

Пути и механизмы влияния COVID-19 у матери на развитие нервной системы плода

Д.Ю.Капралова¹, К.А.Янгельбиев², О.А.Шлёнкина³, Л.Г.Есаян⁴, Н.Н.Гусак¹, Д.Р.Кандауров⁵,
Г.А.Алешичев⁶, Е.А.Кваснина⁶, А.В.Перцева⁷, Д.А.Неверова⁴, Г.В.Муратшина¹, Д.Д.Гилязов¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

³Национальный исследовательский мордовский государственный университет им. Н.П.Огарёва, Саранск, Российская Федерация;

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация;

⁵Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁶Кировский государственный медицинский университет, Киров, Российская Федерация;

⁷Марийский государственный медицинский университет, Йошкар-Ола, Российская Федерация

Иммунонейропсихиатрия – это область науки, отражающая влияние иммунной системы на нервную. Инфекция и воспаление, связанное с инфекцией, могут выступать, в дополнение к генетическим факторам и факторам окружающей среды, компонентом этиопатогенеза нервно-психического развития. В аспекте влияния COVID-19 беременной женщины на плод может выражаться как непосредственным влиянием инфекционного агента, так и опосредованным воздействием компонентов иммунного ответа матери на инфекционный процесс на внутриутробное развитие плода.

Цель. Анализ литературных данных, раскрывающих факторы уязвимости беременной женщины к вирусным заболеваниям, механизмы противодействия иммунной системы беременной женщины и инфекционного процесса COVID-19, неврологические исходы, а также их влияние на развитие нервной системы плода и влияние полового диморфизма на данные процессы.

Материалы и методы. Поиск научных полнотекстовых публикаций в электронных базах данных РИНЦ, PubMed, Scopus и Google Scholar с применением ключевых слов: COVID-19; SARS-CoV-2; иммунная система (the immune system); иммунопатология (immunopathology); беременность (pregnancy); патология нейроразвития (neurodevelopmental pathology); неврологические заболевания (neurological diseases); пол плода (sex of the fetus). Авторы независимо друг от друга проводили анализ релевантных исследований. Помимо основных обнаруженных публикаций, авторы анализировали списки литературы обзорных статей, отбор проведен в зависимости от научной ценности, с формированием окончательного списка литературы по релевантности проанализированного материала.

Результаты. Иммунопатологические реакции беременной женщины, развивающиеся при инфекционном процессе, в частности COVID-19, могут оказывать негативное влияние на развивающиеся структуры нервной системы плода, что выражается в развитии нейропсихических расстройств различной степени выраженности с учетом влияния множества генетических факторов, в т.ч. полового диморфизма.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, иммунная система, иммунопатология, беременность, патология нейроразвития, неврологические заболевания, пол плода

Для цитирования: Капралова Д.Ю., Янгельбиев К.А., Шлёнкина О.А., Есаян Л.Г., Гусак Н.Н., Кандауров Д.Р., Алешичев Г.А., Кваснина Е.А., Перцева А.В., Неверова Д.А., Муратшина Г.В., Гилязов Д.Д. Пути и механизмы влияния COVID-19 у матери на развитие нервной системы плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024; 23(1): 102–111. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-102-111

Pathways and mechanisms of effects of maternal COVID-19 infection on fetal nervous system development

D.Yu.Kapralova¹, K.A.Yangelbiev², O.A.Shlenkina³, L.G.Esayan⁴, N.N.Gusak¹, D.R.Kandaurov⁵,
G.A.Aleshichev⁶, E.A.Kvasnina⁶, A.V.Pertseva⁷, D.A.Neverova⁴, G.V.Muratshina¹, D.D.Gilyazov¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

Для корреспонденции:

Капралова Дарья Юрьевна, ассистент
Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Телефон: (347) 272-1942

E-mail: kapralovad@bashgmu.ru

ORCID: 0009-0009-8266-8840

Статья поступила 16.11.2023, принята к печати 28.02.2024

For correspondence:

Darya Yu. Kapralova, Assistant,
Bashkir State Medical University

Address: 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

Телефон: (347) 272-1942

E-mail: kapralovad@bashgmu.ru

ORCID: 0009-0009-8266-8840

The article was received 16.11.2023, accepted for publication 28.02.2024

³N.P.Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

⁴I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

⁵Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁶Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation;

⁷Mari State Medical University, Yoshkar-Ola, Russian Federation

Immunoneuropsychiatry is a field of science that reflects the influence of the immune system on the nervous system and acts, in addition to genetic and environmental factors, as a component of the etiopathogenesis of neuropsychiatric development. In this aspect, the impact of COVID-19 during pregnancy on the fetus may be expressed both as a direct effect of the infectious agent and as an indirect effect of the components of the maternal immune response to the infectious process on the fetal development.

Objective. To review the research literature on the factors of susceptibility of pregnant women to viral infections, mechanisms of the immune defense in pregnant women and COVID-19 infection, neurological outcomes, and their impact on the development of the fetal nervous system and the impact of sexual dimorphism on these processes.

Material and methods. Full-text scientific publications were searched in the electronic databases Russian Science Citation Index (RSCI), PubMed, Scopus, and Google Scholar using the following key words: COVID-19; SARS-CoV-2; immune system; immunopathology; pregnancy; neurodevelopmental pathology; neurological diseases; sex of the fetus. The authors independently analyzed relevant studies. In addition to the analysis of the main publications found, the authors analyzed the reference lists of review articles, the selection was made according to the scientific value, with the formation of the final reference list according to the relevance of the analyzed material.

Results. Immunopathological reactions in pregnant women during the infectious process, in particular COVID-19, may have a negative impact on the development of the fetal nervous system, which is expressed in the development of neuropsychiatric disorders of varying severity, given the influence of numerous genetic factors, including sexual dimorphism.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, immune system, immunopathology, pregnancy, neurodevelopmental pathology, neurological diseases, sex of the fetus

For citation: Kapralova D.Yu., Yangelbiev K.A., Shlenkina O.A., Esayan L.G., Gusak N.N., Kandaurov D.R., Aleshichev G.A., Kvasnina E.A., Pertseva A.V., Neverova D.A., Muratshina G.V., Gilyazov D.D. Pathways and mechanisms of effects of maternal COVID-19 infection on fetal nervous system development. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024; 23(1): 102–111. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-102-111

Электронная версия

Иммунонейропсихиатрия – это новая область науки, изучающая влияние механизмов иммунной реакции на нервную систему. Многими исследователями данной области определена роль компонентов иммунитета в нервно-психическом развитии (НПР). Однако иммунная система, с одной стороны, способствует оптимальному функционированию нервных структур, а с другой – их повреждению и развитию неврологических расстройств в случае дисрегуляции иммунологических реакций [1, 2].

В результатах множества исследований прошлых лет демонстрировалась прямая корреляция между вирусными заболеваниями матери и негативными исходами внутриутробного развития плода (ВУР) [3–6]. В период пандемии контингент беременных женщин был признан группой риска инфекции COVID-19 в связи со значительной смертностью [7]. Так, Taylor et al. определили более высокую частоту госпитализации беременных женщин с COVID-19 в отделения интенсивной терапии, а также необходимости проведения механической вентиляции легких относительно небеременных [8]. Кроме того, выявлено увеличение частоты возникновения неблагоприятных исходов беременности, ассоциированных с COVID-19, таких как преждевременные роды, относительно беременных женщин, неинфицированных данным вирусом [9, 10]. Вероятность госпитализации новорожденных детей в отделения патологии новорожденных в годы пандемии также возросла в 3 раза, несмотря на усилия, приложенные к разработке и внедрению ряда вакцин, а также современных методов лечения коронавирусной инфекции [10–14].

