

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА



ГОЛОВЧАК ІГОР СТЕПАНОВИЧ

УДК: 616-056.2+618.177+618.177-089.888.11+616.9

**РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПІСЛЯ
ПЕРЕНЕСЕНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ COVID-19**

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Робота виконана у Івано-Франківському національному медичному університеті
МОЗ України

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор **Бойчук Олександра Григорівна**, професор кафедри акушерства та гінекології ПО Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України

Офіційні опоненти:

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Медведь Володимир Ісаакович**, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», керівник відділення внутрішньої патології вагітних;

доктор медичних наук професор **Суслікова Лідія Вікторівна**, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувачка кафедри акушерства, гінекології і репродуктології;

доктор медичних наук професор **Бойчук Алла Володимирівна**, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, завідувачка кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пандемія COVID-19, яка викликана коронавірусом SARSCoV-2, призвела до глобальних соціально-економічних наслідків в усьому світі (Baig A.M., 2021).

У сучасній науці репродуктивне здоров'я вважають однією з найважливіших складових здоров'я людини. Всесвітня організація охорони здоров'я визначає поняття репродуктивне здоров'я як єдність фізіологічного, психічного і соціального благополуччя людини, що включає здорову репродуктивну систему, відповідальність, задоволення, безпечне сексуальне життя й вміщує у себе здатність до відтворення свого потомства і свободу щодо власного вибору в його відтворенні. Основними проблемами репродуктивного здоров'я жінок є такі: захворювання сечовидільної системи; злоякісні утворення; безпліддя; інфекції, що передаються статевим шляхом (Жилка Н. Я. та ін., 2018). У період пандемії особливої актуальності стали набувати проблеми гендерного та домашнього насильства, перерви у регулярному наданні медичних послуг у сфері репродуктивного здоров'я, стигматизація та дискримінація, які пов'язані з коронавірусною інфекцією тощо (Reese S. et al., 2023). Основними психологічними причинами порушень репродуктивної сфери у жінок вважаються стреси, страхи, тривожність, соматизація, депресія, порушення психоемоційної сфери, проблеми самореалізації (Татарчук Т. Ф. та ін., 2016, Ahorsu D.K. et al., 2022).

У схильності до захворюваності та тяжкості хвороби COVID-19 мають значення медико-біологічні, соціологічні та епігенетичні фактори ризику. Найбільшу вікову групу склали молоді жінки у віці до 35 років. За соціальним станом жінки були з різних соціальних шарів населення країни, також мали різні умови праці та побуту. У значної кількості жінок були проблеми в психоемоційному стані до захворювання, які у більшості посилились після захворювання. Після перенесеного коронавірусного інфікування у жінок виявляються порушення в стані репродуктивного здоров'я, які потребують подальшого дослідження (Туряниця, С. Та ін., 2023, D'Ippolito S. et al., 2022).

В дослідженні Kalichuran S. та співав. (2022) встановлено, що обмеження під час пандемії COVID -19 та проведення значного часу вдома призвели до зниження вітаміну D у жінок, дефіцит якого негативно впливає на репродуктивну функцію. Характерна сезонна мінливість рівнів вітаміну D у сироватці крові жінок до пандемії не спостерігалась в період пандемії.

У час після пандемії COVID-19 велику увагу дослідників привертає так званий лонг- COVID – це тяжке ускладнення, яке може розвинути у будь-кого після інфікування SARS-CoV-2 незалежно від тяжкості захворювання COVID-19 (Soriano J.B. et al., 2022). Симптоми можуть включати втому, когнітивну дисфункцію, головні болі, безсоння та болі в м'язах (Davis H.E. et al., 2021)].

Патофізіологія синдрому включає імунну дисрегуляцію, персистенцію/реактивацію патогенів, неврологічні аномалії та нейрозапалення, пошкодження тканин і органів, гіпоперфузію та вегетативну дисфункцію та дисрегуляцію мікробіому (Campen C. L. et al., 2021, Choutka J. et al., 2022)].

Вплив лонг-COVID на репродуктивне здоров'я жінок, який може включати порушення менструального циклу, функції статевих залоз, недостатності яєчників, менопаузи та фертильності, а також загострення симптомів під час менструації, розглядався лише в поодиноких дослідженнях. Автори (Pollack V. et al., 2023) зазначають, що враховуючи обмежені дослідження, потрібно також розглядати вплив на репродуктивне здоров'я пов'язаних з цим синдромом захворювань, включаючи синдром хронічної втоми, тахікардії, розлади сполучної тканини, вегетативну дисфункцію, оскільки ці дослідження можуть допомогти з'ясувати механізми порушення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID. Ці супутні захворювання, до яких більш схильні жінки, обумовлюють підвищену частоту дисменореї, аменореї, олігоменореї, диспареунії, ендометріозу, безпліддя, вульводінії, міжменструальних кровотеч, кіст яєчників, міоми матки та кровотечі, синдрому застійних явищ у малому тазу, ускладнення вагітності, такі як прееклампсія, материнська смертність і передчасні пологи (Камінський В.В. та ін., 2021, Бойчук А. В. та ін., 2021, Литвак, О., Петрук, О., 2022, Льовкіна О. Л. та ін., 2023).

При «лонг-COVID-19» неврологічні та/або нейропсихологічні розлади, такі як втрата пам'яті, «мозковий туман», втома, запаморочення, головні болі або загальний біль (Lopez-Leon S. et al., 2021) є частими скаргами, що ставить нервову систему в центр інтересу при вивченні цього стану. Останнім часом все більше дослідників наголошують на потенційній важливості психосоматичних факторів у виникненні та збереженні синдрому пост-COVID-19 (Bisenius S, Kersting A., 2022).

Визнається зв'язок між стресом і порушенням репродуктивної функції у безплідних жінок (Rooney KL, Domar AD., 2018). Можна очікувати порушення жіночої репродукції з несприятливим впливом на якість ооцитів (Özdemir Ö, Arslan Z., 2022), а отже зниження ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Враховуючи результати останніх досліджень щодо особливостей стану здоров'я жінок, що зазнали інфікування корона вірусом, визначення ролі медико-біологічних факторів, стану загального, репродуктивного, психосоматичного здоров'я, визначених генетичних та епігенетичних маркерів, стану імунітету, обміну вітаміну D, мелатоніну, гомоцистеїну, судинних порушень в порушеннях репродуктивного здоров'я є підстави вважати, що жінки, які перенесли коронавірусне інфікування і видужали потребують пильного спостереження сімейними лікарями, лікарями-терапевтами та акушерами-гінекологами протягом досить тривалого часу від дати одужання.

Отже, значущість та актуальність проблематики, суспільна потреба, її недостатня розробленість у реаліях сучасності та прагнення до пошуку шляхів для покращення та відновлення репродуктивного здоров'я у жінок, зумовили вибір напрямку дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології ПО Івано-Франківський національний медичний університет та є фрагментом комплексної НДР «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269), що виконується відповідно до плану науково-дослідних робіт.

Мета роботи – поліпшити ефективність відновлення репродуктивного здоров'я у жінок, які перенесли COVID 19, шляхом розробки і впровадження патогенетично спрямованого комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження:

1. Оцінити стан репродуктивної функції жінок з непліддям після перенесеного захворювання на COVID-19
2. Дослідити генетико-епігенетичні аспекти непліддя у жінок з лонг-COVID-19
3. Визначити медико-соціальні фактори жінок з непліддям та ознаками лонг-COVID-19
4. Дослідити психологічні особливості жінок з непліддям та синдромом лонг-COVID-19
5. Встановити нейро-ендокринні чинники порушень репродуктивного здоров'я у жінок з лонг-COVID-19
6. Визначити судинні порушення при неплідді у жінок з лонг-COVID-19
7. Оцінити стан ендометрію у жінок з лонг-COVID-19 за даними морфологічного та імуногістохімічного дослідження
8. Виділити фактори ризику неуспішності програм ДРТ при неплідді у пацієнток з лонг-COVID-19.
9. Розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів для жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19 та оцінити його ефективність

Об'єкт дослідження – стан репродуктивного здоров'я жінок з синдромом лонг-COVID-19.

Предмет дослідження – гінекологічний та соматичний анамнез, вегетативний і психоемоційний стан, стан ендотелію, гормональні зміни, поліморфізм генів, гіперметилування, стан ендометрію.

Методи дослідження: анамнестичні, загально-клінічні, психологічні, генетичні, біохімічні, морфологічні, гістологічні, імуно-гістохімічні, статистично-

математичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлена частота «лонг-COVID-19» (28,4 %) у жінок з непліддям та асоційованих порушень репродуктивного здоров'я.

Запропоновано нову концепцію патогенез порушень репродуктивного здоров'я при «лонг-COVID-19», а саме. патогенез порушень репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19 обумовлений не прямим впливом вірусу (підтверджено негативною експресією ендометрію до SARS-CoV-2 при ІГХ), а комплексом механізмів складних взаємодій на ендо- та екзогенному рівнях: соціально-економічні фактори, загально соматичні, стресогенні впливи на тлі індивідуальних психологічних особливостей та реакції, нейровегетативні та нейрогуморальні порушення, генетичний та епігенетичний фон, ендотеліальна дисфункція та порушення ангиогенезу як наслідок тривалого «шлейфу» COVID-19, наявний акушерсько-гінекологічний статус та його зміни під впливом COVID-19, що в цілому призводить до порушень репродуктивного здоров'я, які проявляються змінами менструального циклу, змінами стану ендометрію частіше запального характеру, і, як результат, неефективність програм ДРТ.

Вперше показана генетична обумовленість неуспішності ДРТ при лонг-COVID-19, а саме: висока частота несприятливих поліморфізмів генів, що регулюють метаболізм фолієвої кислоти MTHFR (C677T), RFC (G80A) та бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази BHMT (G742A). Вперше виявлено негативну роль гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (ESR1).

Вперше показана роль медико-соціальних факторів, вегетативних порушень, психологічних особистісних характеристик, тривоги та депресії у неефективності ДРТ при лонг-COVID-19.

Вперше продемонстровано нейрон-гуморальну (порушення гонадотропної регуляції репродуктивної функції, гіперпролактинемія, зниження рівня мелатоніну, гіперестрогенемія, високий рівень кортизолу, дефіцит вітаміну D) та судинну (ендотеліальна дисфункція, підтверджена підвищеним рівнем фактору фон Віллебранда, D-димера та гомоцистеїну, незбалансованість процесів ангиогенезу згідно рівня Ангіопоетину-1 в фолікулярній рідині) обумовленість неефективності ДРТ при лонг-COVID-19.

Вперше показані морфологічні зміни ендометрію при лонг-COVID-19 (висока частота ознак ендометріозу та ендометриту, запальні реакції, слабка секреторна активність залоз ендометрію), при імуногістохімічному дослідженні - висока експресія до CD56 та зниження експресії до VEGF. Відсутність особливостей експресії ACE2 та негативна реакція до SARS-CoV-2 підтверджують відсутність безпосереднього впливу вірусу на ендометрій. В ендометрії пацієнток на ультраструктурному рівні (півтонкі зрізи) показано виражений дисинхроноз стадій у фазах циклу.

