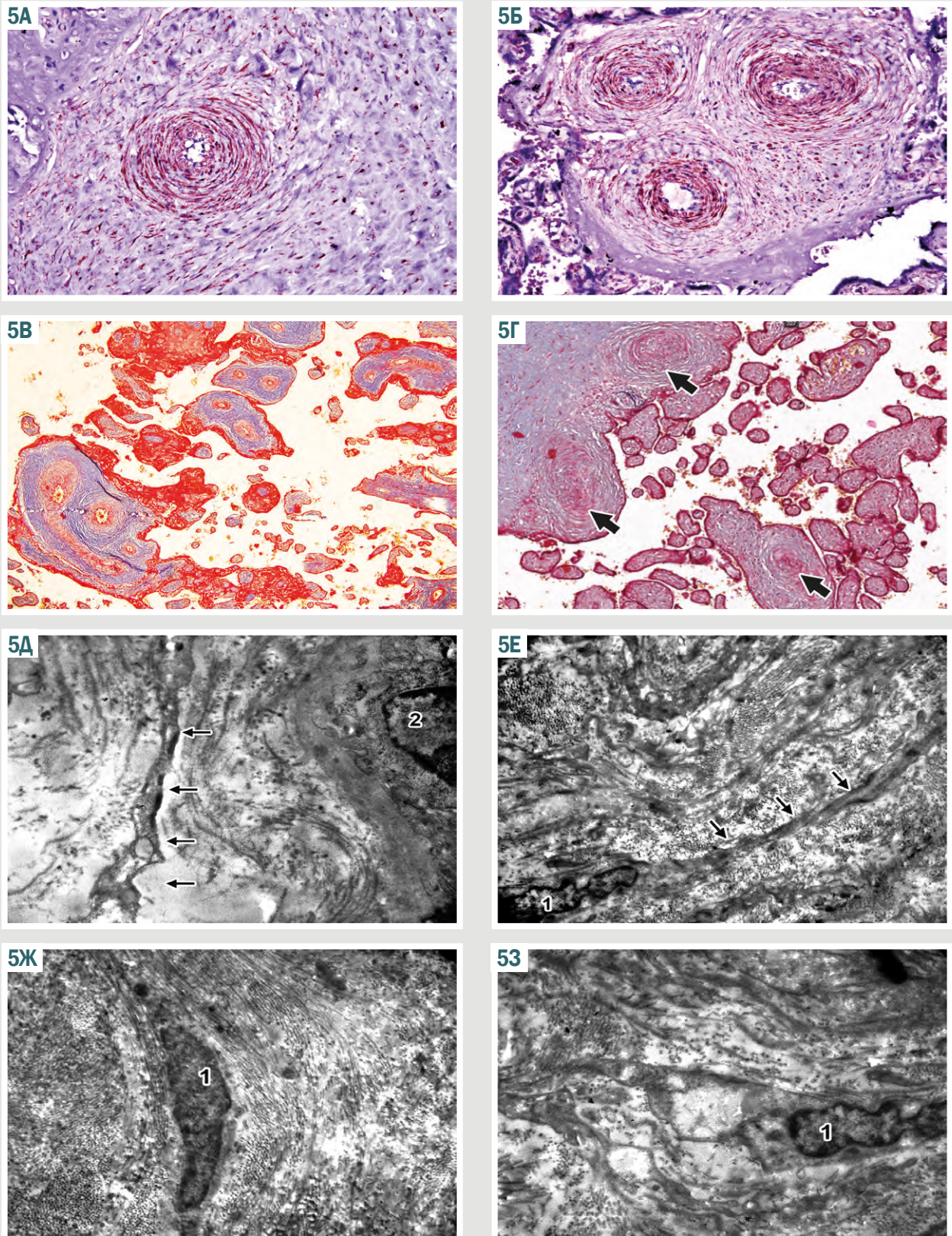


Рис. 5. Мікроскопічні та електронно-мікроскопічні зміни плаценти при COVID-19 при вагітності в основних групах. **А, Д, Ж:** підгрупа І.2. **Б, Е, З:** підгрупа І.1. **А, Б, Д-З:** фрагменти напівстовбурової ворсини. **А:** проліферація гладких м'язів стінки зі звуженням просвіту судини в гострому періоді хвороби. **Б:** відновлення просвіту судини зі збільшенням постковидного інтервалу. **А, Б:** експресія гладком'язового актину у стінці артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин хоріона, $\times 200$. **В, Г:** плаценти мертворождалих плодів. COVID-19 на 32–33 та 20–21 тижнях відповідно; MSB. Зменшення кількості термінальних ворсин. **В:** ворсини, оконтуровані фібриноідом (червоний колір – «молодий» фібрин); фіброз строми ворсин (блакитний колір); $\times 40$. **Г:** облітерація просвіту артеріол (стрілка); $\times 100$. **Е, Ж:** ТЦ серед колагенових волокон строми ворсини; $\times 6000$. **Д, З:** вакуолізація цитоплазми телоцитів, $\times 10000$. 1 – ядро ТЦ; 2 – ядро синцитіотрофобласта. Чорні стрілки – телоподії.

