

Ремоделювання ворсинчастого хоріона у вагітних на 19–25 тижнях гестації після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) при народженні живого доношеного плода та при антенатальній загибелі плода

Т. В. Савчук^{A,F}, І. В. Лещенко^{C,D,E}

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

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

Мета роботи – дослідити особливості ремоделювання ворсинчастого хоріона після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) на 19–25 тижнях гестації при народженні живого доношеного плода та при антенатальній загибелі.

Матеріали і методи. Досліджено плаценту після народження живих немовлят (I група, n = 92) та при антенатальній загибелі плода (II група, n = 12) у жінок, які перенесли COVID-19. Дослідили також плаценти групи порівняння: при живонародженні (n = 54) та при антенатальній загибелі плода (n = 53), де розрізняли підгрупи I-A – з ішемічною дисфункцією плаценти (n = 40) та II-A – з плацентитом (n = 13). COVID-19 у вагітних було підтверджено позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2. Застосовано мікроскопічний, імуногістохімічні методи з використанням моноклональних антитіл проти CD31 та гладком'язового актину (α -SMA), морфометричні та статистичні методи.

Результати. У групі II, підгрупах I-A та II-A термін гестації був нижчим щодо групи I та групи порівняння ($p < 0,001$). У плацентах I, II груп та підгрупі I-A виявлено збільшення частки стовбурових і напівстовбурових ворсин – 33 (23; 46); 36 (25; 50); 30 (22; 48) відповідно, а також зменшення кількості термінальних ворсин хоріона – 17 (15; 18); 8 (7; 8); 10 (9; 14) відповідно ($p < 0,001$). У стінці капілярів термінальних ворсин груп I та II виявлено α -SMA-позитивні перичити, що свідчило про набуття міофібробластоподібних властивостей. У групі I ремоделювання судинної стінки стовбурових ворсин виявлено за проліферацією гладком'язових клітин та їх переходом до синтетичного фенотипу. У групі II та підгрупі I-A визначено дегенеративні зміни гладком'язових клітин артеріол стовбурових ворсин і патологічну неоваскуляризацію облітерованих судин. Плаценти при COVID-19 мали ознаки набряку строми термінальних ворсин, проліферативних змін судинної стінки (група I), для них характерна велика щільність облітерованих судин і фіброзування строми стовбурових ворсин (група II).

Висновки. Ремоделювання ворсинчастого хоріона при COVID-19 у вагітних на 19–25 тижнях гестації характеризувалося затримкою розвитку. Структурні зміни судинного та стромального компонентів ворсин асоціювалися з трансформацією фенотипових характеристик гладком'язових клітин і перичитів. COVID-19 у вагітних на 19–25 тижнях гестації спричиняв формування окремих морфологічних змін, подібних до таких при ішемічній дисфункції плаценти.

Ключові слова:

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

Патологія. 2026.

Т. 23, № 2(67).

С. 117-126

Remodeling of the villous chorion in pregnant women at 19–25 weeks of gestation after coronavirus disease (COVID-19) in cases of live-term fetal birth and antenatal fetal death

T. V. Savchuk, I. V. Leshchenko

Aim. To investigate the features of villous chorion remodeling after coronavirus disease (COVID-19) at 19–25 weeks of gestation in cases of live-term fetal birth and antenatal fetal death.

Materials and methods. The study included placentas from live-born infants (Group I, n = 92), placentas from cases of antenatal fetal death (Group II, n = 12), and a comparison group comprising placentas from live-born infants (n = 54) as well as placentas from cases of antenatal fetal death, subdivided into subgroup I-A (ischemic placental dysfunction) and subgroup II-A (placentitis). Maternal COVID-19 infection was confirmed by a positive polymerase chain reaction test detecting SARS-CoV-2 RNA. Histological examination, immunohistochemistry using monoclonal antibodies against CD31 and α -smooth muscle actin (α -SMA), morphometric analysis, and statistical methods were performed.

Results. In Group II and subgroups I-A and II-A, the gestational age was lower compared with Group I and the control group ($p < 0.001$). Placental examination in Groups I and II and subgroup I-A revealed an increased proportion of stem and intermediate villi – 33 (23; 46), 36 (25; 50), and 30 (22; 48), respectively – and a decreased proportion of terminal chorionic villi – 17 (15; 18), 8 (7; 8), and 10 (9; 14), respectively ($p < 0.001$). In the capillary walls of terminal villi in Groups I and II, α -SMA-positive pericytes were identified, indicating the acquisition of myofibroblast-like properties. In Group I, vascular remodeling of the stem villi was characterized by smooth muscle cell proliferation and their transition to a synthetic phenotype. In Group II and

Keywords:

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

Pathologia.

2026;23(2):117-126

subgroup I-A, degenerative changes in the smooth muscle cells of stem villous arterioles and pathological neovascularization of obliterated vessels were observed. Placentas from pregnancies complicated by COVID-19 were characterized by stromal edema of the terminal villi, proliferative changes in the vascular wall (Group I), and a high density of obliterated vessels together with stromal fibrosis of the stem villi (Group II).

Conclusions. Remodeling of the villous chorion in pregnant women at 19–25 weeks of gestation after COVID-19 was characterized by delayed development. Structural changes in the vascular and stromal components of the villi were associated with transformation of the phenotypic characteristics of smooth muscle cells and pericytes. COVID-19 in pregnant women at 19–25 weeks of gestation induced the development of distinct morphological changes resembling those observed in placental ischemic dysfunction.

Ворсинчастий хоріон при доношеній вагітності включає стовбурові, напівстовбурові та термінальні ворсини, які є розгалуженням одного котиледона [1]. Морфологія хоріона змінюється протягом усього періоду існування, що виявляють за зміною співвідношення ворсин хоріона різної будови [2]. Задовільний стан плода забезпечується достатньою кількістю термінальних ворсин, які є джерелом васкулосинцитіальних мембран – структур, що розділяють материнський і фетальний кровообіг і забезпечують дифузійний обмін [3]. Впливи несприятливих чинників під час вагітності фіксуються хоріоном, що формується, та зберігаються до пологів [4].

COVID-19 асоційований з ендотеліальною активацією та дисфункцією, що можуть відігравати важливу роль у розвитку порушень мікроциркуляції [5], незважаючи на захисні механізми плаценти, як-от знижений рівень експресії ангіотензинперетворювального ферменту [6,7]. Речовини, синтезовані активованими ендотеліоцитами, надходять у просвіт судин, спричиняючи порушення мікроциркуляції [8]. Субендотеліальне проникнення речовин впливає на гладком'язові клітини (ГМК) судинної стінки та фібробласти [9], зумовлюючи розвиток артеріосклерозу [10].

При цьому бар'єрна функція плаценти забезпечує народження немовлят, у яких отримано негативні результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для визначення РНК вірусу SARS-CoV-2, без клінічних проявів інфікування [11,12]. Втім, описано випадки антенатальної загибелі плода, що спричинена формуванням плацентарної дисфункції при COVID-19 у вагітних у другому триместрі гестації [13]. Наведені дані обґрунтовують доцільність проведення цього дослідження.

Мета роботи

Дослідити особливості ремоделювання ворсинчастого хоріона після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) на 19–25 тижнях гестації при народженні живого доношеного плода та при антенатальній загибелі.