Представлено нові фактори ризику неефективності ДРТ при лонг-COVID-19 з бальною оцінкою для розрахунку ступеня такого ризику. Отримані результати заклали теоретичну основу для створення нового патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19, який дозволяє підвищити ефективність застосуванні ДРТ: частота настання клінічної вагітності зростає до 36,0 проти 20,0 % ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів. Для впровадження в практику клінік репродуктивної медицини пропонується комплекс інформативних маркерів оцінки ступеня ризику неефективності ДРТ при лонг-COVID-19. Рекомендовано проведення додаткових обстежень генетичних та епігенетичних особливостей, стану нейро-вегетативної та психологічної адаптації, нейрогуморальної регуляції, стану судин.

Розроблено і впроваджено ефективний лікувально-профілактичний комплекс для відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з лонг-COVID-19, що включає оцінку ступеня ризику неефективності ДРТ, заходи психокорекції, диференційовану медикаментозну терапію, спрямовану на корекцію виявлених порушень.

Впровадження результатів дослідження в практику. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс ведення вагітних після ДРТ впроваджено в практику роботи центрів репродукції Вінницької, Тернопільської, Івано-Франківської, Київської областей та м. Києва.

Наукові розробки та матеріали дисертації використовуються в учбовому процесі кафедри акушерства та гінекології ПО Івано-Франківський національний медичний університет.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, виконаним особисто здобувачем. Внесок автора в отримання наукових даних є основним. Здобувачем самостійно обрано і обґрунтовано тему, визначено мету і завдання дослідження, розроблено дизайн роботи, проведено підбір та аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук. Автор особисто здійснив підбір пацієнток для комплексного обстеження, сформував групи, провів клініко-параклінічне обстеження. Всі лабораторні та інструментальні дослідження виконані автором або за його участю. Запропоновані та впроваджені рекомендації по веденню жінок з неплідністю та лонг-ковід для підвищення успішності програм ДРТ, проведена оцінка їх ефективності. Особисто проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки та практичні рекомендації, написано та оформлено розділи дисертації, підготовлено до друку наукові праці.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації повідомлені й обговорені на науково-практичних конференціях: Міжнародний симпозіум УАРМ «Теорія та практика репродукції людини» 26-27 травня 2023р,

Львів; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» 6-7.04.2023р Тернопіль; Науково-практична конференція 28-29 квітня 2023р, Одеса; Міжнародна науково-практична конференція «Глобальні перспективи та практичні аспекти внутрішньої медицини» 18-19 травня 2023р, Івано-Франківськ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи. 5-6 жовтня 2023 м. Ужгород; XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Paris 2023; Науково-практична конференція «Пацієнт із захворюваннями внутрішніх органів: терапевтичний супровід в умовах викликів сучасності» 26-27 жовтня 2023; Науково-практична конференція з міжнародною участю « Осінні фахові читання імені проф. А.Ю. Франчука 24-25 листопада 2023; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» 26-27 квітня 2024р м. Тернопіль; III міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю « Читання ім. професора О.О. Зелінського. Від іновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини» 10-11 травня 2024р. м. Одеса «Соціальні та психологічні аспекти репродуктивного здоров'я при Лонг-COVID-19»; Міжнародний симпозіум «Теорія і практика репродукції людини» 24-25 травня 2024р. м. Львів; Gynecological Endocrinology - 21st World Congress, Florence, Italy 8-11 May 2024.

Публікації. Матеріали дисертаційної роботи цілком відображені у 31 роботі, з них 25 статей у рекомендованих наукових фахових виданнях України, 3 – у виданнях, у виданнях, індексованих в базах Scopus та Web of Science, 5 - в тезах наукових конференцій, 1 – патент України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 318 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список посилань включає 423 джерела і викладений на 49 сторінках. Роботу ілюстровано 38 таблицями та 71 рисунком, які займають 8 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети і виконання завдань розроблено дизайн дослідження, який складався з 5-ти етапів.

I етап дослідження - частота «лонг-COVID» та його симптомів серед пацієнток з непліддям та асоційовані з цим порушення соматичного та репродуктивного здоров'я, успішність проведення програм ДРТ.

Обстежено 320 пацієнток, що звернулись з приводу лікування безпліддя. Серед них 58 пацієнток не відмічали в анамнезі перенесеного захворювання на

COVID-19. Діагноз «лонг-COVID» виставлявся при наявності симптомів, які спостерігались більше 12 тижнів після перенесеного захворювання і не пов'язані з іншою патологією. Цим критеріям відповідала 91 пацієнтка, яка перенесла коронавірусне захворювання середньої і тяжкої форми, що потребувало стаціонарного лікування. Отже, частота «лонг-COVID» склала 28,4 % серед усіх пацієнток з непліддям і 34,7 % серед тих, що перенесли захворювання.

II етап дослідження – визначити генетичні та епігенетичні особливості, вегетативний та психологічний стан, нейро-ендокринний стан, ендотеліальну функцію пацієнток з непліддям при «лонг-COVID», та встановити роль їх порушень у неспішності програм ДРТ

Для визначення можливого впливу COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок до комплексного обстеження включено 120 пацієнток, що звернулись у клініку репродуктивних технологій з приводу лікування безпліддя, яких розділили на 2 групи: основна група – 80 жінок після COVID-19 (виключили 10 пацієнток з тільки чоловічим фактором непліддя, одна пацієнтка відмовилась від участі в дослідженні), групу порівняння склали 40 пацієнток без COVID-19 в анамнезі.

Для виділення факторів, які негативно впливають на результати ДРТ при «лонг-COVID» у основній групі виділено 2 підгрупи: підгрупа 1 – 64 жінки з неуспішним ДРТ (відміна переносу, ненастання вагітності або її втрата) і підгрупа 2 – 16 пацієнток, у яких ДРТ було успішним (отримано живонародження).

Генетичні дослідження. Виділення ДНК з венозної крові обробленої консервантом DNA/RNA Shield проводили за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США) за протоколом «Samples in DNA/RNA Shield: Biological Fluids and Cell Cultures». Визначення поліморфних варіантів генів *RFC G80A* (*rs1051266, g.30264A>G*), *BHMT G742A* (*rs3733890, g.19356G>A*), *MTHFR C677T* (*rs1801133, g.14782C>T*) та *A1298C* (*rs1801131, g.16685A>C*) проводили із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та специфічних олігонуклеотидних праймерів («Metabion», Німеччина). Продукти фрагментів ампліфікації ДНК поліморфних варіантів генів *RFC* (G80A), *BHMT* (G742A) та *MTHFR* (C677T) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції («Thermo Scientific», США). Для гену *RFC* (G80A) використовували ендонуклеазу рестрикції *NhaI*, для *BHMT* (G742A) та *MTHFR* (C677T) – *HinfI*.

Епігенетичні дослідження. Вивчали вплив гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (*ESR1*) на репродуктивне здоров'я жінки при COVID-19. Виділення ДНК з венозної крові обробленої консервантом DNA/RNA Shield проводили за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США) за протоколом «Samples in DNA/RNA Shield: Biological Fluids and Cell Cultures». Бісульфідна конверсія виділеної ДНК за допомогою комерційного набору «EZ DNA Methylation-Gold Kit» (Zymo Research,

США). Визначення статусу метилювання промоторної ділянки гену *ESR1* із застосуванням методу ПЛР та специфічних олігонуклеотидних праймерів («Metabion», Німеччина). За наявності одного ампліфікаційного фрагмента в агарозному гелі довжиною 124 п.н. фіксували відсутність гіперметилювання (*UnMet/ UnMet*); при наявності двох ампліфікаційних фрагментів довжиною 124 п.н. та 110 п.н. – гіперметилювання в гетерозиготному стані (*Met/UnMet*), а у разі виявлення одного ампліфікаційного фрагменту 110 п.н. – статус метилювання промоторної ділянки гена оцінюють як гомозиготний стан (*Met/ Met*).

Для визначення соціально-економічного статусу (дохід сім'ї, професійна діяльність, освіта, комфортність проживання), та факторів стресогенного навантаження (наявність хронічного соматичного захворювання, конфліктних ситуацій, робота в нічний час, наявність тяжко хворих членів сім'ї, задоволеність сексуальним життям) використовували розроблений опитувальник з 10 пунктів.

Для кількісної оцінки використано дієвий інструмент - шкалу страху перед коронавірусом-19 (FCV-19S) (Ahorsu DK, Lin CY, Imani V 2022).

Наявність синдрому вегетативної дисфункції (СВД) встановлювали за допомогою опитувальника О.М. Вейна (1998) з оцінкою в балах вегетативних симптомів (11 показників). Якщо загальна сума балів досягає 15 і вище, діагностують наявність СВД.

Властивості особистості пацієнток оцінювали з використанням Фрайбурзького особистісного опитувальника (FPI). Методика тесту FPI дозволяє виділити три рівні інтенсивності особистісних рис: низький (1–3 бали), середній (4–6 балів) та високий (7–9 балів). Високі показники здебільшого свідчать про негативні тенденції, окрім шкал товариськості, врівноваженості та відкритості, де вони є позитивними характеристиками. Шкали екстраверсії-інтроверсії та маскулінізму-фемінізму мають нейтральний характер і оцінюються відповідно до контексту.

Для оцінки рівня тривоги та депресії використовували визнану методику - госпітальну шкалу тривоги і депресії (HADS), яка містить лише 14 питань, проста для заповнення та інтерпретації. Для аналізу розраховується сума показника за кожною субшкалою, отримані результати інтерпретуються наступним чином: 0-7 балів – норма (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги або депресії); 8-10 балів – субклінічно виражена тривога або депресія; 11 балів і більше – клінічно виражена тривога або депресія.

Проводили гормональні дослідження фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину, мелатоніну, естрадіолу (E2), прогестерону (П), тестостерону вільного (Тв), дегідроепіандростерону (ДГЕА), кортизолу, антимюлерового гормону (АМГ).

Вміст гормонів в сироватці крові визначали імуногістохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією ECLIA і методом імуноферментного аналізу (плацентарний лактоген, мелатонін). Кров для визначення гормонів

забиралась на 3-й день менструального циклу (МЦ), а для визначення П та Тв на 3-й та 22-й день МЦ.

Оцінку рівня вітаміну D проводили за визначенням імуноферментним методом концентрації 25-гідроксивітаміну D (25-(OH)D) з використанням аналізатору и тест-система EUROIMMUN (Німеччина).

Дослідження фактору фон Віллебранду проводили методом ІФА з використанням тест-системи «Technoclone GmbH» (Австрія).

D-димер визначали в сироватці крові кількісно за допомогою ІФА (імуноферментного аналізу) із використанням набору реагентів (Getein Biotech, Нанкін, Китай).

Рівень гомоцистеїну у сироватці крові визначали колориметричним методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-системи Monobind (США).

Визначали вміст людського ангіопоетину-1 (ANG1) в фолікулярній рідині за допомогою набору ELISA Kit (США). Чутливість: 37,5 пг/мл. Діапазон виявлення: 62,5-4000 пг/мл. Цей набір ELISA використовує принцип сендвіч-ELISA.

III етап дослідження. Оцінити стан ендометрію за даними морфологічного дослідження.