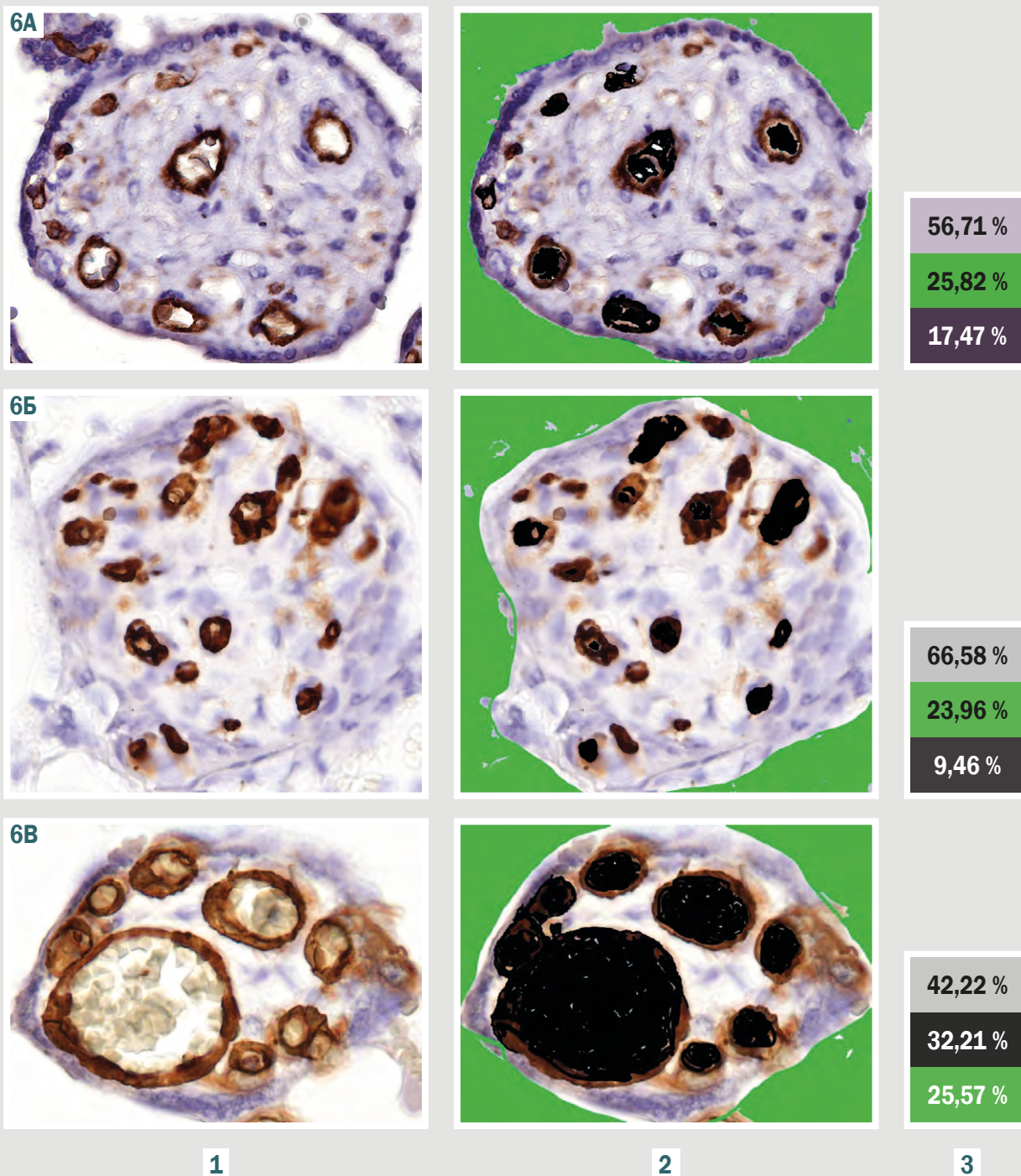


Рис. 6. Мікроскопічні зміни судин термінальної ворсини при COVID-19 – 19. **1A:** підгрупа I.2; **1Б:** підгрупа II.2; центральна локалізація капілярів у ворсинках хоріона, що характерна для незрілої плаценти. **1В:** група порівняння; експресія моноклональних антитіл проти CD34 в ендотелії артеріол ворсин хоріона, $\times 630$). Кількісне визначення відсотків судин та строми у гістологічному зрізі термінальної ворсини: **2A, Б, В:** у графічному редакторі Microsoft Paint зафарбований просвіт судин (чорний) та фон оточення ворсини (зелений). **3A, Б, В:** визначення відсотків судин (чорний колір) та строми (сірий колір), фон (зелений колір) у сервісі ONLINE JPG TOOLS.

клітин ендотелію виглядали як електронно-щільні так і просвітлені (рис. 6Г), вони були як набряклі, так і стоншені з незворотно ушкодженим ендотелієм з розривами мембран, великими цитоплазматичними вакуолями на місці зруйнованих ультраструктурних органел (рис. 6Е). В підгрупі I.1 ендотеліальні клітини утворювали численні цитоплазматичні відростки, що формували люмінальні мікроворсинки та мікропіно-

цитозні везикули (рис. 6Г; рис. 7В, Г), а в підгрупі I.2 виявилися поодинокі відростки, з десквамованими мікроворсинками в просвіті судини (рис. 6Д). В цитоплазмі виявлялися електронно-щільні, набряклі, гомогенізовані мітохондрії. Базальна мембрана розширена та розщеплена (рис. 6Д, Г). Ядра ендотеліоцитів з апоптичними змінами: з конденсацією хроматину та інвагінаціями ядерної оболонки (рис. 7Г).