Матеріали і методи дослідження

Проведено дослідження 104 плацент від жінок, які перенесли COVID-19 на 19–25 тижнях гестації. Інфікування вагітних COVID-19 підтверджено позитивним результатом ПЛР на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2, а живі новонароджені були ПЛР-негативними.

Сформовано основні групи дослідження: група I (n = 92) – плаценти при народженні живого доноше-

ного плода (оцінка за шкалою Апгар – 7–10 балів); група II групи – плаценти при антенатальній загибелі плода (n = 12). Критерієм залучення до групи II була внутрішньоутробна смерть плода до початку пологової діяльності, підтверджена клінічними та ультразвуковими даними.

Слід зауважити, що у 5 спостереженнях проміжок часу від інфікування вагітної до пологів (постковідний інтервал) становив 12 тижнів, у 2 випадках – 10 тижнів, у 2 випадках – 11 тижнів, по 1 випадку – 9, 18 і 21 тиждень.

Для мінімізації впливу супутніх чинників на плаценту як критерії виключення спостереження з дослідження визначено прееклампсію, хронічну артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, багатоплідну вагітність, вроджені вади розвитку плода, гострі інфекційні захворювання іншої етіології та тяжку екстрагенітальну патологію.

Для порівняння показників досліджено плаценти (n = 54), отримані при фізіологічних пологах до епідемії COVID-19. Крім того, плаценти групи II порівнювали з плацентами (n = 53) при антенатальній загибелі плода, що отримані у 2013–2018 роках. Клінічні дані жінок і патоморфологічні зміни плаценти дали змогу сформувати підгрупи плацент при антенатальній загибелі плода доковідного періоду. Зокрема, до підгрупи I-A (n = 40) включено плаценти з хронічною плацентарною недостатністю (ішемічна дисфункція плаценти); до підгрупи II-A (n = 13) – плаценти з гострим порушенням плацентарного кровообігу, що спричинений плацентитом. Підгрупу I-A сформовано саме з плацент при антенатальній загибелі плода доковідного періоду, коли підтверджено її ішемічну дисфункцію, для порівняння її морфологічних змін зі змінами плаценти після COVID-19.

Під час формування основних груп COVID-19 прееклампсія була критерієм виключення для мінімізації впливу ізольованої акушерської патології на досліджувані морфологічні показники.

Матеріал отримано відповідно до договору про співпрацю у відділенні дитячої патологічної анатомії ДНП «Національна спеціалізована дитяча лікарня «Охматдит» МОЗ України».

Застосовували мікроскопічний, імуногістохімічні методи з використанням моноклональних антитіл проти CD31 та гладком'язового актину (Thermo Fisher Scientific, США), морфометричні та статистичні методи дослідження. Кількісний аналіз цифрових зображень проведено на стандартизованих мікрофотографіях при однакових умовах збільшення. Для кожного випадку аналізували визначену кількість полів зору (n = 6), з аналізу виключали ділянки з артефактами. Вимірю-

вання проведено у «сліпому» режимі з оцінюванням відтворюваності результатів. Для візуалізації гістологічних структур здійснили комп'ютерне дослідження оцифрованих слайдів за допомогою цифрового сканера Pannoramic DESK DW II [14]. Кількісні відмінності та оцінку експресії імуногістохімічного маркера, судин ворсин хоріона, відсоток стовбурових і напівстовбурових ворсин хоріона визначали за допомогою сервісу ONLINE JPG TOOLS. Для цього застосовано якісну попиксельну візуалізацію структур або клітин (ендотелій, гладком'язові клітини), які різняться за кольором при імуногістохімічному забарвленні. Позитивною вважали реакцію за наявності специфічного коричневого забарвлення відповідних клітин.

Зразки плаценти фіксували у 10 % нейтральному формаліні, проводили через серію спиртів зі зростанням їх концентрації, заливали в парафін, виготовляли зрізи тканини завтовшки 4 мкм та виконували імуногістохімічне забарвлення. Отримані препарати фотографували через мікроскоп за допомогою цифрової фотокамери. Фотографії завантажували у форматі *.jpeg на сервіс ONLINE JPG TOOLS, за допомогою якого визначали відсоток кольорових пікселів на зображенні, що відповідав частці досліджуваної структури. Для візуалізації стовбурових ворсин хоріона або судин їх додатково забарвлювали за допомогою Microsoft Paint у колір, що відрізнявся від кольорів гістологічно забарвлених структур на фотографії.

Статистичний аналіз результатів проведено з використанням програми SPSS IBM v.22 (Armonk, NY, USA), ліцензія Національного медичного університету імені О. О. Богомольця № 128 від 01.08.2016 р. Для статистичного опрацювання даних застосовано методи варіаційної статистики. Для множинного порівняння між групами середніх значень використано непараметричний Kruskal–Wallis test [15]. Після виявлення статистично значущих відмінностей за критерієм Kruskal–Wallis проведено попарні міжгрупові порівняння. Для контролю ризику помилки I типу при множинних порівняннях застосовано корекцію Бонферроні. Рангові дані наведено як медіану, нижній і верхній квартилі (Me (Q1; Q3)). Розподіл ступеня тяжкості COVID-19 між групою живонароджених і групою з антенатальною асфіксією плода оцінено за критерієм χ^2 . Відмінності визначали як статистично вірогідні при $p < 0,05$.

Результати

Досліджено плаценту немовлят, народжених живими (I група), та плаценту при антенатальній загибелі плода (II група), матері яких хворіли на COVID-19 під час вагітності на 19–25 тижнях (табл. 1).

До групи порівняння включено плаценти підгруп I-A та II-A при антенатальній загибелі плода. Підгрупа I-A включала плаценти з ішемічною плацентарною дисфункцією. У 14 спостереженнях цієї підгрупи діагностовано відшарування плаценти на фоні хронічної плацентарної недостатності, у 9 жінок в анамнезі визначено тяжку прееклампсію, 6 вагітних за 9–19 тижнів до пологів перехворіли на гостру респіраторну інфекцію (ГРВІ). Плаценти підгрупи II-A ($n = 13$)

характеризувалися вираженими запальними змінами: у 6 спостереженнях в анамнезі зафіксовано ГРВІ (за 1–4 тижні до пологів), у 4 випадках – передчасне відходження навколоплідних вод; у 3 – передчасне відшарування плаценти.

Вік жінок у групах дослідження статистично значущо не відрізнявся ($p > 0,05$): медіана віку в I групі становила 32 (28,0; 36,0), у II – 31,5 (28,0; 34,0) та 30,0 (26,0; 34,0) року; у підгрупах порівняння – 34,0 (21,0; 45,0) та 29,0 (27,0; 38,0) року відповідно. Перебіг COVID-19 у вагітних в I групі був легким у 46 (50,0 %) випадках, середньотяжким – у 37 (40,2 %), тяжким із двобічною пневмонією – у 9 (8,2 %) випадках. При антенатальній загибелі плода у 4 (33,3 %) жінок перебіг COVID-19 визначено як легкий, 5 (41,7 %) жінок перенесли захворювання середньої тяжкості; зафіксовано 3 (25,0 %) випадки тяжкого перебігу з пневмонією (табл. 1).