В рамках активного изучения этиопатогенетических механизмов COVID-19, методов профилактики и лечения также

проводились исследования всевозможных исходов влияния данной инфекции на организм реконвалесцентов, в т.ч. в ряде исследований проводился ограниченный анализ неврологической заболеваемости у детей, подвергшихся воздействию COVID-19 на этапе ВУР [14, 15]. Подобные исследования проводились также в периоды пандемий прошлых лет. Так, сообщается об увеличении доли неврологической патологии у детей, рожденных в периоды пандемий краснухи в 1964 г. и гриппа [15]. Таким образом, гипотеза о влиянии COVID-19 на развитие нервной системы плода и будущие неврологические расстройства потомства действительно имеет место [15, 16].

В современном мире такие аспекты, как эпидемии и пандемии вирусных инфекций, развитие устойчивости к лекарственным средствам, новые механизмы воздействия инфекционных агентов на клетки и ткани организма человека, представляют значительные риски для общественного здравоохранения, что особенно остро отражается на здоровье беременных женщин и детей, в частности, в период ВУР. Тенденции влияния вирусных заболеваний на ВУР плодов в последние годы повышают актуальность данной проблемы, в частности влияния материнского COVID-19 на нервную систему плода, что требует дальнейшего наблюдения детей данной группы, исследования механизмов патогенеза ковид-ассоциированной патологии ВУР и разработки методов лечения и профилактики [2, 4, 17–21].

Цель – анализ литературных данных, раскрывающих факторы уязвимости беременной женщины к вирусным заболеваниям, механизмы противодействия иммунной системы беременной женщины и инфекционного процесса COVID-19,

неврологические исходы, а также их влияние на развитие нервной системы плода и влияние полового диморфизма на данные процессы.

Материалы и методы

Авторами был проведен поиск научных полнотекстовых публикаций в электронных базах данных РИНЦ, PubMed, Scopus и Google Scholar с применением ключевых слов: COVID-19; SARS-CoV-2; иммунная система (the immune system); иммунопатология (immunopathology); беременность (pregnancy); патология нейроразвития (neurodevelopmental pathology); неврологические заболевания (neurological diseases); пол плода (sex of the fetus). Авторы независимо друг от друга проводили анализ релевантных исследований. Помимо основных обнаруженных публикаций, авторы анализировали списки литературы обзорных статей, отбор проведен в зависимости от научной ценности, с формированием окончательного списка литературы по релевантности проанализированного материала.

Факторы риска тяжести COVID-19 у беременных

Беременные женщины в силу ряда анатомических и физиологических изменений собственного организма во время беременности, в т.ч. иммунологических реакций, значительно более восприимчивы к респираторным инфекциям и развитию пневмонии. Их потенциальная уязвимость и склонность к развитию тяжелых респираторных инфекций, по мнению некоторых авторов, обусловлены изменениями сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем – тахикардией, гипервентиляцией и тахипноэ, развивающимися в качестве компенсаторно-приспособительных реакций с повышением потребностей организма беременной женщины в тканевом дыхании. Данные изменения потенцируются анатомо-топографическими особенностями в организме матери, проявляющимися изменением высоты стояния диафрагмы из-за повышения внутрибрюшного давления вследствие увеличения размеров матки, что ведет к снижению объема грудной клетки [22–25]. Стоит отметить, что опосредованные прогестероном изменения в слизистой оболочке верхних дыхательных путей ведут к снижению их барьерной функции и облегчению прикрепления вирусных частиц к слизистой оболочке носа [24]. Кроме того, имеются сведения о повышении экспрессии ACE2 как механизма регуляции артериального давления в период беременности. Данное явление в сочетании с лабильностью организма беременных женщин, обусловленной гормональной перестройкой и изменениями в иммунной системе, также выступает фактором, повышающим риск тяжелого течения COVID-19, мишенью которого и являются данные рецепторы [22, 26–29].

В I и III триместрах беременности преобладает активность провоспалительных реакций, а также наблюдаемое в I триместре беременности увеличение уровней эстрогена и прогестерона может привести к обратимой дегенерации тимуса и снижению уровня CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [30]. В свою очередь, II триместр беременности характеризуется противовоспалительной активностью [31].

Данное явление приобретает большое значение в патогенезе коронавирусной инфекции, так как развитие иммунопатологических реакций, таких как цитокиновый шторм и увеличение уровня воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), IL-7, IL-2, IL-10) могут приводить к значительно более выраженным проявлениям COVID-19 [30, 32–35]. Так, COVID-19 в I и III триместрах беременности может привести к ухудшению состояния пациентов, что закономерно повышает уровень влияния данного процесса на развитие плода [36, 37].

Кроме того, помимо физиологических и иммунологических изменений следует учитывать психологические аспекты у беременных женщин [38–41]. Исследования на животных указывают на то, что повышенный перинатальный стресс может привести к снижению доли миелина и структурным изменениям в дендритах, что в совокупности с влиянием кортизола может вызвать структурные и функциональные изменения в головном мозге [42, 43].

Влияние материнской инфекции COVID-19 на иммунную систему плода

Известно, что иммунная система плода под влиянием материнской иммунной системы подвергается тренировке [44, 45]. Однако выдвинута гипотеза, что в случае материнских иммунопатологических реакций компоненты ее иммунной системы, преодолевающие гематоплацентарный барьер, оказывают влияние на гемопоэтические стволовые клетки плода, что, в свою очередь, нарушает их нормальное развитие [37, 45]. Данное взаимодействие между матерью и плодом крайне сложно и подвержено влиянию множества факторов, и исследования в этой области продолжаются для более глубокого понимания этого процесса. В подтверждение данной гипотезы имеются сведения о том, что инфицирование вирусами гепатита С и ВИЧ во время беременности также имеет потенциальное влияние на развитие иммунной системы плода, даже в случае отсутствия вертикальной передачи [46].

В дополнение имеются сведения, указывающие на возможное косвенное воздействие инфекции COVID-19 на развитие плода. С целью подтверждения этого исследователи провели анализ про- и противовоспалительных медиаторов новорожденных, рожденных от матерей с инфекцией COVID-19. В одном исследовании обнаружено, что инфекция COVID-19 у беременных женщин вызвала повышение уровня цитокинов, таких как IL-17A и TNF, в пуповинной крови плода. Также были обнаружены IgM, что подтверждает отсутствие вертикальной передачи инфекции [47].

В исследовании Gee et al. обнаружено увеличение долей естественных киллеров, Т-клеток и регуляторных Т-клеток относительно детей, рожденных от матерей, не инфицированных вирусом. Кроме того, активность цитокинов была относительно выше у новорожденных, матери которых были инфицированы SARS-CoV-2 [46].