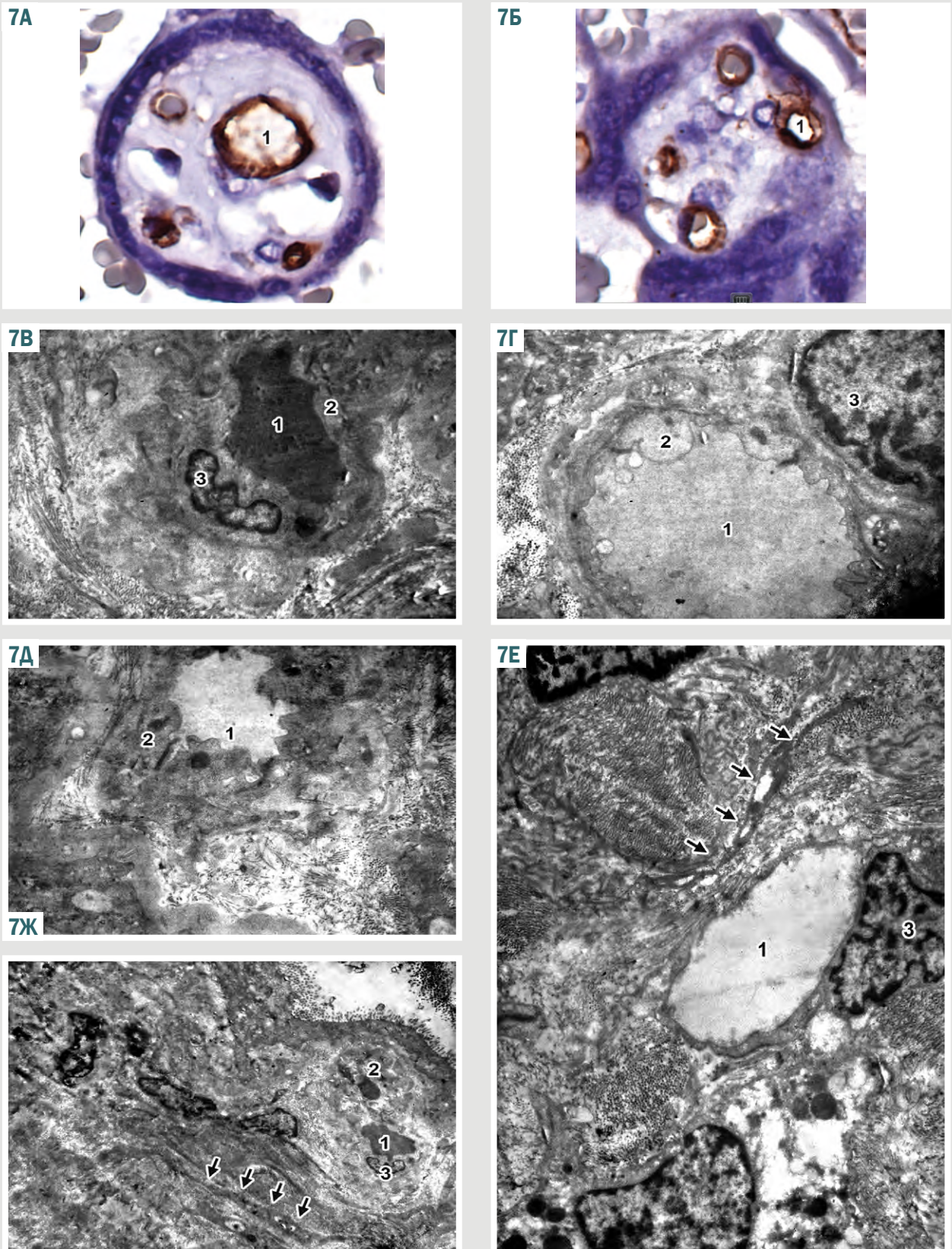


Рис. 7. Мікроскопічні та електронно-мікроскопічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної в основних групах. **А, В, Д, Ж:** підгрупа І.2. **Б, Г, Е** – підгрупа І.1. **А, Б:** термінальна ворсина хоріона; експресія моноклональних антитіл проти CD34 в ендотелії артерій ворсин хоріона, $\times 1800$. **В:** агрегація еритроцитів в просвіті судини. **Д, Г, Ж:** набряклий, просвітлений ендотелій (маргінальна частина); численні випинання цитоплазми з утворенням люмінальних мікроворсинок. Мітохондрії набряклі, гомогенізовані, електронно-щільні. **Е:** судина оточена великою кількістю колагенових волокон. Стоншений ендотелій судини, просвіт судини збільшений. **Ж:** в судинах агрегація еритроцитів, зменшення кількості мікроворсинок синцитіотрофобласта, **Е, Ж:** деструктивні зміни подомів телоподій (стрілки), вакуолізація цитоплазми. 1 – просвіт судини. 2 – ендотелій. 3 – перицит. 4 – телопіт. Стрілки – телоподії. **В, Д, Е** $\times 6000$, **Г** $\times 10000$, **Ж** $\times 2000$.