У групі I термін вагітності на час пологів становив 40 (38; 42) тижнів (табл. 1). Встановлено недостовірне збільшення терміну гестації. Так, у групі II встановлено зниження гестаційного віку (медіана – 36 тижнів) порівняно з групою I та групою порівняння – 40 (39; 40) тижнів ($p < 0,001$). У підгрупах I-A та II-A цей показник також знижений – 32 (27; 39) та 25 (19; 32) тижнів відповідно. Зниження гестаційного віку в групах II, I-A, II-A зумовлене неспроможністю компенсаторних механізмів незрілої плаценти [10]. У досліджених 12 спостереженнях із групи II антенатальна загибель плода настала у різні терміни гестації, постковідний інтервал становив 12 (9; 21) тижнів. У групі I цей показник дорівнював 17 (15; 21) тижнів, що пояснювалося більшим терміном гестації на час пологів.

Незважаючи на тривалість постковідного інтервалу, в 94,6 % спостережень групи I та 75,0 % групи II виявлено осередкові запальні зміни плаценти – хоріоамніоніт і базальний децидуїт помірного ступеня вираженості. У підгрупі I-A плацентит діагностовано у 27,5 % випадках, у підгрупі II-A – у всіх спостереженнях. При цьому в підгрупі I-A визначено помірну запальну інфільтрацію, а в підгрупі II-A – виражені запальні зміни (генералізований інтервілузит).

У плацентах I та II груп встановлено кількісні зміни відсотків стовбурових, напівстовбурових і термінальних ворсин. Визначено збільшення відсотка стовбурових і напівстовбурових ворсин: 33 (23; 46) – у групі I та 36 (25; 50) – у групі II, а у групі порівняння – 7 (7; 9), $p < 0,001$ (табл. 1, рис. 1А, Б). Треба зазначити, що кількість термінальних ворсин зменшена. У групі I цей показник становив 17 (15; 18), в групі II – 8 (7; 8), а у плацентах, отриманих у доковідний період, – 26 (25; 27). У підгрупах I-A та II-A відсоток стовбурових (напівстовбурових) ворсин становив 30 (22; 48) та 27 (16; 30) відповідно і не відрізнявся від показників, встановлених у групах I та II. Кількість термінальних ворсин виявилася значно зменшеною в підгрупі I-A – 10 (9; 14). Меншу кількість термінальних ворсин у підгрупі II-A – 15 (12; 25) – можна пояснити меншим терміном гестації, проте показник достовірно не відрізнявся від груп I та II.

У стромі термінальних ворсин хоріона групи I визначено набряк у 93,0 % випадків (рис. 1В). У групі II

Таблиця 1. Патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітних на 19–25 тижнях гестації при народженні живого плода та при антенатальній загибелі

Показник, одиниці вимірювання		COVID-19, n = 104		Порівняння		p	
				Живо-народження, n = 54	Аntenатальна загибель плода		
		Група I, n = 92	Група II, n = 12		ІА – ішемічна дисфункція плаценти, n = 40		ІІА – плацентит, n = 13
Термін вагітності, тижні		40 (38; 42)	36 (34; 41)*	40 (39; 40)	32 (27; 39)*	25 (19; 32)*	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001
Тяжкість перебігу COVID-19, n (%); [95 % ДІ]	Легкий	46 (50,0 %); [39,5–60,5]	4 (33,3 %); [9,9–56,8]	–			0,36
	Середньотяжкий	37 (40,2 %); [30,2–50,2]	5 (41,7 %); [13,8–69,5]				1,0
	Тяжкий	9 (9,8 %); [3,7–15,8]	3 (25,0 %); [0,0–53,5]				0,14
Вік вагітної, роки		32,0 (28,0; 36,0)	31,5 (28,0; 34,0)	30,0 (26,0; 34,0)	34,0 (21,0; 45,0)	29 (27; 38)	>0,05
Постковідний інтервал, тижні		17 (15; 21)	12 (9; 21)	–	–	–	–
Плацентит, n (%); [95 % ДІ]		87 (94,6 %); [90,0–99,2]	9 (75,0 %); [50,5–99,5]	0 (0,0 %); [0,0–6,6]	11 (27,5 %); [16,4–42,6]	13 (100,0); [75,3–100,0]	p ₂₋₄ <0,001
Відсоток стовбурових і напівстовбурових ворсин хоріона, %		33 (23; 46)*	36 (25; 50)*	7 (7; 9)	30 (22; 48)*	27 (16; 30)	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Артеріосклероз, n (%); [95 % ДІ] ²		0 (0,0 %); [0,0–3,9]; 0	12 (100,0 %); [84,1–100]*; 8 [7; 9]	0 (0,0); [0,0–6,6]; 0	27 (67,5 %); [50,9–81,4]; 3 [2; 3]	0 (0,0); [0,0–24,7]; 0	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Кількість термінальних ворсин ¹		17 (15; 18)*	8 (7; 8)*	26 (25; 27)	10 [9; 14]*	15 (12; 25)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Фібрування строми, n (%); [95 % ДІ]		86 (93,5 %); [88,2–98,8]*	12 (100,0 %); [84,1–100,0]*	0 (0,0 %); [0,0–6,6]	40 (100,0 %); [91,2–100,0]*	0 (0,0 %); [0,0–24,7]	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001
Фібриноїдний некроз строми ворсин, n (%); [95 % ДІ]		2 (2,2 %); [0,3–7,6]	2 (16,7 %); [2,1–48,4]	0 (0,0 %); [0–6,6]	40 (100,0 %); [91,2–100,0]*	0 (0,0 %); [0,0–24,7]	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₄₋₅ <0,001
Міжворсинчастий простір, %		Еритроцити, фібрин	Фібриноїд, 7 (5; 10)	–	Еритроцити, фібриноїд, 33 (20; 51)	Лейкоцити, фібрин	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001
Звуження просвіту судин термінальних ворсин, n (%); [95 % ДІ]; % судин		90 (97,8 %); [93,6–100,0]; 46 (44; 47)*	12 (100,0 %); [84,1–100,0]; 14 (11; 22)*	0 (0,0 %); [0,0–6,6]; 68 (65; 70)	2 (5,0 %); [0,6–16,9]; 26 (20; 35)	0 (0,0 %); [0,0–24,7]; 61 (55; 68)	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001
Ангіоматоз, n (%); [95% ДІ]		2 (2,2 %); [0,3–7,6]	0 (0,0 %); [0–15,9]	4 (7,4 %); [0–15,9]	18 (45,0 %); [31,2–59,6]*	8 (61,5 %); [38,6–84,6]*	p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001
Набряк строми термінальних ворсин, відсоток строми, n (%); [95 % ДІ]; % строми		86 (93,5 %); [86,3–97,4]*; 54,0 (53,0; 56,0)	11 (91,7 %); [67,1–100,0]; 86,0 (78,0; 89,0)	0 (0,0 %); [0,0–6,6]; 32,1 (26,2; 39,6)	2 (5,0 %); [0,6–16,9]; 43,0 (38,4; 47,5)	2 (15,4 %); [4,3–42,2]; 39,0 (32,0; 45,0)	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₂₋₆ <0,001
Некроз ендотелію артеріол, n (%); [95 % ДІ]		6 (6,5 %); [1,5–11,6]*	4 (44,4 %); [12,9–77,9]*	0 (0,0 %); [0,0–6,6]	11 (27,5 %); [16,4–42,6]	13 (100,0 %); [75,3–100,0]	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₅ <0,001
Експресія CD31 в ендотелії артеріол ворсин хоріона, %		20 (16; 22)*	18 (8; 22)*	46 (35; 58)	15 (8; 21)*	12 (7; 20)*	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Проліферація м'язового шару артеріол стовбурових ворсин, n (%); [95 % ДІ]		90 (97,8 %); [93,6–100]*	4 (33,3 %); [8,6–64,6]*	0 (0,0 %); [0,0–6,6]	8 (20,0 %); [10,5–34,8]	0 (0,0 %); [0,0–24,7]	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Дегенеративні зміни гладких м'язів судинної стінки, n (%); [95 % ДІ]		0 (0,0 %); [0,0–3,2]	12 (100,0 %); [84,1–100,0]*	0 (0,0 %); [0,0–6,6]	40 (100,0 %); [91,2–100,0]	13 (100,0 %); [75,3–100,0]	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001