Для проведення патогістологічного, гістохімічного та імуногістохімічного дослідження ендометрію біологічний матеріал заготовлено за стандартизованою технікою. Забарвлення зрізів проводили рутинною технікою фарбування гематоксиліном і еозином. Дослідження стромального, залозистого та судинного компонентів біоптатів виконували за розробленим способом. Під мікроскопом проводили заміри виявлених артерій, вен, капілярів в десятих полях зору. Надалі визначали товщину стінки судини. Охарактеризовували форму залоз. Кількість вакуолізованих клітин та виражали: відсутні – «0», присутні – «+», переважаючі у 50% клітин – «++», описували локалізацію вакуоль в епітеліальних клітинах – базально чи апікально, оцінювали наявність секрету в просвіті залоз: відсутній – «0», присутній – «+», оцінювали набряклість та мітотичну активність стромати. Додатково проводили фарбування гістохімічними методами – виконання PAS-реакції (реакція періодичної кислоти Шиффа) та зафарбування альціановим синім. Методами гістологічних та гістохімічної технік проводили визначення залозисто-стромального співвідношення, наявності чи відсутності мітозів в епітелії залоз, крапель глікогену в секреті залоз, морфологію спіральних артерій та їх кількість на 1 мм² в десятих полях зору, характеристику стромального компоненту, лімфогістіоцитарну інфільтрацію.

Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) виконували з використанням моноклональних первинних антитіл SARS-CoV-2 (Mouse Monoclonal клон BSB-134, Bio SB, Inc.), ACE 2 (Mouse Monoclonal клон BSB-135, Bio SB, Inc.), CD56, CD68, CD-138, CD3, CD4, CD8, CD20, CD34, фактору росту ендотелію судин (VEGF) (Thermo Scientific Inc.) та антитіл до естрогенових рецепторів альфа (ERα)

(SP1, Master diagnostica) та прогестеронових рецепторів (PG) (Clone 16, Master diagnostica). Напівкількісну оцінку для визначення ІГХ-реакції для естрогену, прогестерону виконували за допомогою гістошкали Оллреда. Гістохімічну реакцію для виявлення глікогену в просвіті залоз та стромі з використанням реактиву Шиффа: негативна реакція – 0, дуже дрібні гранули – «+», грубі гранули – «++», дрібні скупчення – «+++», об'ємні скупчення – «++++». Вивчення та фотофіксацію усіх препаратів тканин здійснювали під світловим мікроскопом Nikon Eclipse Ci-S (фотокамера SIGETA M3CMOS 8500 8,5MP) та мікрометром окулярним гвинтовим МОВ-1-16х, збільшення 40, 100, 400 разів.

Півтонкі зрізи товщиною 1 мкм було зафарбовано метиленовим синім та поліхромним барвником за методикою S. Morikawa (2018). На ультрамикротомі «Tesla BS-492» («Tesla», Чехія) виготовляли ультратонкі зрізи, монтовані на мідних блендах діаметром 1 мм з додаванням розчину ураніл-ацетату із сумішшю Рейнольдса. Ультраструктуру клітин ендометрію досліджували, використовуючи електронний мікроскоп УЕМВ-100В і ПЕМ-100 (ВАТ «SELMІ», Україна) та фотографували зі збільшенням від 2400 до 4800 разів. Фотофіксацію зображень ультраструктури ендометрію виконували за допомогою мікроскопа MICROS MC300 (ХТ) (Австрія), цифрової фотокамери TourCam 5,1М UHCCD C-Mount Sony, програма TourTek TourView (V3.7.1398).

IV етап дослідження. Визначення додаткових факторів ризику неефективності програм ДРТ при «лонг-COVID».

Можливі фактори ризику виділяли за розрахунком відношення шансів (ВШ). Для оцінки значимості факторів ризику в балах застосовано метод експертного оцінювання - метод Дельфі.

V етап дослідження. Розробка комплексу лікувально-профілактичних заходів для відновлення стану репродуктивного здоров'я при «лонг-COVID» та оцінка його ефективності.

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу відібрано 100 пацієнок з непліддям та лонг-COVID-19, у яких шляхом розрахунку сумарної бальної оцінки факторів ризику встановлений високий ризик неефективності програм ДРТ. Методом рандомізації 100 пацієнок розділено на 2 групи: основна група – 50 жінок яким перед проведенням програм ДРТ, застосовували рекомендований комплекс і група порівняння – 50 жінок, які не застосовували додаткової підготовки.

Статистичний аналіз проводився за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel, Statistica 8.0. Для перевірки гіпотези нормальності розподілу використано тест Shapiro-Wilk. При нормальному розподілі дані представляли у вигляді $M \pm m$, де M – це середнє арифметичне, а m - стандартна похибка середнього арифметичного. Для порівняння параметричних даних величин у двох групах використовували метод t-критерію Стьюдента. Якісні дані представлено абсолютним числом (абс.ч.) носіїв ознаки та їх частотою у відсотках у групі (%).

Порівняння цих величин здійснювали за допомогою кутового перетворення Фішера (ϕ). Для оцінки зв'язків показників використовували кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона і Спірмана. Прогностичну значущість показників оцінювали за відношенням шансів (ВШ) із 95 відсотковим довірчим інтервалом (ДІ). Відмінності вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед 320 пацієток, що звернулись з приводу лікування безпліддя, 58 - не відмічали в анамнезі перенесеного захворювання на COVID-19. Критеріям «лонг-COVID» відповідала 91 пацієтка, яка перенесла коронавірусне захворювання середньої і тяжкої форми, що потребувало стаціонарного лікування. Отже, частота склала 28,4 % серед усіх пацієток з непліддям.

Серед жінок, що мали симптоми «лонг-COVID», найбільшу частку склали пацієтки з виключно жіночим чинником окрім трубного фактору і ця частка достовірно вища відносно пацієток без захворювання на COVID-19 в анамнезі: 37,4 % проти 24,1 % ($p < 0,05$). Також достовірно збільшена частка ідіопатичного безпліддя (16,5 % відносно 6,9 % відповідно, $p < 0,05$), що може бути обумовлено визнаним впливом COVID-19 на психологічний стан пацієнтів.

Частота симптомів «лонг-COVID-19» у пацієток основної групи склала від 22,2 до 82,2 %. Провідними симптомами були загальна втома (82,5 %) та головний біль (73,5 %). Більшість (66,3 %) жінок відмічали когнітивні порушення, що у половини пацієток супроводжувалось порушеннями сну (53,8 %), тривожністю та депресією (47,5 %). Значна кількість жінок скаржились болі в суглобах (45,0 %) та м'язах (52,5 %), дискомфорт в епігастрії (46,3 %), відчуття серцебиття (42,5 %) та задишки (42,5 %).

Найбільша частка пацієток з «лонг-COVID» були у віці від 30 до 34 років (48,8 %), тоді як у групі порівняння найбільше було жінок віком 25-29 років (37,5 %). Серед пацієток з «лонг-COVID» децю більше пацієток старше за 35 років, що можливо обумовлено схильністю старших вікових груп до інфікування та тяжчих наслідків COVID-19.

Серед негативних соціально-побутових факторів найчастіше відмічалась недостатня рухова активність (37,5 % проти 20,0 % у групі без COVID-19, $p < 0,05$), шкідливих звичок (18,8 % проти 7,5 %, $p < 0,05$), при цьому звертає на себе увагу у 4 рази вища частота зловживання алкоголем (11,3 % відносно 7,5 %, $p < 0,05$). Третина пацієток основної групи вказують на стреси (31,3 % відносно 20,0 %, $p < 0,05$).

У основній у групі достовірно більша частка жінок з тривалістю непліддя більше 5 років (21,3 % відносно 7,5 %, $p < 0,05$). У 2 рази частіше жінки основної групи вже мали невдалі спроби ЕКЗ (22,6 % проти 10,0 %, $p < 0,05$). Також значно вища частота зниження оваріального резерву (28,8 % проти 10,0 %, $p < 0,05$), відповідно вища частота невідповідності віковим нормам фолікулстимулюючого (18,8 % проти 5,0 %, $p < 0,05$) та антимюлерового гормонів (21,3 % проти 7,5 %, $p < 0,05$).

Серед соматичної патології пацієток з непліддям та «лонг-COVID» особливо

виділяється ендокринологічна захворюваність (38,8 % проти 17,5 % відповідно, $p < 0,05$), переважно за рахунок метаболічних порушень (30,0 % проти 12,5 %, $p < 0,05$), які клінічно проявляються надмірною вагою та ожирінням.

Аменорея відмічена в 3 рази частіше у жінок основної групи (8,8 %), Спостерігались зміни тривалості менструації та рівня крововтрати, пацієнтки групи після COVID-19 частіше вказували на тривалість менструації більше 6 днів (15,0 % проти 5,0 % пацієнток групи порівняння, $p < 0,05$) при збільшенні крововтрати (18,8 % відносно 7,5 %, $p < 0,05$). Значно вища частота нерегулярного циклу (21,3 проти 7,5 %, $p < 0,05$) та недостатності лютеїнової фази (18,8 % проти 5,0 % відповідно, $p < 0,05$). Загалом на порушення менструального циклу вказували більше третини пацієнток з «лонг-COVID» (35,0 % проти 12,5 %, $p < 0,05$), причому майже половина (15,8 %) з них вказувала на виникнення цих симптомів саме після перенесеного COVID-19.

Непліддя у обстежених пацієнток з «лонг-COVID» часто асоціювалось з різноманітною гінекологічною захворюваністю. Звертає на себе увагу висока поширеність сечо-статевих інфекцій (37,5 % проти 17,5 %, $p < 0,05$) що може бути обумовлено змінами імунної системи, мікробіому та іншими розладами, асоційованими з «лонг-COVID».

У пацієнток з «лонг-COVID» значно гірші результати програм ЕКЗ. У кожній п'ятій пацієнтки кількість отриманих ооцитів 4 і менше (21,3 % проти 2,5 % в групі порівняння, $p < 0,05$). Клінічна вагітність діагностована у 18 (22,5 %) жінок в основній групі та 16 (40,0 %) – в групі порівняння ($p < 0,05$), причому 2 жінки основної групи втратили вагітність у I триместрі, тоді як всі 16 жінок групи порівняння доносили вагітність до народження дитини, тобто живонародження зафіксовано у 16 (20,0 %) жінок основної групи проти 16 (40,0 %) – групи порівняння ($p < 0,05$).

Для виділення факторів, які негативно впливають на результати ДРТ при «лонг-COVID» у основній групі виділено 2 підгрупи: Підгрупа 1 – 16 пацієнток, у яких ДРТ було успішним (отримано живонародження) і 64 жінки з неуспішним ДРТ (відміна переносу, ненастання вагітності або її втрата).