Данные результаты исследований указывают на то, что SARS-CoV-2 стимулирует активацию иммунной системы у матери, что влечет за собой воспаление плода и активацию его иммунной системы. Таким образом, инфекция

COVID-19 у матери вызывает изменения количественных показателей иммунных клеток и цитокинов плода [48].

Возможное влияние пола плода на иммунный ответ матери

Половой диморфизм, как было доказано, имеет значение при заболевании COVID-19 [34]. Мужчины подвержены повышенному риску заражения и тяжести COVID-19, что выражается в более серьезных исходах [49]. Влияние полового диморфизма также наблюдается при оценке осложнений беременности. Например, мужской пол плода связан с повышенным риском развития осложнений, таких как преждевременные роды и гестационный диабет матери [50, 51]. Сердечно-сосудистые и метаболические заболевания также чаще встречаются у женщин, беременных плодами мужского пола [51]. В свою очередь, женский пол плода связан с более высоким риском преэклампсии [52].

В последнее время была выдвинута гипотеза о влиянии пола плода на иммунную систему матери [32, 53]. Один из основных факторов, влияющих на иммунитет плода и новорожденного, – передача материнских антител IgG через плаценту и IgA через грудное молоко, что обеспечивает защиту младенца от инфекций в первые месяцы жизни [54].

С этой точки зрения Borst et al. провели исследование [55], рассматривающее влияние пола плода на иммунный ответ матери и плаценты на SARS-CoV-2. Их исследование выявило, что матери с мужскими плодами имели более слабый иммунный ответ: так, у них было выявлено меньшее число специфичных для SARS-CoV-2 антител и относительно низкая их передача через плаценту.

Полученные данные указывают на то, что активация или дисрегуляция иммунной системы играет значительную роль в поражении тканей при COVID-19. Предполагается, что плоды мужского пола могут снижать гуморальные реакции или передачу материнских антител, что ведет к снижению числа антител в организме плода. Также возможно, что в данной ситуации у матерей снижается выработка IgA, что может привести к уменьшению передачи данного вида антител через грудное молоко новорожденному ребенку мужского пола. В итоге новорожденные мужского пола получают меньше IgG и IgA, что может быть связано с повышенной смертностью данной группы детей от инфекций [56].

С другой стороны, результаты указанных исследований поднимают следующий вопрос: может ли пол плода оказывать влияние на реакцию матери на вакцинацию во время беременности? Если пол плода влияет на иммунный ответ матери, то это также сказывается на реакции матери на вакцину против COVID-19 в период беременности. Для разъяснения этого вопроса необходимы исследования, направленные на выявление возможной связи между реакцией на вакцину у беременных женщин и полом плода.

Механизмы влияния материнской инфекции COVID-19 на неврологическое развитие плода

Вирусные инфекции, возникающие во время беременности, могут оказывать воздействие на плод двумя путями. Некоторые вирусы имеют способность пересекать гемато-плацентарный барьер, что приводит к их прямому патологи-

ческому воздействию на организм плода [57]. Вторым путем влияния, потенциально характерным для SARS-CoV-2, является активация иммунной системы матери, плаценты и эмбриона, что может завершиться развитием нейровоспаления [57–59].

В современной литературе описывается множество возможных механизмов влияния иммунной активации мозга (ИАМ) на нейроразвитие плода (рисунок) [60]. К примеру,

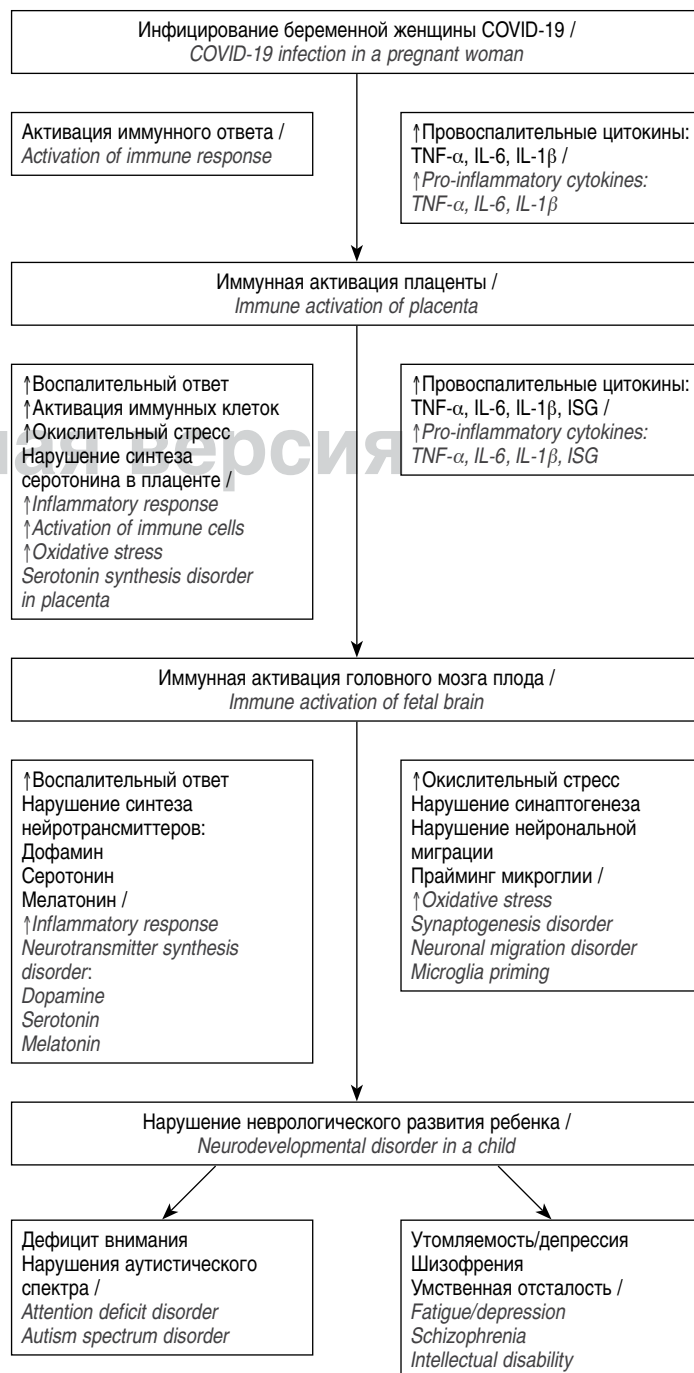


Рисунок. Механизмы влияния материнской инфекции COVID-19 на развитие нервной системы ребенка в период ВУР и постнатальный период.

Figure. Mechanisms of effects of maternal COVID-19 infection on the development of the infant's nervous system in the intrauterine and postnatal periods.

описывается быстрая индукция иммунных путей и провоспалительных реакций (TNF- α , IL-6, IL-1 β) в материнском организме, плаценте и развивающемся мозге плода. Данный каскад ответных инфекции иммунологических реакций, по мнению исследователей, опосредуется преимущественно через сигнальные пути TLR7 и TLR8, а также, возможно, TLR3 и TLR4, но в меньшей степени [61, 62]. Данная модель подкрепляется многочисленными исследованиями влияния повышенного уровня цитокинов, в частности IL-6, на нейро-развитие плода. Этот медиатор воспаления, выработка которого индуцируется при коронавирусной инфекции, активирует каскад провоспалительных реакций, которые снижают синтез гормона роста и IGF-1 в плаценте. В свою очередь, дефицит IGF-1 в период ВУР плода или после родов может вызвать аутистическое повреждение мозга у новорожденных [63].