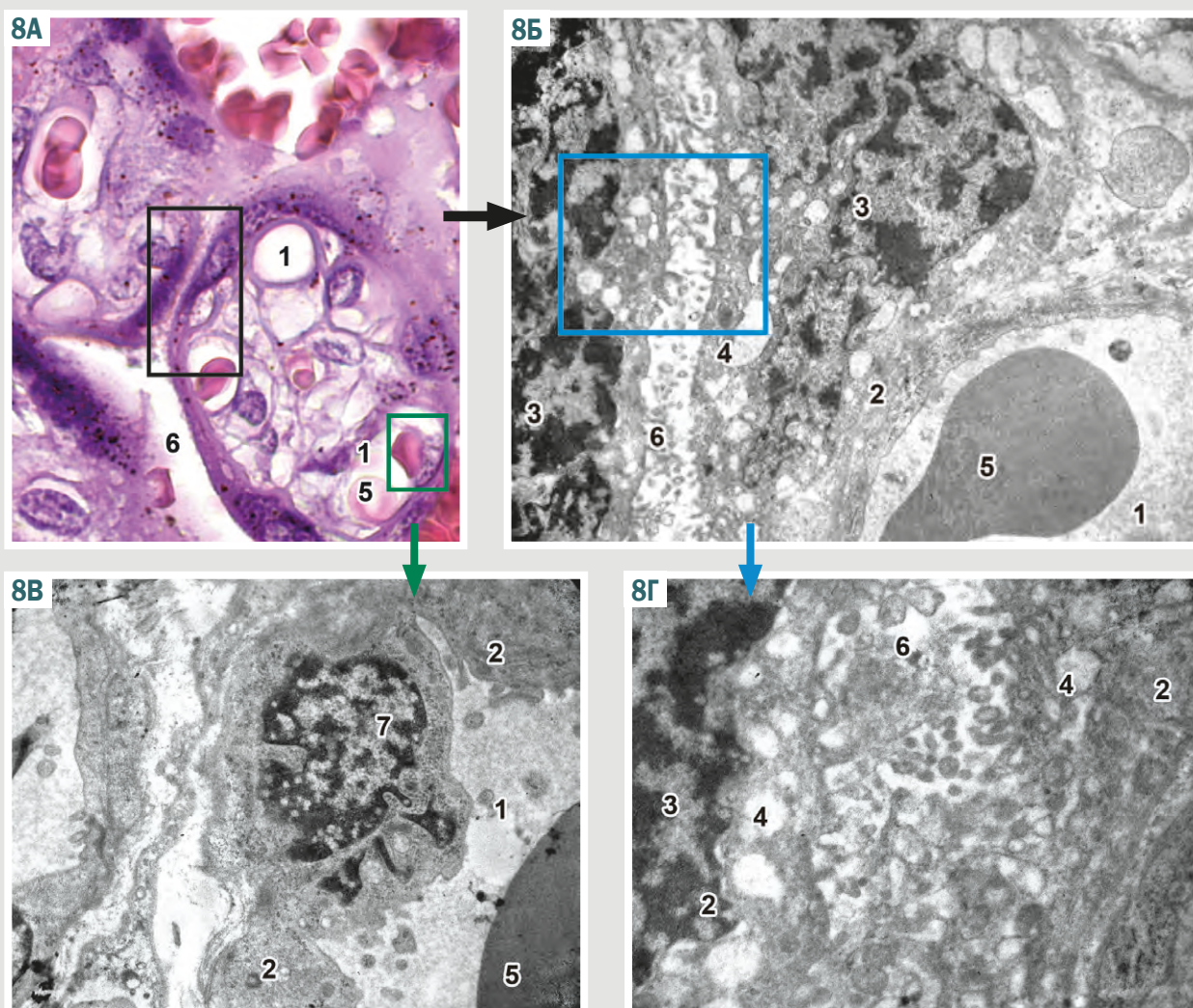


Рис. 8. Мікроскопічні та ЕМ зміни плаценти при COVID-19 у вагітної. **А:** близько розташовані термінальні ворсини хоріона. **Б:** фрагмент близько розташованих термінальних ворсин. Еритроцит в просвіті судини, просвітлений ендотелій, численні вакуолі в цитоплазмі синцитіотрофобласта, зміни мікроборсинок. **В:** фрагмент судини термінальної ворсини. **Г:** мікроборсинки синцитіотрофобласта між близько розташованими термінальними ворсинами. 1 – просвіт судини; 2 – ендотелій. 3 – ядро синцитіотрофобласта; 4 – вакуолі; 5 – еритроцит; 6 – МП; 7 – ядро ендотеліоцита. **А** – ГЕ, $\times 1200$. **Б**, **В** $\times 6000$. **Г** – ЕМ, $\times 10000$.