Встановлені суттєві відмінності за частотою основних симптомів «лонг-COVID». Особливо слід виділити симптоми зі значимим відношенням шансів: «депресія, тривожність» (ВШ = 5,23, ДІ 1,36-20,14, $p < 0,05$) та «порушення сну» (ВШ = 3,22, ДІ 1,00-10,35, $p < 0,05$). Значима різниця між пацієнтками підгруп 1 та 2 виявлена також за окремими соціально-побутовими факторами. Найбільше виділяється роль стресів (35,9 % у підгрупі 1 проти 12,5 % у підгрупі 2, $p < 0,05$), наявність шкідливих звичок (21,9 % проти 6,3 %, $p < 0,05$). Достовірна різниця встановлена за зниженням оваріального резерву (32,8 % проти 12,5 %, $p < 0,05$) та відповідними гормональними порушеннями: підвищення ФСГ та зниження АМГ. Серед соматичної патології відносно впливу на успішність ДРТ особливо виділяється ендокринна патологія (ВШ = 5,80, ДІ 1,22-27,64, $p < 0,05$), зокрема метаболічні порушення (34,4 % проти 12,5 %, $p < 0,05$). Достовірна різниця встановлена також за частотою захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту. Достовірна різниця встановлена для частоти нерегулярного циклу (25,0 % проти

6,3 %, $p < 0,05$) та недостатності лютеїнової фази (21,9 % проти 6,3 %, $p < 0,05$). Урогенітальні інфекції відмітили 43,8 % пацієток проти 12,5 %, ВШ = 5, 44, ДІ 1,14-25,95, $p < 0,05$).

За проведеними генетичними дослідженнями, у пацієток з непліддям та симптомами лонг-COVID-19 встановлена вища частота гомозиготного генотипу поліморфізму гену MTHFR (C677T) по мутантному алелю Т (20,0 проти 3,2 %, $p < 0,05$). При неуспішності ДРТ в 4 рази більше частка пацієток з гомозиготним по мутантному алелю генотипом ТТ (28,0 проти 6,7 %, $p < 0,05$). У пацієток з непліддям та симптомами лонг-COVID-19 вища частота зустрічання мутантного алелю А гену RFC (G80A) (80,0 проти 51,4 %, $p < 0,05$). Частота поліморфізму гену BHMT (G742A) при неуспішності ДРТ у жінок з лонг-COVID-19 відмічена суттєво рідше і лише в гетерозиготному варіанті (40,0 проти 66,6 %, $p < 0,05$).

Гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1 спостерігається у 50,0 % пацієток з безпліддям та лонг- COVID-19. При ефективності методик ДРТ частота гіперметилування склала 20,0 % проти 68,0 % ($p < 0,05$).

Соціально-економічний статус пацієток з непліддям при лонг-COVID-19 характеризується зниженим рівнем доходу (46,2 %), більшою часткою робітниць, студенток і безробітних, меншою – домогосподарок. До несприятливих факторів можна віднести некомфортність умов проживання (25,0 %) та проживання разом з жінкою більше 4-х осіб (33,8 %). Додатковими факторами стресогенного навантаження у цих жінок можна вважати наявність хронічного соматичного захворювання (58,5 %), конфліктних ситуацій в сім'ї (31,3 %).

Рівень страху перед COVID-19 достовірно підвищений у жінок з безпліддям та «лонг-COVID-19» ($29,73 \pm 1,31$ балу згідно опитувальника FCV-19S). Вегетативна дисфункція діагностується у 82,5 % пацієток. Найчастіше відмічаються симптоми характерні і для «лонг- COVID-19»: зниження працездатності/втомлюваність (82,5 %), нападоподібні головні болі (72,5 %), затруднення дихання (47,5 %), порушення сну (47,5 %).

Особистісний профіль пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 характеризується акцентуацією на невротичності ($6,32 \pm 0,19$ балу), драгівливості ($5,89 \pm 0,10$) та депресивності ($5,87 \pm 0,15$ проти $3,27 \pm 0,16$, $p < 0,05$). При цьому комунікабельність і врівноваженість цих пацієток достовірно знижена. Виділяється схильність до інтроверсії, феміністичного типу психоемоційних реакцій та виражена емоційна лабільність. Встановлено сильний кореляційний зв'язок вираженості СВД з трьома основними шкалами особистісного тесту FPI: з невротичністю ($\rho = 0,72$), депресивністю ($\rho = 0,64$) та врівноваженістю ($\rho = - 0,61$).

Згідно шкали HADS переважна більшість жінок з лонг-COVID-19 була в тривожному стані (91,2 %), у 22,5 % рівень тривоги відповідав клінічно вираженому. Стан 78,8 % пацієток оцінюється як депресивний, клінічно виражена депресія в діагностується у 5 разів частіше (13,8 %).

Несприятливими медико-соціальними і психологічними факторами ризику

неуспішності програм ДРТ пацієнок з «лонг-COVID-19» можуть бути сума балів СВД вище 25 (ВШ = 5,80, ДІ 1,22-27,64), тривожний стан (ВШ = 5,80, ДІ 1,56-21,62, $p < 0,05$), наявність депресії (ВШ = 4,20, ДІ 1,27-13,89, $p < 0,05$), хронічного соматичного захворювання (ВШ = 4,20, ДІ 1,30-13,62, $p < 0,05$), конфліктних ситуацій (ВШ = 3,86, ДІ 1,24-12,04, $p < 0,05$).

Встановлені порушення гонадотропної регуляції репродуктивної функції, що проявляється зростанням рівня сироваткової концентрації ЛГ та ФСГ, про незбалансованість такого зростання свідчить підвищення їх співвідношення. Виявлена тенденція до гіперпролактинемії, яка вважається одним з факторів безпліддя. Виявлене відносно зниження сироваткового мелатоніну може бути, з одного боку асоційованим з лонг-COVID-19, а з іншого бути маркером зниження репродуктивного потенціалу і невдалих спроб у проведенні ЕКЗ. Зростання більш ніж у 2 рази коефіцієнту Е2/П на 22-й день МЦ вказує на тенденцію до гіперестрогенемії, що було підтверджено при проведенні кольпоцитології. Підвищений рівень кортизолу негативно позначається на шансах отримати вагітність. Спостерігалось зниження АМГ, що вказує на зменшення оваріального резерву, та висока частота дефіциту вітаміну D (33,8 %).

Встановлені очевидні ознаки можливого порушення ендотелію у пацієнок після COVID-19: достовірно підвищений рівень фактору фон Віллебранда та D-димера. Підвищений рівень гомоцистеїну може бути пов'язаний з генетичними мутаціями у поліморфізмах генів MTHFR, BHMT та BHMT. Серед пацієнок після COVID-19 у 3,5 рази вища як частка жінок з дуже низьким рівнем Ангіопоетину-1 в фолікулярній рідині (менше 37,5 пг/мл), так і доля пацієнок з високим рівнем (більше 1000 пг/мл).

Найвище достовірно значиме ВШ по ефективності програм ДРТ отримано для фактору ризику «Е2/П на 22-й день МЦ більше 12» (ВШ=6,6; ДІ: 1,89-23,01), далі значимі фактори в порядку зменшення ВШ розташувались наступним чином: ЛГ вище 8 МО/л; Гомоцистеїн більше 5 мкмоль/л; АМГ менше 2 нг/мл; ЛГ/ФСГ вище 1,5; Дефіцит вітаміну D; Мелатонін менше 15 пг/мл; П на 22-й день МЦ менше 7 нг/мл; ФСГ вище 5 МО/л; Кортизол вище 8 мкг/дл; D-димер більше 210 мг/л; Е2 на 22-й день МЦ вище 80 пг /мл.

У жінок непліддям та лонг-COVID достовірно під час гістологічної верифікації виявляється ендометріоз (51,3% проти 30,0%). Відмінними ознаками у зразках ендометрію були в середній стадії проліферативної фази: наявність плазматичних клітин в полі зору, лімфогістіоцитарної інфільтрації, ділянок фіброзованої стромы та візуально стоншених пластів ендометрію. Для середньої стадії секреторної фази характерні слабо розвинена строма з плазматичними клітинами та слабка секреторна активність залоз ендометрію.

У зразках ендометрію середньої стадії секреторної фази достовірно частіше спостерігалось виснаження секрету залоз, що проявлялось слабо позитивною PAS-реакцією глікогену. У середній стадії секреторної фази є ознаки експресії ендометріальних гранулоцитів до CD56 та зниження експресії ендотеліоцитів до VEGF. При імуногістохімічному дослідженні зразків ендометрію у середній стадії секреторної

фази відзначено зниження експресії естрогенового рецептору- α в стромальному компоненті та прогестеронового рецептора в епітелії залоз.

При проведенні імунотипуювання з моноклональними первинними антитілами до ACE2 не відзначалось достовірної різниці між групами, характерна низька експресія ACE2 у середній проліферативній фазі та висока – у середній секреторній фазі. Усі зразки були негативними при проведенні ІГХ-реакції з моноклональним первинним антитілом до SARS-CoV-2. Не виявлено відмінностей в імуногістохімічній реакції Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8), В-лімфоцитів (CD20). Відзначено взаємозв'язок високої сили між наявністю позитивної експресії CD68 та хронічним ендометритом, слабку силу між позитивною експресією CD3 та хронічним ендометритом.

В ендометрії на ультраструктурному рівні (півтонкі зрізи) прослідковується виражений дисхроноз стадій у фазах циклу, коли морфологічна картина мозаїчна і поряд з ознаками, притаманними середній стадії, є ознаки попередньої. У секреторну фазу виявляються ознаки пізньої стадії із вогнищевими стромальними крововиливами та дуже слабо вираженою децидуальною трансформацією.

Проведені дослідження показали, що патогенез порушень репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19 обумовлений не прямим впливом вірусу (негативна експресія ендометрію до SARS-CoV-2 при ІГХ), а комплексом механізмів взаємодій на ендо- та екзогенному рівнях (соціально-економічні фактори, загально соматичні, стресогенні впливи на тлі індивідуальних психологічних особливостей та реакції, нейровегетативні та нейрогуморальні порушення, генетичний та епігенетичний фон, ендотеліальна дисфункція та порушення ангиогенезу як наслідок тривалого «шлейфу» COVID-19, наявний акушерсько-гінекологічний статус та його зміни під впливом COVID-19), що призводить до порушень репродуктивного здоров'я, які проявляються змінами менструального циклу, стану ендометрію частіше запального характеру, і, як результат, неефективність програм ДРТ (рис. 1).

Ці ж патогенетичні ланки підтверджені при розрахунку ВШ для можливих факторів ризику. Список з 21 показника з достовірним ВШ був проаналізований групою експертів (метод Делфі), в результаті чого виокремлено 12 показників, які отримали бальну оцінку відповідно їх значимості:

1. Гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* (5 балів)
2. E_2/P на 22-й день МЦ більше 12 (5 балів)
3. ЛГ вище 8 МО/л (4 бали)
4. Ендокринна патологія (4 бали)
5. Сума балів СВД вище 25 (4 бали)
6. Тривога згідно шкали HADS (3 бали)
7. Гомоцистеїн більше 5 мкмоль/л (3 бали)
8. Генотип ТТ поліморфізму *MTHFR* (C677T) (3 бали)
9. Мелатонін менше 15 пг/мл (2 бали)
10. Депресія згідно шкали HADS (2 бали)
11. Кортизол вище 8 мкг/дл (2 бали)

12.D-димер більше 210 мг/л (2 бали)

Згідно експертної оцінки при загальній сумі більше 15 балів ризик неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19 високий..