Также имеются сведения о взаимодействии компонентов каскада иммунологических реакций, способных проникать через гематоплацентарный и гематоэнцефалический барьеры, с рецепторами нейротрансмиттеров, в т.ч. IL-17 α , по актуальным данным, связан с фенотипом аутистического спектра и расстройствами нейроразвития [37].

Влияние ИАМ на ВУР плода и, в частности, его нервной системы проявляется в аномалиях пролиферации нервных клеток-предшественников, изменении плотности нейронов в периневральных сетях, изменении дендритной структуры, нарушении синаптогенеза, синаптической функции и пластичности, патологии межполушарной и кортико-лимбической связей [64].

Другим механизмом является дисрегуляция плацентарной серотониновой сигнализации. Материнская иммунная активация в данной модели ведет к иммунопатологическому повреждению выработки серотонина плацентой. Поскольку плацента является основным источником серотонина для развивающегося мозга плода, снижение выработки данного медиатора плацентой опосредуется нарушением синаптогенеза, миграцией нейронов и аксональной дегенерацией [65, 66].

Помимо серотониновой, ИАМ также связана с другими изменениями плаценты и нарушениями сигнальных путей, таких как дофаминергическая, холинергическая, ГАМК (γ -аминомасляная кислота)-ергическая, глутаматергическая и меланокортинергическая системы (последняя опосредуется в основном дисрегулируемой сигнализацией лептина), которая влияет на развитие мозга плода и будущий риск таких состояний, как шизофрения, зависимость и расстройство пищевого питания [67–70].

Также рассматривается механизм митохондриальной дисфункции плацентарной ткани в результате ИАМ, что выражается в окислительном стрессе и нарушении белкового гомеостаза как в плаценте, так и в развивающемся мозге эмбриона [70].

В данном ряде механизмов, предположительно развивающихся при инфицировании матери, прослеживается ключевой компонент патогенеза – материнская иммунная активация, иммунопатологические реакции, ведущие к гипервоспалению с вовлечением плаценты и активацией клеток Hofbauer. Увеличение числа и активности естественных NK

и Th1, провоспалительных цитокинов, повышением регуляции генов, стимулированных интерфероном (ISG) на границе системы мать–плод, в сочетании с нарушением регуляции медиаторных сигнальных путей плаценты и повышенным окислительным стрессом ведут к нарушению нормального развития мозга плода [37, 68–70].

Однако описывается также ИАМ-опосредованное нарушение микробиома кишечника матери, что также может быть важным модификатором влияния воспаления на развивающийся мозг и результаты потомства [71].

Также не стоит забывать об изменении реологических свойств крови и возможное образование ее сгустков, нарушающих кровоток головного мозга и ведущих к его гипоксии, что в значительной степени способствует возникновению неврологических симптомов. Помимо прочего, развивающаяся ковид-ассоциированная пневмония может привести к гипоксии, что также может вызвать неврологические последствия [72].

Относительно COVID-19 механизмы его влияния на ВУР плода до конца не изучены в силу новизны явления данного вируса. Однако, в то время как достоверно известно о рисках развития иммунопатологических реакций и опосредованного ими влияния SARS-CoV-2 на нейроразвитие описанными ранее механизмами, прямое его влияние при проникновении в организм ребенка подлежит дальнейшему исследованию.

В начале пандемии COVID-19 проводились исследования, направленные на изучение влияния вируса на беременность, возможности вертикальной передачи инфекции от матери к плоду и ее потенциальных негативных последствий. Сегодня имеется более убедительная информация, указывающая на то, что вертикальная передача вируса внутриутробно не является распространенным явлением, и даже если такие случаи возникают, их частота незначительна, что, вероятно, обусловлено снижением уровня ACE-2 и TMPRSS2 в плаценте, необходимых для вируса SARS-CoV-2 [73, 74]. Несмотря на низкий риск вертикальной передачи SARS-CoV-2 плоду, изучение его влияния также является актуальной задачей в наши дни.

Исходы влияния материнской инфекции COVID-19 на неврологическое развитие плода

Результаты существующих неврологических исследований детей, рожденных от матерей, инфицированных COVID-19 в период беременности, неоднозначны.

Так, имеются результаты исследования Edlow et al., проведенного на 7772 младенцах, рожденных в период пандемии новой коронавирусной инфекции. В результатах проведенной работы авторы отмечают высокие показатели заболеваемости неврологическими расстройствами у детей в возрасте до одного года, рожденных от матерей, инфицированных COVID-19, относительно неинфицированных матерей [15]. Таким образом, результаты данного исследования доказывают, что контакт с COVID-19 во время ВУР может быть ассоциирован с развитием НПП в будущем.

Однако по результатам Shuffrey et al. (согласно их заявлениям, первого исследования связи материнской инфекции COVID-19 и НПП), вопреки предлагаемой гипотезе, при про-

ведении стандартного скрининга ASQ-3 не было обнаружено значительных отклонений нейроразвития у 6-месячных детей, рожденных от матерей, инфицированных COVID-19 в период беременности. Тем не менее исследователи отмечают, что дети, рожденные в период пандемии коронавирусной инфекции, вне зависимости от инфицирования матерей демонстрировали более низкие результаты оценки общей и мелкой моторики и личностно-социальных навыков. К тому же, по данным исследователей, самые низкие баллы в данных критериях оценки наблюдались у детей, ранний период ВУР которых происходил на пике пандемии COVID-19. Полученные результаты и ряд ограничений исследования подтверждают необходимость долгосрочного мониторинга нейроразвития данных детей [14].

В другом, более позднем исследовании Edlow et al. отметили, что у детей, подвергшихся влиянию SARS-CoV-2 в период ВУР, преобладали нарушения нейроразвития, связанные с двигательной функцией и речью. Также, вопреки результатам исследования, описанного выше, в данной работе авторы утверждают о преобладании признаков патологии нейроразвития детей при материнском инфицировании в III триместре беременности. Кроме того, заявляется о значительной доле случаев преждевременных родов, что также могло повлиять на развитие детей, в связи с чем Edlow et al. провели корректировку результатов исследования по данному признаку путем исключения детей из исследуемой группы несмотря на то, что теоретически данная исследуемая группа была наиболее подвержена патологии нейроразвития [15].

В одном из ранних отечественных исследованиях по данной тематике Т.П.Шевлюкова и др. также рассуждают о возможном влиянии материнского иммунного ответа при коронавирусной инфекции на развитие патофизиологических процессов в гематоплацентарном барьере и возможных неврологических последствиях у плода. В описании клинического случая заявляются сходные с рассмотренными ранее исследованиями проявления патологии нейроразвития. Авторы описывают у данного ребенка нарушение двигательной функции в плечевом поясе (без анатомических изменений плечевых суставов) и проксимальных отделах верхних конечностей, установочную кривошею и диффузное снижение мышечного тонуса. Проведенная нейросонография выявила ультразвуковые признаки асимметрии желудочков головного мозга. Стоит отметить, что в заключение авторы также заявляют о необходимости продолжительных исследований в данной сфере в связи с возможными поздними проявлениями неврологической патологии [75].