В ядрах синцитіотрофобласта, що вкриває ззовні ворсини хоріона, також спостерігалось ущільнення – каріопікноз, конденсації хроматину та дезорганізація ядерця. Ядерна оболонка клітин утворювала численні випинання. В цитоплазмі виявлялося формування великої кількості вакуолей – апоптичних тілець, розширення цистерн гладкого ендоплазматичного ретикулуму (рис. 8Б, Г). Скупчення ядер синцитіотрофобласта утворювали синцитіальні вузлики (рис. 8А), збільшення кількості яких виявилася і підгрупі І.2. В інших підгрупах навпаки кількість їх була достовірно зменшеною, порівняно з групою порівняння (таблиця 1). На поверхні синцитіотрофобласта переважно в термінальних ворсинах хоріона були наявні мікроборсинки (рис. 8Б, Г). В стовбурових та напівстовбурових ворсинах хоріона останні зникають в зв'язку з появою на поверхні ворсин фібриноїда (рис. 5В). Зміни в МП (крововиливи, запальна інфільтрація, відкладення фібриноїду (рис. 1Д; рис. 2Г; рис. 3Б, В), а також близьке розташування термінальних ворсин (рис. 8А, Б, Г) при-

зводили до зменшення кількості мікроборсинок, зміни форми, скорочення та повної їх втрати (рис. 8Б, В).

При мікроскопічному дослідженні у всіх спостереженнях основних груп виявлявся плацентит. Хоріоамніоніт та базальний децидуїт спостерігався в 100 % випадків в гострому періоді хвороби у вагітної. Інтервілузит виявився в гострому періоді COVID-19 в 100 % виключно при антенатальній асфіксії плода (табл. 1), а при народженні живим плодом у 27,5 %. В підгрупі І.1 хоріоамніоніт зустрічався в 92,6 % випадків, а базальний децидуїт – 96,3 %; в підгрупі ІІ.1 – 25 % та 72,7 % відповідно.

Обговорення

Наведені і проаналізовані спостереження плаценти при COVID-19 у матері в різні терміни гестації у випадку народження живим плодом та при антенатальній асфіксії. В групі І нами помічено незначне пролонгування термінів вагітності, яке описували й інші науковці,

що потребує подальшого вивчення [11]. У випадках внутрішньоутробної загибелі плода навпаки гестаційний вік був нижчий та достовірно відрізнявся від груп I та порівняння, що обумовлювалося незрілістю захисних механізмів плаценти при інфікуванні в другому триместрі вагітності [3]. За результатами наших попередніх досліджень стан плода при народженні залежав від вираженості патоморфологічних змін плаценти спричинених SARS-CoV-2 ($p < 0,0001$) [11,13]. Не було виявлено статистично значущої різниці між важкістю перебігу хвороби вагітної та станом плода при народженні, хоча кількість спостережень з тяжким перебігом COVID-19 у вагітної при антенатальній асфіксії плода була дещо вищою. Також не виявлялося статистично значущої різниці між станом матері (важкість перебігу COVID-19) та патоморфологічними змінами плаценти, спричиненими хворобою. Дослідники описують плацентит при легкому перебігу хвороби, та мінімальні патоморфологічні прояви в плаценті при важкому перебігу хвороби з пневмонією [19]. Але вираженість змін в плаценті, спричинених SARS-CoV-2, обумовлювала стан плода при народженні (оцінка за шкалою Апгар) [11].

За свідченнями інших авторів та результатами наших попередніх досліджень [11], незважаючи на описані патоморфологічні зміни в плаценті на пізній стадії гестації при COVID-19 (плацентит та ознаки мальперфузії), діти народилися ПЛР-негативними з відсутністю ознак гіпоксії в 70,2 % від ПЛР-позитивних жінок [20,21]. Це пов'язують з захисними механізмами проти вертикальної передачі вірусу, а саме зі зниженням рівня активності (коекспресії) та концентрації протеїну ангіотензинперетворюючого ферменту II типу (ACE2) та трансмембранної серинової протеази типу 2 (TMPRSS2) [4]. В плаценті при COVID-19 виявлявся плацентит різного ступеня вираженості. Зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу інтенсивність запальних проявів згасала. Інтервілузит у підгрупі I.2 обмежувався вже сформованим котиленоном зрілої плаценти. (рис. 4Б, Г). В підгрупі II.2 навпаки, спостерігався генералізований інтервілузит, що пояснювалося незрілістю захисних механізмів плаценти [13]. Також в II групі виявлялася більша вираженість прояву базального децидуїту та субхоріального інтервілузиту над інтенсивністю запалення у амніотичних оболонках, та свідчило про вертикальну передачу вірусу [18].

Вплив SARS-CoV-2 на клітини ендотелію – активація та некроз (піроптоз) [3,4]. Пряма дія вірусу на ендотеліоцити (апонекроз – за даними Sankar K., 2012), або дія цитокінів стимульована SARS-CoV-2 призводить до преекламписеподібного синдрому при коронавірусній хворобі у матері, але, на відміну від прееклампсії, співвідношення розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) і плацентарного фактору росту (PlGF) у сироватці крові вагітної лишається в межах норми $sFlt-1/PlGF \leq 38$ [22]. Також науковці описують подібні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної та прееклампсії [9,22]. В наших спостереженнях при COVID-19 були наявні ознаки дисфункції ендотелію: порушення мікроциркуляції, набряк цитоплазми ендотеліальних клітин, розриви клітинних мембран, десквамація люмінальних мікроворсинок та необо-