Рисунок 1. Патогенез порушень репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19

Отже, запропоновано патогенетично обґрунтований лікувально-профілактичний комплекс відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19, який полягає в наступному (рис.2). До включення в програми ДРТ жінок з непліддям при лонг-COVID-19 рекомендовано проводити необхідні додаткові обстеження та оцінювати ступінь ризику неефективності програм ДРТ за алгоритмом бальної оцінки і при високому ризику проводити лікувально-профілактичних заходи, які включають корекцію способу життя, збалансоване харчування, психотерапію та психокорекцію (за призначенням лікаря-психіатра анксиолітики, в іншому випадку - рослинні заспокійливі комплекси), гормонотерапію, імуномодулятори, засоби для покращення фолатного обміну, обміну мелатоніну, зниження гомоцистеїну, усунення дефіциту вітаміну D, препарати з антиоксидантними та протизапальними властивостями та такі, що позитивно впливають на судинний ендотелій.



Рисунок 2. Лікувально-профілактичний комплекс відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19

Проведена перевірка ефективності запропонованого комплексу відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19 показала наступне. Позитивний вплив проведеного лікування з психотерапією та психокорекцією дозволив знизити рівень страху перед COVID-19 у жінок основної групи (до $23,12 \pm 1,28$ проти $29,32 \pm 2,01$ балу до лікування, $p < 0,05$), чого не спостерігалось у жінок групи порівняння ($28,79 \pm 1,19$ та $29,44 \pm 1,39$ балу на початку обстеження і перед застосуванням програм ДРТ, $p > 0,05$),

Відмічено також зниження частоти вегетативних порушень у пацієнток основної групи за окремими показниками і за сумарною бальною оцінкою. Якщо перед терапією діагноз СВД (сума балів > 15) виставлявся у переважній більшості пацієнток: 84,0 % та 86,0 % жінок основної групи та групи порівняння ($p > 0,05$), то після проведеного курсу в основній групі його частота зменшилась до 34,0 % ($p < 0,05$), а у групі порівняння залишилась на тому ж рівні – 84,0 % ($p > 0,05$).

Оцінка рівня тривоги за шкалою HADS при первинному обстеженні показала високій рівень клінічно та субклінічно вираженої тривоги в обох групах обстежених жінок (92,0 %). Проведення рекомендованої комплексної терапії дозволило знизити в основній групі цей показник до 66,0 % ($p < 0,05$), причому рівень клінічно вираженої тривоги знизився в 3 рази з 24,0 % до 8,0 % ($p < 0,05$). У групі порівняння позитивних змін рівня тривожності не спостерігалось.

До застосування рекомендованого комплексу у жінок обох груп зафіксовано високу частоту депресії різного ступеня вираженості за підшкалою «депресія» шкали HADS (80,0 % та 76,0 % у основній групі та групі порівняння, $p > 0,05$). Комплексний вплив терапії дозволив в основній групі знизити цей показник до 64,0 % ($p < 0,05$), переважно за рахунок зниження частоти клінічно вираженої депресії більш ніж у 3 рази (з 14,0 % до 4,0 %, $p < 0,05$). Позитивних змін у розподілі жінок групи порівняння за частотою виявлення тривоги не спостерігалось.

Проведення рекомендованого комплексу дозволило збалансувати гормональний фон пацієток основної групи, що проявлялось зниженням рівня ЛГ та ФСГ і їх співвідношення ЛГ/ФСГ (з $1,61 \pm 0,05$ до $1,14 \pm 0,03$, $p < 0,05$). Знизився також рівень пролактину з $16,67 \pm 0,40$ нг/мл до $16,67 \pm 0,40$ нг/мл ($p < 0,05$). Майже в 2 рази підвищилась концентрація мелатоніну (з $15,93 \pm 0,28$ пг/мл до $29,51 \pm 0,60$ пг/мл, $p < 0,05$). Достовірних змін рівнів відмічених гормонів за цей період у жінок групи порівняння не відбулось і всі показники достовірно відрізнялись від відповідних значень основної групи ($p < 0,05$).

Позитивні зміни стану репродуктивної функції під впливом рекомендованого лікування обумовлені збалансуванням статевих гормонів. Якщо до лікування циклічні зміни секреції цих гормонів у пацієток обох дослідних груп проходили на тлі підвищеного рівня естрогену і зменшеної концентрації прогестерону як у фолікулярну (на 3-й МЦ), так і у лютеїнову (на 22-й день) фазу циклу, то після рекомендованого лікування у жінок основної групи рівень естрогену достовірно знизився, а прогестерону – підвищився, що відобразилось на зниженні співвідношення Е2/П на 22 день МЦ з $12,72 \pm 0,57$ до $5,62 \pm 0,34$ ($p < 0,05$). Усунення гіперестрогенемії підтверджено результатами кольпоцитології, згідно яких частота виявлення ановуляторного циклу по гіперестрогенному типу з недостатністю лютеїнової фази знизилась з 54,0 % до 3,0 % ($p < 0,05$).

В динаміці рекомендованого лікування спостерігалось також зниження рівня сироваткових андрогенів (Тв та ДГЕАС). Вдалося також досягти покращення підвищеного до лікування гормону стресу кортизолу з $8,54 \pm 0,12$ до $7,25 \pm 0,11$ мкг/дл, $p < 0,05$), чого не спостерігалось у групі порівняння. Підвищився також рівень АМГ (з $2,12 \pm 0,14$ до $3,04 \pm 0,16$ нг/мл, $p < 0,05$), що може відображати покращення оваріального резерву.

В результаті застосування рекомендованого комплексу заходів вдалося зменшити більш ніж у 2 рази частку жінок з дефіцитом вітаміну D (з 34,0 % до 16,0 %, $p < 0,05$), а у 24,0 % пацієток досягти його нормалізації (проти 8,0 % до лікування, $p < 0,05$).

Відбулось покращення стану ендотелію, на що вказують зниження маркеру його пошкодження фактору фон Віллебранда з $1,08 \pm 0,11$ до $0,72 \pm 0,0$ U/ml ($p < 0,05$), протромботичного показника D-димеру з $215,6 \pm 9,3$ до $183,3 \pm 8,7$ мг/л ($p < 0,05$) та фактору з негативним впливом на ендотелій – гомоцистеїну з $15,4 \pm 0,38$ до

8,4±0,43 мкмоль/л, $p < 0,05$). Дослідження рівня ангіопетину-1 у фолікулярній рідині при проведенні програм ДРТ показало, що в основній групі в 3 рази менша частка пацієток з екстремально високими (більше 1000 пг/мл), а саме 6,0 % проти 20,0 % в групі порівняння ($p < 0,05$) і в 2 рази - з дуже низькими значеннями, які не визначаються в діапазоні методики (до 37,5 пг/мл), що склало 10,0 % проти 22,0 % відповідно ($p < 0,05$).

Комплексний вплив рекомендованого лікування на загальний стан та гомеостаз пацієток дозволив суттєво знизити ознаки лонг-COVID-19 у жінок основної групи, чого не спостерігалось в групі порівняння. Найбільш показовим є зниження у 2 і більше разів частоти наступних ознак: загальна втома з 82,0 % до 46,0 % ($p < 0,05$), когнітивні порушення з 64,0 % до 36,0 % ($p < 0,05$), головний біль з 74,0 % до 38,0 % ($p < 0,05$), депресія, тривожність з 48,0 % до 20,0 % ($p < 0,05$), порушення сну з 58,0 % до 18,0 % ($p < 0,05$).

Всі 100 обстежених жінок були включені в програми ДРТ. Застосований патогенетично спрямований лікувально профілактичний комплекс дозволив суттєво підвищити ефективність ДРТ у жінок з лонг-COVID-19 (табл.). Бідна відповідь (4 і менше отриманих ооцитів) спостерігалась у групі порівняння з частотою більшою, ніж в 3 рази (22,0 % проти 6,0 % в основній групі, $p < 0,05$), недостатня кількість ооцитів (5-8) отримана у третини пацієток групи порівняння (34,0 %), що більш ніж у 2 рази вище відносно основної групи (16,0 %, $p < 0,05$), частота виявлення ооцитів з патологією також вища майже у 2 рази, але статистично незначимо, те ж саме стосується і відміни переносу з різних причин, що сталось у 16,0 % випадків в групі порівняння і лише у 8,0 % пацієток основної групи ($p < 0,05$).

Таблиця. Результати програм ДРТ у пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування, %

Показник	Основна група, n=50		Група порівняння, n=50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Кількість отриманих ооцитів				
- 4 і менше (бідна відповідь)	3	6,0*	11	22,0
- 5-8	8	16,0*	17	34,0
Присутні ооцити з патологією	9	18,0	15	30,0
Відміна переносу	4	8,0	8	16,0
Біохімічна вагітність	19	38,0*	11	22,0
Клінічна вагітність	18	36,0*	10	20,0
Втрата вагітності в I триместрі	-	-	2	4,0
Живонародження	18	36,0*	8	16,0

Примітка. * - різниця показника відносно групи порівняння статистично достовірна ($p < 0,05$)

I, нарешті, найбільш вагомий результат проведеного лікування – це достовірно вища в основній групі частота настання клінічної вагітності (36,0 проти 20,0 % в групі порівняння, $p < 0,05$). У групі порівняння зафіксовано 2 (4,0 %) випадки втрати вагітності в I-му її триместрі. У основній групі таких прикрих випадків вдалось уникнути. Отже 18 (36,0 %) жінок основної групи народили живих дітей проти 8 (16,0 %) пацієнток групи порівняння ($p < 0,05$).

Доведена висока ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу для підвищення ефективності програм ДРТ у жінок з лонг-COVID-19 дозволяє рекомендувати його до широкого застосування у центрах репродукції людини.

ВИСНОВКИ

1. Після перенесеного коронавірусного інфікування у жінок часто виявляються порушення в стані репродуктивного здоров'я (порушення менструального циклу, функції статевих залоз, недостатності яєчників та інші) які потребують подальшого дослідження. Не визначено вплив на репродуктивне здоров'я ускладнень, пов'язаних з синдромом лонг- COVID-19 , включаючи синдром хронічної втоми, зміни психологічного стану, нейроендокринні порушення та ендотеліальну дисфункцію. Не відомий зв'язок цих порушень з ефективністю програм допоміжних репродуктивних технологій. Отже, вивчення патогенетичних механізмів порушення репродуктивного здоров'я у жінок після перенесеного COVID-19 та розробка комплексу заходів по його відновленню є актуальною проблемою акушерства і гінекології.

2. Серед пацієнток з непліддям висока частота «лонг-COVID-19» (28,4 %), що асоціюється з різноманітними порушеннями репродуктивного здоров'я. 21,3 % жінок з тривалістю непліддя більше 5 років 22,6 % вже мали невдалі спроби ЕКЗ, у 28,8 % зниження оваріального резерву, у 18,8 % та 21,3 % невідповідність віковим нормам фолікулстимулюючого та антимюлерового гормонів. Серед соматичної патології пацієнток з непліддям та «лонг-COVID-19» особливо виділяється ендокринна захворюваність (38,8 %), переважно за рахунок метаболічних порушень (30,0 %), які клінічно проявляються надмірною вагою та ожирінням, у 18,8 % виявлена для гепатобіліарна патологія. Наявні порушення менструальної функції у 35,0 % пацієнток: аменорея (8,8 %), тривалість менструації більше 6 діб (15,0 %) при збільшенні крововтрати (18,8 %), нерегулярний цикл (21,3 %), недостатність лютеїнової фази (18,8 %), причому майже половина (15,8 %) пацієнток вказують на виникнення цих симптомів саме після перенесеного COVID-19. Висока поширеність сечо-статевих інфекцій (37,5 %) що може бути обумовлено змінами імунної системи, дисбактеріозом та іншими розладами, обумовленими «лонг-COVID». У пацієнток з «лонг-COVID» значно гірші результати програм ЕКЗ: у 21,3 % кількість отриманих ооцитів 4 і

менше (проти 2,5 %, $p < 0,05$), клінічна вагітність настає у 22,5 % жінок (проти 40,0 %, $p < 0,05$), спостерігаються втрати вагітності у I триместрі, живонародження - у 20,0 % жінок проти 40,0 % ($p < 0,05$).