*: p < 0,001 (Kruskal–Wallis test); 1; 2: щільність досліджуваних структур в одному полі зору при збільшенні мікроскопа ×400; ×40.

набряк виявлено у поодиноких термінальних ворсинах. У більшості ворсин цієї групи при забарвленні MSB (рис. 1Б, Г) строма ворсин набувала блакитного кольору, що свідчило про збільшення кількості колагенових волокон (рис. 1Г). Фіброз строми визначено у 93,5 % зразків групи I, 100,0 % спостережень групи II та 100,0 % – підгрупи I-A (табл. 1, рис. 1Д, Е). У плацентах підгрупи I-A набряк строми виявлено лише в 2 (5,0 %) спостереженнях, у підгрупі II-A – у

15,0 %. Фібриноїдний некроз строми стовбурових ворсин встановлено у 16 випадків групи II та у всіх спостереженнях підгрупи I-A, що супроводжувався кальцинозом (рис. 1Д, вставка). Крім того, в підгрупі I-A зафіксовано збільшення кількості фібриноїду в міжворсинчастому просторі до 33 (20; 51), у групі II цей показник становив 7 (5; 10). У плацентах підгрупи II-A міжворсинчастий простір був заповнений лейкоцитами, а ворсини облямовував фібрин.

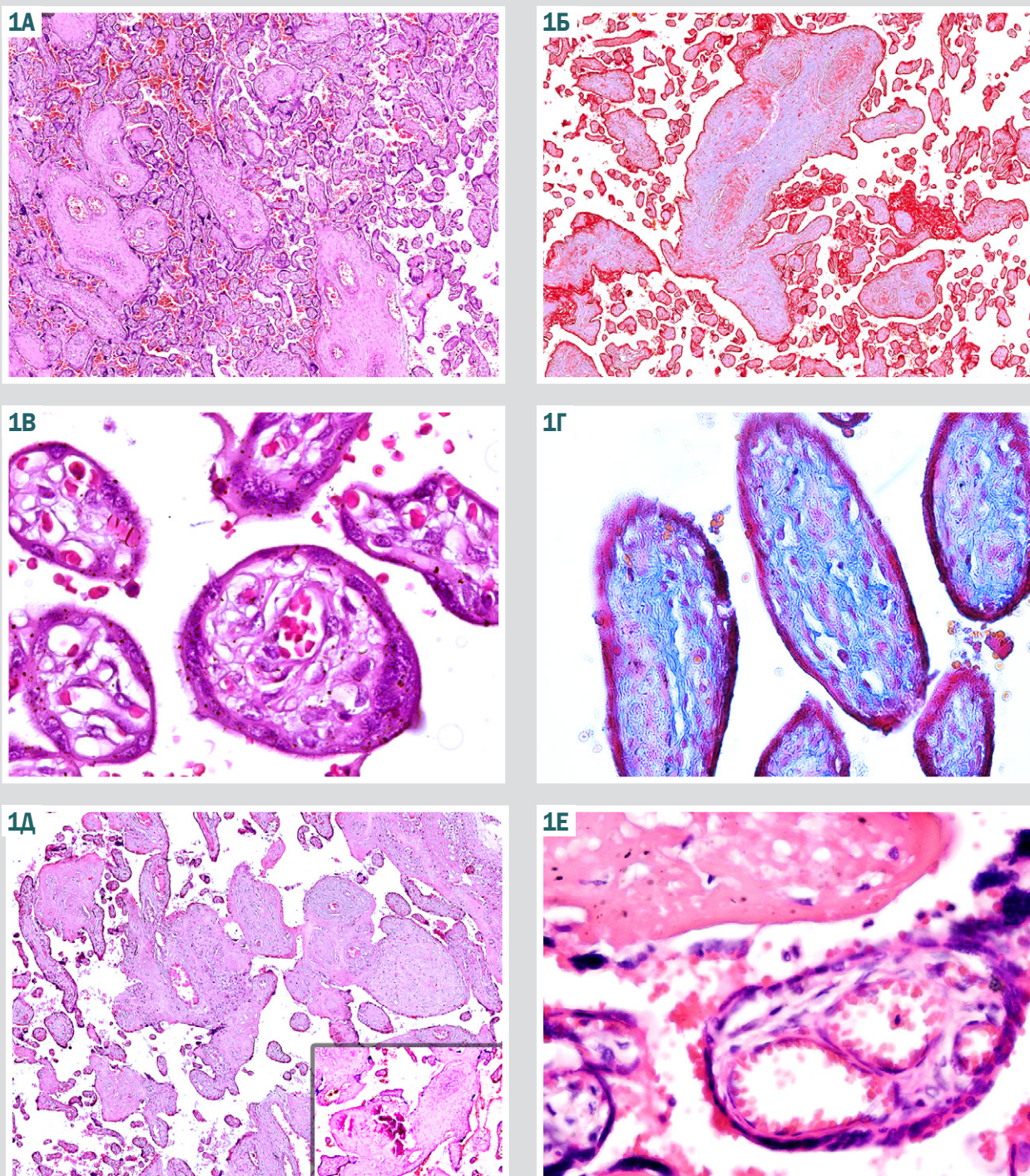


Рис. 1. Структурні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної. А, В: група I; Б, Г: – група II; Д, Е: підгрупа I-A. А, В, Д, Е: Н & Е; А, Б, Д: ×50; Б, Г: MSB; В, Г, Е: ×400.

В основних групах виявлено зменшення просвіту судин порівняно з групами порівняння (табл. 1, рис. 2А, Б). Відсоток судин у термінальній ворсині хоріона в групі I становив 46 (44; 47), у групі II – 14 (11; 22), а в групі порівняння – 68 (65; 70), $p_{2-3} < 0,001$ (табл. 1, рис. 2). У підгрупах I-A та II-A цей показник становив 26 (20; 35) та 61 (55; 68) відповідно. Треба зазначити, що зниження показника в підгрупі I-A зумовлене фіброзуванням строми у 100 % спостережень (рис. 1Е). У підгрупах I-A та II-A визначено ангиоматоз

термінальних ворсин хоріона – у 45 % та 61 % випадків відповідно. В основних групах ангиоматоз виявляли в поодиноких випадках, він мав осередковий характер (табл. 1).