Заключение

Множество факторов риска инфицирования беременной женщины, опосредованных ее анатомо-физиологическими изменениями в период беременности, изменением баланса про- и противовоспалительных реакций иммунной системы в соответствии со стадиями беременности и полом плода, иммунопатология, наблюдаемая при COVID-19 у беременных женщин, потенциально могут оказать влияние на иммунную и нервную системы плодов. В то время как риск

вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 крайне мал, основным путем патогенеза выступает иммунная активация матери и плаценты, посредством компонентов каскада иммунопатологических реакций, нарушения регуляции медиаторных сигнальных путей плаценты и повышения окислительного стресса при коронавирусной инфекции могущая оказывать влияние на нормальное развитие нервной системы плода.

Предположительно, последствия пандемии COVID-19 могут проявляться как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Результаты существующих исследований краткосрочных осложнений противоречивы и указывают лишь на незначительные врожденные нарушения двигательной активности и речи, а также высокую частоту преждевременных родов, усугубляющих развитие новорожденных детей. Однако долгосрочное воздействие инфекции на нервную систему плода может проявиться у детей в будущем, в течение постнатального развития. Так, поколение детей, родившееся в период пандемии, может оказаться более подвержено риску развития НПР, что требует дальнейшего наблюдения данной группы детей.

Учитывая возможное воздействие инфекции и иммунной активации матери на плод, рекомендуется проведение продолжительного мониторинга и долгосрочного наблюдения за детьми, родившимися в период пандемии COVID-19, для детального изучения механизмов патологии нервной системы плода и разработки методов профилактики и лечения данного ряда нарушений.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry – novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol*. 2019 Jun;15(6):317-328. DOI: 10.1038/s41582-019-0174-4
2. Abdoli A, Taghipour A, Pirestani M, Mofazzal Jahromi MA, Roustazadeh A, Mir H, et al. Infections, inflammation, and risk of neuropsychiatric disorders: the neglected role of "co-infection". *Heliyon*. 2020 Dec 8;6(12):e05645. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05645
3. Дворецкий ЛИ, Давыдов АИ, Дятлов НВ, Дощанова ЖР, Клиндухов ИА. Тромбоцитопения у беременной с новой коронавирусной инфекцией, имитирующая HELLP-синдром. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(2):150-152. / Dvoretzky LI, Davydov AI, Dyatlov NV, Doshchanova ZhR, Klindukhov IA Thrombocytopenia mimicking HELLP syndrome in a pregnant woman with COVID-19. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(2):150-152. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-150-152 (In Russian).
4. Кравченко ЕН, Куклина ЛВ, Овчинникова ЕМ, Чебакова ВЮ, Выжлова ЕН, Баранов ИИ. COVID-19: исходы беременности и родов при использовании

- в лечении препаратов рекомбинантного интерферона α -2b. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(5):36-37. / Kravchenko EN, Kuklina LV, Ovchinnikova EM, Chebakova VYu, Vyzhlova EN, Baranov II. COVID-19: pregnancy and childbirth outcomes after treatment with recombinant interferon α -2b. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(5):36-42. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-36-42 (In Russian).
5. Kenar Koochi A, Ravanshad M, Rasouli M, Falahi S, Baghban A. Phylogenetic analysis of torque teno virus in hepatitis C virus infected patients in shiraz. *Hepat Mon.* 2012 Jul;12(7):437-41. DOI: 10.5812/hepatmon.6133
 6. Kenarkoochi A, Mohamadi J, Pakzad I, Sayyadi H, Falahi S. COVID-19 Mass Vaccination and Flu Season: Concern for Decreased Public Health Measures and Worsening the Influenza Situation. *Infect Disord Drug Targets.* 2023;23(1):e030922208520. DOI: 10.2174/1871526522666220903145208
 7. Ellington S, Olson CK. Safety of mRNA COVID-19 vaccines during pregnancy. *Lancet Infect Dis.* 2022 Nov;22(11):1514-1515. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00443-1
 8. Taylor MM, Kobeissi L, Kim C, Amin A, Thorson AE, Bellare NB, et al. Inclusion of pregnant women in COVID-19 treatment trials: a review and global call to action. *Lancet Glob Health.* 2021 Mar;9(3):e366-e371. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30484-8
 9. Sadeghifar J, Jalilian H, Momeni K, Delam H, Sheleme T, Rashidi A, et al. Outcome evaluation of COVID-19 infected patients by disease symptoms: a cross-sectional study in Ilam Province, Iran. *BMC Infect Dis.* 2021 Sep 3;21(1):903. DOI: 10.1186/s12879-021-06613-7
 10. Falahi S, Maleki M, Kenarkoochi A. An Updated Review on Complicated Mechanisms of COVID-19 Pathogenesis and Therapy: Direct Viral Damage, Renin-angiotensin System Dysregulation, Immune System Derangements, and Endothelial Dysfunction. *Infect Disord Drug Targets.* 2022;22(7):81-91. DOI: 10.2174/1871526522666220321153712
 11. Посисеева ЛВ, Кукса ДС. ОРВИ и беременность: возможности профилактики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(6):145-152. / Posiseeva LV, Kuksa DS. ARVI and pregnancy: prevention options. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(6):145-152. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-145-152 (In Russian).
 12. Falahi S, Sayyadi H, Kenarkoochi A. Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in hemodialysis patients: Systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep.* 2022 Oct 3;5(6):e874. DOI: 10.1002/hsr2.874
 13. Rayatdoost E, Rahmanian M, Sanie MS, Rahmanian J, Matin S, Kalani N, et al. Sufficient Sleep, Time of Vaccination, and Vaccine Efficacy: A Systematic Review of the Current Evidence and a Proposal for COVID-19 Vaccination. *Yale J Biol Med.* 2022 Jun 30;95(2):221-235.
 14. Shuffrey LC, Firestein MR, Kyle MH, Fields A, Alcántara C, Amso D, et al. Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Pediatr.* 2022 Jun 1;176(6):e215563. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.5563
 15. Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Kaimal AJ, Perlis RH. Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 During Pregnancy. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2215787. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.15787
 16. Rezavand B, Poornaki AM, Mokhtari KR, Mohammad A, Andalibian A, Abdi J. Identification and determination of the prevalence of *Toxoplasma gondii* in patients with chronic renal failure by ELISA and PCR. *Asian Pacific journal of tropical disease.* 2016;6(5):347-349.
 17. Saberian P, Falahi S, Baratloo A, Hasani-Sharamin P, Ahmadzade A, Jamshididana M, et al. Changes in COVID-19 IgM and IgG antibodies in emergency medical technicians (EMTs). *Am J Emerg Med.* 2022 Feb;52:59-63. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.11.019
 18. Nazari N, Rokni MB, Ichikawa-Seki M, Raeghi S, Hajjaran H, Falahi S, et al. Assessment of genetic markers for multilocus sequence typing (MLST) of *Fasciola* isolates from Iran. *Vet Med Sci.* 2023 Mar;9(2):924-933. DOI: 10.1002/vms3.995
 19. Nazari N, Khodayari MT, Hamzavi Y, Raeghi S, Karamati SA, Falahi S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Role of Felids as Intermediate Hosts in the Life Cycle of *Neospora caninum* Based on Serological Data. *Acta Parasitol.* 2023 Mar;68(1):266-276. DOI: 10.1007/s11686-023-00661-6
 20. Белокриницкая ТЕ, Фролова НИ, Колмакова КА, Шаметова ЕА, Веселкова ИЮ, Осмонова ШР. Оценка эффективности методов профилактики COVID-19 у беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(3):28-35. / Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Kolmakova KA, Shametova EA, Veselkova IYu, Osmonova ShR. Assessment of the effectiveness of COVID-19 preventive measures in pregnant women. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(3):28-35. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-28-35 (In Russian).
 21. Романовская АВ, Малугина ТН, Михайлова ЕВ, Малинина НВ, Железников ПА, Чудакова ТК, и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции и эффективность использования интраназального интерферона-альфа у беременных с COVID-19 и новорожденных с перинатальным контактом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(6):65-71. / Romanovskaya AV, Malyugina TN, Mikhaylova EV, Malinina NV, Zheleznikov PA, Chudakova TK, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus infection and efficacy of intranasal interferon alpha in pregnant women with COVID-19 and in newborns with perinatal exposure. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(6):65-71. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-65-71 (In Russian).
 22. Alavian F, Alavian K. Pregnancy and COVID-19: physiology, some challenges, and solutions. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility.* 2021; 24(1):99-111.
 23. Jahanbakhsh SS, Taghavi Gilani M, Hashemian A, Rais Assadat B. Review of cardiopulmonary resuscitation in pregnant Women. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility.* 2007;10(2):87-96.
 24. Bende M, Gredmark T. Nasal stuffiness during pregnancy. *Laryngoscope.* 1999 Jul;109(7 Pt 1):1108-10. DOI: 10.1097/00005537-199907000-00018
 25. Bayliss DA, Millhorn DE. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system. *J Appl Physiol* (1985). 1992 Aug;73(2):393-404. DOI: 10.1152/jappl.1992.73.2.393
 26. Громенко РИ, Сахаудинова ИВ. Особенности течения COVID-19 у беременных женщин. Международный научно-исследовательский журнал. 2022;11(125):1-4. / Gromenko RI, Sakhaudinova IV. Specifics of the course of COVID-19 in pregnant women. *International Research Journal.* 2022;11(125):1-4. DOI: 10.23670/IRJ.2022.125.14 (In Russian).
 27. Урстемова КК, Божбанбаева НС, Боранбаева РЗ, Тарабаева АС, Битанова ЭЖ, Абилябаева АА, и др. Факторы риска антенатальной гибели плода у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом, перенесших COVID-19. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(6):21-27. / Urstomova KK, Bozhbanbaeva NS, Boranbaeva RZ, Tarabayeva AS, Bitanova EZh, Abilbayeva AA, et al. Risk factors for intrauterine fetal demise in pregnant women with complicated obstetric history and COVID-19 during pregnancy. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(6):21-27. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-21-27 (In Russian).
 28. Макацария АД, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Солопова АГ, Воробьев АВ, Стулева НС, и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и группы риска в акушерстве и гинекологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020;14(2):159-162. / Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroeva DH, Solopova AG, Vorobyev AV, Stuleva NS, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and risk groups in obstetrics and gynecology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(2):159-162 DOI: 10.17749/2313-7347.133 (In Russian).