3. Пацієнтки з непліддям та симптомами лонг-COVID-19 мають певні генетичні особливості за генотипами поліморфізмів генів, що регулюють метаболізм фолієвої кислоти (RFC та MTHFR) та бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази (BHMT). Вища частота гомозиготного генотипу поліморфізму гену MTHFR (C677T) по мутантному алелю T (20,0 проти 3,2 %, $p < 0,05$). При неуспішності ДРТ в 4 рази більше частка пацієток з гомозиготним по мутантному алелю генотипом TT (28,0 проти 6,7 %, $p < 0,05$). У пацієток з непліддям та симптомами лонг-COVID-19 вища частота зустрічання мутантного алелю A гену RFC (G80A) (80,0 проти 51,4 %, $p < 0,05$). При неуспішності ДРТ поліморфізм гену BHMT (G742A) відмічений суттєво рідше і лише в гетерозиготному варіанті (40,0 проти 66,6 %, $p < 0,05$). Особливостями попарної міжгенної взаємодії є висока частота зустрічання комбінації AAGA для пари MTHFR (A1298C)+ BHMT (G742A) – 35,0 % та GAAA для пари RFC (G80A)+MTHFR (A1298C) – 30,0 %. Гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (ESR1) спостерігається у 50,0 % пацієток з безпліддям та лонг- COVID-19. Причому переважна більшість 85,0 % цих випадків асоціюється з невдалими спробами застосування методик ДРТ у лікуванні безпліддя,

4. Соціально-економічний статус пацієток з непліддям при лонг-COVID-19 характеризується високою частотою несприятливих факторів: знижений рівень доходу (46,2 %), некомфортність умов проживання (25,0 %) та проживання разом з жінкою більше 4-х осіб (33,8 %), наявність хронічного соматичного захворювання (58,5 %), конфліктних ситуацій в сім'ї (31,3 %).. Рівень страху перед COVID-19 достовірно підвищений ($29,73 \pm 1,31$ балу згідно опитувальника FCV-19S). Жінки з безпліддям та «лонг-COVID-19» страждають на різні прояви вегетативних порушень – вегетативна дисфункція діагностується у 82,5 % пацієток. Найчастіше відмічаються симптоми, що характерні і для «лонг-COVID-19»: зниження працездатності/втомлюваність (82,5 %), нападоподібні головні болі (72,5 %), затруднення дихання (47,5 %), порушення сну (47,5 %).

5. Особистісний профіль пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 характеризується акцентуацією на невротичності ($6,32 \pm 0,19$ балу), дратівливості ($5,89 \pm 0,10$) та депресивності ($5,87 \pm 0,15$ проти $3,27 \pm 0,16$, $p < 0,05$). При цьому комунікабельність і врівноваженість цих пацієток достовірно знижена. Виділяється схильність до інтроверсії, феміністичного типу психоемоційних реакцій та виражена емоційна лабільність, що відповідає нестабільності емоційного стану, перепадам настрою, депресивності та дратівливості. Переважна більшість жінок з лонг-COVID-19 перебувають в тривожному стані (91,2 %), у 22,5 % рівень тривоги відповідав клінічно вираженому. Стан 78,8 % пацієток

оцінюється як депресивний, клінічно виражена депресія діагностується у 5 разів частіше (13,8 %).

6. Порушення гонадотропної регуляції репродуктивної функції у пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 проявляється зростанням рівня сироваткової концентрації ЛГ та ФСГ, про незбалансованість такого зростання цих двох показників свідчить підвищення їх співвідношення, що може бути відображенням зниженого оваріального резерву. Виявлена тенденція до гіперпролактинемії, зниження рівня мелатоніну. Зростання більш ніж у 2 рази коефіцієнту E2/П на 22-й день МЦ вказує на превалювання естрогену і тенденцію до гіперестрогенемії, що підтверджується результатами кольпоцитології. Підвищений рівень гормону стресу кортизолу. У цих жінок спостерігається висока частота дефіциту вітаміну D (33,8 %).

7. На порушення стану ендотелію пацієток з непліддям після перенесеного COVID-19: вказує достовірно підвищений рівень фактору фон Віллебранда та D-димера, який пов'язаний з посиленням тромбоутворенням. Підвищений рівень гомоцистеїну може бути пов'язаний з генетичними мутаціями у поліморфізмах генів метаболізму фолієвої кислоти (MTHFR) та гену VNMT, який кодує продукцію ферменту бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази. Серед пацієток після COVID-19 у 3,5 рази вища як частка жінок з дуже низьким рівнем Ангіопоетину-1 (менше 37,5 пг/мл), так і доля пацієток з високим рівнем (більше 1000 пг/мл), що вказує на різноспрямовану розбалансованість процесів ангіогенезу у фолікулярній рідині пацієток після COVID-19, яка може обумовлювати порушення процесів фолікулогенезу та неефективність програм ДРТ.

8. Лонг-COVID-19 у жінок непліддям супроводжується з порушеннями стану ендометрію. Під час гістологічної верифікації частіше виявляється ендометріоз (51,3% проти 30,0%). Відмінними ознаками ендометрію в середній стадії проліферативної фази є: наявність плазматичних клітин в полі зору, лімфогістіоцитарної інфільтрації, ділянок фіброзованої стромы та візуально стоншених пластів ендометрію. Для середньої стадії секреторної фази характерна слабо розвинена строма з плазматичними клітинами в полі зору та слабо секреторна активність залоз ендометрію. Достовірно частіше спостерігається виснаження секрету залоз (слабко позитивна PAS-реакцією глікогену). Не виявляється відмінностей в імуногістохімічній реакції Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8) та імунорегуляційного індексу (CD4/CD8), В-лімфоцитів (CD20), CD34. відзначено у середній стадії секреторної фази ознаки експресії ендометріальних гранулоцитів при реакції з антитілами до CD56 та зниження експресії ендотеліоцитів, маркованих антитілами до VEGF. У середній стадії секреторної фази зниження експресії естрогенового рецептору- α в стромальному компоненті та прогестеронового рецептора в епітелії залоз ендометрію. Не спостерігається відмінностей в експресії ACE2. ІГХ-реакція з моноклональним

первинним антитілом до SARS-CoV-2 негативна. В ендометрії пацієнок на ультраструктурному рівні (півтонкі зрізи) прослідковується виражений дисинхроноз стадій у фазах циклу, коли морфологічна картина складових ендометрію мозаїчна і поряд з ознаками, притаманними середній стадії, є ознаки попередньої. У секреторну фазу виявляються ознаки пізньої стадії із вогнищевими стромальними крововиливами та дуже слабо вираженою децидуальною трансформацією.

9. Додатковими факторами ризику є: гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1 (5 балів); E2/П на 22-й день МЦ більше 12 (5 балів); ЛГ вище 8 МО/л (4 бали); ендокринна патологія (4 бали); Сума балів СВД вище 25 (4 бали); тривога згідно шкали HADS (3 бали); гомоцистеїн більше 5 мкмоль/л (3 бали); генотип TT поліморфізму MTHFR (C677T) (3 бали); мелатонін менше 15 пг/мл (2 бали); депресія згідно шкали HADS (2 бали); кортизол вище 8 мкг/дл (2 бали); D-димер більше 210 мг/л (2 бали). При загальній сумі більше 15 балів ризик неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19 високий.

10. До включення в програми ДРТ жінок з непліддям при лонг-COVID-19 рекомендовано проводити необхідні додаткові обстеження та оцінювати ступінь ризику неефективності програм ДРТ за запропонованим алгоритмом бальної оцінки і при визначеному високому ризику залучати до проведення лікувально-профілактичних заходів, які включають корекцію способу життя, збалансоване харчування, психотерапію та психокорекцію (при визначенні клінічної депресії та тривоги за призначенням лікаря-психіатра анксиолітики, в іншому випадку - використання рослинних заспокійливих комплексів), необхідну гормонотерапію, імуномодулятори, засоби для покращення фолатного обміну, зниження гомоцистеїну, обміну мелатоніну, усунення дефіциту вітаміну D, препарати з антиоксидантними та протизапальними властивостями та такі, що позитивно впливають на судинний ендотелій. Головним результатом застосування рекомендованого комплексу є підвищення ефективності програм ДРТ: частота настання клінічної вагітності зростає до 36,0 проти 20,0 % ($p < 0,05$), живо народження зафіксовано у 36,0 % проти 16,0 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнок з лонг-COVID-19 слід відносити в групу високого ризику порушень репродуктивного здоров'я та неефективності ДРТ при неплідді.

2. До комплексу додаткових обстежень пацієнок з непліддям та лонг-COVID-19 рекомендовано включати генетичні (поліморфізми C677T гену MTHFR, G80A гену RFC, та G742A гену VNMT) та епігенетичні (гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1), медико-соціально-екологічні фактори, визначення рівня кортизолу, мелатоніну, вітаміну D, D-димеру, гомоцистеїну,

визначати наявність синдрому вегетативної дисфункції за А.М.Вейном та оцінювати рівень тривоги та депресії згідно шкали HADS.

3. Рекомендовано проводити оцінку ступеня ризику неефективності ДРТ при лонг-COVID-19 з підрахунком балів за наступними показниками: гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1 (5 балів); E2/П на 22-й день МЦ більше 12 (5 балів); ЛГ вище 8 МО/л (4 бали); ендокринна патологія (4 бали); Сума балів СВД вище 25 (4 бали); тривога згідно шкали HADS (3 бали); гомоцистеїн більше 5 мкмоль/л (3 бали); генотип ТТ поліморфізму MTHFR (C677T) (3 бали); мелатонін менше 15 пг/мл (2 бали); депресія згідно шкали HADS (2 бали); кортизол вище 8 мкг/дл (2 бали); D-димер більше 210 мг/л (2 бали). При загальній сумі більше 15 балів ризик неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19 високий.