ротні зміни (рис. 7В, Д, Ж) (підгрупи I.2 та II.2). Набряк строми призводив до зменшенню просвіту судин та проявлявся зменшенням відсотка їх у ворсині (таблиця 1). Крім цього, просвіт судин був обтурований зруйнованими еритроцитами (рис. 7В, Ж). Несприятливим наслідком тромбозу була облітерація просвіту судини, що проявилось зменшенням кількості судин в ворсині (підгрупа II.1). За свідченнями науковців подібні зміни ядра і цитоплазми ендотеліоцитів (конденсація хроматину, апоптоз, інвагінації ядерної оболонки, набрякання мітохондрій) та дисгемічні зміни (стази, тромбози у просвіті судин) впливають на плодову перфузію [20]. Зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу набряк цитоплазми ендотеліальних клітин та строми термінальних ворсин хоріона зменшувалися (таблиця 1). Незважаючи на це, набряк строми лишився наявним до пологів, що збільшувало товщину васкулосинцитіальної мембрани (рис. 6А, В). В нормі товщина останньої при доношеній вагітності стоншується за рахунок випинання фетальних капілярів у шар синцитіотрофобласта [13]. Тому судини в групі порівняння розташовувалися в периферійних відділах термінальної ворсини (рис. 6В). В набряклих ворсинах основних груп судини розташовувалися ближче до центру поперечного зрізу термінальної ворсини (рис. 6А, Б). Крім того, потовщення васкулосинцитіальних мембран стають причиною патологічної активації ендотелію, а речовини, продукувані останніми, призводять до порушення мікроциркуляції в просвіті судини, вазоконстрикції; і до набряку строми, гіпоксії та активації фібробластів, чим обумовлюють подальший фіброз [23]. Власні спостереження доводять, що набряк та фіброз строми призводили до збільшення товщини васкулосинцитіальних мембран і є причиною мальперфузії [13]. В підгрупі I.1 ми спостерігали збільшення кількості мікроворсинок та мікропіноцитозних везикул на люмінальній поверхні ендотеліоцитів, що свідчило про відновлення функціональної активності ендотелію. Це супроводжувалося поступовим відновленням функціонально спроможного просвіту судин, та проявлялося збільшенням відсотку останніх у термінальній ворсині (таблиця 1; рис. 7Б, Г, Е; рис. 8Б, В).

Набряк строми термінальних ворсин був причиною зменшення просвіту МП в гострому періоді COVID-19. МП трактують як тривимірну систему каналів між ворсинами хоріона, вільний МП забезпечує адекватну материнську перфузію [18]. Крововиливи в МП, фібриноїд, набряк ворсин хоріона, запальна інфільтрація зменшували відсоток МП в плаценті [3]. Описують компенсаторний механізм, а саме збільшення кількості синцитіальних вузликів, для збільшення відстані між ворсинами для відновлення адекватної мікроциркуляції [18]. В наших спостереженнях найбільша щільність синцитіальних вузликів виявилася в підгрупі I.2 при найбільшій кількості набряклих термінальних ворсин. В групі II.2, де відсоток МП був збільшений, щільність вузликів не відрізнялася від групи порівняння. Синцитіальні вузлики локалізувалися в місцях близько розташованих термінальних ворсин (рис. 6А, Б), або між ворсинами, оконтурованими фібриноїдом, де виконують механічну роль для збільшення МП [18]. При зближенні термінальних ворсин виникали необоротні зміни мікроворсинок

на поверхні синцитіотрофобласта, що призводило до їх атрофії. Перераховані зміни призводили до порушення кровопостачання в даних ділянках, що є одним із етапів формування плацентарної дисфункції [13]. Тому збільшення кількості синцитіальних вузликів вважають ознакою порушення материнської перфузії [18]. Наявність апоптичних синцитіотрофобластів та клітин ендотелію свідчить про енергетичний дефіцит спричинений цитокіновим штормом та гіпоксією тканин, що активує фіброласти. Існують свідчення що поява великої кількості синцитіальних вузликів є проявами ураження ТЦ [9]. В наших спостереженнях ядра синцитіотрофобласта синцитіальних вузликів були апоптично змінені. Це пояснюють відсутністю контролю ТЦ над апоптозом синцитіотрофобласта та як наслідок – збільшення кількості вузликів [9].

В стромі термінальної ворсини підгрупи I.1 між ТЦ виявлялося збільшення кількості колагенових волокон, спричинених гіпоксією. Фарбування методом MSB також виявило фіброзування стромі ворсин при збільшенні тривалості постковідного інтервалу (рис. 4Б). Крім того, переважно в гострому періоді хвороби ЕМ виявлялися мукоїдні та фібриноїдні зміни основної речовини пов'язані з підвищенням проникності, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. За свідченнями науковців ТЦ присутні в стромі стовбурових та проміжних ворсин та регулюють скорочувальну активність гладком'язових клітин судин зрілих та незрілих та проміжних ворсин [7,8,9]. В гострому періоді хвороби нами виявлялися деструктивно змінені ТЦ (зменшення довжини теплоподій, фрагментація відростків, вакуолізація цитоплазми (рис. 5Д, 3, рис. 7Ж, Е), набряк мітохондрій), що розташовувалися біля судин (рис. 7Ж, Е) та під шаром синцитіотрофобласта. Вважають, що в термінальних ворсинах ТЦ відсутні, хоча за свідченнями науковців описані телоцитоподібні клітини в стромі термінальних ворсин. Ми звернули увагу на збереженість мікроворсинок на поверхні синцитіотрофобласта (рис. 7Ж), що свідчить на користь локалізації ТЦ в термінальній ворсині, так як в стовбурових та проміжних ворсинах поверхня ворсин заміщується фібриноїдом [2,9]. Також на користь термінальної ворсини, функція яких полягає у формуванні васкулосинцитіальної мембрани, були наявні периферійно розташовані судини. В термінальних ворсинах біля судин, просвіт яких був obtурований еритроцитами (рис. 7Ж), виявлялися поодинокі деструктивно змінені клітини з видовженими відростками. Вірогідно в даному спостереженні ТЦ були уражені вторинно, про що свідчить тромбоз судини, як ознака первинної дисфункції ендотелію. ТЦ завдяки своїм теплоподіям формують каркас, що обумовлює напрямок росту судин (ангіогенез), а також регулюють тонус судин. Оборотні зміни телоцитів (набряк, вакуолізація цитоплазми, але збережені теплоподії в певній мірі здатні підтримувати регенерацію ендотелію (відновлення функціональної активності ендотелію, та просвіту судин) та стромі. При необоротних змінах ТЦ порушується регуляція ангіогенезу [8] (більш центральне розташування судин у термінальних ворсинах) та росту термінальних ворсин, що проявлялося затримкою росту хоріона (підгрупи I.1 та II.1) [2]. За свідченнями авторів ТЦ