29. Бицадзе ВО, Гашимова НР, Григорьева КН, Хизроева ДХ, Третьякова МВ, Дегтярева НД, и др. COVID-19, тромбовоспаление и дисрегуляция гемостаза у беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(3):86-94. / Bitsadze VO, Gashimova NR, Grigoryeva KN, Khizroeva DKh, Tretyakova MV, Degtyareva ND, et al. COVID-19, thromboinflammation and hemostatic dysregulation in pregnant women. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(3):86-94. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-3-86-94 (In Russian).
30. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Jul 1;144(7):799-805. DOI: 10.5858/arpa.2020-0901-SA
31. Falahi S, Sayyadi H, Abdoli A, Kenarkoohi A, Mohammadi S. The prevalence of human bocavirus in <2-year-old children with acute bronchiolitis. *New Microbes New Infect*. 2020 Aug 3;37:100736. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100736
32. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of Inflammation in Virus Pathogenesis during Pregnancy. *J Virol*. 2020 Dec 22;95(2):e01381-19. DOI: 10.1128/JVI.01381-19
33. Лукова ОА, Заславская МИ, Махрова ТВ, Кропотов ВС. Влияние женских половых гормонов на экспрессию Toll-подобных рецепторов букальными эпителиоцитами в экспериментах *in vitro*. Проблемы медицинской микологии. 2020;22(6):100. / Lukova OA, Zaslavskaya MI, Mahrova TV, Kropotov VS. The influence of female sex hormones on the expression of Toll-like receptors by buccal epithelial cells in *in vitro* experiments. *Problems of Medical Mycology*. 2020;22(6):100. (In Russian).
34. Зиганшин АМ, Мулюков АР. Механизмы иммунопатологии сепсиса вирусной этиологии при COVID-19. Сибирское медицинское обозрение. 2021;6:35-43. / Ziganshin AM, Mulykov AR. Immunopathological mechanisms in sepsis of viral etiology in COVID-19. *Siberian Medical Review*. 2021;6:35-43. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-35-43 (In Russian).
35. Куклина ЛВ, Кравченко ЕН, Ожерельева МА, Задорожная ЕА, Выжлова ЕН, Баранов ИИ. Факторы риска заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у беременных. Эффективность профилактических мер. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(3):85-91. / Kuklina LV, Kravchenko EN, Ozherelyeva MA, Zadorozhnaya EA, Vyzhlova EN, Baranov II. Risk factors for acute respiratory viral infections in pregnant women. Effectiveness of preventive measures. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(3):85-91. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-85-91 (In Russian).
36. Falahi S, Abdoli A, Kenarkoohi A. Claims and reasons about mild COVID-19 in children. *New Microbes New Infect*. 2021 May;41:100864. DOI: 10.1016/j.nmni.2021.100864
37. Fallah Vastani Z, Ahmadi A, Abounoori M, Rouhi Ardeshiri M, Masoumi E, Ahmadi I, et al. Interleukin-29 profiles in COVID-19 patients: Survival is associated with IL-29 levels. *Health Sci Rep*. 2022 Mar 9;5(2):e544. DOI: 10.1002/hsr.2.544
38. Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KC, Michael O'Shea T, Dammann O; ELGAN study investigators. Systemic inflammation on postnatal days 21 and 28 and indicators of brain dysfunction 2 years later among children born before the 28th week of gestation. *Early Hum Dev*. 2016 Feb;93:25-32. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.11.004
39. Сахаутдинова ИВ, Засядкин ИС, Таюпова ИМ, Хайбуллина АР. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на иммунологический статус беременных. Уральский медицинский журнал. 2022;21(4):72-77. / Sakhautdinova IV, Zasyadkin IS, Tayupova IM, Khaibullina AR. Effect of a new coronavirus infection COVID-19 on the immunological status of pregnant women. *Ural Medical Journal*. 2022;21(4):72-77. DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-4-72-77 (In Russian).
40. Смелова ВН, Палиева НВ, Тарасова АЮ, Петров ЮА. Психологические факторы в возникновении послеродовых осложнений. Главный врач Юга России. 2022;4(85):74-77. / Smelova VN, Palieva NV, Tarasova AYU, Petrov YuA. Psychological factors in the occurrence of postpartum complications. *Chief Physician of the South of Russia*. 2022;4(85):74-77. (In Russian).
41. Woods SM, Melville JL, Guo Y, Fan MY, Gavin A. Psychosocial stress during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jan;202(1):61.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.07.041
42. Джумагалиева МБ, Аяганов ДН, Юлдашев ВЛ, Ахмадеева ЛР. Клинический случай психического расстройства на фоне новой коронавирусной инфекции. Бюллетень сибирской медицины. 2023;22(1):170-173. / Jumagaliyeva MB, Ayaganov DN, Yuldashev VL, Akhmadeeva LR. A clinical case of co-occurring mental disorder and coronavirus infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):170-173. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-1-170-173 (In Russian).
43. Никитина АЮ, Левин ОС. Синдром хронической усталости на фоне пандемии COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спецвыпуски. 2021;121(10-2):92-98. / Nikitina AJ, Levin OS. Chronic fatigue syndrome against the background of the COVID-19 pandemic. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2021;121(10-2):92-98. DOI: 10.17116/jnevro202112110292 (In Russian).
44. Suzuki A, Iinuma M, Hayashi S, Sato Y, Azuma K, Kubo KY. Maternal chewing during prenatal stress ameliorates stress-induced hypomyelination, synaptic alterations, and learning impairment in mouse offspring. *Brain Res*. 2016 Nov 15;1651:36-43. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.09.007
45. Beydoun H, Safflas AF. Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008 Sep;22(5):438-66. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00951.x
46. Hanson LA, Korotkova M, Lundin S, Håversen L, Silfverdal SA, Mattsby-Baltzer I, et al. The transfer of immunity from mother to child. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Apr;987:199-206. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06049.x
47. Apostol AC, Jensen KDC, Beaudin AE. Training the Fetal Immune System Through Maternal Inflammation – A Layered Hygiene Hypothesis. *Front Immunol*. 2020 Feb 11;11:123. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00123
48. Gee S, Chandiramani M, Seow J, Pollock E, Modestini C, Das A, et al. The legacy of maternal SARS-CoV-2 infection on the immunology of the neonate. *Nat Immunol*. 2021 Dec;22(12):1490-1502. DOI: 10.1038/s41590-021-01049-2
49. Garcia P, Anand S, Han J, Montez-Rath M, Sun S, Shang T, et al. COVID19 vaccine type and humoral immune response in patients receiving dialysis. medRxiv: the preprint server for health sciences. 2021.
50. Coler B, Adams Waldorf K. Maternal COVID-19 leaves a lasting immunological impression on the fetus. *Nat Immunol*. 2021 Dec;22(12):1472-1473. DOI: 10.1038/s41590-021-01072-3
51. Falahi S, Kenarkoohi A. Host factors and vaccine efficacy: Implications for COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022 Apr;94(4):1330-1335. DOI: 10.1002/jmv.27485
52. Абламуниц ВГ. Механизмы толерантности матери к плоду: уроки молекулярной дипломатии. Проблемы репродукции. 2016;22(2):8-16. / Ablamunits VG. Mechanisms of maternal tolerance to the fetus: lessons of molecular diplomacy. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(2):8-16. DOI: 10.17116/repro20162228-16 (In Russian).
53. Боташева ТЛ, Рымашевский АН, Михельсон АФ, Фабрикант АД, Хлопонина АВ, Железнякова ЕВ, и др. Продукция некоторых ангиогенных факторов и цитокинов при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирёва. 2020;7(4):195-200. / Botasheva TL, Rymashevskiy AN, Mikhelson AF, Fabrikant AD, Khloponina AV, Zheleznyakova EV, et al. Production of some angiogenic factors and cytokines during physiological and complicated pregnancy, depending on the fetus sex. *V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2020;7(4):195-200. DOI: 10.17816/2313-8726-2020-7-4-195-200 (In Russian).