4. При високому ризику неефективності програм ДРТ жінок з лонг-COVID-19 до включення в ці програми необхідно застосовувати лікувально-профілактичний комплекс, який включає:

- корекцію способу життя (повна відмова від шкідливих звичок, достатній сон, дотримання режиму дня, дозовані фізичні навантаження), збалансоване харчування (достатнє споживання білка, морепродуктів, овочів, обмеження фаст-фуду, швидких вуглеводів),
- психотерапію та психокорекцію,
- необхідну гормонотерапію (препарати мікронізованого прогестерону в дозах і термінах, що обумовлені конкретною клінічною ситуацією),
- імуномодулятор - препарат, основним компонентом якого є рослинні флавоноїди *Deschampsia cespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L.,
- для покращення стану репродуктивної сфери жінки, фолатного обміну, зниження гомоцистеїну, усунення дефіциту вітаміну D – комбінований препарат, що містить міо-інозитол – 500 мг, L-метилфолат – 208 мкг, вітамін D3 – 12,5 мкг (500 МО),
- при вираженому дефіциті вітаміну D – додатковий прийом вітаміну D 5000 Од,
- при вираженій гіпергомоцистенемії – вітаміни B6 і B12,
- для покращення сну - мелатонін,
- кверцетин – флавоноїд з антиоксидантними та протизапальними властивостями, та позитивним впливом на регуляцію гормональних показників, фолікулогенез, клітинний метаболізм.
- при визначенні клінічної депресії та тривоги за призначенням лікаря-психіатра відповідні медикаментозні препарати (анксіолітики), в іншому випадку - використання рослинних заспокійливих комплексів

Термін застосування рекомендованого комплексу – 1-3 місяці.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кіндратів, ЕО, Михайлюк, Ю, Сніжко, ТБ, Головчак, ІС. Аналіз жіночого безпліддя за даними Прикарпатського центру репродукції людини з 2004 до 2013 року. *Здоров'є жінчини*, 2014: (6), 22-25. *(внесок здобувача полягає в аналізі літературних джерел, розробці дизайну дослідження, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванні висновків, підготовці статті до публікації).*

2. Жданович ОІ, Коломійченко ТВ, Бойчук ОГ, Головчак ІС. Поліморфізми гену фібриноген бета у жінок з безпліддям та захворюваннями печінки. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2015. 1 (15): 84-88. http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2015_15_1_24. *(Здобувачем проведено аналіз даних літератури, набір матеріалу, аналіз і узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка матеріалів до друку).*

3. Бойчук ОГ, Головчак ІС. Психоемоційний статус жінок з непліддям після перенесеного захворювання COVID 19. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*, 2022. 2(50): 5-9. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(50\).2023.274972](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(50).2023.274972) *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, статистична обробка та аналіз матеріалів дослідження, формування висновків, оформлення і підготовка статті до друку).*

4. Golovchak IS. The reproductive function of women with infertility after suffering COVID-19 infection. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2023; 3(166): 4-9; doi 10.15574/HW.2023.166.4.

5. Мацькевич ВМ, Ільницька ХМ, Царук ОЯ, Головчак ІС, Бойчук ОГ, Ленчук ТЛ, Глушко ЛВ. Сонографічні ознаки змін легень та нирок при новій коронавірусній хворобі-2019 у вагітних з фетоплацентарною недостатністю. *Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС*, 2023: 19(67), 19–27. [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-19\(67\)-16-22](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-19(67)-16-22) *(Здобувачем проведено збір і статистична обробка первинних даних та аналіз матеріалів дослідження, формування висновків, підготовка матеріалів до публікації).*

6. Boichuk OG, Golovchak IS. Risk factors for the ineffectiveness of assisted reproductive technology programs after a woman's illness with COVID-19. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2023; 5(168): 8-13; doi: 10.15574/HW.2023.168.8.

7. Boichuk OG, Golovchak IS, Kolomiichenko TV. The influence of neurovegetative and psychological characteristics of infertile patients with long-term COVID-19 on the effectiveness of assisted reproductive technologies. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2024; 1(170): 12-18. doi: 10.15574/HW.2024.170.12 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формування висновків, оформлення і підготовка статті до друку).*

8. Golovchak IS, Boichuk OH, Kupchak IM. Long-COVID impact on the reproductive health of women with fertility. *Світ медицини та біології*. 2024; 1 (87):

052-055. DOI 10.26724/2079-8334-2024-1-87-52-55. *(внесок здобувача полягає в аналізі літературних джерел, розробці дизайну дослідження, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванні висновків, підготовці статті до публікації).*

9. Boichuk OG, Golovchak IS, Kolomiichenko TV. Genetic-epigenetic aspects of infertility in women with long- COVID-19. Ukrainian Journal Health of Woman. 2024; 3(172): 4-11; doi: 10.15574/HW.2024.172.4. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків, оформлення і підготовка статті до друку).*

10. Boichuk OG, Golovchak IS, Kolomiichenko TV. Neuro-endocrine aspects of infertility in women with long-COVID-19. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2024; 1 (53): 11-15. doi: 10.35278/2664-0767.1(53).2024.315216 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків, оформлення і підготовка статті до друку).*

11. Головчак ІС, Бойчук ОГ. Стан репродуктивної системи після covid-19. «Art of Medicine». 2023; 1(25): 88-91, DOI: 10.21802/artm.2023.1.25.88.

12. Pryshliak OY, Marynchak OV, Kondryn OY, Hryzhak IH, Henyk NI, Makarchuk OM, Golovchak IS, et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in pregnant women. J Med Life. 2023; 16(5):766-772. doi: 10.25122/jml-2023-0044 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків, оформлення і підготовка статті до друку).*

13. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Купчак ІМ, Моцюк ЮБ. Особливості функціонального стану яєчників у жінок з непліддям репродуктивного віку після захворювання COVID 19. Проблеми ендокринної патології. 2024; 3 (81): 7-13. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.3.01> *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків, оформлення і підготовка статті до друку).*

14. Ільницька ХМ, Царук ОЯ, Головчак ІС, Бойчук ОГ, Мацькевич ВМ, Ленчук Т Л. Особливості перебігу нової коронавірусної хвороби-2019 у вагітних з гідронефрозом: дослідження серії випадків. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС, 2024; 20 (70): 16–27. [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-20\(70\)-16-27](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-20(70)-16-27) *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків, оформлення і підготовка статті до друку).*

15. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Сніжко ТБ, Купчак ІМ. Особливості репродуктивної функції у жінок з непліддям внаслідок «лонг-covid». Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології 2023; 2: 57-61 *(Здобувачем*

проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів, формування висновків, підготовка до публікації).

16. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Купчак ІМ, Моцюк ЮБ. Вплив психоемоційного стану на репродуктивне здоров'я жінок після перенесеного захворювання COVID-19 Клінічна та профілактична медицина 2024; 6(36): 64-70 <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.09> *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків, оформлення і підготовка статті до друку).*

17. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Купчак ІМ, Мацькевич ВМ, Поліщук ІП. Діагностична спроможність ультразвукового та морфологічного вивчення стану ендометрію у пацієнок з непліддям та обтяженим анамнезом COVID-19. Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології 2024; (1): 10-15. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.1.14738> *(внесок здобувача полягає в аналізі літературних джерел, розробці дизайну дослідження, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванні висновків, підготовці статті до публікації).*

18. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Мацькевич ВМ, Купчак ІМ, Поліщук ІП. Методологія забору тканини ендометрія у жінок з безпліддям та анамнезом постковідного синдрому. «Art of Medicine». 2024; 2(30): 25-30. DOI: [10.21802/artm.2024.2.30.25](https://doi.org/10.21802/artm.2024.2.30.25) *(Здобувачем проведено збір і статистична обробка первинних даних та аналіз матеріалів дослідження, формування висновків, підготовка матеріалів до публікації)*

19. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Мацькевич ВМ, Купчак ІМ. Аналіз порушення менструальної функції у жінок з непліддям, які переохворіли COVID-19 Актуальні питання транспортної медицини 2024. 3 (77):87-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820811> *(Здобувачем проведено збір і статистична обробка первинних даних та аналіз матеріалів дослідження, формування висновків, підготовка матеріалів до публікації).*

20. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Мацькевич ВМ, Купчак ІМ. Морфологічні зміни тканини ендометрію у жінок з непліддям, які перенесли коронавірусну хворобу-2019. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024. (7): 8-15 *(Здобувачем проведено аналіз даних літератури, набір матеріалу, аналіз і узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка матеріалів до друку).*

21. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Мацькевич ВМ, Купчак ІМ. Дослідження залозистого компоненту слизової оболонки матки у жінок з непліддям та перенесеним постковідним синдромом. «Art of Medicine». 2024 3(31): 51-57. DOI:[10.21802/artm.2024.3.31.51](https://doi.org/10.21802/artm.2024.3.31.51) *(Здобувачем проведено аналіз даних літератури, набір матеріалу, аналіз і узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка матеріалів до друку).*

22. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Мацькевич ВМ, Купчак ІМ. Визначення експресії естрогенових та прогесторонових рецепторів ендометрію у жінок з

непліддям та перенесеним постковідним синдромом. «Art of Medicine». 2024. 4(32): 32-37. DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.32 *(Здобувачем проведено збір і статистична обробка первинних даних та аналіз матеріалів дослідження, формування висновків, підготовка матеріалів до публікації).*

23. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Ленчук Т Л, Мацькевич ВМ. Сонографічна візуалізація органів малого тазу у жінок з непліддям та постковідним синдромом. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС, 2024. 22 (75): 53–63. [https://doi.org/10.21.802/2304-7437-2024-22\(75\)-53-63](https://doi.org/10.21.802/2304-7437-2024-22(75)-53-63) *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків, оформлення і підготовка статті до друку).*

24. Головчак ІС. Комплекс заходів відновлення репродуктивної функції у жінок з пост- COVID-19. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2024. 2 (54): 90-15. doi: 10.35278/2664-0767.2(54).2024.321582.

25. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Мацькевич ВМ, Купчак ІМ. Можливості вивчення стану стромального та судинного компонентів ендометрію у жінок з непліддям та анамнезом постковідного синдрому. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2024;2:108–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.11603/24116-4944.2024.2.15096> *(Здобувачем проведено обстеження пацієнток, аналіз отриманих даних і їх клінічну інтерпретацію, оформлення статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

26. Головчак ІС. Лонг COVID-19 та репродуктивне здоров'я. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні та перспективи» (2023 Жовт 5-6, м. Ужгород). с. 34–35.

27. Головчак ІС, Бойчук ОГ. Функціональний стан яєчників у жінок з непліддям в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) після перенесеної коронавірусної інфекції – III Міжнародна наукова конференція «Development of science in the XXI century» Дормунд, Німеччина 16-17.02.2023. Стендова доповідь.

28. Головчак ІС, Бойчук ОГ. Особливості репродуктивної системи жінки на тлі постковідного періоду.- VII Міжнародна науково-практична конференція «Formation of ideas about the position and role of science», Неаполь, Італія 13-14.02 2023. Стендова доповідь.

29. Golovchak IS, Boichuk OH. Psycho-Emotional Condition of Women with Infertility after the COVID-19 Infection. XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Paris 2023. Стендова доповідь.

30. Boichuk OH, Golovchak IS, Kupchak IM, Divnych BI. «The functional state of ovaries in women with infertility after a coronavirus infection».- XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Paris 2023. Стендова доповідь.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

31. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Мацькевич ВМ, Василик ВМ, Господарьов ДВ, Ленчук ТЛ, Мицик ЮО. Спосіб дослідження біологічних зразків ендометрія у пацієнок з підозрою на карантинну інфекцію. Патент на корисну модель 155867, МПК (2024.01), А61В 16/00, G01N 1/02 (2006.01). – № 2023 03236; Заявл. 03.07.2023; Опубл. 17.04.2024. Бюл. № 16.

АНОТАЦІЯ

Головчак І.С. Репродуктивне здоров'я жінок після перенесеного захворювання COVID-19. Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). – Івано-Франківський національний медичний університет, МОЗ України, м. Івано-Франківськ; Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, 2025.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності відновлення репродуктивного здоров'я у жінок, які мають симптоми тривалого COVID-19, шляхом розробки і впровадження патогенетично спрямованого комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Обстежено 320 пацієнок, що звернулись з приводу лікування безпліддя. Серед них 58 пацієнок не відмічали в анамнезі перенесеного захворювання на COVID-19. Критеріям «лонг-COVID» відповідала 91 пацієнтка, яка перенесла коронавірусне захворювання середньої і тяжкої форми, що потребувало стаціонарного лікування. Отже, частота «лонг-COVID» склала 28,4 % серед усіх пацієнок з непліддям. Комплексне дослідження включало 120 пацієнок з непліддям: основна група – 80 жінок після COVID-19, , група порівняння - 40 пацієнок без COVID-19 в анамнезі, Для оцінки впливу виявлених змін гомеостазу на результати ДРТ у основній групі виділено 2 підгрупи: , підгрупа 1 – 64 жінки з неуспішним ДРТ (відміна переносу, ненастання або її втрата) і підгрупа 2 – 16 пацієнок, у яких ДРТ було успішним (отримано живонародження).

Встановлена асоціація лонг-COVID-19 з різноманітними порушеннями соматичного та репродуктивного здоров'я. Показана генетична обумовленість неуспішності ДРТ при лонг-COVID-19: висока частота несприятливих поліморфізмів генів, що регулюють метаболізм фолієвої кислоти MTHFR (C677T), RFC (G80A) та бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази BHMT (G742A). Виявлено негативну роль гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (ESR1).

Доведена роль медико-соціальних факторів, вегетативних порушень,

психологічних особистісних характеристик, тривоги та депресії у неефективності ДРТ при лонг-COVID-19.

Продемонстровано нейро-гуморальну (порушення гонадотропної регуляції репродуктивної функції, гіперпролактинемія, зниження рівня мелатоніну, гіперестрогенемія, високий рівень кортизолу, дефіцит вітаміну D) та судинну (ендотеліальна дисфункція, підтверджена підвищеним рівнем фактору фон Віллебранда, D-димера та гомоцистеїну, незбалансованість процесів ангиогенезу згідно рівня Ангіопоетину-1 в фолікулярній рідині) обумовленість неефективності ДРТ при лонг-COVID-19.

Встановлені морфологічні зміни ендометрію при лонг-COVID-19 (висока частота ознак ендометріозу та ендометриту, запальні реакції, слабка секреторна активність залоз ендометрію), при імуногістохімічному дослідженні - висока експресія до CD56 та зниження експресії до VEGF. Відсутність особливостей експресії ACE2 та негативна реакція до SARS-CoV-2 підтверджують відсутність безпосереднього впливу вірусу на ендометрій. В ендометрії пацієток на ультраструктурному рівні (півтонкі зрізи) виявлено виражений дисинхроноз стадій у фазах циклу.

Представлено нові фактори ризику неефективності ДРТ при лонг-COVID-19 з бальною оцінкою для розрахунку ступеня такого ризику. Отримані результати заклали теоретичну основу для створення нового патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19, який дозволяє підвищити ефективність застосуванні ДРТ: частота настання клінічної вагітності зростає до 36,0 проти 20,0 % ($p < 0,05$).

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, COVID-19, безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, стрес, вегетативна дисфункція, тривога, депресія, поліморфізми генів, гіперметилування, гормони, ендотеліальна дисфункція, ендометрій, прогноз, профілактика.

ANNOTATION

Golovchak I.S. Reproductive health of women after COVID-19. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the field of knowledge 22 «Healthcare», specialty 222 «Medicine» (scientific specialty 14.01.01 «Obstetrics and Gynecology»). – Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk; Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to increasing the efficiency of restoring reproductive health in women with symptoms of prolonged COVID-19 by developing and implementing a pathogenetically directed complex of prognostic, diagnostic, and therapeutic and preventive measures.

320 patients who sought treatment for infertility were examined. Among them,

58 patients did not have a history of COVID-19. The diagnosis of “long-COVID” was made in the presence of symptoms that were observed more than 12 weeks after the disease and were not associated with another pathology. These criteria were met by 91 patients. Thus, the long-COVID frequency was 28.4% among patients with infertility.

320 patients who sought treatment for infertility were examined. Among them, 58 patients did not have a history of COVID-19. 91 patients who had moderate to severe coronavirus disease requiring inpatient treatment met the “long-COVID” criteria. Thus, the frequency of “long-COVID” was 28.4% among all patients with infertility. The comprehensive study included 120 patients with infertility: the main group - 80 women after COVID-19, the comparison group - 40 patients without a history of COVID-19. To assess the impact of the identified changes in homeostasis on the results of ART, 2 subgroups were identified in the main group: subgroup 1 - 64 women with unsuccessful ART (cancellation of transfer, failure or loss of it) and subgroup 2 - 16 patients in whom ART was successful (live birth was obtained).

An association of long-COVID-19 with various somatic and reproductive health disorders has been established.

Patients with infertility and symptoms of long-COVID-19 have certain genetic features according to the genotypes of polymorphisms of genes that regulate folic acid metabolism (RFC and MTHFR) and betaine-homocysteine-methyltransferase (BHMT). Higher frequency of homozygous genotype of polymorphism of MTHFR gene (C677T) for mutant allele T (20.0 vs. 3.2%, $p < 0.05$) and mutant allele A of RFC gene (G80A) (80.0 vs. 51.4%, $p < 0.05$). Hypermethylation of promoter region of estrogen receptor α gene (ESR1) is observed in 50.0% of patients with infertility and long-COVID-19.

Genetic determinants of ART failure in long-COVID-19 are shown: high frequency of unfavorable polymorphisms of genes regulating folic acid metabolism MTHFR (C677T), RFC (G80A) and betaine-homocysteine-methyltransferase BHMT (G742A). Negative role of hypermethylation of promoter region of estrogen receptor α gene (ESR1) is revealed.

The role of medical and social factors, autonomic disorders, psychological personality characteristics, anxiety and depression in the ineffectiveness of ART in long-COVID-19 has been proven. Women with infertility and “long-COVID-19” suffer from various manifestations of autonomic disorders – autonomic dysfunction is diagnosed in 82.5% of patients. The most common symptoms are those characteristic of “long-COVID-19”: decreased performance/fatigue (82.5%), paroxysmal headaches (72.5%), shortness of breath (47.5%), sleep disturbances (47.5%). The personal profile of patients with infertility and long-COVID-19 is characterized by an emphasis on neuroticism (6.32 ± 0.19 points), irritability (5.89 ± 0.10) and depression (5.87 ± 0.15 vs. 3.27 ± 0.16 , $p < 0.05$). The vast majority of women with long-COVID-19 are in an anxious state (91.2%), in 22.5% the level of anxiety corresponded to clinically pronounced. The condition of 78.8% of patients is assessed as depressive, clinically pronounced depression is diagnosed 5 times more often (13.8%).

Neuro-humoral (disorder of gonadotropic regulation of reproductive function, hyperprolactinemia, decreased melatonin levels, hyperestrogenemia, high cortisol levels, vitamin D deficiency) and vascular (endothelial dysfunction, confirmed by elevated levels of von Willebrand factor, D-dimer and homocysteine, imbalance of angiogenesis processes according to the level of Angiopoietin-1 in follicular fluid) causality of ART inefficiency in long-COVID-19 has been demonstrated. Morphological changes in the endometrium in long-COVID-19 have been established (high frequency of signs of endometriosis and endometritis, inflammatory reactions, weak secretory activity of the endometrial glands), with immunohistochemical study - high expression of CD56 and decreased expression of VEGF. The absence of ACE2 expression features and a negative reaction to SARS-CoV-2 confirm the absence of a direct effect of the virus on the endometrium. In the endometrium of patients at the ultrastructural level (semi-thin sections), a pronounced dyssynchrony of stages in the phases of the cycle was detected.

New risk factors for ART failure in long-COVID-19 are presented with a score to calculate the degree of such risk: hypermethylation of the promoter region of the ESR1 gene (5 points); E2/P on the 22nd day of the MC more than 12 (5 points); LH more than 8 IU/l (4 points); endocrine pathology (4 points); Sum of SVD scores more than 25 (4 points); anxiety according to the HADS scale (3 points); homocysteine more than 5 $\mu\text{mol/l}$ (3 points); TT genotype of the MTHFR polymorphism (C677T) (3 points); melatonin less than 15 pg/ml (2 points); depression according to the HADS scale (2 points); cortisol more than 8 $\mu\text{g/dl}$ (2 points); D-dimer more than 210 mg/l (2 points). With a total of more than 15 points, the risk of ineffectiveness of ART programs for long-COVID-19 is high.

Before including women with infertility in long-COVID-19 in ART programs, it is recommended to conduct the necessary additional examinations and assess the degree of risk of ineffectiveness of ART programs according to the proposed scoring algorithm and, if a high risk is identified, to involve in the implementation of treatment and preventive measures, which include lifestyle correction, balanced nutrition, psychotherapy and psychocorrection (when determining clinical depression and anxiety, anxiolytics are prescribed by a psychiatrist, otherwise - the use of herbal sedative complexes), necessary hormone therapy, immunomodulators, means to improve folate metabolism, reduce homocysteine, melatonin metabolism, eliminate vitamin D deficiency, drugs with antioxidant and anti-inflammatory properties and those that have a positive effect on the vascular endothelium. The main result of using the recommended complex is an increase in the effectiveness of ART programs: the frequency of clinical pregnancy increased to 36.0% versus 20.0% ($p < 0.05$), live birth was recorded in 36.0% versus 16.0% ($p < 0.05$).

Key words: reproductive health, COVID-19, infertility, assisted reproductive technologies, stress, autonomic dysfunction, anxiety, depression, gene polymorphisms, hypermethylation, hormones, endothelial dysfunction, endometrium, prognosis, prevention.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

абс.ч.	– абсолютне число
АМГ	– антимюлеровий гормон
ВШ	– відношення шансів,
ДГЕА	– дегідроепіандростерон
ДІ	– довірчий інтервал
ДРТ	– допоміжні репродуктивні технології
Е ₂	– естрадіол
ІГХ	– Імуногістохімічне дослідження
ІФА	– Імуноферментний аналіз
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
МЦ	– менструальний цикл
П	– прогестерон
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
СВД	– синдром вегетативної дисфункції
СЕС	– соціально-економічний статус
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників
Тв	– тестостерон вільний
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ACE2	– Ангіотензинперетворюючий фермент 2
Ang II	– ангіотензин II
ANG1	– ангіопетин 1
ВНМТ	– бетаінгомоцистеїнметилтрансферазу
COVID-19	– коронавірусна хвороба 2019
ERα	– естрогенові рецептори альфа
<i>ESR1</i>	– ген рецептор естрогена 1
FCV-19S	– шкала страху перед коронавірусом-19
HADS	– госпітальна шкала тривоги і депресії The Hospital Anxiety and Depression Scale
MTHFR	– 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза
n	– кількість обстежень
PG	– прогестеронові рецептори
RFC-1	– Відновлений носій фолату-1
SARS-CoV-2	– коронавірус гострого респіраторного синдрому 2