трансформуються в фібробластоподібні клітини, як наслідок – фіброзування стромі у підгрупі II.1 [7,8]. Також вважається, що фіброз стромі спричинений зменшенням кількості ТЦ через зменшення контролю над активністю фіброblastів [9]. Подібні зміни плаценти науковці описують при прееклампсії, при цьому відмічають також зміни морфології та кількості ТЦ [9].

Сукупність вище зазначених патоморфологічних змін є свідченням незворотного ураження ТЦ в підгрупі II.1. Можливо, це є одним із чинників формування хронічної плацентарної дисфункції при COVID-19 в другому триместрі вагітності та потребує подальшого дослідження.

Висновки

1. Вплив SARS-CoV-2 у всіх групах спричиняла набряк та необоротні зміни ендотеліальних клітин судин ворсин хоріона в гострому періоді хвороби.

2. Морфогенез плацентарної дисфункції зумовлений SARS-CoV-2: ендотеліальна дисфункція, порушення мікроциркуляції, запальна інфільтрація, набряк стромі термінальних ворсин з подальшим фіброзом, зменшення просвіту судин та відсотку вільного МП.

3. Розлади мікроциркуляції та набряк ворсин стромі при COVID-19 призводили до деструктивних змін телоцитів, що обмежує можливість адекватного ангіогенезу й регуляції тону судин незрілих проміжних ворсин.

4. Незворотні зміни телоцитів та їх фіброblastичне диференціювання з подальшим фіброзом стромі унеможливають формування термінальних ворсин хоріона (гіпоплазія, або дисоційована затримка дозрівання плаценти).

Перспективи подальших досліджень. Дослідники відзначали розвиток прееклампсієподібного синдрому при COVID-19 у вагітної та наявність змін в плаценті, що раніше спостерігали при прееклампсії. Також науковці описують ураження телоцитів при прееклампсії, які пояснювали зміни плаценти, враховуючи функції інтерстиціальних клітин. Результати нашого дослідження доводять необхідність подальшого вивчення ролі плацентарних телоцитів в формуванні плацентарної недостатності.

Етичне схвалення

Дозвіл комісії з біоетики про проведення досліджень комісія з питань біоетичної експертизи Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, протокол від 29.03.2021 року № 144.

Фінансування

Роботу виконано в рамках НДР Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Дослідження морфогенезу й оптимізація морфологічної діагностики найпоширеніших соціально значущих хвороб», державний реєстраційний № 0124U000022 (2024–2026 рр).

Подяка

Завідувачу відділення патологічної анатомії НДСА «ОХМАТДИТ» МОЗ України Жежері В. М., лікарям Чистяковій М. Б., Савостіковій Н. А., Виставних О. В.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 09.09.2025

Після доопрацювання / Revised: 02.10.2025

Схвалено до друку / Accepted: 10.11.2025

Відомості про авторів:

Савчук Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7218-0253

Лещенко І. В., старший викладач каф. фізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8239-256X

Васлович В. В., науковий співробітник відділу нейропатоморфології, лабораторія електронної мікроскопії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-7503-4745

Черненко О. Г., канд. мед. наук, зав. патологоанатомічної лабораторії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-6292-8339

Малишева Т. А., д-р мед. наук, професор, начальник відділу нейропатоморфології, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0003-4071-8327

Information about the authors:

Savchuk T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Leshchenko I. V., PhD, Department of Physiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Vaslovych V. V., Department of Neuropathomorphology with laboratories (pathological, electron microscopy, tissue culture), SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Chernenko O. H., MD, PhD, Department of Neuropathomorphology with laboratories (pathological, electron microscopy, tissue culture), SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Malysheva T. A., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neuropathomorphology with laboratories (pathological, electron microscopy, tissue culture), SI "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



Тетяна Савчук (Tetiana Savchuk)
t.savchuk@nmu.ua

References

- Bosco C, Díaz E. Presence of Telocytes in a Non-innervated Organ: The Placenta. *Adv Exp Med Biol*. 2016;913:149-61. doi: [10.1007/978-981-10-1061-3_10](https://doi.org/10.1007/978-981-10-1061-3_10)
- Turowski G, Vogel M. Re-view and view on maturation disorders in the placenta. *APMIS*. 2018;126(7):602-12. doi: [10.1111/apm.12858](https://doi.org/10.1111/apm.12858)
- Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women at 19-32 weeks of gestation. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2024;73(1). doi: [10.25040/ntsh2024.01.16](https://doi.org/10.25040/ntsh2024.01.16)
- Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021;40(5):905-19. doi: [10.1007/s10096-020-04138-6](https://doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6)
- Garg R, Agarwal R, Yadav D, Singh S, Kumar H, Bhardwaj R. Histopathological Changes in Placenta of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection and Maternal and Perinatal Outcome in COVID-19. *J Obstet Gynaecol India*. 2023;73(1):44-50. doi: [10.1007/s13224-022-01666-3](https://doi.org/10.1007/s13224-022-01666-3)
- Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol*. 2021;34(8):1456-67. doi: [10.1038/s41379-021-00793-y](https://doi.org/10.1038/s41379-021-00793-y)
- Dolbnya A, Ivanova V, Serebryakova O, Pleshko R, Milto I. Telocytes: history, origin, identification, structure, distribution, and functions. *Histochem Cell Biol*. 2025;163(1):86. doi: [10.1007/s00418-025-02413-1](https://doi.org/10.1007/s00418-025-02413-1)
- Klein M, Csöbörnyeiová M, Danišovič L, Lapides L, Varga I. Telocytes in the Female Reproductive System: Up-to-Date Knowledge, Challenges and Possible Clinical Applications. *Life (Basel)*. 2022;12(2):267. doi: [10.3390/life12020267](https://doi.org/10.3390/life12020267)
- Abu-Dief EE, Elsayed HM, Atia EW, Abdel-Rahman M, Fawzy M. Modulation of Telocytes in Women with Preeclampsia: A Prospective Comparative Study. *J Microsc Ultrastruct*. 2021;9(4):158-63. doi: [10.4103/JMAU.JMAU_52_20](https://doi.org/10.4103/JMAU.JMAU_52_20)
- Sara S, Peter L, Ajiana L, Matts O, Francisco ON, Jan W, et al. OP003. Placental perfusion in normal pregnancy and in early and late preeclampsia: A magnetic resonance imaging study. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(2):63. doi: [10.1016/j.preghy.2013.04.019](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.04.019)
- Savchuk TV. [Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women in the second and third trimesters of pregnancy]. *Medicni perspektivi*. 2024;29(4):84-94. Ukrainian. doi: [10.26641/2307-0404.2024.4.319224](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.4.319224)
- Aeffner F, Zarella MD, Buchbinder N, Bui MM, Goodman MR, Hartman DJ, et al. Introduction to Digital Image Analysis in Whole-slide Imaging: A White Paper from the Digital Pathology Association. *J Pathol Inform*. 2019;10:9. doi: [10.4103/jpi.jpi_82_18](https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_82_18). Erratum in: *J Pathol Inform*. 2019;10:15. doi: [10.4103/2153-3539.259372](https://doi.org/10.4103/2153-3539.259372)
- Savchuk T, Malysheva T, Vaslovych V, Chernenko O, Leshchenko I, Gychka S. Pathomorphological changes of the placenta in the acute period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) at 37-41 weeks of gestation. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2024;76(2). doi: [10.25040/ntsh2024.02.12](https://doi.org/10.25040/ntsh2024.02.12)
- Shackelford C, Long G, Wolf J, Okerberg C, Herbert R. Qualitative and quantitative analysis of nonneoplastic lesions in toxicologic studies. *Toxicol Pathol*. 2002;30(1):93-6. doi: [10.1080/01926230252824761](https://doi.org/10.1080/01926230252824761)
- Palade GE. A study of fixation for electron microscopy. *J Exp Med*. 1952;95(3):285-98. doi: [10.1084/jem.95.3.285](https://doi.org/10.1084/jem.95.3.285)
- Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol*. 1963;17(1):208-12. doi: [10.1083/jcb.17.1.208](https://doi.org/10.1083/jcb.17.1.208)
- Kruskal WH, Wallis WA. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *J Am Stat Assoc*. 1952;47(260):583-621. doi: [10.1080/01621459.1952.10483441](https://doi.org/10.1080/01621459.1952.10483441)
- Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in the acute period of COVID-19 in pregnant women. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(2):323-34. doi: [10.21272/eumj.2024.12\(2\):323-334](https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12(2):323-334)
- Turyanytsya SM, Korchinska OO, Sabova AV, Baloga OA, Petrov VO. Influence of SARS-CoV-2 acute respiratory viral disease on pregnancy and childbirth. *Reproductive health of woman*. 2021;(2):15-8. Ukrainian. doi: [10.30841/2708-8731.2.2021.232515](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232515)
- Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(3):177-80. doi: [10.1177/1093526620925569](https://doi.org/10.1177/1093526620925569)
- Giordano G, Petrolini C, Corradini E, Campanini N, Esposito S, Perrone S. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):88. doi: [10.1186/s13000-021-01148-6](https://doi.org/10.1186/s13000-021-01148-6)
- Serrano B, Bonacina E, Garcia-Ruiz I, Mendoza M, Garcia-Manau P, Garcia-Aguilar P, et al. Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: an observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(1):100760. doi: [10.1016/j.ajogmf.2022.100760](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100760)
- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859)