В основних групах визначено більш центральне розташування звужених судин, що зумовлено як набряком (рис. 1А, В, рис. 2А, Б), так і фіброзом строми (рис. 1Б, Г, рис. 2В, Г). Це призводило до збільшення товщини васкулосинцитіальних мембран і спричинило погіршення перфузії [16]. У групі II виявлено безсудинні

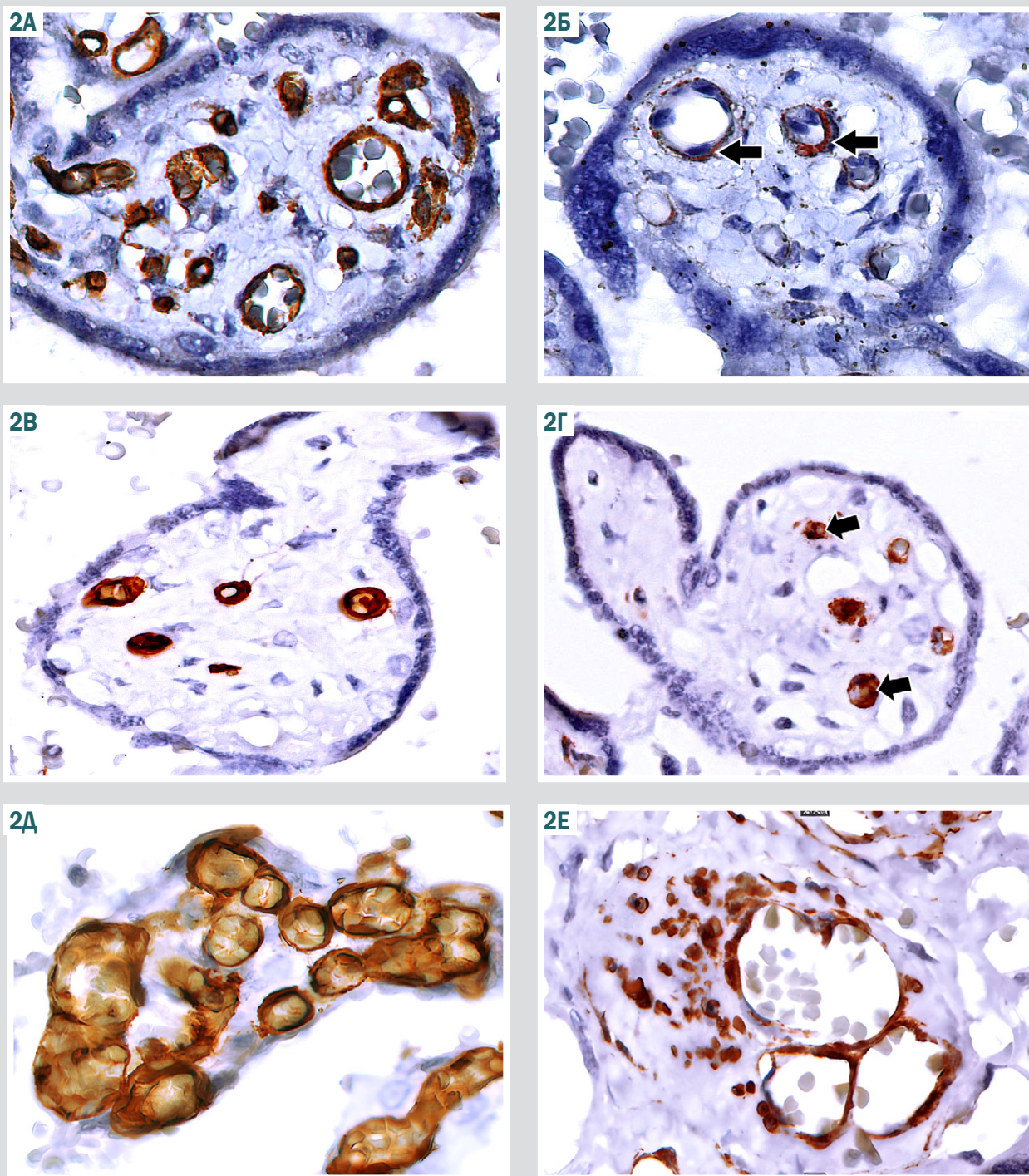


Рис. 2. Структурні зміни судин термінальних ворсин хоріона при COVID-19 у вагітних з основної групи та порівняння. **А, Б:** група I; **В, Г:** група II; **Д, Е:** група порівняння. **А-Г:** центральне розташування судин у термінальній ворсині; **Д, Е:** периферійне розташування судин у групі порівняння. **А, В, Д:** експресія моноклональних антитіл проти CD31 в ендотелії судин ворсин хоріона, $\times 630$; **Б, Г, Е:** експресія гладком'язового актину (α -SMA), $\times 630$.

ворсини з фіброзованою стромою (рис. 1Г); у групі I, незважаючи на збільшення кількості колагенових волокон у стромі, безсудинні ворсини не виявлено.

У стінці судин термінальних ворсин груп I та II виявлено α -SMA-позитивні клітинні елементи (рис. 2Б, Г, стрілка). У групі порівняння живонароджених і підгрупі II-А експресія α -SMA в капілярах термінальних ворсин не зафіксована (рис. 2Е). Плаценти підгрупи

I-А характеризувалися слабкою α -SMA експресією в стінках судин або її взагалі не виявляли.

Незважаючи на тривалий постковідний інтервал, у 44,4 % спостереженнях групи II зберігалися некротичні зміни ендотелію судинної стінки, виявлене за зниженням відсотка експресії CD31 в ендотелії судин (рис. 2А, В) проти групи порівняння – живонароджених (рис. 2Д). У групі I відсоток експресії CD31 становив

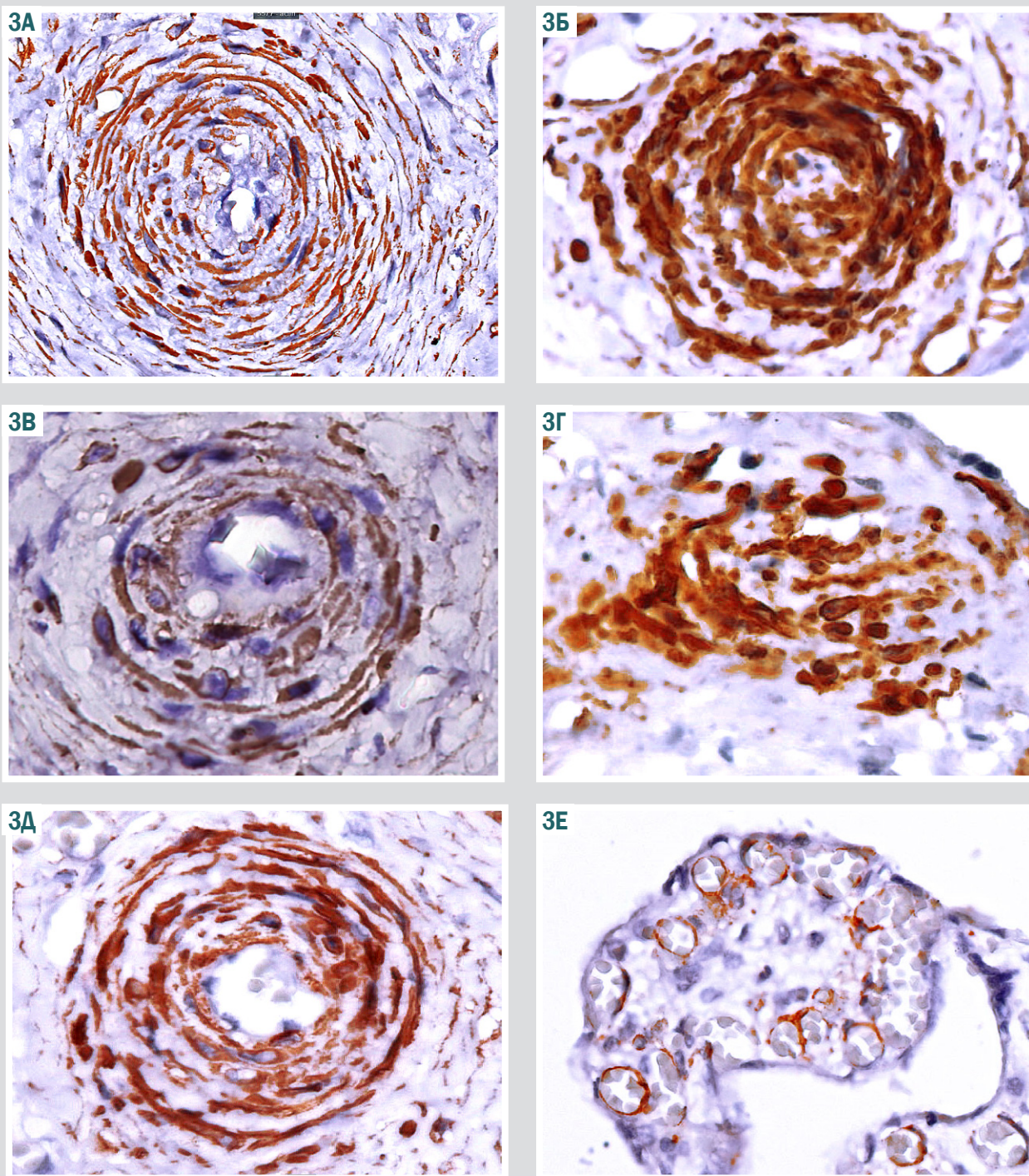


Рис. 3. Структурні зміни артеріоли зрілої проміжної ворсини хоріона при COVID-19 у вагітних із I, II груп та в групі порівняння. **А, В:** група I; **Б, Г, Е:** група II; **Д:** група порівняння. **А-Е:** експресія гладком'язового актину (α -SMA). **А:** $\times 700$, **Б-Е:** $\times 1200$.

20 (16; 22), у групі II – 18 (8; 22), у групі порівняння – 46 (35; 58), $p < 0,001$ (табл. 1). У групі I некротичні зміни ендотеліоцитів виявлено лише у 6 % випадків, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$.

У групах I, II та підгрупі I-A визначено ремоделювальні зміни артеріол стовбурових і напівстовбурових ворсин хоріона, які виявлено за потовщенням стінки судин зі зменшенням відсотка судинного просвіту (табл. 1, рис. 3А, В). У групі II та підгрупі I-A у 100 % ці

зміни супроводжувалися повною облітерацією просвіту артеріол – артеріосклерозом (рис. 3Б, Г). При цьому щільність артеріосклеротично змінених судин у групі II становив 8 [7; 9]. У підгрупі I-A артеріосклероз виявлено у 67,5 % випадків, але щільність змінених судин при цьому нижча – 3 [2; 3]. Випадки артеріосклерозу у групі I та підгрупі II-A не зафіксовано.

Потовщення судинної стінки було зумовлене проліферативними змінами гладком'язових клітин.

Такі зміни виявлено у 97,8 % випадків групи I, 33,3 % випадків групи II та 8,0 % спостережень підгрупи I-A. У групі порівняння живонароджених ГМК характеризувалися видовженою формою з веретеноподібними ядрами та помірною експресією α -SMA (рис. 3Д). У плацентах групи I визначено збільшення кількості ГМК судинної стінки (рис. 3А) та зміну їхньої морфології (рис. 3В). Ядра клітин набували кулястої форми, а довгі цитоплазматичні відростки характеризувалися посиленою експресією α -SMA (рис. 3В).

У групі II та підгрупі I-A ГМК артеріол стовбурових ворсин втрачали характерну веретеноподібну форму, їх визначено як фрагментовані α -SMA-позитивні зернисті структури (рис. 3Б). Крім того, на місцях облітерованих судин виявлено інтенсивно забарвлені α -SMA-позитивні залишки хаотично розташованих клітин неправильної форми (рис. 3Г).

У центрі окремих облітерованих судин групи II та підгрупи I-A виявлено численні новоутворені судини, що визначені як реканалізація (рис. 3Е). Судинна стінка містила хаотично розташовані α -SMA-позитивні клітини з порушеною архітектонікою, що свідчило про дезорганізацію гладком'язового шару.

Обговорення

Аналіз тяжкості перебігу хвороби у вагітних не показав статистично вірогідних відмінностей за розподілом ступеня тяжкості COVID-19 між групою живонароджених і групою з антенатальною асфіксією плода ($p = 0,253$). При цьому зафіксовано дещо більшу кількість спостережень із тяжким перебігом COVID-19 у вагітних із групи II. Ці дані збігаються з результатами інших досліджень [17].

У наших спостереженнях, як і за даними інших науковців, при легкому перебігу хвороби було зареєстровано несприятливі наслідки для вагітних, тоді як при тяжкому перебігу хвороби у жінки народжувалися діти з високими балами за шкалою Апгар. Пояснюємо це захисними механізмами плаценти від вертикальної передачі вірусу, внаслідок чого ступінь вираженості патоморфологічних змін у плаценті був різним і визначав стан плода при народженні [10].

Показано, що проникнення SARS-CoV-2 у клітину переважно контролюється зв'язуванням рецептор-зв'язувального домену (receptor-binding domain, RBD) спайкового глікопротеїну (Sp) вірусу з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) на поверхні клітини. ACE2 експресується на клітинах ендотелію, перичитах і телицитах [18].

Втім, патогенез коронавірусної хвороби складніший, ніж вважали раніше, і потребує подальшого вивчення [19]. Встановлено, що дія вірусу SARS-CoV-2 на судинну систему, опосередкована перичитами, може призводити до вторинної ендотеліальної дисфункції, а не прямого пошкодження судин у результаті взаємодії SARS-CoV-2 з ендотелієм. У результаті дослідження виявлено: перичити в результаті впливу Sp зазнають змін фенотипу та морфології, що супроводжується посиленою експресією скорочувальних і міофіброгенних білків (α -гладком'язового актину,

фібронектину, колагену), призводячи до змін кровотоку [19]. Порушення кровообігу та активація ендотелію призводять до змін просвіту судин (звуження, облітерації), а також інфільтрації імунних клітин в органи, уражених COVID-19. Це спричиняє надмірну імунну відповідь, яка може призводити до віддалених пошкоджень та/або смерті.