54. Funaki S, Ogawa K, Ozawa N, Okamoto A, Morisaki N, Sago H. Differences in pregnancy complications and outcomes by fetal gender among Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020 Nov 2;10(1):18810. DOI: 10.1038/s41598-020-75969-8
55. GBD 2019 LRI Collaborators. Age-sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect Dis.* 2022 Nov;22(11):1626-1647. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00510-2
56. Langel SN, Otero CE, Martinez DR, Permar SR. Maternal gatekeepers: How maternal antibody Fc characteristics influence passive transfer and infant protection. *PLoS Pathog.* 2020 Mar 26;16(3):e1008303. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008303
57. Bordt EA, Shook LL, Atyeo C, Pullen KM, De Guzman RM, Meinsohn MC, et al. Maternal SARS-CoV-2 infection elicits sexually dimorphic placental immune responses. *Sci Transl Med.* 2021 Oct 27;13(617):eabi7428. DOI: 10.1126/scitranslmed.abi7428
58. Mohamed Khosroshahi L, Rokni M, Mokhtari T, Noorbakhsh F. Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of COVID-19; an overview. *Int Immunopharmacol.* 2021 Apr;93:107364. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107364
59. Дроздова ЕА, Ядыкина ЕВ, Бердникова ЕВ. Клинический случай внутриутробного заражения COVID-19 у недоношенного ребенка. Оренбургский медицинский вестник. 2021;9(2(34)):14-17. / Drozdova EA, Yadykina EV, Berdnikova EV. Clinical case of intrauterine infection with COVID-19 in a premature baby. *Orenburg Medical Bulletin.* 2021;9(2(34)):14-17. (In Russian).
60. Ahmadi I, Estabraghnia Babaki H, Maleki M, Jarineshin H, Kaffashian MR, Hassaniyazad M, et al. Changes in Physiological Levels of Cortisol and Adrenocorticotrophic Hormone upon Hospitalization Can Predict SARS-CoV-2 Mortality: A Cohort Study. *Int J Endocrinol.* 2022 Feb 25;2022:4280691. DOI: 10.1155/2022/4280691
61. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Mar;73(3):199-213. DOI: 10.1111/ajr.12355
62. Shook LL, Sullivan EL, Lo JO, Perlis RH, Edlow AG. COVID-19 in pregnancy: implications for fetal brain development. *Trends Mol Med.* 2022 Apr;28(4):319-330. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.02.004
63. Careaga M, Murai T, Bauman MD. Maternal Immune Activation and Autism Spectrum Disorder: From Rodents to Nonhuman and Human Primates. *Biol Psychiatry.* 2017 Mar 1;81(5):391-401. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.10.020
64. Kwon J, Suessmilch M, McColl A, Cavanagh J, Morris BJ. Distinct trans-placental effects of maternal immune activation by TLR3 and TLR7 agonists: implications for schizophrenia risk. *Sci Rep.* 2021 Dec 13;11(1):23841. DOI: 10.1038/s41598-021-03216-9
65. Sadeghi MR. Does Lack of Vertical Transmission of COVID-19 Guarantee the Health of the Fetus or Neonate in Infected Mothers? *J Reprod Infertil.* 2020 Oct-Dec;21(4):229-230. DOI: 10.18502/jri.v21i4.4323
66. Bergdolt L, Dunaevsky A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Prog Neurobiol.* 2019 Apr;175:1-19. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.002
67. Rosenfeld CS. Placental serotonin signaling, pregnancy outcomes, and regulation of fetal brain development†. *Biol Reprod.* 2020 Mar 13;102(3):532-538. DOI: 10.1093/biolre/ioz204
68. Bonnin A, Goeden N, Chen K, Wilson ML, King J, Shih JC, et al. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. *Nature.* 2011 Apr 21;472(7343):347-50. DOI: 10.1038/nature09972
69. Bergdolt L, Dunaevsky A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Prog Neurobiol.* 2019 Apr;175:1-19. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.002
70. Luchicchi A, Lecca S, Melis M, De Felice M, Cadeddu F, Frau R, et al. Maternal Immune Activation Disrupts Dopamine System in the Offspring. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Jul 5;19(7):pyw007. DOI: 10.1093/ijnp/pyw007
71. Kalish BT, Kim E, Finander B, Duffy EE, Kim H, Gilman CK, et al. Maternal immune activation in mice disrupts proteostasis in the fetal brain. *Nat Neurosci.* 2021 Feb;24(2):204-213. DOI: 10.1038/s41593-020-00762-9
72. Oskvig DB, Elkahoun AG, Johnson KR, Phillips TM, Herkenham M. Maternal immune activation by LPS selectively alters specific gene expression profiles of interneuron migration and oxidative stress in the fetus without triggering a fetal immune response. *Brain Behav Immun.* 2012 May;26(4):623-34. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.01.015
73. Kalish BT, Kim E, Finander B, Duffy EE, Kim H, Gilman CK, et al. Maternal immune activation in mice disrupts proteostasis in the fetal brain. *Nat Neurosci.* 2021 Feb;24(2):204-213. DOI: 10.1038/s41593-020-00762-9
74. Парфенов ВА, Кулеш АА. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):4-11. / Parfenov VA, Kulesh AA. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(3):4-11. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11 (In Russian).
75. Шевлюкова ТП, Жусупова ЖК, Соловьёва ЕН. Ассоциативное влияние новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, перенесенной в период беременности, на формирование неврологических нарушений новорожденных: клинический случай. Пермский медицинский журнал. 2021;38(5):165-172. / Shevlyukova TP, Zhusupova ZK, Solovyeva EN. Associative influence of new coronavirus infection SARS-CoV-2 during pregnancy on formation of neurological disorders in newborns: clinical case. *Perm Medical Journal.* 2021;38(5):165-172. DOI: 10.17816/pmj385165-172 (In Russian).