Виявлена у нашому дослідженні експресія α -SMA в стінках капілярів термінальних ворсин хоріона може свідчити про фенотипову трансформацію перичитів [20] та набуття ними контрактильних властивостей, що асоціюється зі звуженням просвіту капілярів і розвитком мальперфузії [21]. Поява в основних групах (I та II) α -SMA-позитивних клітин, імовірно, зумовлена активацією перичитів у відповідь на дисфункцію ендотелію та запалення, а слабка експресія в підгрупі I-A – хронічною гіпоксією. Отже, наявність α -SMA-позитивних перичитів може свідчити про ремоделювання мікроциркуляторного русла при збільшенні тривалості постковідного інтервалу. Відсутність експресії α -SMA в капілярах термінальних ворсин у групі порівняння узгоджується з даними про відсутність гладком'язових клітин у капілярах за нормальних умов [22]. Крім того, диференціювання перичитів у міофібробластоподібні клітини може спричинити надмірне накопичення компонентів позаклітинного матриксу та формування фіброзу строми ворсин [22]. Цим пояснюємо фіброзування строми в групі II.

Потовщення судинної стінки зумовлене проліферативними змінами ГМК. У судинах стовбурових ворсин хоріона групи порівняння ГМК мали типовий скоротливий фенотип [23], характеризувалися видовженими веретеноподібними ядрами та помірною експресією α -SMA (рис. 3Д). У групі I визначено збільшення кількості ГМК і зміну їхньої морфології: ядра клітин набували кулястої форми, а довгі цитоплазматичні відростки характеризувалися посиленою експресією α -SMA (рис. 3А, В). Такі зміни відповідають переходу ГМК до синтетичного фенотипу [23] та свідчать про їхню проліферативну активацію.

Наявність в облітерованих судинах залишкових α -SMA-позитивних клітин (рис. 3Г) свідчить про розвиток виражених дегенеративних змін судинної стінки, вірогідно асоційованих з інтенсивністю ушкодження та особливостями адаптивно-репаративної відповіді, що могло впливати на наслідки вагітності. Ремодельовальні зміни судинної стінки стовбурових ворсин спричиняли затримку формування хоріона, що і пояснює гіпоплазію термінальних ворсин.

Реканалізація – заключна ланка патологічних змін судин, що включають ендотеліальне ушкодження, артеріосклероз і подальшу компенсаторну неоваскуляризацію, спрямовану на часткове відновлення кровотоку. Разом із тим, така неоваскуляризація є недостатньо ефективним репаративним процесом після тяжкого і тривалого гіпоксично-ішемічного ушкодження.

Слід зазначити, що реканалізацію та неоваскуляризацію визначено тільки у плацентах групи II та підгрупи I-A. У групі I переважали проліферативні зміни ГМК судинної стінки без ознак деструкції, що оцінено як прояв адаптивного ремоделювання судин. Отримані дані свідчать, що патоморфологічні зміни плаценти

при COVID-19 у вагітної на 19–25 тижнях зумовлені як тяжкістю первинного ушкодження (вираженість ендотеліальної деструкції, тромбоз, плацентит у гострому періоді захворювання [24]), так і ефективністю та своєчасністю активації компенсаторних механізмів. Плаценти групи I характеризувалися адаптивним ремоделюванням судинної стінки, а у випадках тяжкого ушкодження та загибелі плода (група II) розвивалися дезадаптивні процеси з облітерацією судин і дезорганізованою неоваскуляризацією.

Для порівняння змін у плаценті групи II досліджували плаценту жінок із антенатальною загибеллю плода в доковідний період. Анамнестичні дані породіль і патоморфологічні зміни, виявлені за даними біопсії цих спостережень, дали змогу визначити відмінності будови та сформувати підгрупи. Плацента підгрупи I-A характеризувалася превалюванням ішемічно-некротичних змін, а підгрупи II-A – плацентитом. Треба зауважити, що групи дослідження відрізнялися за гестаційним віком на час завершення вагітності, і це могло вплинути на окремі морфометричні характеристики ворсинчастого хоріона. Разом із тим, підгрупи I-A та II-A були сформовані не як гестаційно зіставлені контрольні групи, а для порівняльного оцінювання морфологічних патернів плаценти при різних причинах антенатальної загибелі плода доковідного періоду – ішемічній дисфункції плаценти та плацентиті. Тому подібність і відмінності морфологічних показників між цими підгрупами та групою COVID-19 слід інтерпретувати, враховуючи відмінності гестаційного віку та клінічного фону.

За даними інших дослідників, ішемічна дисфункція плаценти є синдромом, що поєднує прееклампсію, внутрішньоутробне обмеження росту плода та відшарування плаценти, зумовлює хронічну плацентарну недостатність та пов'язана з високим ризиком перинатальної смертності [25].

Згідно з результатами нашого дослідження, плаценти групи порівняння I-A характеризувалися превалюванням інволютивно-дистрофічних змін: фібриноїдними некрозами строми стовбурових ворсин і великою кількістю фібриноїду в міжворсинчастому просторі. Артеріосклероз і гіпоплазія термінальних ворсин хоріона формували патоморфологічну картину плаценти цієї групи, подібну до змін плаценти групи II. Втім, плаценти при COVID-19 відрізнялися проліферативними змінами судин із трансформацією фенотипових характеристик гладком'язових клітин і перицитів, набряком строми термінальних ворсин (група I), більшою щільністю облітерованих судин, відсутністю фібриноїдних некрозів строми стовбурових ворсин і меншою кількістю фібриноїду в міжворсинчастому просторі (група II). Виявлені при COVID-19 ремоделювальні зміни судин можуть бути пов'язані з ендотеліальною дисфункцією та порушеннями взаємодії ендотелію та периваскулярних клітин, асоційованими з перенесеною SARS-CoV-2-інфекцією [10]. Масивні відкладення фібриноїду та фібриноїдні некрози строми в плацентах підгрупи I-A є проявами тривалої хронічної ішемії плаценти та ураженням трофобласта внаслідок порушення ремоделювання спіральних артерій, що визначають при прееклампсії [25].

Причиною гострої плацентарної недостатності, що спричиняє антенатальну асфіксію плода, є внутрішньоутробне інфікування з розвитком генералізованого інтервілутиту [26], який, за результатами нашого дослідження, виявлено у більш ранньому терміні гестації – 25 (19, 32) тижнів. У плаценті підгрупи II-A найчастішими були запальні зміни різної етіології. За даними проведеного дослідження, серед можливих чинників – ГРВІ в анамнезі, під час або напередодні пологів, а також передчасне відходження навколоплідних вод із висхідним інфікуванням.

За результатами попередніх досліджень і за даними інших авторів, плацента при COVID-19 в гострому періоді має морфологічну картину, подібну до спостережень підгрупи II-A, де як основний морфологічний прояв визначено інтервілутит і відкладення перивільозного фібрину [26]. Подібність змін, імовірно, пов'язана з універсальною відповіддю плаценти на інфекційний процес. Крім того, наявність помірної запальної інфільтрації в плацентах підгрупи I-A не виключає можливості формування змін у результаті перенесеної ГРВІ, що підтверджено за даними анамнезу жінок, плаценти яких досліджено у межах нашого спостереження. Це обґрунтовує необхідність враховувати клінічні дані під час ведення вагітності.

Висновки

1. Ремоделювання ворсинчастого хоріона при COVID-19 у вагітної на 19–25 тижнях гестації характеризувалося збільшенням відсотка стовбурових ворсин (у групі I – 33 (23; 46), групі II – 36 (25; 50), групі порівняння – 7 (7; 9) у) та гіпоплазією термінальних ворсин (у групі I – 17 (15; 18), групі II – 8 (7; 8), групі порівняння – 26 (25; 27)), $p < 0,001$.

2. Структурні зміни судинного та стромального компонентів ворсинчастого хоріона асоційовані зі змінами морфології та експресії α -SMA у гладком'язових клітинах судинної стінки. Виявлення α -SMA-позитивних клітинних елементів у стінках капілярів термінальних ворсин може свідчити про активацію та фенотипові зміни перицитів.

3. У плацентах після перенесеної COVID-19 на 19–25 тижнях гестації виявлено окремі морфологічні зміни, подібні до змін при ішемічній дисфункції плаценти, зокрема артеріосклероз і гіпоплазію термінальних ворсин.

Перспективи подальших досліджень переважають порівняння патоморфологічних змін плаценти при антенатальній загибелі плода в гострому періоді коронавірусної хвороби з плацентою при антенатальній загибелі плода доковідного періоду.

Декларація щодо використання ШІ

Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Етичне схвалення

Дослідження проведено з дотриманням біоетичних норм, що регламентовані Гельсінської декларацією прав людини (1964 рік), Конвенцією Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 рік), а також чинним законодавством України. Усі жінки

надали письмову інформовану згоду на дослідження матеріалу та використання анонімізованих даних у наукових цілях. Протокол дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол від 29.03.2021 року № 144).

Фінансування

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

Подяка

Лікарям та лаборантам відділення патологічної анатомії ДНП «Національна спеціалізована дитяча лікарня «Охматдит» МОЗ України».

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.06.2026

Після доопрацювання / Revised: 18.08.2026

Схвалено до друку / Accepted: 24.08.2026

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

Information about the authors:

Savchuk T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv. Leshchenko I. V., PhD, Senior Teacher at the Department of Physiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.



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

References

- Cindrova-Davies T, Sferruzzi-Perri AN. Human placental development and function. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;131:66-77. doi: [10.1016/j.semdb.2022.03.039](https://doi.org/10.1016/j.semdb.2022.03.039)
- 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)
- O'Brien K, Wang Y. The Placenta: A Maternofetal Interface. *Annu Rev Nutr.* 2023;43:301-25. doi: [10.1146/annurev-nutr-061121-085246](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-061121-085246)
- Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development.* 2019;146(22):dev163428. doi: [10.1242/dev.163428](https://doi.org/10.1242/dev.163428)
- Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. *Viruses.* 2020;13(1):29. doi: [10.3390/v13010029](https://doi.org/10.3390/v13010029)
- Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. [Pathogenesis of COVID-19]. *Child's Health.* 2020;15(2):133-44. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598](https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598)
- Menter T, Tzankov A, Bruder E. SARS-CoV-2/COVID-19-Auswirkungen auf die Plazenta [Impact of SARS-CoV-2/COVID-19 on the placenta]. *Pathologie.* 2021;42(6):591-597. German. doi: [10.1007/s00292-021-00952-7](https://doi.org/10.1007/s00292-021-00952-7)
- Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2103-9. doi: [10.1111/jth.14975](https://doi.org/10.1111/jth.14975)
- Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, Savchuk TV, Nikolaenko SI, Zhezhera VM, et al. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. *PLoS One.* 2022;17(7):e0268591. doi: [10.1371/journal.pone.0268591](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268591)
- Savchuk TV, Leshchenko IV, Vaslovych VV, Chernenko OH, Malysheva TA. [Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: pathomorphological ultrastructural changes of the placenta]. *Pathologia.* 2025;22(3):187-99. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2025.3.338824](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2025.3.338824)
- Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta.* 2020;99:45-9. doi: [10.1016/j.placenta.2020.07.022](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.022)
- Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, Boatín AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2030455. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.30455](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455)
- 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)
- 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)
- 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, Korchins'ka 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. doi: [10.30841/2708-8731.2.2021.232515](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232515)
- MacPhee CA, Natale BV, Noordhof C, Wang S, Lima P, Natale D. The regulation of placental pericyte function through transforming growth factor β -1 signalling. *Sci Rep.* 2025;15(1):36668. doi: [10.1038/s41598-025-20432-9](https://doi.org/10.1038/s41598-025-20432-9)
- Brandt MM, van Dijk C, Maringanti R, Chrifi I, Kramann R, Verhaar MC, et al. Transcriptome analysis reveals microvascular endothelial cell-dependent pericyte differentiation. *Sci Rep.* 2019;9(1):15586. doi: [10.1038/s41598-019-51838-x](https://doi.org/10.1038/s41598-019-51838-x)
- Muhl L, He L, Sun Y, Andaloussi Mäe M, Pietilä R, Liu J, et al. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 is expressed in mouse pericytes but not endothelial cells: Implications for COVID-19 vascular research. *Stem Cell Reports.* 2022;17(5):1089-104. doi: [10.1016/j.stemcr.2022.03.016](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2022.03.016)
- McQuaid C, Montagne A. SARS-CoV-2 and vascular dysfunction: a growing role for pericytes. *Cardiovasc Res.* 2023;119(16):2591-3. doi: [10.1093/cvr/cvac143](https://doi.org/10.1093/cvr/cvac143)
- Harris SE, Matthews KS, Palaiologou E, Tashev SA, Lofthouse EM, Pearson-Farr J, et al. Pericytes on placental capillaries in terminal villi preferentially cover endothelial junctions in regions furthest away from the trophoblast. *Placenta.* 2021;104:1-7. doi: [10.1016/j.placenta.2020.10.032](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.10.032)
- Beamish JA, He P, Kottke-Marchant K, Marchant RE. Molecular regulation of contractile smooth muscle cell phenotype: implications for vascular tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010;16(5):467-91. doi: [10.1089/ten.TEB.2009.0630](https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2009.0630)
- Kramar S, Nebesna Z, Yakymchuk Y, Boychuk A, Shevchuk O, Korda M, et al. Changes in Placentas of Pregnant Women Infected with COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2025;26(17):8596. doi: [10.3390/ijms26178596](https://doi.org/10.3390/ijms26178596)
- Ananth CV, Friedman AM. Ischemic placental disease and risks of perinatal mortality and morbidity and neurodevelopmental outcomes. *Semin Perinatol.* 2014;38(3):151-8. doi: [10.1053/j.semperi.2014.03.007](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.007)
- Narice BF, Trzeszcz M, Cohen M, Anumba DO. Acute Villitis and Intra-vascular Microorganisms in Fetal Vessels: A Case Report and Literature Review of an Unusual Histopathological Finding. *Pediatr Dev Pathol.* 2021;24(3):246-51. doi: [10.1177/1093526621993333](https://doi.org/10.1177/1093526621993333)