Информация о соавторах:

- Янгельбиев Камиль Андреевич, студент Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
ORCID: 0009-0001-0579-4052
- Шлёнкина Ольга Александровна, ординатор Национального исследовательского мордовского государственного университета им. Н.П.Огарёва
ORCID: 0009-0005-4002-7528
- Есаян Лусия Гамлетовна, студент Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
ORCID: 0009-0004-4294-1770
- Гусак Наталья Николаевна, аспирант Башкирского государственного медицинского университета
ORCID: 0009-0002-6177-4395
- Кандауров Дмитрий Романович, студент Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова
ORCID: 0000-0001-9022-7732
- Алешинев Георгий Александрович, ординатор Кировского государственного медицинского университета
ORCID: 0009-0008-4662-4624
- Кваснина Екатерина Алексеевна, студент Кировского государственного медицинского университета
ORCID: 0009-0000-1177-4018
- Перцева Анна Вячеславовна, ординатор Медицинского института Марийского Государственного Университета
ORCID: 0009-0005-5716-2443
- Неверова Дарья Александровна, студент Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
ORCID: 0009-0001-7194-7301
- Муратишина Гульназира Вазировна, студент Башкирского государственного медицинского университета
ORCID: 0009-0000-0256-0616
- Гилязов Денис Денисович, студент Башкирского государственного медицинского университета
ORCID: 0009-0001-6046-8866

Information about co-authors:

Kamil A. Yangelbiev, student, Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID: 0009-0001-0579-4052

Olga A. Shlenkina, resident, N.P.Ogarev National Research Mordovian State University
ORCID: 0009-0005-4002-7528

Lusiya G. Esayan, student, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID: 0009-0004-4294-1770

Natalia N. Gusak, PhD student, Bashkir State Medical University
ORCID: 0009-0002-6177-4395

Dmitry R. Kandaurov, student, V.A.Almazov National Medical Researcher Center
ORCID: 0000-0001-9022-7732

Georgy A. Aleshichev, resident, Kirov State Medical University
ORCID: 0009-0008-4662-4624

Ekaterina A. Kvasnina, student, Kirov State Medical University
ORCID: 0009-0000-1177-4018

Anna V. Pertseva, resident, Mari State University Medical Institute
ORCID: 0009-0005-5716-2443

Darya A. Neverova, student, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID: 0009-0001-7194-7301

Gulnazira V. Muratshina, student, Bashkir State Medical University
ORCID: 0009-0000-0256-0616

Denis D. Gilyazov, student, Bashkir State Medical University
ORCID: 0009-0001-6046-8866

Издательство «Династия»
выпускает научно-практический журнал Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов
«Вопросы диетологии»

Почетный главный редактор

член-корреспондент РАН, профессор **Б.С.Каганов**

Председатель Национальной Ассоциации диетологов и нутрициологов



Главный редактор

профессор **С.Ю.Калинченко**

заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников
Российского университета дружбы народов

Заместители главного редактора

академик РАН, профессор **Д.Б.Никитюк**

директор Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи

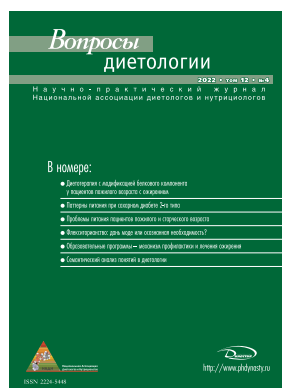
профессор **А.И.Хавкин**

руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии,

главный научный сотрудник отдела педиатрии Научно-исследовательского клинического института детства
Министерства здравоохранения Московской области

профессор **Х.Х.Шарафетдинов**

заведующий отделением болезней обмена веществ Федерального исследовательского центра
питания, биотехнологии и безопасности пищи



www.phdynasty.ru

Журнал ориентирован на широкую аудиторию специалистов в области здравоохранения – диетологов, нутрициологов, терапевтов, педиатров, семейных врачей, гастроэнтерологов, кардиологов, эндокринологов, реаниматологов, гигиенистов, реабилитологов, спортивных врачей, организаторов здравоохранения, преподавателей ВУЗов и научных работников.

В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры, лекции, клинические наблюдения, посвященные современным аспектам клинической диетологии – здоровому, лечебному и профилактическому питанию, рациональной модификации рациона для различных групп населения (лиц, занимающихся спортом и профессиональных спортсменов, пожилых людей и др.), организации питания в стационарах, нутритивной поддержке лиц, находящихся в критическом состоянии.

Журнал индексируется в **Ulrich's Periodicals Directory** и в **Российском индексе научного цитирования**.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК**.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru