

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОЛОВЧАК ІГОР СТЕПАНОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Ігор ГОЛОВЧАК

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»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, 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. 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 пацієнок з непліддям.

Серед жінок, що мали симптоми «лонг-COVID», найбільшу частку склали пацієнтки з виключно жіночим чинником окрім трубного фактору і ця частка достовірно вища відносно пацієнок 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 задишку (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» дещо 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 кожної п'ятої 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 VNMT (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), 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. 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 пацієток 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 відносне 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 пацієнток 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, VNMT та VNMT. Серед пацієнток 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 пацієнток 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.

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

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. Головним результатом застосування рекомендованого комплексу є підвищення ефективності програм ДРТ: частота настання клінічної вагітності зросла до 36,0 проти 20,0 % ($p < 0,05$), живо народження зафіксовано у 36,0 % проти 16,0 % ($p < 0,05$).

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

ABSTRACT

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»). –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 who had a moderate and severe coronavirus disease that required inpatient treatment. Thus, the frequency of “long-COVID” was 28.4% among all patients with infertility.

Among women who had symptoms of "long-COVID", the largest proportion was made up of patients with exclusively female factors other than the tubal factor, and this proportion was significantly higher compared to patients without a history of COVID-19: 37.4% versus 24.1% ($p < 0.05$). Also noteworthy is the significantly increased proportion of idiopathic infertility (16.5% versus 6.9%, respectively, $p < 0.05$), which may be due to the recognized impact of COVID-19 on the psychological state of patients.

The frequency of leading symptoms of "long-COVID" in patients in the main group ranged from 22.2 to 82.2%. The leading symptoms were general fatigue (82.5%) and headache (73.5%). The majority (66.3%) of women reported cognitive impairment, which in half of the patients was accompanied by sleep disorders (53.8%), anxiety and depression (47.5%). A significant number of women also complained of joint pain (45.0%) and muscle pain (52.5%), epigastric discomfort (46.3%), palpitations (42.5%) and shortness of breath (42.5%).

The largest proportion of patients with "long-COVID" were aged 30 to 34 years (48.8%), while the comparison group had the largest number of women aged 25-29 years (37.5% vs. 22.5%, $p < 0.05$). Among patients with "long-COVID", there were slightly more patients over 35 years old. Such differences may be due to the susceptibility of older age groups to infection and severe consequences of COVID-19.

Among the negative socio-life factors, insufficient physical activity was most often noted (37.5% versus 20.0% in the group without COVID-19, $p < 0.05$), bad habits (18.8% versus 7.5%, $p < 0.05$), while the 4-fold higher frequency of alcohol abuse (11.3% versus 7.5%, $p < 0.05$) is noteworthy. A third of the patients in the main group indicate stress (31.3% versus 20.0%, $p < 0.05$). In the main group, the proportion of women with infertility lasting more than 5 years is significantly higher (21.3% versus 7.5%, $p < 0.05$). 2 times more often women in the main group have already had unsuccessful IVF attempts (22.6% versus 10.0%, $p < 0.05$). There is also a significantly higher frequency of decreased ovarian reserve (28.8% vs. 10.0%, $p < 0.05$), and a correspondingly higher frequency of

inconsistency with age-appropriate norms of follicle-stimulating (18.8% vs. 5.0%, $p < 0.05$) and anti-Müllerian hormones (21.3% vs. 7.5%, $p < 0.05$).

Among the somatic pathology of patients with infertility and "long-COVID", endocrinological morbidity stands out (38.8% vs. 17.5%, respectively, $p < 0.05$), mainly due to metabolic disorders (30.0% vs. 12.5%, $p < 0.05$), which are clinically manifested by overweight and obesity.

Amenorrhea was noted 3 times more often in women of the main group (8.8%). Changes in the duration of menstruation and the level of blood loss were observed, patients of the post-COVID-19 group more often indicated a duration of menstruation of more than 6 days (15.0% versus 5.0% of patients of the comparison group, $p < 0.05$) with increased blood loss (18.8% versus 7.5%, $p < 0.05$). Significantly higher frequency of irregular cycle (21.3 versus 7.5%, $p < 0.05$) and luteal phase insufficiency (18.8% versus 5.0%, respectively, $p < 0.05$). In general, menstrual cycle disorders were reported by more than a third of patients with "long-COVID" (35.0% vs. 12.5%, $p < 0.05$), and almost half (15.8%) of them indicated the occurrence of these symptoms precisely after COVID-19.

Infertility in the examined patients with "long-COVID" was often associated with various gynecological morbidity. The high prevalence of urogenital infections (37.5% vs. 17.5%, $p < 0.05$) is noteworthy, which may be due to changes in the immune system, microbiome, and other disorders associated with "long-COVID".

Patients with "long-COVID" have significantly worse results of IVF programs. In every fifth patient, the number of oocytes retrieved is 4 or less (21.3% vs. 2.5% in the comparison group, $p < 0.05$). Clinical pregnancy was diagnosed in 18 (22.5%) women in the main group and 16 (40.0%) in the comparison group ($p < 0.05$), with 2 women in the main group losing their pregnancy in the first trimester, while all 16 women in the comparison group carried the pregnancy to term, i.e. live birth was recorded in 16 (20.0%) women in the main group versus 16 (40.0%) in the comparison group ($p < 0.05$).

To identify factors that negatively affect the results of ART in "long-COVID", 2 subgroups were identified in the main group: Subgroup 1 - 16 patients

in whom ART was successful (live birth was obtained) and 64 women with unsuccessful ART (cancellation of transfer, failure to occur or loss of pregnancy).

Significant differences were found in the frequency of the main symptoms of "long-COVID". It is especially worth highlighting the symptoms with a significant odds ratio: "depression, anxiety" (OR = 5.23, CI 1.36-20.14, $p < 0.05$) and "sleep disorders" (OR = 3.22, CI 1.00-10.35, $p < 0.05$). A significant difference between patients in subgroups 1 and 2 was also found in individual social and household factors. The role of stress is most prominent (35.9% in subgroup 1 versus 12.5% in subgroup 2, $p < 0.05$), and the presence of bad habits (21.9% versus 6.3%, $p < 0.05$). A significant difference was found in the decrease in ovarian reserve (32.8% vs. 12.5%, $p < 0.05$) and the corresponding hormonal disorders: increased FSH and decreased AMH. Among somatic pathologies, endocrine pathology stands out in terms of its impact on the success of ART (OR = 5.80, CI 1.22-27.64, $p < 0.05$), in particular metabolic disorders (34.4% vs. 12.5%, $p < 0.05$). A significant difference was also found in the frequency of liver and gastrointestinal diseases. A significant difference was found for the frequency of irregular cycles (25.0% vs. 6.3%, $p < 0.05$) and luteal phase insufficiency (21.9% vs. 6.3%, $p < 0.05$). Urogenital infections were noted in 43.8% of patients versus 12.5%, OR = 5.44, CI 1.14-25.95, $p < 0.05$).

According to genetic studies, in patients with infertility and symptoms of long-COVID-19, a higher frequency of the homozygous genotype of the MTHFR gene polymorphism (C677T) for the mutant allele T (20.0 vs. 3.2%, $p < 0.05$). In case of ART failure, the proportion of patients with the homozygous genotype for the mutant allele TT is 4 times higher (28.0 vs. 6.7%, $p < 0.05$). In patients with infertility and symptoms of long-COVID-19, the frequency of the mutant allele A of the RFC gene (G80A) is higher (80.0 vs. 51.4%, $p < 0.05$). The frequency of the BHMT gene polymorphism (G742A) in the case of ART failure in women with long-COVID-19 was significantly less frequent and only in the heterozygous variant (40.0 vs. 66.6%, $p < 0.05$).

Hypermethylation of the promoter region of the ESR1 gene was observed in 50.0% of patients with infertility and long-COVID-19. With the effectiveness of ART methods, the frequency of hypermethylation was 20.0% vs. 68.0% ($p < 0.05$).

The socio-economic status of patients with infertility in long-COVID-19 is characterized by a reduced income level (46.2%), a higher proportion of workers, students and unemployed women, and a lower proportion of housewives. Unfavorable factors include uncomfortable living conditions (25.0%) and living with a woman with more than 4 people (33.8%). Additional factors of stress in these women include the presence of a chronic somatic disease (58.5%), conflict situations in the family (31.3%).

The level of fear of COVID-19 is significantly increased in women with infertility and “long-COVID-19” (29.73 ± 1.31 points according to the FCV-19S questionnaire). Autonomic dysfunction is diagnosed in 82.5% of patients. The most common symptoms are also characteristic of “long-COVID-19”: decreased performance/fatigue (82.5%), paroxysmal headaches (72.5%), difficulty breathing (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 , $p < 0.05$). At the same time, the sociability and balance of these patients are significantly reduced. A tendency to introversion, a feminist type of psychoemotional reactions and pronounced emotional lability are highlighted. A strong correlation between the severity of SVD and the three main scales of the FPI personality test was established: with neuroticism ($\rho = 0.72$), depression ($\rho = 0.64$) and balance ($\rho = -0.61$).

According to the HADS scale, the vast majority of women with long-COVID-19 were 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%).

Adverse medical, social and psychological risk factors for the failure of ART programs in patients with "long-COVID-19" may include a total SVD score above 25 (OR = 5.80, CI 1.22-27.64), anxiety (OR = 5.80, CI 1.56-21.62, $p < 0.05$), the presence of depression (OR = 4.20, CI 1.27-13.89, $p < 0.05$), chronic somatic disease (OR = 4.20, CI 1.30-13.62, $p < 0.05$), and conflict situations (OR = 3.86, CI 1.24-12.04, $p < 0.05$).

Disturbances in gonadotropic regulation of reproductive function were detected, which is manifested by an increase in serum LH and FSH concentrations, and the imbalance of such an increase is indicated by an increase in their ratio. A tendency to hyperprolactinemia was detected, which is considered one of the factors of infertility. The detected relative decrease in serum melatonin may be, on the one hand, associated with long-COVID-19, and on the other hand, be a marker of a decrease in reproductive potential and unsuccessful attempts at IVF. An increase of more than 2 times the E2/P ratio on the 22nd day of MC indicates a tendency to hyperestrogenemia, which was confirmed during colpocytology. Elevated cortisol levels negatively affect the chances of getting pregnant. A decrease in AMH was observed, indicating a decrease in ovarian reserve, and a high frequency of vitamin D deficiency (33.8%).

Obvious signs of possible endothelial dysfunction were found in patients after COVID-19: significantly increased levels of von Willebrand factor and D-dimer. Elevated homocysteine levels may be associated with genetic mutations in polymorphisms of the MTHFR, BHMT and BHMT genes. Among patients after COVID-19, both the proportion of women with very low levels of Angiotensin-1 in follicular fluid (less than 37.5 pg/ml) and the proportion of patients with high levels (more than 1000 pg/ml) are 3.5 times higher.

The highest significantly significant HR for the effectiveness of ART programs was obtained for the risk factor "E2/P on the 22nd day of MC more than 12" (HR=6.6; CI: 1.89-23.01), then the significant factors in decreasing order of HR were as follows: LH above 8 IU/l; Homocysteine more than 5 $\mu\text{mol/l}$; AMH less than 2 ng/ml; LH/FSH above 1.5; Vitamin D deficiency; Melatonin less than

15 pg/ml; P on the 22nd day of MC less than 7 ng/ml; FSH above 5 IU/l; Cortisol above 8 µg/dl; D-dimer more than 210 mg/l; E2 on the 22nd day of MC above 80 pg/ml.

Infertile women and long-COVID, endometriosis is reliably detected during histological verification (51.3% vs. 30.0%). Distinctive features in endometrial samples were in the middle stage of the proliferative phase: the presence of plasma cells in the field of view, lymphohistiocytic infiltration, areas of fibroid stroma and visually thinned layers of the endometrium. The middle stage of the secretory phase is characterized by a poorly developed stroma with plasma cells and weak secretory activity of the endometrial glands.

In endometrial samples of the middle stage of the secretory phase, depletion of glandular secretion was significantly more often observed, which was manifested by a weakly positive PAS-reaction of glycogen. In the middle stage of the secretory phase, there are signs of endometrial granulocytes expressing CD56 and a decrease in endothelial cell expression of VEGF. Immunohistochemical study of endometrial samples in the middle stage of the secretory phase showed a decrease in the expression of estrogen receptor- α in the stromal component and progesterone receptor in the glandular epithelium.

When immunotyping with monoclonal primary antibodies to ACE2, no significant difference was observed between the groups, a low expression of ACE2 in the middle proliferative phase and a high one in the middle secretory phase were characteristic. All samples were negative when performing the IGH reaction with a monoclonal primary antibody to SARS-CoV-2. No differences were found in the immunohistochemical reaction of T-helpers (CD4), T-suppressors (CD8), B-lymphocytes (CD20). A high-strength relationship was noted between the presence of positive CD68 expression and chronic endometritis, a weak strength between positive CD3 expression and chronic endometritis.

In the endometrium, at the ultrastructural level (semi-thin sections), a pronounced dyschronosis of stages in the phases of the cycle is observed, when the morphological picture is mosaic and, along with the signs inherent to the middle

stage, there are signs of the previous one. In the secretory phase, signs of the late stage with focal stromal hemorrhages and very weak decidual transformation are detected.

The conducted studies have shown that the pathogenesis of reproductive health disorders in long-COVID-19 is not due to the direct impact of the virus (negative endometrial expression to SARS-CoV-2 in IGH), but to a complex of interaction mechanisms at the endogenous and exogenous levels (socioeconomic factors, general somatic, stressogenic influences against the background of individual psychological characteristics and reactions, neurovegetative and neurohumoral disorders, genetic and epigenetic background, endothelial dysfunction and angiogenesis disorders as a consequence of the prolonged "train" of COVID-19, the existing obstetric and gynecological status and its changes under the influence of COVID-19), which leads to reproductive health disorders, which are manifested by changes in the menstrual cycle, the state of the endometrium, which is often inflammatory in nature, and, as a result, the ineffectiveness of ART programs.

These same pathogenetic links were confirmed when calculating the HS for possible risk factors. The list of 21 indicators with reliable HS was analyzed by a group of experts (Delphi method), as a result of which 13 indicators were identified, which received a score according to their significance: 5 points of hypermethylation of the promoter region of the ESR1 gene; E2/P on the 22nd day of the MC more than 12; 4 points of LH above 8 IU/l; endocrine pathology; Sum of SVD scores above 25; 3 points of anxiety according to the HADS scale; homocysteine more than 5 $\mu\text{mol/l}$; genotype TT of the MTHFR polymorphism (C677T); 2 points of melatonin less than 15 pg/ml; depression according to the HADS scale; cortisol above 8 $\mu\text{g/dl}$; D-dimer more than 210 mg/l. With a total score of more than 15 points, the risk of ineffectiveness of ART programs in 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 risk of ineffectiveness of ART programs using a scoring algorithm, and in case of high risk, to conduct treatment and preventive measures, which include lifestyle correction, balanced nutrition, psychotherapy and psychocorrection (as prescribed by a psychiatrist, anxiolytics, otherwise - herbal sedative complexes), hormone therapy, immunomodulators, means to improve folate metabolism, melatonin metabolism, reduce homocysteine, eliminate vitamin D deficiency, drugs with antioxidant and anti-inflammatory properties and those that positively affect 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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кіндратів, ЕО, Михайлюк, ІО, Сніжко, ТБ, Головчак, ІС. Аналіз жіночого безпліддя за даними Прикарпатського центру репродукції людини з 2004 до 2013 року. *Здоров'я жінки*, 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-PER.2024.3.01> *(Здобувачем проведено*

набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формування 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 ІІІ. Діагностична спроможність ультразвукового та морфологічного вивчення стану ендометрію у пацієток 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

III. 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 *(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 перехворіли 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 *(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.

ЗМІСТ

| | |
|---|-----|
| Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць та термінів | 27 |
| Вступ..... | 29 |
| Розділ 1 Репродуктивне здоров'я жінки в епоху COVID-19 | 38 |
| 1.1. Репродуктивне здоров'я жінки і фактори впливу на його стан | 40 |
| 1.2. Пандемія COVID-19. Пост-ковідний синдром | 45 |
| 1.3. Вплив COVID-19 на жіноче репродуктивне здоров'я | 56 |
| Розділ 2 Матеріали і методи дослідження | 68 |
| Розділ 3 Стан репродуктивної функції жінок з непліддям після перенесеного захворювання на COVID-19..... | 88 |
| Розділ 4 Генетико-епігенетичні аспекти непліддя у жінок з лонг-COVID-19 | 106 |
| Розділ 5 Медико-соціальні та психологічні аспекти репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19..... | 118 |
| Розділ 6 Нейро-ендокринні та судинні аспекти непліддя у жінок з лонг-COVID-19 | 135 |
| Розділ 7 Морфологічні особливості ендометрію у жінок з лонг-COVID-19 | 152 |
| 7.1. Результати рутинного гістологічного дослідження зразків ендометрію | 152 |
| 7.2. Результати гістохімічного дослідження зразків ендометрію | 161 |
| 7.3. Результати імуногістохімічного дослідження зразків ендометрію | 166 |

| | |
|--|-----|
| 7.4. Результати дослідження півтонких зрізів ендометрію та їх ультраструктурного аналізу | 182 |
| Розділ 8 Комплекс лікувально-профілактичних заходів для жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19 | 197 |
| 8.1 Фактори ризику неефективності ДРТ при лонг-COVID-19 | 197 |
| 8.2 Патогенетичне обґрунтування комплексу відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19 | 199 |
| 8.3 Перевірка ефективності комплексу відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19 | 211 |
| Розділ 9 Аналіз і узагальнення результатів дослідження | 224 |
| Висновки | 255 |
| Практичні рекомендації | 260 |
| Список використаних джерел | 262 |
| Додатки | 312 |

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

| | |
|----------------|--|
| абс.ч. | – абсолютне число |
| АМГ | – антимюлеровий гормон |
| ВД | – вегетативна дисфункція |
| ВШ | – відношення шансів, |
| ГГГ | – гіпоталамо-гіпофізарно-гонадний |
| ДГЕА | – дегідроепіандростерон |
| ДІ | – довірчий інтервал |
| ДРТ | – допоміжні репродуктивні технології |
| E ₂ | – естрадіол |
| ЕКЗ | – екстракорпоральне запліднення |
| заб. | – забарвлення |
| зб. | – збільшення |
| ІГХ | – Імуногістохімічне дослідження |
| ІФА | – Імуноферментний аналіз |
| ІПСШ | – інфекції, що передаються статевим шляхом |
| ЛГ | – лютеїнізуючий гормон |
| МЦ | – менструальний цикл |
| П | – прогестерон |
| ПЛР | – полімеразна ланцюгова реакція |
| РАС | – ренін-ангіотензональдостеронова система |
| РКД | – рандомізовані комплексні дослідження |
| СВД | – синдром вегетативної дисфункції |
| СЕС | – соціально-економічний статус |
| СПКЯ | – синдром полікістозних яєчників |
| СРЗ | – сексуальне і репродуктивне здоров'я |
| Тв | – тестостерон вільний |
| ФСГ | – фолікулостимулюючийо гормон |

| | |
|-------------|--|
| ЦСР | – цілі сталого розвитку |
| ACE2 | – Ангіотензинперетворюючий фермент 2 |
| Ang II | – ангіотензин II |
| ANG1 | – ангіопетин 1 |
| BHMT | – бетаїнгомоцистеїнметилтрансферазу |
| COVID-19 | – коронавірусна хвороба 2019 |
| ER α | – естрогенові рецептори альфа |
| <i>ESR1</i> | – рецептор естрогена |
| FCV-19S | – шкала страху перед коронавірусом-19 |
| HADS | – госпітальна шкала тривоги і депресії The Hospital Anxiety and Depression Scale |
| Hcy | – гомоцистеїн |
| IFN | – інтерферон |
| IL | – інтерлейкін |
| MTHFR | – 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза |
| n | – кількість обстежень |
| PG | – прогестеронові рецептори |
| RFC-1 | – Відновлений носій фолату-1 |
| SAM | – S -аденозилметіонін |
| SARS-CoV-2 | – коронавірус гострого респіраторного синдрому 2 |

ВСТУП

Актуальність теми

Пандемія COVID-19, яка викликана коронавірусом SARSCoV-2, призвела до глобальних соціально-економічних наслідків в усьому світі [61].

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. 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 [319]. Основними психологічними причинами порушень репродуктивної сфери у жінок вважаються стреси, страхи, тривожність, соматизація, депресія, порушення психоемоційної сфери, проблеми самореалізації [53].

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 [132].

В дослідженні A.Rustecka та співав. (2021) 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 [349]. Симптоми можуть включати втому, когнітивну дисфункцію, головні болі, безсоння та болі в м'язах [123]. Патофізіологія синдрому включає імунну дисрегуляцію, персистенцію/реактивацію патогенів, неврологічні аномалії та нейрозапалення, пошкодження тканин і органів, гіперперфузію та вегетативну дисфункцію та дисрегуляцію мікробіому [87, 104].

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 [308] зазначають, що враховуючи обмежені дослідження, потрібно також розглядати вплив на репродуктивне здоров'я пов'язаних з цим синдромом захворювань, включаючи синдром хронічної втоми (CFS), тахікардії, розлади сполучної тканини, вегетативну дисфункцію, оскільки ці захворювання можуть допомогти з'ясувати стан 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.

При «лонг-COVID-19» неврологічні та/або нейропсихологічні розлади, такі як втрата пам'яті, «мозковий туман», втома, запаморочення, головні болі або загальний біль [236] 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 [68].

Визнається зв'язок між стресом і порушенням репродуктивної функції у безплідних жінок [324]. Можна очікувати порушення жіночої репродукції з несприятливим впливом на якість ооцитів [287], 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 акушерками-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 дослідження – 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 пацієнок 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 одержаних 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 72 рисунками, які займають 8 сторінок.

Розділ 1

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ В ЕПОХУ COVID-19

Однією з основних медико-соціальних проблем є охорона репродуктивного здоров'я жінки фертильного віку, адже жіноче населення – це головний демографічний ресурс країни.

Суспільно-політичні зміни, що відбулися останніми десятиліттями в Україні, а саме збройний конфлікт з країною-агресором протягом 8 років, повномасштабне вторгнення 24 лютого 2022 р., пандемія COVID-19, супроводжувалися істотною трансформацією якості і способу життя, рівня здоров'я, зокрема і репродуктивного [6]. До основних негативних медико-демографічних наслідків війни з рф за попередніми висновками [32] відносять: зростання рівня захворюваності населення на соціально значущі та інфекційні хвороби; ментальне виснаження зі зростанням рівня психологічних та психічних проблем при високому рівні розвитку посттравматичного стресового розладу, зростанні рівня загальної і передчасної смертності населення без отримання медичної допомоги, внаслідок самолікування та високого рівня вимушеної міграції населення.

Аналіз ситуації, яку переживає українське суспільство в умовах війни із рф при постковіді, свідчить про зростання тягаря внаслідок розладів психіки та поведінки [20]. Зазначені негативні поєднані фактори впливають на психічне здоров'я населення. При цьому економічний спад теж створює ризик збільшення числа розладів психіки та поведінки і підвищення рівня самогубств. Ця ситуація призводить і до зростання рівня вживання психоактивних речовин [107].

Один з найважливіших демографічних показників рівень народжуваності тісно пов'язаний зі стійкістю соціально-економічної системи, упевненістю в завтрашньому дні. Найбільш яскравим відображенням негативних змін в країні можуть служити депопуляційні

тенденції, які поглиблюються в результаті масового переселення біженців, виїзду великої частки населення за кордон в результаті бойових дій на території країни. Репродуктивний потенціал України неухильно знижується як у кількісному, так і в якісному вираженні [43].

На сьогоднішній день часто використовують комплексне поняття сексуального і репродуктивного здоров'я (СРЗ). Усвідомлюючи важливість СРЗ ООН у 2015 р. включила його охорону до задач по досягненню 17 глобальних цілей сталого розвитку (ЦСР) до 2030 р. Ціль 3 – хороше здоров'я і благополуччя. Завдання ЦСР 3.7: До 2030 року забезпечити загальний доступ до послуг з охорони сексуального та репродуктивного здоров'я, включно з послугами з планування сім'ї, інформуванням і освітою, та врахуванням питань охорони репродуктивного здоров'я в національних стратегіях і програмах. Ціль 5 – гендерна рівність. Завдання ЦСР 5.6: Забезпечити загальний доступ до послуг у сфері охорони сексуального і репродуктивного здоров'я та до реалізації репродуктивних прав відповідно до Програми дій Міжнародної конференції з народонаселення і розвитку, Пекінської платформи дій і підсумкових документів конференцій з розгляду ходу їх виконання.

Підготовлений Європейським регіональним бюро ВООЗ у 2016 р. План дій з охорони сексуального та репродуктивного здоров'я закладає сформовану з позицій захисту прав людини комплексну основу для підтримання та поліпшення СРЗ. План дій спрямований на досягнення трьох взаємопов'язаних цілей, кожна з них містить кілька завдань, для виконання яких буде здійснено низку основних заходів [36].

Ціль 1: дати всім людям можливість ухвалювати осмислені рішення, що стосуються їхнього сексуального і репродуктивного здоров'я, і забезпечити дотримання, захист і реалізацію їхніх прав.

Ціль 2: зробити так, щоб усі люди могли мати максимально досяжний рівень СРЗ і благополуччя.

Для цього необхідна розробка послуг з охорони СРЗ, орієнтованих на потреби людей, що враховують потреби кожного і є доступними для вразливих та неблагополучних груп населення.

Мета 3: гарантувати загальний доступ до послуг з охорони СРЗ, а також ліквідувати несправедливі відмінності в доступі до цих послуг.

Масштаб послуг з охорони СРЗ і охоплення ними необхідно розширити, щоб включити підлітків і групи населення зі специфічними потребами.

1.1. Репродуктивне здоров'я жінки і фактори впливу на його стан

Репродуктивне здоров'я означає загальний стан благополуччя в усіх аспектах відтворення, включаючи фізичне, емоційне та соціальне благополуччя, а не лише відсутність хвороб чи фізичних вад. Поняття охоплює повний спектр питань, пов'язаних з репродуктивною системою та її функціями, включаючи доступ до послуг репродуктивного та сексуального здоров'я, освіти та інформацію про репродуктивне та сексуальне здоров'я, планування сім'ї, а також профілактику, діагностику та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом. Репродуктивне здоров'я є основним правом людини, яке має вирішальне значення для здоров'я, благополуччя та якості життя окремих людей, сімей і спільнот, суспільства, держави в цілому.

Це визначення репродуктивного здоров'я ґрунтується на визначенні Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), прийнятому в 1994 році на Міжнародній конференції з питань народонаселення та розвитку (ICPD), що відбулася в Каїрі, Єгипет. ICPD визнала репродуктивне здоров'я одним із основоположних прав людини та закликала уряди визначати пріоритети та заохочувати доступ до послуг та інформації з репродуктивного здоров'я для всіх людей, особливо для жінок і дівчат. Відтоді це визначення було схвалено та розширено різними міжнародними організаціями та органами, зокрема Фондом народонаселення ООН (UNFPA) та Світовим банком [36]. Як вже

згадувалось раніше наразі частіше використовується поняття сексуального і репродуктивного здоров'я (СРЗ).

Виділяють наступні виклики і проблеми сьогодення в галузі охорони СРЗ:

- висока частка сексуально активних підлітків у віці 15 років (21 %), що пов'язано з ризиком інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) або незапланованої вагітності, оскільки не використовуються захисні засоби;
- висока частота абортів (небезпечні аборти обумовлюють до 20 % смертності при вагітності);
- високий рівень захворюваності вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ);
- високий рівень ІПСШ;
- онкологічна захворюваність органів репродуктивної сфери (рак шийки матки займає друге місце серед онкологічної патології у жінок віком 15-44 роки);
- високий рівень безпліддя, висока вартість послуг допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що обумовлює пізні звертання, а отже і недостатню ефективність застосування методик ДРТ;
- незадоволеність потреб у послугах планування сім'ї;
- брак інформації з таких питань, як сексуальність, планування сім'ї, вагітність і пологи, ІПСШ, безпліддя, профілактика раку шийки матки і менопауза;
- зростання тягаря неінфекційних захворювань, таких як цукровий діабет, серцево-судинні захворювання і хронічні захворювання органів дихання, підвищує ризик несприятливих результатів вагітності для матері і плода;
- ожиріння асоційовано з розладами СРЗ;
- вплив зовнішнього середовища;

- стреси та інші психо-соціальні чинники;
- негативний вплив шкідливих звичок та нездорового способу життя (недостатня фізична активність, недотримання режиму праці, відпочинку та сну, незбалансоване харчування).

Всі окреслені фактори СРЗ є взаємопов'язаними, переплітаються і не можуть розглядатись відокремлено від інших, а є лише різними гранями однієї проблеми. Зупинимось на деяких медичних аспектах вищеперерахованих факторів.

Хоча як сказано вище сучасне розуміння поняття «репродуктивне здоров'я» значно ширше ніж наявність певних органічних і функціональних захворювань, все ж патологія органів репродуктивної сфери складає основу порушень репродуктивної функції. І не дивлячись на те, що дослідження таких взаємозв'язків проводиться вже давно, не всі механізми лишаються до кінця визначеними, проводиться пошук нових можливостей діагностики і лікування з використанням сучасних наукових та технологічних досягнень.

Американський коледж акушерів і гінекологів і Американська академія педіатрії схвалили поняття менструального циклу як п'ятого життєво важливого маркера [56], використання якого додає потужний інструмент для оцінки нормального розвитку та виключення патологічних станів репродуктивного здоров'я. Розлади менструальної функції можуть бути ознаками прихованих захворювань і можуть відобразитися на здатності до зачаття і виношування. У структурі гінекологічних захворювань частка порушень менструального циклу складає біля 20%, а їх частота зростає [21].

Перші місця у структурі гінекологічної захворюваності посідають запальні захворювання статевих органів у жінок (ендометрити, сальпінгіти, оофорити), які залишаються і провідними причинами порушення фертильності. Так, хронічний ендометрит може протікати безсимптомно, але він зустрічається приблизно у 40% безплідних пацієток і є відповідальним за повторну невдачу імплантації та повторні викидні [259].

Якщо хронічний ендометрит не буде своєчасно діагностований, він може стати одним із факторів повторної невдачі ЕКЗ. Повторні невдачі ЕКЗ через хронічний ендометрит спричиняють психологічний стрес, розчарування та фінансовий тягар для пар, що потенційно може призвести до інших ускладнень [105].

Хоча зв'язок між ендометріозом і безпліддям як питання остаточного причинно-наслідкового зв'язку все ще дискусійний, він клінічно визнаний і добре підтверджений науковими дослідженнями [220]. В даний час безпліддя, пов'язане з ендометріозом, розглядається як багатофакторна проблема, асоційована зі змінами імунітету і генетикою, що впливає не тільки на фаллопієві труби та транспорт ембріона, але й на нормальний ендометрій [176, 215]. Наявність ендометріозу потребує особливих підходів при застосуванні методів ДРТ [181]. З іншого боку, ендометріоз значно порушує якість життя жінки, може призводити до суттєвих психологічних проблем [347].

Подолання безпліддя як основного показника порушення репродуктивного здоров'я продовжує залишатись в центрі уваги акушерів-гінекологів.

Незважаючи на беззаперечні досягнення методів ДРТ, що відбулись за більш ніж 40 років з дня народження першої дитини в результаті екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), їх результативність все ще залишається відносно низькою, що на думку авторів [373] потребує впровадження персоналізованих підходів (інший термін прецизійна медицина), адаптованих до індивідуального стану кожної безплідної пари. Персоналізований підхід до лікування безпліддя має включати різні послідовні етапи процесів прийняття рішень, включаючи персоналізовану стратегію, персоналізовані профілактичні заходи, персоналізовану діагностику та персоналізоване лікування, а також подальше спостереження після лікування.

Комплексний підхід до медицини способу життя охоплює харчування, фізичну активність, достатній сон, управління стресом, соціальні зв'язки та уникнення токсичних речовин [168]. Кожен із цих компонентів здорового способу життя, незважаючи на те, що вони взаємопов'язані, легко можна вважати такими, що можуть впливати на гінекологічне здоров'я.

Вплив збалансованого харчування на сексуальне та репродуктивне здоров'я жінок репродуктивного віку опосередкований такими факторами, як серцево-судинне та метаболічне здоров'я, настрої і психічне здоров'я, а також мікробіом і запалення. Автори [372] досліджували різні моделі харчування, а також конкретні харчові продукти і мікроелементи щодо впливу на СРЗ жінок фертильного віку, представили доцільність дієтичних підходів до сексуального, гінекологічного та репродуктивного здоров'я жінок у пременопаузі. Варто зазначити, що протягом усіх цих фаз репродуктивного життя загальна рекомендація – рослинна дієта, яка надає перевагу різноманітним нетваринним джерелам білка та заліза, високий вміст мононенасичених і поліненасичених жирів і низький вміст транс-жирів, цільнозернові продукти, риба та інші морепродукти, пропонує безліч переваг для здоров'я. Незважаючи на те, що література розрізняється щодо того, як вимірюють або описують такі дієти, ці загальні дієтичні принципи підтримують психічне та кардіометаболічне здоров'я, що, у свою чергу, зміцнює репродуктивне здоров'я.

На актуальності пошуку додаткових можливостей, пов'язаних зі змінами способу життя та харчування, наголошують і вітчизняні дослідники [44], описуючи вплив віку подружжя, прекоцепційного стану, споживання алкоголю, недостатньої та надмірної ваги, різних «моделей харчування», окремих харчових продуктів та мікроелементів на репродуктивне здоров'я. Однією з найкращих моделей харчування визнається середземноморська дієта.

1.2. Пандемія COVID-19. Пост-ковідний синдром

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), спричиненої коронавірусом гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2), охопила весь світ. Станом на 13 лютого 2023 року загальна кількість зареєстрованих випадків інфікування становить 681 591 554 із 6 812 126 летальних випадків [132], статистика в Україні: випадків інфікування 5399231, з них померлих – 111298 [33].

Коронавіруси (CoV) — це віруси з одноланцюговою позитивною РНК. Вони так названі тому, що на їх поверхні видно шипи, схожі на корону. Їх підродина називається Coronavirinae і класифікується на чотири групи, дві з яких (α і β) залучені до респіраторних або кишкових інфекцій людини [101]. На сьогоднішній день виявлено сім коронавірусів людини, які подібні у реплікації вірусу, проте відрізняються допоміжними білками, інкубаційним періодом і патогенністю [210]. Подібно до SARS-CoV і MERS-CoV, SARS-CoV-2 належить до типу β -CoV. Його структура базується на чотирьох основних структурних білках: нуклеокапсид, білок-спайка, мембрана та білок оболонки [415]. Нуклеокапсид утворює комплекс із вірусною РНК, спіральний капсид. Спайковий білок разом із оболонкою та мембраною утворюють мембранні білки Sar-CoV-2 [370]. Спайковий білок — це глікопротеїн, що утворює поверхневі пепломери (шипи), за допомогою яких вірус зв'язується з ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (ACE2). ACE2 — це мембранозв'язана амінопептидаза, яка діє як основний рецептор для SARS-CoV-2. На сьогоднішній день ACE 2 визнано найважливішим агентом регуляції ренін-ангіотензинової системи (РАС). Ця система призводить до перетворення ангіотензину II (Ang II) в ангіотензин 1-7 (Ang(1-7)), гормони з протилежною активністю. Крім вазоконстрикції, Ang II опосередковує прозапальні, профіброзні, проапоптотичні властивості та властивості ремоделювання тканин. Навпаки, Ang-(1-7) виявляє протизапальні та антифіброзні властивості [78, 229]. Інфекція SARS-CoV-2 призводить до

порушення активності та експресії ACE2. Як наслідок, у інфікованих пацієнтів спостерігаються підвищені рівні циркулюючого Ang II, що призводить до значної запальної та фіброзної трансформації, яка і спостерігається в легенях у позитивних осіб [218, 385].

Щоб сприяти проникненню в клітини господаря, SARS-CoV-2 використовує поверхневі протеази. Однією з найбільш вивчених є трансмембранна протеаза серин 2 (TMPRSS2), що експресується на поверхні клітин пневмоцитів людини, ентероцитів кишечника, клітин нирок і ендотеліальних клітин. TMPRSS2 бере участь у розщепленні спайкового білка вірусу. Після розщеплення отримана конформаційна зміна забезпечує постійне злиття вірусу з мембранами клітин-господарів [352, 358]. Важливо, що спільну експресію TMPRSS2 і ACE2 можна спостерігати не тільки в дихальній системі, головним чином у легенях, але також у кишечнику, нирках і судинній системі. Ця локалізація пояснює, чому SARS CoV-2 здебільшого пошкоджує ці органи [49, 155, 184, 352, 359, 360, 397]. Також репродуктивна система коекспресує гени ACE2 і TMPRSS2, зокрема в клітинах яєчників, ендометрію, плаценти та яєчок з різним ступенем експресії [314, 359, 360].

Інші рецептори, які, можливо, модулюють проникнення вірусу в клітини-мішені, включають рецептор базигін (BSG/CD147) і цистеїнову протеазу катепсин L (CTSL) [352].

SARS-CoV-2 має специфічні особливості, що виділяє його серед більшості інших організмів:

- 1) здатність уникати імунологічної відповіді;
- 2) тканинний тропізм, який залежить від наявності і експресії рецептора ACE2;
- 3) здатність вражати різні органи і системи [17].

Загальні клінічні прояви у пацієнтів з COVID-19 включають лихоманку, сухий кашель, втомлюваність, задишку, біль у горлі, головний біль, міалгію або артралгію, озноб, нудоту або блювання, закладеність носа,

діарею, крововиливи кон'юнктиви [414]. Дослідження, що включало і дітей, показало, що 61,7% мали лихоманку, 53,2% кашель і 16,8% діарею або нудоту [346].

Як показали 3-х річні дослідження, більшість пацієнтів після «одужання» мають тягар віддалених ускладнень [82, 362]. У частини пацієнтів спостерігалися стійкі скарги, що зумовило необхідність визначення віддалених наслідків захворювання. Приблизно 10% інфікованих пацієнтів повідомили про такі симптоми, як сплутаність свідомості, проблеми зі сном, зниження фізичної здатності, вегетативні скарги, стійка субфебрильна температура та лімфаденопатія після одужання [195, 272]. Велике когортне дослідження, яке включало дані пацієнтів через 6 місяців після одужання, показало, що значна кількість пацієнтів мали постійні скарги на втому, м'язову слабкість, проблеми зі сном, тривогу та депресію [192]. Тяжкий перебіг хвороби з обширним ураженням легенів є ймовірним фактором ризику, пов'язаним із порушенням легеневого газообміну, втомую або м'язовою слабкістю та депресією, які є проявами нового терміну під назвою «пост-COVID-19-синдром» [260] . Ці прояви залежать від тяжкості ураження легенів, віку, болю в м'язах, потреби у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), вірусного навантаження та імунної відповіді [205]. Повідомляється, що ожиріння, супутнє хронічне респіраторне захворювання, аномальні рентгенологічні результати, зниження легеневої функції при спірометрії, жіноча стать є потенційними факторами ризику довгострокових наслідків [24].

Ці скарги підпадають під нову термінологію «довгий COVID» («лонг-COVID», «віддалений COVID-синдром» або «пост-COVID-19» [406]. «Гострий COVID-19» описує симптоми, які тривають протягом 4 тижнів після початку захворювання. З іншого боку, визначення «постгострого COVID-19» означає наявність симптомів від 4 до 12 тижнів після початку захворювання. Пост-COVID-19 синдром або довгий COVID-синдром

включає скарги, які зберігаються понад 12 тижнів і не пов'язані з будь-яким іншим захворюванням [165].

Дослідження показали, що серед симптоматичних пацієнтів 21,4% мали виражені симптоми навіть через 20 тижнів після одужання. Було встановлено, що тривалість COVID-19 і супутні захворювання (такі як нестабільний цукровий діабет і гіпертонія) пов'язані з синдромом пост-COVID-19]. Цікаво, що вікова група 1-10 років не мала скарг після одужання, але пацієнти старше 40 років мали залишкові знахідки навіть через 20 тижнів після початку [255].

Ураження дихальної системи. Під час перебігу COVID-19 значна частина пацієнтів страждає від важкої пневмонії та, як правило, має віддалені наслідки [358]. Триваючий фіброз протягом періоду одужання призводить до зниження дифузійної здатності легенів [64]. Дослідження показали, що можуть спостерігатися значні варіації респіраторної захворюваності, такі як зниження фізичної здатності, підвищена потреба в безперервному позитивному тиску в дихальних шляхах, трахеостомія або залежність від штучної вентиляції легенів для довгого COVID-19 [64, 192, 244, 270].

Когортне дослідження показало, що понад 50% пацієнтів із пневмонією SARS-CoV-2 через 30 днів після інфікування мали аномальні результати щодо функціональної залишкової ємності, загальної ємності легенів і дифузійної здатності легенів [153]. Незважаючи на те, що легеневий фіброз виникає у більшості пацієнтів, він був зворотним менш ніж у половини пацієнтів через 3 місяці після початку [229].

Муалл та інші [267] провели когортне дослідження, яке включало 837 пацієнтів з COVID-19. 325 пацієнти мали тривалі симптоми. Після оцінки цієї групи за допомогою різних методів у 35 (4,18%) пацієнтів було діагностовано інтерстиціальне ураження легенів. Основними характеристиками групи з ураженням легень були чоловіча стать, ожиріння, потреба в кисневій терапії та штучній вентиляції легень під час гострої фази.

У іншому дослідженні 244 пацієнти потребували тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії та стаціонарного лікування. З цих пацієнтів у 23 (9%) спостерігалось значне погіршення через 2 місяці після початку захворювання [242].

Зміни на КТ при синдромі після COVID-19 дають інформацію про віддалені наслідки для легень. Дослідження, яке охоплювало 52 суб'єкти з COVID-19, оцінені за допомогою КТ через 3 місяці після встановлення діагнозу, показало, що у 22 (42%) пацієнтів були залишкові результати. Проблеми зі зниженою ємністю легенів, кашлем і болем у грудях були більш поширеними серед пацієнтів з аномальними КТ [364].

Ураження серцево-судинної системи. Серцево-судинні захворювання або госпіталізація в анамнезі не були пов'язані з пост-гострим синдромом COVID-19 (PACS) [134]. До пандемії висувалася гіпотеза, що щільність рецепторів ACE2 у серці обумовлювала пошкодження міокарда. Проте нещодавні дослідження показали, що причиною інфаркту міокарда 2-го типу є підвищене системне запалення. Запалення тканин судин, перикарда та міокарда викликає типові серцеві скарги на біль у грудях, серцебиття, запаморочення та збільшення частоти серцевих скорочень у спокої [270].

З останніх досліджень можна зробити висновок, що міокардит є дуже рідкісним захворюванням, особливо у безсимптомних і легких випадках [375].

Хоча необхідні додаткові дослідження, можна зробити висновок, що перикардит після COVID-19 зустрічається рідко, тоді як випіт є відносно більш поширеною патологією [106, 265].

Синдром постуральної ортостатичної тахікардії (POTS) є ще одним розладом, який спостерігається у значної кількості пацієнтів з пост-COVID-19. Щоб оцінити частоту виникнення цього стану, 28 пацієнтів із постійними серцевими скаргами після одужання від COVID-19 були залучені до дослідження. Результати показали, що 20 пацієнтів (70%) мали POTS [70].

Аритмії після COVID-19 зустрічаються досить рідко, і досліджень з цього приводу мало. Проведено аналіз аритмій у 5000 пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 та грипом. Подібна частота фібриляції та тріпотіння передсердь були виявлені в обох групах [265].

Ураження гематологічної системи. Лабораторні маркери для прогнозування тяжкості захворювання та смертності були поставлені під сумнів. Відомо, що протягом COVID-19 відбувається кілька змін. Дослідження 1099 пацієнтів із позитивним результатом ПЛР продемонструвало лімфоцитопенію (83,2%), тромбоцитопенію (36,2%) та лейкопенію (33,7%) на початковій стадії захворювання [166]. Кілька досліджень вивчали гематологічні результати після одужання. У дослідженні з 313 учасниками 12,9% пацієнтів мали лейкоцитоз, який збільшився до 16,1% через 4 тижні після одужання. Відсоток із нейтрофіліозом у початковій фазі становив 17,7%, який збільшився до 33,8%, а лімфоцитопенія зменшилася з 17,7% до 14,5%. Майже половина пацієнтів мали підвищений рівень D-димеру в гострій стадії, який знизився до 6,4% через 1 місяць [255].

Лімфопенія є поширеною знахідкою у пацієнтів з COVID-19 і відображає порушення імунної відповідь на вірус. Цитотоксичні лімфоцити, такі як цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL) і природні клітини-кілери (NK), відіграють основну роль у контролі інфекції. Під час гострої фази захворювання кількість як CTL, так і NK-клітин зменшується. Однак після одужання кількість цих клітин збільшується. Отже, Zheng та інші [419] припустили, що відновлена кількість цих клітин може передбачити одужання.

Дослідження, що вивчають поширеність лімфопенії у позитивних пацієнтів з COVID-19, дали різні оцінки в діапазоні від 63% до 75% [193, 233]. У пацієнтів із тяжким перебігом захворювання спостерігалось зниження як клітин CD4, так і CD8. Крім того, кількість лімфоцитів, особливо CD4, може передбачити тяжкість і прогноз [178]. Проспективне дослідження показало, що CD8⁺-Т-лімфоцити відновлюються до нормального рівня через

3 місяці після початку захворювання. Інший висновок цього дослідження показав, що CD4⁺- T-лімфоцити залишаються нижчими, ніж у здорової популяції, навіть через 4 тижні після початку [402].

Великий комплексний мета-аналіз гематологічних лабораторних даних продемонстрував, що у пацієнтів із серйозним захворюванням спостерігалось помірне підвищення кількості лейкоцитів. Крім того, у пацієнтів, які померли від COVID-19, спостерігалось значне збільшення лейкоцитів. Відповідно до цього висновку рівень лейкоцитів означає тяжкість захворювання. Незважаючи на зниження кількості лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів; високі рівні лейкоцитів були викликані підвищенням нейтрофілів [178]. Подібним чином нещодавні дослідження показали, що підвищена кількість нейтрофілів/лімфоцитів і максимальна кількість тромбоцитів/лімфоцитів може використовуватись для прогнозу [235].

Тромбоцитопенія у пацієнтів з COVID-19 може бути спричинена дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові, сепсисом або індукована ліками, що також було визначено як фактор ризику підвищення захворюваності та смертності [235]. Кілька досліджень повідомляли про пізню імунну тромбоцитопенію через 4 тижні після початку COVID-19 [97].

Новий опис імунного тромботичного стану – коагулопатії, індукованою COVID-19 [110]. Можливим механізмом, відповідальним за цю протромботичну тенденцію, є пряме пошкодження ендотелію та вивільнення цитокінів, що активує каскад коагуляції [143]. У когортному дослідженні проведено скринінг 50 пацієнтів на ендотеліопатію через 68 днів після одужання від COVID-19. Це дослідження показало, що ендотеліальні біомаркери факторного антигену фон Віллебранда (VWF: Ag), пропептиду VWF (VWFpp) і елементів фактора коагуляції VIII (FVIII: C) були значно підвищені у пацієнтів після гострого захворювання на COVID-19. Пошкодження ендотелію може бути можливим поясненням патогенезу синдрому тривалого COVID-19 [151].

Була проведена оцінка тромбопрофілактики після виписки у пацієнтів після COVID-19. Проспективне когортне дослідження 146 пацієнтів показало, що через 6 тижнів після виписки, хоча відсоток тромботичних подій становив 0,7%, 30% пацієнтів мали підвищені значення D-димеру [142]. Незважаючи на те, що тривають дослідження щодо визначення частоти тромботичних подій після COVID-19, рутинна тромбопрофілактика після виписки не рекомендується. Глобальна спільна група щодо тромбозу COVID-19 рекомендує профілактику лише для окремих груп пацієнтів, таких як люди похилого віку та ті, у кого наявні супутні захворювання [66].

Проблеми, пов'язані з шлунково-кишковою системою. SARS-CoV-2 в основному призводить до захворювань, пов'язаних із дихальними шляхами, але також можуть виникати розлади шлунково-кишкового тракту. Під час природного перебігу захворювання у пацієнтів розвивається анорексія, нудота, блювання та діарея [193]. На відміну від ранніх досліджень, які відмічали нижчу частоту діареї та інших травних симптомів, останні дані показують, що майже половина пацієнтів мають скарги на шлунково-кишкову систему [96, 225]. Велике перехресне дослідження за участю 979 учасників, які одужали від COVID-19, показало, що майже у половини пацієнтів були діарея, біль у животі та нудота [213]. Поява скарг з боку травної системи затримується порівняно з респіраторними симптомами та починається приблизно через 9 днів [295]. Хоча є численні повідомлення про ураження шлунково-кишкового тракту під час гострої стадії, наслідки синдрому після COVID-19 на травну систему залишаються неясними.

Виділення вірусу з шлунково-кишкового тракту може бути масовим і тривати довго після зникнення клінічних ознак [203]. Дослідження SARS-CoV-2 показало, що вірусна РНК може залишатися в фекаліях навіть через 30 днів [93]. Більш ніж у половини пацієнтів було виявлено вірусну РНК у фекаліях під час гострої стадії захворювання, і кожен п'ятий пацієнт мав позитивні зразки калу навіть після видалення вірусної РНК з дихальних шляхів [66]. Інше дослідження, яке припускало, що SARS-CoV-2

поширювався через стілець, демонструє схожі висновки, показуючи, що виділення вірусу продовжується навіть після фази одужання хвороби. Було також припущено, що вірусну РНК у фекаліях, виявлену за допомогою RT-PCR, можна використовувати для моніторингу інфекції [401].

Ранні дані свідчать про те, що більша кількість рецепторів ACE2 у холангіоцитах (59,7% клітин) порівняно з гепатоцитами (2,6% клітин) показують, що вірус може безпосередньо приєднуватися до ACE2-позитивних холангіоцитів і пошкоджувати функцію печінки [183]. Тим не менш, патологоанатомічні дослідження повідомили про відсутність вірусних включень у печінці [404]. Відповідно, причиною пошкодження може бути гіперактивна запальна реакція. Основний механізм можна пояснити таким чином: типова лімфопенія, яка виявляється при інфекції SARS-CoV-2, спричиняє підвищення сироваткових рівнів інтерлейкіну-6 (IL-6), IL-10, IL-2 та інтерферону (IFN)- γ , що може пошкоджувати тканини печінки [390]. Подібним чином було запропоновано наявність сильного зв'язку між лімфопенією та підвищенням рівня С-реактивного білка в сироватці крові з ураженням печінки [227].

Дослідження пацієнтів із COVID-19 після ремісії показують, що втрата ваги та ризик недоїдання були дуже поширеними через 3 тижні після одужання. Посилення запалення призводить до зниження апетиту. Було проведено проспективне когортне дослідження з метою зрозуміти віддалені наслідки недоїдання при синдромі після COVID-19, яке включало 288 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, які спостерігалися протягом 6 місяців. На 30-й день 136 (47,2%) пацієнтів мали стійку недостатність харчування або саркопенію. Gérard та інші [159] виявили, що час, потрібний для відновлення ваги, становив 6 місяців, але всі пацієнти загалом залишалися на 1,4 кг легшими за свою вагу при надходженні.

Ураження сечовидільної системи. Збільшення кількості скарг на часте сечовипускання спонукало до запитання: «Чи викликає інфекція SARS-CoV-2 вірусний цистит?» [264]. Наявність вірусної РНК у сечі хворих на COVID-

19 свідчить що сечовивідні шляхи потенційно уражені протягом усього захворювання [113]. Ішемічне та/або токсичне пошкодження каналців було виявлено у понад 14% випадків гострого ураження нирок із COVID-19 [253]. Більша кількість хворих на гостре ураження нирок із COVID-19 була пов'язана з гострим ушкодженням каналців. Ймовірний механізм гострого ушкодження каналців може включати зменшення об'єму, що зменшує ниркову перфузію. Іншим можливим поясненням є що імунна відповідь з надлишковою секрецією цитокінів, які впливають на ниркову циркуляцію [276]. Немає доступних даних про віддалені ускладнення інфекції SARS-CoV-2 у сечовивідних шляхах.

Ураження нервової системи. Кілька досліджень повідомляли про велику кількість неврологічних розладів, починаючи від легкого головного болю, гіпоосмії (зниження нюху), гіпогевзії (часткова втрата смаку) та втомі до розладів сну, болю, когнітивних розладів і рідко синдрому Гійєна-Барре [375]. У пацієнтів з неврологічними проявами або без них під час гострої фази COVID-19 цитологічне та біохімічне дослідження цереброспінальної рідини, а також нейровізуалізація виявили значні зміни, які відображали активність запалення. Було також відзначено, що під час гострої фази захворювання ряд запальних подій були продемонстровані радіологічними дослідженнями центральної нервової системи, також як цитологічними, так і біохімічними оцінками спинномозкової рідини [351].

Носова та ротова порожнини є місцем для проникнення SARS-CoV-2. З нюхової слизової за допомогою ретроградного нейронального транспорту вірус досягає центральної нервової системи. Запальна реакція слизової оболонки носа та порожнини рота може бути причиною аносмії та гіпогевзії. Крім того, оскільки аносмія та гіпогевзія мають подібний механізм, запалення лобової частки низького ступеня може бути причиною втрати або сплутаності свідомості та головного болю [61]. Оскільки непомітне пошкодження органів-мішеней і недостатня діагностика пост-COVID-

синдрому призводить до неврологічних проявів, вживання запобіжних заходів щодо початкової нейрореабілітації є важливим [323].

Найбільш поширеним неврологічним розладом у пацієнтів з COVID-19 є головний біль (18%-38%) [161, 416]. Інші скарги включають симптоми периферичної нейропатії, шум у вухах, проблеми з пам'яттю, концентрацію та порушення сну [157].

Психіатричні проблеми. Наслідки психологічного здоров'я під час одужання від COVID-19 можуть сприяти соціальному відчуженню, соціальній ізоляції, економічним втратам через нездатність працювати, посиленню догляду за дітьми та сімейним звинуваченням, а також тягарю провини, якщо інші контактери заразилися вірусом [219]. Тим не менш, пацієнти з SARS-CoV-2 фізично одужують, однак вони схильні до психологічного стресу та посттравматичного стресового розладу. Дослідження показало, що більше половини пацієнтів мали психічні розлади після перенесеного важкого захворювання [173]. Перше дослідження нейропсихологічних результатів пацієнтів, які перенесли COVID-19, показало, що показники шкали депресії Бека були значно вищими у пацієнтів після COVID-19, ніж у здорових пацієнтів [284].

Ендокринологічні порушення. Не можна недооцінювати вплив постковідного синдрому на ендокринні залози. Такі симптоми, як втома, слабкість, нудота, діарея, запаморочення та біль у суглобах, можуть збігатися з симптомами надниркової недостатності. Наприклад, Salzano зі співавт. повідомили про пацієнта з наднирковою недостатністю після одужання від інфекції SARS-CoV-2 [329]. Крім того, було проведено когортне дослідження 453 пацієнтів і оцінено рівні тиреотропного гормону (ТТГ) і тироксину (Т4) до, під час і після інфікування SARS-CoV-2. Згідно з цим дослідженням, у той час як у більшості випадків було виявлено еутиреоїдний стан, було повідомлено про незначне зниження рівнів ТТГ і Т4, які нормалізувалися після інфікування [61].

Дерматологічні проблеми. Diotallevi F та ін. провели одноцентрове проспективне дослідження для визначення шкірних проявів тривалого синдрому COVID у 104 пацієнтів [131]. Після виписки із стаціонару пацієнтів спостерігали через 1, 3 та 6 місяців і оглядали дерматологи, які повідомляли про широкий спектр знахідок, таких як телогенове випадіння волосся, ксероз шкіри, дифузний фолікуліт, везикулярна екзантема, рецидив себореїного дерматиту, рецидив псоріазу, і лишай. Згідно з дослідженням, телогеновий ефлювій (випадіння внаслідок фізичного або психічного стресу) через переривання фази анагену (фази активного росту) був найпоширенішим дерматологічним виявленням у пацієнтів після інфікування SARS-CoV-2.

Отже, особливостями SARS-CoV-2 є тканинний тропізм, який залежить від наявності і експресії рецептора ACE2, та здатність вражати різні органи і системи. Більшість пацієнтів після «одужання» мають тягар віддалених ускладнень, так званий «пост-COVID-19», що включає скарги, які зберігаються понад 12 тижнів і не пов'язані з будь-яким іншим захворюванням. При цьому спостерігаються ураження багатьох органів і систем організму (часто дихальної системи, гематологічної системи, шлунково-кишкової системи, нервової системи, психіатричні проблеми). Такі порушення можуть опосередковано впливати на репродуктивну систему жіночого організму.

1.3. Вплив COVID-19 на жіноче репродуктивне здоров'я

Коронавірусна хвороба (COVID-19) визнана пандемією, спричиненою швидким поширенням коронавірусу SARS-CoV-2, стала серйозним викликом для системи охорони здоров'я у всьому світі. З моменту спалаху хвороби в 2020 році SARS CoV-2 добре відомі її респіраторні наслідки. На сьогоднішній день роль інфекції SARS-CoV-2 в інших органах і системах, крім легенів і дихальних шляхів, залишається менш зрозумілою. Зокрема, ще належить дослідити, як може репродуктивна система прямо чи опосередковано постраждати від SARS-CoV-2 у довгостроковому періоді

[120]. Прямі побічні ефекти пов'язують з цитопатичним впливом колонізації вірусу, а непрямі – із загостренням, викликаним РАС, запальними реакціями, психологічними розладами та ожирінням [271].

Різні процеси в жіночій репродуктивній системі, включаючи фолікулогенез, стероїдогенез, дозрівання ооцитів, регулюються ренін-ангіотензиональдостероновою системою (РАС), яка включає класичні компоненти ангіотензинперетворюючого ферменту, ангіотензину 2 (Ang2) і рецептора ангіотензину II типу 1 (AT1R) разом із новими виявленими компонентами, зокрема Ang (1-7) і Mas. Ангіотензинперетворюючий фермент 2 (ACE2) і трансмембранна серинпротеаза 2 (TMPRSS2) відіграють ключову роль як рецептори входу для SARS-CoV-2. Експресія ACE2 і TMPRSS2 виявлена не тільки в епітеліальних клітинах і стромальних клітинах ендометрія протягом усього менструального циклу (Nateghi R, Ghashghaei SH Herr D, Bekes I, 2013 4); але також наявність цих рецепторів виявлено протягом I, II та III триместру вагітності [271]. Крім того, під час ембріогенезу ACE2 був ідентифікований у внутрішній клітинній масі та трофобласті, тоді як TMPRSS2 спостерігався лише в трофобласті.

Компоненти РАС, включаючи ACE2, експресуються в жіночій репродуктивній системі, переважно в яєчнику. Це робить їх потенційними мішенями для активності SARS-CoV-2. Ангіотензин II в основному експресується в гранульозних клітинах. Ангіотензин-(1-7) експресується в тека-інтерстиціальних клітинах. Обидва вони беруть участь у процесах дозрівання ооцитів аж до розвитку жовтого тіла, у регуляції інволюції фолікулів, а також у процесах синтезу статевих гормонів [179, 408]. ACE2 і Ang-(1-7) зустрічаються на всіх стадіях розвитку фолікулів, що свідчить про їх роль у фертильності [295, 408, 222]. Насправді Ang-(1-7) можна отримати з фолікулярної рідини під час застосування методів стимуляції яєчників, і їх рівні позитивно корелюють із часткою зрілих ооцитів, що вказує на те, що Ang-(1-7) може являти собою непрямий маркер дозрівання ооцитів людини [91]. SARS-CoV-2 знижує регуляцію ACE2, що призводить до підвищення

рівня Ang II, про прозапальну, профібротичну та проапоптотичну активність якого повідомлялося. Як наслідок, це може вплинути на функції яєчників і викликати стан підвищеного окисного стресу яєчників. Нещодавно проведені дослідження [352], спрямовані на ідентифікацію типів клітин у жіночих яєчниках, які одночасно експресують як ACE2, так і TMPRSS2. Коекспресії в соматичних клітинах яєчників не виявлено. Показано, що експресія РНК TMPRSS2 у 18 зразках кумулюсних клітин людини була низькою або відсутня [352]. Ці спостереження можуть пояснити, чому SARS-CoV-2 важко знайти в тканині яєчників.

Дані щодо експресії ACE2 в ооцитах і ембріонах є суперечливими. Попередні публікації показали, що високі рівні ACE2 експресуються в статевих клітинах і ранніх ембріонах [406], тоді як деякі нещодавні дані повідомляли про протилежне. Нещодавно Stanley KE та співавт. виявили, що спільна експресія ACE2 і TMPRSS2 збільшується під час дозрівання ооцитів, отже, примордіальні фолікули менш сприйнятливі до інфекції порівняно з більш зрілими фолікулами. Незважаючи на це, дослідження показує, що ймовірність тимчасових ефектів є низькою. Крім того, повідомлялося про експресію ACE2 у кумулюсних клітинах людини, хоча експресія в них TMPRSS2 була дуже низькою. Таким чином, видається, що існує низький ризик інфікування цих типів клітин [352]. На відміну від попередніх висновків, Reis et al. [320] виявили, що є невелика ймовірність присутності ACE2 і TMPRSS2 в ооцитах. Крім того, ACE2 був виявлений у фолікулярній рідині.

В ендометрії стромальні та епітеліальні клітини також експресують компоненти RAS [179, 386, 408] з коливаннями протягом циклу. У проліферативній фазі експресія ACE2 переважає в епітеліальних клітинах, тоді як у секреторній фазі значна експресія цього рецептора очевидна як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах [92]. Експресія ACE2 і Ang-(1-7) переважає в секреторній фазі. RAS бере участь у підтримці регулярних менструальних циклів, сприяє регенерації кровоносних судин і ініціює

менструацію. Ці процеси суворо регулюються збалансованою експресією Ang II і Ang-(1-7). Зокрема, Ang II є стимулюючим фактором, тоді як Ang-(1-7) є інгібуючим [408]. Враховуючи експресію ACE2, можна очікувати, що інфекція SARS-CoV2 може вплинути на процес регенерації, проліферації та, як наслідок, імплантації ендометрію. Однак, наскільки нам відомо, немає досліджень, які б демонстрували чутливість ендометрію до вірусу [177]. Тим не менш, оскільки локалізація ACE2 в ендометрії позитивно корелює з віком, було припущено вікову схильність ендометрія до вірусної інфекції [47, 243].

Відсутність експресії ACE2 у піхві та шийці матки. Суї та ін. [118] намагалися оцінити наявність SARS-CoV-2 у цих тканинах. З цією метою вони зібрали вагінальну рідину та відлущені клітини шийки матки у 35 жінок репродуктивного віку та постменопаузи з легким або помірним захворюванням SARS-CoV-2 [118]. Вони не виявили SARS-CoV-2 у нижніх статевих шляхах. У цьому напрямку було проведено два подальших дослідження, які включали вагінальну рідину та відлущені клітини шийки матки у 12 госпіталізованих вагітних жінок із COVID-19 та 10 жінок із важкою пневмонією COVID-19, які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії. Усі проаналізовані зразки були негативними на SARS-CoV-2 [58, 315]. Подальший систематичний огляд вагітних жінок підтвердив відсутність вірусу у вагінальних зразках усіх протестованих жінок [201]. Навпаки, Шварц та ін. аналізували жінок у пременопаузі та постменопаузі під час гострої вірусної інфекції. Вони виявили вагінальний результат RT-PCR на SARS-CoV-2 у 2/35 випадків (5,7%; один у пременопаузі, а інший у постменопаузі) [339]. Також попередній випадок повідомляв про позитивний вагінальний вірус у 23-річній первістки [387]. Невелика кількість пацієнтів, а також неоднорідність віку включених жінок і різний ступінь тяжкості захворювання могли сприяти протилежним результатам. Крім того, слід додатково оцінити, чи існує кореляція між вірусним навантаженням і/або віремією та можливістю виявлення вірусу на вагінальному рівні. Зважаючи на це адекватне ведення жінки, позитивної на SARS-CoV-2 в пологах, має

включати інформацію про можливу вагінальну колонізацію під час вагінальних пологів.

У сукупності ці дослідження припускають, що жіноча репродуктивна система, експресуючи ACE2, має високий потенціал сприйнятливості до проникнення SARS-CoV-2. Потенційний вплив інфекції на жіночу фертильність необхідно адекватно оцінити головним чином під час довгострокового спостереження.

Існує суттєва кореляція між компонентами PAC і гонадотропінами; це означає, що гонадотропіни можуть збільшувати експресію компонентів PAC [320] і навпаки [91, 186, 296] крім того, що вони можуть впливати на функцію яєчників [63].

Високий рівень гонадотропінів індукуює експресію Ang (II) у фолікулярній рідині [320]. ACE2 використовує Ang II як свій ключовий субстрат для синтезу ангіотензину (1-7), виявляючи судинорозширювальну активність через рецептор mas (MasR). Ang (1-7) і MasR у тека-інтерстиціальних клітинах можуть підвищувати рівень стероїдогенезу яєчників і регулювати фізіологічні функції яєчників, такі як розвиток фолікулів, стероїдогенез, дозрівання ооцитів, овуляція [91]. Нещодавно була доведена здатність осі ACE2/Ang (1-7)/MasR посилювати відновлення мейозу, і добре відомо, що відновлення мейозу можна регулювати за допомогою лутеїнізуючого гормону [186]. Крім того, вже згадувалося про регуляцію експресії ACE2 гонадотропінами та його внесок у розвиток фолікулів [63]. Reis і співавт. показали наявність ACE2 і активної осі Ang (1-7)-MasR-ACE2 у фолікулах яєчників людини [320]. Гонадотропін-залежна експресія ACE2 в яєчниках людини широко описана в літературі, хоча рецептори ACE2 в чоловічій репродуктивній системі були більш помітними, ніж у жіночій [180, 296].

Завдяки кореляції між жіночими гонадотропінами та експресією ACE2 як частиною PAC і ключовою точкою входу для SARS-CoV-2, існує обґрунтована ймовірність пошкоджень в жіночій репродуктивній системі.

Автори [271] виділяють різні етіологічні шляхи патогенезу ускладнень жіночої фертильності, пов'язаних із COVID-19, в основі яких запальні реакції та психосоціальний стрес, що також може призвести до ускладнень вагітності.

Надмірна запальна реакція SARS-CoV-2 і жіноча репродукція. Цитокиновий шторм – ще один серйозний наслідок інфекції SARS-CoV-2. Концентрація різних інтерлейкінів (IL) і фактора некрозу пухлини α (TNF- α) у плазмі підвищується під час інфекції SARS-CoV-2, що може призвести до захворюваності або навіть смертності через поліорганну недостатність [192]. Токсичний ефект TNF на здатність до розвитку вже був показаний. Було припущено, що підвищений рівень TNF- α в крові матері може бути шкідливим для раннього росту ембріона [256].

Інше дослідження показало, що пацієнти з SARS-CoV-2 мали вищі рівні запальних цитокинів [TNF- α , інтерферону γ (IFN- γ), IL-2 та IL-6. Високі рівні IL-6 були пов'язані з клінічними проявами SARS-CoV-2; таким чином, рівень IL-6 можна використовувати як біомаркер у гострій фазі для визначення тяжкості інфекції [128], незалежний предиктор смертності [310] і критерій ефективності можливих методів лікування [172, 252].

SARS-CoV-2 і психологічні фактори жіночої репродукції. Попередні дослідження показали, що такі вірусні захворювання, як важкий гострий респіраторний синдром (SARS), Близькосхідний респіраторний синдром (MERS) і грип H1N1, можуть викликати серйозну паніку в суспільстві, проявами якої є депресія, тривога, страх і посттравматичний стресовий розлад [146, 230]. Недавнє дослідження показало, що пандемія SARS-CoV-2 викликає не тільки медичні проблеми, але й ініціює різні психологічні ускладнення. Повідомлялося, що частота тривоги, стресу та депресії становила близько 31,9%, 29,6% і 33,7% відповідно під час цієї пандемії [327].

Визнається зв'язок між стресом і порушенням репродуктивної функції у безплідних жінок [324]. Цю кореляцію можна виявити за допомогою

активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (НРА) осі, реакції організму на стрес і дисрегуляції гормонів [294]. Стрес може збільшити активні форми кисню (АФК) і окислювальний стрес в яєчниках, що призводить до обмеження розвитку фолікулів і індукції апоптозу в ооцитах. Отже, можна очікувати порушення жіночої репродукції з несприятливим впливом на якість ооцитів [312].

З іншого боку, на ріст ембріона може вплинути панічний розлад під час ранніх термінів вагітності, а отже можна очікувати несприятливих наслідків для здоров'я матері та плода [300].

SARS-CoV-2 і ожиріння в жіночій репродукції. У всьому світі під час пандемії люди набирають зайву вагу через карантинні заходи та обмежену фізичну активність, що призводить до збільшення рівня ожиріння. Згубний негативний вплив ожиріння на фертильність і вагітність виявлено давно. Ожиріння призводить до гіперінсулінемії та порушення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної (ГГГ) системи, що впливає на яєчники та ендометрій. Зрештою, ожиріння призводить до зниження частоти настання вагітності, збільшення кількості викиднів і ускладнень вагітності, а також зростання рівня мертвонародження [353]. Крім того, ожиріння пов'язане з підвищеним ризиком синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), який викликає ановуляцію та атрезію фолікулів через АФК [275]. Серед госпіталізованих вагітних жінок ожиріння спостерігалось більше ніж у третини з них [388]. Це може призвести до багатьох ускладнень, включаючи гіпертонію, преєклампсію та гестаційний діабет у жінки. У новонароджених підвищений ризик серцевих та нервових вад, передчасні пологи та мертвонародження [187].

Інфекція SARS-CoV-2 і несприятливі наслідки вагітності. Існують суперечливі дані щодо впливу SARS-CoV-2 на здоров'я матері та новонародженого, включаючи серйозний вплив на пологи, результат пологів і вертикальну передачу.

Елементи РАС рано (6 тижнів вагітності) були ідентифіковані у плаценті [122, 226]. Зокрема, повідомлялося про їх експресію в децидуальній оболонці матері та спіральних артеріях, а також у цитотрофобластах, синцитіотрофобластах, фетальних капілярах у первинних та вторинних ворсинках. Крім того, у пуповині ACE2 локалізується в гладких м'язах і ендотелії судин [122, 226]. Функція РАС у плаценті недостатньо відома. Було припущено, що змінені експресія плацентарної РАС може сприяти дефекту плацентації, призводячи до прееклампсії або затримки росту плода [160, 238]. Це може бути механізмом, за допомогою якого плацентарна інфекція COVID-19 може вплинути на результат вагітності. Плацентарна експресія ACE2 свідчить про те, що є потенційний ризик плацентарної інфекції SARS-CoV-2. За даними літератури, інфіковані жінки, особливо за наявності пневмонії, мають підвищений ризик передчасних пологів (до 37 тижнів вагітності), головним чином ятрогенних, і кесаревого розтину, що, ймовірно, пов'язане з тяжкою хворобою матері. На сьогодні докази, що підтверджують проникнення SARS-CoV-2 через плаценту та здатність інфікувати плід (трансплацентарна інфекція COVID-19), неоднозначні [339, 340, 387, 413]. Незважаючи на плацентарне виявлення вірусу, новонароджені залишаються негативними протягом перших днів життя [137]. Можливе зараження може відбутися незабаром після народження через материнську кров, вагінальні виділення та аноректальний шлях [90].

Викидень і передчасні пологи. Дослідники не спостерігали значного ризику викидня у інфікованих вагітних [114, 116]. Крім того, не встановлено вплив інфекції матері на розвиток новонародженого. Незважаючи на це, у випадку передчасних пологів деякі дослідження показали вищий ризик у матерів із симптомами порівняно з матерями без симптомів/неінфікованих [116, 211, 388], тоді як інші припустили відсутність кореляції [114, 174]. Проте, виходячи з того факту, що дослідження, які підтверджують більшу кількість передчасних пологів у пацієток із симптомами, мають набагато

більший розмір вибірки, ми вважаємо, що інфекція SARS-CoV-2 підвищує ризик передчасних пологів.

Що стосується здоров'я матері, то в літературі було продемонстровано несприятливий вплив SARS-CoV-2 до, під час і після пологів: госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), кесарів розтин і оперативні вагінальні пологи та післяпологові кровотечі, які в основному спостерігаються у пацієнтів із симптомами, разом із багатьма іншими ускладненнями [174, 388, 409].

Третій триместр вагітності був в центрі уваги більшості досліджень SARS-CoV-2. Частота ускладнень у першому та другому триместрах була подібною до неінфікованих [114, 116].

На ранній фазі пандемії COVID-19 перші повідомлення про інфекцію та вагітність включали обмежену кількість вагітних жінок. Щоб подолати це обмеження, автори проаналізували результат вагітності, порівнявши найбільш важливі епідемії коронавірусу в недавньому минулому, зокрема COVID-19, MERS і SARS. Dashraath P. та ін. (2020) повідомили про акушерські результати 84 вагітних жінок: 55 вагітностей (65,4%) були вражені SARS-CoV-2, 12 (14,3%) – MERS і 17 (20,3%) – SARS. Розглядаючи COVID-19, вони повідомили про рівень викиднів/мертвородження, ЗРП та передчасних пологів у 2, 9 та 43% відповідно. У жінок, інфікованих MERS, частота викиднів/мертвородження, ЗРП та передчасних пологів становила 18, 9 та 27% відповідно. Нарешті, у жінок, інфікованих SARS, частота викиднів/мертвороджень становила 25%, частота ЗРП – 13% і передчасні пологи – 25% [122].

Було виявлено рідкісні випадки неонатального ПЛР-позитивного результату SARS-CoV-2 (близько 1,5%), що свідчить про ймовірну вертикальну передачу [212].

Allotey et al. [55] також виявили значно вищий рівень передчасних пологів і госпіталізації новонароджених у реанімацію у вагітних із COVID-19 порівняно з вірус-негативними вагітними жінками.

Загалом, ці дані свідчать про складність демонстрації прямого впливу SARS-CoV-2 на плацентарну тканину і, як наслідок, на результат вагітності. Демонстрація того, що найчастішим акушерським ускладненням є ятрогенні передчасні пологи, підтверджує, що SARS-CoV-2 впливає на вагітність опосередковано, через негативні наслідки для материнської системи. Під час аналізу результатів слід враховувати кілька важливих обмежень. Зокрема, повідомлялося, що найбільший відсоток вагітних жінок (до 90%), інфікованих SARS-CoV-2, залишається безсимптомним [212]. Таким чином, за відсутності універсального тестування на SARS-CoV-2 вплив вірусу на результат вагітності може бути недооцінений. Крім того, під час пандемії служби материнства в усьому світі змінилися, і ми не можемо оцінити можливий непрямий вплив COVID на результат вагітності. Також значна частка вагітних, уражених COVID-19, виявляється ближче до дати пологів, тоді як дані, пов'язані з раннім впливом вірусу на вагітність, важко зібрати.

Вертикальна передача SARS-CoV-2. Вертикальна передача може відбуватися трьома основними шляхами: 1) плацентарна кров під час вагітності, 2) родові шляхи під час пологів, і 3) під час грудного вигодовування [423].

Хоча немає достатніх даних, щоб зробити остаточний висновок щодо вертикальної передачі, на основі останніх даних, вертикальну передачу можна вважати рідкістю, оскільки багато досліджень обговорювали її можливість [114, 116, 149].

Наявність SARSCoV-2 у плаценті ще належить визначити на основі подальших досліджень [114, 95, 169, 403]. Хоча вертикальна передача через плаценту була виключена на основі спостережень Фланнері та ін. [149], який підтвердив, що пуповинна кров містить імуноглобулін G (IgG) без виявлення IgM або IgA. Результати перевірені іншими авторами [116]. Деякі дослідники навіть зробили крок далі, щоб представити плаценту як бар'єр проти інфекції плода [114, 36]. Розглядаючи грудне вигодовування як вертикальний механізм передачі, той самий факт зафіксований і тут [328].

Щоб підкреслити термін «рідко», варто згадати, що було зареєстровано кілька випадків «внутрішньоутробної передачі» [377], «плацентарної передачі» [344, 387] та вертикальної передачі без пояснення механізму [412].

Інфекція матері та аутизм. Слід зазначити, що жінки, які перенесли інфекцію під час II триместру вагітності, що супроводжувалася лихоманкою, частіше народжують дітей з аутизмом [115]. Інше дослідження показало, що більш високі рівні IFN- γ , IL-4 та IL-5 були пов'язані з підвищеним ризиком аутичного розладу [199]. Таким чином, виявляється, що збільшення цитокінів, зокрема IL-6 та IFN- γ під час вагітності, може збільшити ризик аутичного розладу.

Вплив вакцинації проти SARS-CoV-2 на здоров'я матері та результати вагітності. Єдині доступні дані щодо впливу вакцинації на результат вагітності – це оцінка результату вагітності у 827 вагітних, які отримали вакцини Pfizer-BioNTech і Moderna на основі рибонуклеїнової кислоти (мРНК). Реакції через добу після вакцинації були подібними у вагітних і невагітних жінок. Сто чотири (12,6%) мали спонтанні аборти, з яких 96 (93,2%) відбулися до 13 тижнів гестаційного віку. Із 712 живонароджених 700 (98,3%), матері яких були щеплені протягом III триместру. Після спонтанного аборту передчасна смерть була другим за поширеністю побічним ефектом з частотою 9,4% [345].

Таким чином, за три роки пандемії SARS-CoV-2 проведена величезна кількість досліджень його впливу на здоров'я людини. На сьогоднішній день, встановлено, що ангіотензинперетворюючий фермент 2 (ACE2) діє як основний рецептор для SARS-CoV-2. Крім того ACE 2 визнано найважливішим агентом регуляції ренін-ангіотензинової системи (РАС). Інфекція SARS-CoV-2 призводить до порушення активності та експресії ACE2. Як наслідок, у інфікованих пацієнтів спостерігаються підвищені рівні циркулюючого Ang II, що призводить до значної запальної та фіброзної трансформації, яка і спостерігається в легенях Натепер роль інфекції SARS-CoV-2 в інших органах і системах, крім легенів і дихальних шляхів,

залишається менш зрозумілою. Зокрема, ще належить дослідити, як може репродуктивна система прямо чи опосередковано постраждати від SARS-CoV-2. Як показали 3-х річні дослідження, більшість пацієнтів після «одужання» мають тягар віддалених ускладнень, що отримало назву «пост-COVID-19-синдром», причому жіноча стать виділяється як фактор ризику такого синдрому на противагу тому що до тяжкого перебігу хвороби більш схильні чоловіки. До пост-COVID-19-синдрому залучаються ураження дихальної системи, серцево-судинної системи, гематологічні та ендотеліальні порушення, порушення у шлунково-кишковій, сечовидільній, нервовій системах, психіатричні проблеми, ендокринологічні порушення, дерматологічні проблеми.

Різні процеси в жіночій репродуктивній системі, включаючи фолікулогенез, стероїдогенез, дозрівання ооцитів, регулюються PAC. Експресія ACE2 і TMPRSS2, які є рецепторами входу для SARS-CoV-2, виявлена не тільки в клітинах ендометрія протягом усього менструального циклу і протягом гестації. Компоненти PAC, включаючи ACE2, експресуються в жіночій репродуктивній системі, переважно в яєчнику. Це робить їх потенційними мішенями для активності SARS-CoV-2. Дані щодо експресії ACE2 в ооцитах і ембріонах є суперечливими. У сукупності ці дослідження припускають, що жіноча репродуктивна система, експресуючи ACE2, має високий потенціал сприйнятливості до проникнення SARS-CoV-2. Потенційний вплив інфекції на жіночу фертильність необхідно адекватно оцінити головним чином під час довгострокового спостереження.

Отже, надзвичайно актуальними є дослідження щодо конкретних механізмів і наслідків прямого та опосередкованого впливу SARS-CoV-2 на репродуктивне здоров'я жінки [9], зокрема на ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій, а також розробка системи захисту жіночого репродуктивного здоров'я у ковідний та постковідний період на основі створення нових методик діагностики, профілактики та лікування виявлених порушень.

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційне дослідження проведено на кафедрі акушерства та гінекології ПО ІФНМУ, клінічна база – ДЗ Прикарпатський центр репродукції людини МОЗ України, КНП Івано-Франківський обласний перинатальний центр ОР.

Лабораторні дослідження проводились у лабораторії ДЗ Прикарпатського центру репродукції людини МОЗ України, КНП Івано-Франківський обласний перинатальний центр ОР, КНП «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради», Державному закладі "Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України" м.Київ (директор к.мед.н. Россоха З.І.), лабораторія «Сінево», м. Івано-Франківськ.

Критерії включення пацієток в дослідження: репродуктивний вік 18-45 років, непліддя, лонг- COVID-19.

Критерії невключення у дослідження: лише чоловічий фактор непліддя, відмова жінки від участі в дослідженні, тяжка екстрагенітальна або інфекційна патологія, онкологічні захворювання.

Критерії виключення пацієток з дослідження: виявлення при обстеженні тяжкої екстрагенітальної або інфекційної патології, онкологічного захворювання; відмова пацієнтки від продовження дослідження; не дотримання рекомендацій лікаря.

При виконанні дослідження дотримувались принципів біоетики, законодавчих норм, вимог до проведення клінічних/біомедичних досліджень: Гельсінської декларації (1964-2013), Конституції України, Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Настанови з клінічних досліджень МОЗ України № 427.0:2005 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (2005), Типового положення про комісії з питань етики при лікувальних закладах, в яких проводять клінічні випробування (Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.). Клінічний протокол дослідження та форма інформованої згоди відповідають

міжнародним етичним нормам, нормативним документам, законодавству України, дизайн дослідження схвалений Комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету.

Для досягнення поставленої мети і виконання завдань розроблено дизайн дослідження, який складався з 5-ти етапів (рис. 2.1, 2.2).

Обстежено 320 пацієнок, що звернулись з приводу лікування безпліддя. Серед них 58 пацієнок 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 пацієнок з непліддям і 34,7 % серед тих, що перенесли захворювання. Для визначення можливого впливу COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок до комплексного обстеження включено 120 пацієнок, що звернулись у клініку репродуктивних технологій з приводу лікування безпліддя, яких розділили на 2 групи: основна група – 80 жінок після COVID-19 (виключили 10 пацієнок з тільки чоловічим фактором непліддя, одна пацієнтка відмовилась від участі в дослідженні), групу порівняння склали 40 пацієнок 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 пацієнок, 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».

| | |
|--|--|
| 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 | |
| <p>320 пацієнток з безпліддям: 58 жінок без COVID-19 в анамнезі, 91 пацієнтка з «лонг-COVID».</p> | <p>Рутинні анамнестичні, клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження пацієнток з непліддям</p> |
| 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 | |
| <p>Комплексне дослідження 120 пацієнток з непліддям 2 групи: основна група – 80 жінок після COVID-19, група порівняння - 40 пацієнток без COVID-19 в анамнезі Для оцінки впливу на результати ДРТ 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)</p> | <p>генетичні дослідження (поліморфізми генів, що регулюють метаболізм фолієвої кислоти RFC та MTHFR та бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази BHMT) та епігенетичні (гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α ESR1);</p> <p>оцінка соціально-економічного статусу та медико-соціальних факторів (за розробленою анкетною з 10 пунктів), рівня страху перед COVID-19 згідно опитувальника FCV-19S), .</p> <p>визначення проявів вегетативних порушень та наявності СВД (за Вейном, 1998), особистісного профілю (багатофакторний особистісний тест FPI), рівня тривоги та депресії згідно шкали HADS;</p> <p>нейро-ендокринні зміни (гормони гіпофізу та епіфізу ЛГ, ФСГ, пролактин, мелатонін, стероїдні гормони E₂, П, Тв, ДГЕАС, кортизол а АМГ), рівень вітаміну D</p> <p>ендотеліальні фактори (фактор фон Віллебранда, D-димер, гомоцистеїн), ангиогенез (рівень ангиопоетину-1 у фолікулярній рідині)</p> |

Рисунок 2.1 Дизайн дослідження. Етапи I, II

| | |
|--|---|
| III етап дослідження | |
| Оцінити стан ендометрію за даними морфологічного дослідження | |
| <p>120 зразків ендометрію пацієнок з непліддям</p> <p>2 групи:</p> <p>основна група – 80 зразків жінок після COVID-19,</p> <p>група порівняння - 40 зразків пацієнок без COVID-19 в анамнезі</p> | <p>рутинне гістологічне дослідження, гістохімічного дослідження (оцінка секреторної активності залоз ендометрію при проведенні PAS-реакції), імуногістохімічне дослідження рецептивності залоз до ERα та PR імунотипуювання з моноклональними пантитілами до ACE2, SARS-CoV-2, CD138, CD56, CD3, CD4, CD8, CD20, VEGF з оцінкою згідно імуногістохімічної шкали Оллреда, дослідження півтонких зрізів ендометрію та їх ультраструктурний аналіз</p> |
| IV етап дослідження | |
| Визначення додаткових факторів ризику неефективності програм ДРТ при «лонг-COVID» | |
| <p>2 вибірки:</p> <p>підгрупа 1 – 64 жінки з неуспішним ДРТ і підгрупа 2 – 16 пацієнок, у яких ДРТ було успішним</p> | <p>за розрахунком ВШ, подальшою експертною оцінкою (метод Делфі), призначенням кількості балів для оцінки ступеня ризику</p> |
| V етап дослідження | |
| Розробка комплексу лікувально-профілактичних заходів для відновлення стану репродуктивного здоров'я при «лонг-COVID» та оцінка його ефективності | |
| <p>100 пацієнок з непліддям та лонг-COVID-19, у яких встановлений високий ризик неефективності програм ДРТ:</p> <p>основна група – 50 жінок яким, застосовували рекомендований комплекс</p> <p>група порівняння – 50 жінок, які не застосовували додаткової підготовки.</p> | <p>Оцінка ефективності рекомендованого лікування за покращенням показників психологічного стану (рівня страху перед COVID-19, проявів вегетативних порушень та наявності СВД рівня тривоги та депресії). нейроендокринних показників, стану ендотелію, зменшенням проявів лонг-COVID-19, покращенням результатів ДРТ</p> |

Рисунок 2.2 Дизайн дослідження. Етапи III-V

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), наведених в таблиці 2.1.

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 *HhaI*, для *BHMT* (G742A) та *MTHFR* (C677T) – *HinfI*.

Таблиця 2.1

Послідовність олігонуклеотидних праймерів для визначення
варіантів генів

| Ген (варіанти генів) | Послідовність праймерів (5' – 3') |
|---|---|
| <i>RFC</i> (G80A) | Forward: CTCCCGCGTGAAGTTCTT Reverse: AGTGTCACCTTCGTCCCCTC |
| <i>BHMT</i> (G742A) | Forward: TGCTGGTTTCTGGTGCATCCCTAA Reverse: AAGGGCTGACTCATCAGGTGAGCTTTGAGT |
| <i>MTHFR</i> (C677T) | Forward: AGCTAGCAAATATTTTTGTAAGCAATT Reverse: CTTGAACAGGTGGAGGCCAGC |
| <i>MTHFR</i> (A1298C) <i>алель А</i> | Forward: GAGGAGCTGACCAGTGAAAA Reverse: CTTTGTGACCATTCGGTTT |
| <i>MTHFR</i> (A1298C) <i>алель С</i> | Forward: CTTTGTGACCATTCGGTTT Reverse: GGAGCTGACCAGTGAAAC |

Ампліфікаційні та рестрикційні фрагменти візуалізували в 2% агарозному гелі (агароза фірми «Clever Scientific», Великобританія), з додаванням бромистого етидію, а для оцінки отриманих розміру фрагментів в гель також вносили маркер молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США). Електрофореграми аналізували за допомогою системи гель-документації «Micro DOC System with UV Transilluminator Clear

View» (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія). Розмір отриманих фрагментів досліджуваних варіантів генів (пар нуклеотидів п.н.) наведено в таблиці 2.2.

Епігенетичні дослідження. Вивчали вплив гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (*ESR1*) на репродуктивне здоров'я жінки при COVID-19.

Таблиця 2.2.

Довжина ампліфікаційних та рестрикційних фрагментів генів

| Ген (варіанти генів) | Розмір фрагментів |
|-----------------------|---|
| <i>RFC</i> (G80A) | Генотип GG: 125 та 69 п.н. Генотип GA: 161, 125 та 69 п.н. Генотип AA: 161 та 69 п.н. |
| <i>BNMT</i> (G742A) | Генотип GG: 141 п.н. Генотип GA: 160 та 141 п.н. Генотип AA: 160 п.н. |
| <i>MTHFR</i> (C677T) | Генотип CC: 301 п.н. Генотип CT: 301, 176 та 125 п.н. Генотип TT: 176 та 125 п.н. |
| <i>MTHFR</i> (A1298C) | Генотип AA: 583 п.н. Генотип AG: 583, 381 та 202 п.н. Генотип GG: 381 та 202 п.н. |

Епігенетичне дослідження проводили в молекулярно-генетичній лабораторії у Державному закладі "Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України" (директор к.мед.н. Россоха З.І.) в 4 етапи:

1. 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».
2. Бісульфідна конверсія виділеної ДНК за допомогою комерційного набору «EZ DNA Methylation-Gold Kit» (Zymo Research, США).
3. Визначення статусу метилування промоторної ділянки гену *ESR1* із застосуванням методу ПЛР та специфічних олігонуклеотидних праймерів («Metabion», Німеччина), наведених в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Послідовність олігонуклеотидних праймерів для визначення гіперметилування промотору гена *ESR1*

| Ген (стан промоторної ділянки) | Послідовність праймерів (5' – 3') |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| <i>ESR1</i> (метильований) | ACGAGTTTAAACGTCGCGGTC |
| | ACCCCCCAAACCGTTAAAAC |
| <i>ESR1</i> (неметильований) | TGTTGTTTATGAGTTTAAATGTTGTGGTT |
| | AAAAAAACCCCCCAAACCATT |

4. Ампліфіковані фрагменти аналізували у 2% агарозному гелі (агароза Cleaver Scientific) з додаванням бромистого етидію. Для визначення довжини фрагментів використовували маркер молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific»), візуалізація електрофореграм проводилася за допомогою системи гель-документації «Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View» (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія) Інтерпретацію результатів проводили шляхом візуальної оцінки наявності або відсутності ампліфікації фрагментів метильованої ДНК (*Met*) і неметильованої ДНК (*UnMet*). За наявності одного ампліфікаційного фрагмента в агарозному гелі довжиною 124 п.н. фіксували відсутність гіперметилування (*UnMet/UnMet* – запис результату епігенетичного дослідження); при наявності двох ампліфікаційних фрагментів довжиною 124 п.н. та 110 п.н. – гіперметилування в гетерозиготному стані (*Met/UnMet*), а у разі виявлення одного ампліфікаційного фрагменту 110 п.н. – статус метилування промоторної ділянки гена було б оцінено 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) [53]. За оцінкою авторів FCV-19S суттєво корелював із депресією, тривогою (за HADS).

Наявність синдрому вегетативної дисфункції (СВД) встановлювали за допомогою опитувальника О.М. Вейна (1998) з оцінкою в балах вегетативних симптомів (11 показників). Для кількісної оцінки ознак СВД була проведена їхня експертна оцінка шляхом присвоєння відповідного балу (від 1 до 10) за питомою вагою у всій сукупності симптомів СВД. Якщо загальна сума балів досягає 15 і вище, діагностують наявність СВД.

Властивості особистості пацієнок оцінювали з використанням Фрайбурзького особистісного опитувальника (FPI).

Неспецифічний опитувальник FPI (Freiburg Personality Inventory) є багатофакторним тестом, що використовується для діагностики психологічних станів і рис характеру, важливих для соціальної адаптації та регуляції поведінки. Тест включає 12 шкал, які досліджують основні та інтегративні аспекти особистості.

1. Шкала невротичності

Ця шкала оцінює рівень емоційної нестабільності та схильність до невротичних станів. Високі оцінки свідчать про наявність вираженого невротичного синдрому, який супроводжується астеничними симптомами, такими як тривожність, вразливість і психосоматичні розлади. Люди з високими балами зазвичай характеризуються як схильні до самозаглиблення, надмірної рефлексії, підвищеної чутливості до стресу та труднощів у соціальній взаємодії.

2. Шкала спонтанної агресивності

Досліджує рівень імпульсивності та схильності до проявів агресії. Високі показники сигналізують про інтротенсивний тип психопатизації, що характеризується внутрішнім конфліктом, схильністю до різких та непередбачуваних реакцій. Такі люди часто діють імпульсивно, що може призводити до соціальних труднощів і конфліктів.

3. Шкала депресивності

Ця шкала визначає рівень пригніченості, емоційної виснаженості та схильності до песимістичного сприйняття світу. Високі бали свідчать про наявність симптомів, таких як тривога, невпевненість у собі, постійне відчуття провини та втрата інтересу до життя. У поведінці такі люди зазвичай проявляють сум, апатію і недостатню мотивацію.

4. Шкала дратівливості

Оцінює емоційну стійкість та схильність до афективних реакцій. Високі оцінки вказують на підвищену збудливість, часті спалахи роздратування та труднощі в контролюванні своїх емоцій. Люди з такими показниками часто виявляють нетерпимість до критики, підвищену напругу та схильність до конфліктів.

5. Шкала товариськості

Характеризує потребу в соціальній взаємодії, здатність до налагодження міжособистісних контактів та проявів активної соціальної поведінки. Високі показники вказують на відкритість до спілкування, прагнення бути в центрі уваги, легкість у встановленні нових контактів і бажання взаємодіяти з великою кількістю людей.

6. Шкала врівноваженості

Визначає рівень стійкості до стресу та здатність залишатися спокійним у складних ситуаціях. Високі бали демонструють впевненість у собі, здатність до конструктивного вирішення проблем і збереження позитивного настрою навіть під тиском. Такі люди зазвичай характеризуються терплячістю, самоконтролем та оптимізмом.

7. Шкала реактивної агресивності

Досліджує схильність до активної соціальної домінації та екстратенсивного типу агресивності. Люди з високими балами демонструють рішучість, схильність до конфронтації, прагнення до влади та авторитарність. Вони часто намагаються нав'язувати свою думку і можуть виявляти недовіру до інших.

8. Шкала сором'язливості

Оцінює тривожність, соціальну скутість та невпевненість у собі. Високі оцінки вказують на складнощі в соціальній адаптації, уникання контактів і страх перед публічними ситуаціями. Такі люди зазвичай стримані, малоактивні в соціальних взаємодіях і схильні до самозаглиблення.

9. Шкала відкритості

Відображає здатність до щирої взаємодії, самокритичності та визнання своїх помилок. Високі оцінки демонструють прагнення до довірливих і чесних стосунків, відкритість до думок інших і готовність визнавати власні недоліки.

10. Шкала екстраверсії-інтроверсії

Ця шкала оцінює ступінь соціальної активності. Екстравертовані особи з високими оцінками проявляють активність у соціальних контактах, є ініціативними, жвавими та відкритими. Інтровертовані люди з низькими оцінками, навпаки, схильні до замкнутості, зосередження на внутрішньому світі та уникання соціальної активності.

11. Шкала емоційної лабільності

Оцінює рівень стабільності емоційного стану. Високі бали вказують на часті перепади настрою, підвищену збудливість і низький рівень самоконтролю. Люди з такими показниками можуть бути емоційно нестабільними, схильними до раптових змін настрою.

12. Шкала маскулінізму-фемінізму

Визначає перевагу рис, характерних для чоловічого чи жіночого типу психічної діяльності. Високі оцінки свідчать про переважання маскулінічних

якостей, таких як рішучість, активність і домінантність. Низькі оцінки вказують на фемінні риси, як-от м'якість, емоційність і схильність до співчуття.

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 (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), яка містить лише 14 питань, проста для заповнення та інтерпретації.

Шкала складається з 14 тверджень, які поділяються на дві субшкали: “тривога” (непарні питання –1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) і “депресія” (парні питання – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Кожному питанню відповідають 4 варіанти відповіді, які кодуються за наростанням тяжкості від 0 балів (відсутність) до 3 балів (максимальна вираженість симптому). 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).

Оцінка стану ендотелію. Дослідження фактору фон Віллебранду профодили 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). Тест використовує моноклональні антитіла до D-димеру, кон'юговані з колоїдним золотом, які наносяться на тестову зону. Після нанесення зразка сироватки крові на тестову смужку, моноклональні антитіла взаємодіють із D-димером у зразку та формують комплекс антиген-антитіло. Після цього тест-касета вставлялася в пристрій ELISA FIA8000 (Getein Biotech, Нанкін, Китай) для кількісного визначення рівня D-димеру.

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. Планшет мікро-ELISA, що входить до складу цього набору, був попередньо покритий антитілом, специфічним до ANG1 людини. Зразки (або стандарти) додають до лунок мікропланшета для ELISA та об'єднують зі специфічним антитілом. Потім біотинільоване антитіло для виявлення, специфічне для людського ANG1, і кон'югат авідин-пероксидаза хрому (HRP) послідовно додають до кожної лунки мікропланшета та інкубують. Вільні компоненти вимиваються. У кожен лунку додають розчин

субстрату. Лише ті лунки, які містять людський ANG1, біотинільоване антитіло для виявлення та кон'югат авідин-HRP, матимуть синій колір. Фермент-субстратна реакція припиняється додаванням стоп-розчину і забарвлення стає жовтим. Оптичну густину (OD) вимірюють спектрофотометрично при довжині хвилі 450 ± 2 нм. Значення OD пропорційне концентрації ANG1 людини. Концентрацію людського ANG1 обчислювали у зразках, порівнявши OD зразків із стандартною кривою.

Оскільки значення OD стандартної кривої можуть змінюватися залежно від умов фактичного виконання аналізу (наприклад, оператор, техніка піпетування, техніка промивання або вплив температури), оператор повинен встановити стандартну криву для кожного тесту. Типова стандартна крива та дані наведені у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Типова стандартна крива OD для визначення концентрації ангіопоетину-1

| Концентрація, пг/мл | 4000 | 2000 | 1000 | 500 | 250 | 125 | 62.5 | 0 |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| OD | 2,497 | 1,607 | 0,991 | 0,47 | 0,276 | 0,187 | 0,128 | 0,064 |
| Виправлений OD | 2,433 | 1,543 | 0,927 | 0,406 | 0,212 | 0,123 | 0,064 | - |

Патоморфологічне дослідження ендометрію [7, 11, 18]. Для проведення патогістологічного, гістохімічного та імуногістохімічного дослідження ендометрію увесь біологічний матеріал було заготовлено за стандартизованою технікою, а саме: поміщено у нейтральний забуферений 10% формалін для фіксації на 1 добу, пропущено через спирти зростаючої концентрації та залито в парафін. Надалі з готових парафінових блоків за допомогою ротаційного мікротома нарізали зрізи товщиною 4 мкм, які поміщали у водяну баню при 42°C . Потім зрізи розташовані на предметному склі розкладали на теплій плиті при температурі 37°C для подальшої фіксації зрізів протягом 1 доби та нумерації. Забарвлення зрізів проводили рутинною

технікою фарбування гематоксилином і еозином. Дослідження стромального, залозистого та судинного компонентів біоптатів слизової оболонки у середній стадії секреторної фази менструального циклу виконували за розробленим та поданим до патентування способом (заявка u202403063, u202403265 та u202403410). Під мікроскопом проводили заміри виявлених артерій, вен, капілярів в десятих полях зору на великому збільшенні, вибираючи зрізи судин, що попали у поперечний переріз та мали просвіт між стінками, використовуючи для дослідження відкалібрований для різних збільшень окулярний мікрометр, визначивши кількість судин на 1 мм^2 у десяти полях зору. Надалі визначали товщину стінки судини, визначивши зовнішній радіус, внутрішній радіус та різницю двох останніх, щоб визначити товщину стінки. Також вираховували розмір просвіту судини, визначивши довжину кола по внутрішньому контуру; кількість кровонаповнених, розширених та кількість нерозширених судин у 10 полях зору і їх співвідношення. Охарактеризовували форму залоз – випрямлені чи звивисті. Кількість вакуолізованих клітин та виражали градуйовано: як відсутні – «0», присутні – «+», переважаючі у 50% клітин – «++» та описували локалізацію вакуоль в епітеліальних клітинах – базально чи апікально, а також оцінювали наявність секрету в просвіті залоз, як відсутній – «0», присутній – «+», і набряклість та мітотичну активність стромы за методикою. Додатково проводили фарбування гістохімічними методами – виконання PAS-реакції (реакція періодичної кислоти Шиффа) та зафарбування альціановим синім (метод забезпечує комплексну диференційовану оцінку глікопротеїнів та нессульфатованих глікозаміногліканів) [1]. Методами гістологічних та гістохімічної технік проводили датування ендометрію за Noyes [214], визначення залозисто-стромального співвідношення, наявності чи відсутності мітозів в епітелії залоз у зразках відповідного дня циклу, залозисто-стромальне співвідношення, наявності крапель глікогену в секреті залоз, морфологію спіральних артерій та їх кількість на 1 мм^2 в десяти полях зору,

характеристику стромального компоненту, лімфогістіоцитарну інфільтрацію. Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) виконували із тих же парафінових блоків з дотриманням усіх етапів стандартного імуногістохімічного протоколу виготовлення зрізів та із 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 (ER α) (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 (названо за іменем автора - англійською: D. Craig Allred), значення якої розраховується за формулою: інтенсивність забарвлення (0 – відсутнє, 1+ – слабе, 2+ – помірне, 3+ – виражене) додана до відсотка позитивно забарвлених клітин, які переведено у числові відповідники, а саме: 0 – відсутність забарвлення; 1 – < 1%; 2 – 1-10%; 3 – 11-33%; 4 – 34-66%; 5 – 67-100% забарвлених клітин). Таким чином, сума може набувати значень від 0 до 8 (за винятком значення 1, якого не існує у даній шкалі) [Br]. CD56, що знаходяться на мембранах маткових НК-клітинах, у стромі були оцінені за напівкількісною шкалою, рекомендованою Ekenen et al. (2023 р.) як відсоток клітин стромы ендометрія, де було встановлено відсікаюче значення – 6% (<6% – негативний результат, а $\geq 6\%$ – позитивний) [140]. Для оцінки CD138 (відомого як синдекан-1 на мембранах плазмоцитів) згідно методики A. Santoro et al. (2023 р.) оцінювалось все предметне скло і весь зріз стромы, при якому наявність 5 і більше плазматичних клітин в 10 полях великого збільшення вважалось позитивним значенням [333]. Для оцінки експресії ACE-2 в клітинах ендометрію використовували значення H-score за Chadchan et al. (2021 р.), де ≤ 5 забарвлених клітин – це низька інтенсивність, а > 5 – висока інтенсивність [92]. Для перевірки наявності експресії з антитілом до SARS-CoV-2 у тканинах ендометрію проводили контрольне фарбування з

завідомо позитивними та негативними зразками. З дослідження були виключені зрізи з артефактами фонового та краєвого посилення забарвлення задля уникнення хибнопозитивних результатів. Для визначення білка CD34 використовували методики S. Biswas et al. [69] та B. Schiessl et al. [334], згідно з етапами яких судини у зрізах ідентифіковували за гладком'язовим шаром клітин та брали до уваги лише ті судини, у яких був видимий просвіт. Надалі оцінювали відсоток забарвлених судин та присвоювали йому відповідний бал, а саме: 0-25% – 1; 25-50% – 2; 50-75% – 3; 75-100 – 4, а також інтенсивність зафарбування для відсотка зафарбованих клітин, що виражалась значеннями: 0 – негативна, 1 – слабка, 2 – помірна, 3 – сильна. Потім отриману відповідність відсотку перемножували на відповідник інтенсивності і таким чином отримували бали в межах від 0 до 12. Аналіз ІГХ реакції проводився у всьому зрізі функціонального шару ендометрію [345]. Для оцінки експресії сигнального білка фактору росту ендотелію судин (VEGF) використовували шкалу, що градуювалась від 0 до 4, де 0 – це відсутність фарбування, 1 – дуже слабка реакція, 2 – слабка інтенсивність, 3 – помірна інтенсивність, 4 – виражена інтенсивність. Також ця шкала оцінки використовується для аналізу відсотку зафарбованих клітин: 0 – 0-9%, 1 – 10-39%, 2 – 40-69%, 3 – 70-89%, 4 – 90-100% [103]. Імуногістореактивність субпопуляцій лейкоцитів в ендометрії визначали за кількістю певного виду клітин на мм^2 у полі великого збільшення [368]. Визначали співвідношення CD4 до CD8, рахуючи клітини CD4 та CD8 в тому самому полі (серійні зрізи) [261]. Гістохімічну реакцію для виявлення глікогену в просвіті залоз та стромі, що забарвлювався в пурпуровий колір з використанням реактиву Шиффа оцінювали за ступенями градації отриманої інтенсивності фарбування, а саме: негативна реакція – 0, дуже дрібні гранули – «+», грубі гранули – «++», дрібні скупчення – «+++», об'ємні скупчення – «++++» [167]. Вивчення та фотофіксацію усіх препаратів тканин слизової оболонки тіла матки здійснювали під світловим мікроскопом Nikon Eclipse Ci-S (фотокамера SIGETA Industrial Color Digital Camera M3CMOS 8500 8,5MP з

оптичним адаптером) та мікрометром окулярним гвинтовим MOB-1-16^x (серійний № 910143), збільшення 40, 100, 400 разів.

Висічений екземпляр біозразку ендометрію об'ємом 2 мм³ для електронномікроскопічного дослідження поміщали у свіжоприготовлений 4% розчин глутарового альдегіду та маркували в одноразовий стерильний скляний флакон, що щільно закривається, надалі охолоджували до +4°C. Вирізани біозразки таким способом було направлено для електронномікроскопічного дослідження у Навчально-наукову лабораторію морфологічного аналізу Івано-Франківського національного медичного університету в трьохшаровій системі пакування, відповідно до Порядку організації проведення епідеміологічного нагляду за грипом та гострими респіраторними вірусними інфекціями, заходів з готовності в міжепідемічний період і реагування під час епідемічного сезону захворюваності на грип та ГРВІ, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17 травня 2019 року № 1126, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України від 07 червня 2019 року за № 595/33566 та вищезгаданих Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (редакція Наказу Міністерства охорони здоров'я № 230 від 04.02.2022р.) [251]. Усі інструменти, які були використані під час вирізки біоматеріалу, піддавали дезінфекції. Після витримки у розчині глутарового альдегіду зразки ендометрію були зафіксовані у 2 % розчині чотирьохокису осмію впродовж 2 годин. Далі біозразки триразово промивали у фосфатному буфері впродовж 30 хвилин та дегідрували в спиртах зростаючої концентрації, змінюючи триразово кожну порцію спирту. Надалі застосовували 2% розчин ураніл-ацетату для контрастування та поміщали в суміш епоксидних смол із абсолютним ацетоном у зростаючих концентраціях та у заключному етапі – у чисту смолу. Після заливки в епоксидні смоли та поміщення в желатинові капсули додавали каталізатор і проводили полімеризацію впродовж 24 годин. Півтонкі зрізи товщиною 1 мкм було зафарбовано метиленовим синім та поліхромним барвником за методикою S. Morikawa [261]. Потім на

ультрамікротомі «Tesla BS-492» («Tesla», Чехія) виготовляли ультратонкі зрізи, монтовані на мідних блендах діаметром 1 мм з додаванням розчину ураніл-ацетату із сумішшю Рейнольдса для контрастування. 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 UNCCD C-Mount Sony, перехідника Adapter AMA075 та програми TourTek TourView (V3.7.1398). Отримані результати електронної мікроскопії співставляли з патоморфологічними висновками гістологічних досліджень шматочків біоматеріалу відібраних зразків пацієнток.

Для оцінки значимості факторів ризику в балах застосовано метод експертного оцінювання - метод Дельфі. Це метод групового анкетування, що проводиться за кілька послідовних процедур, для формування групової думки про проблему. Ці процедури характеризуються основними рисами: анонімністю; керованим зворотнім зв'язком; груповою відповіддю. Зворотній зв'язок наступним чином: результати кожного туру обробляються статистичними методами і повідомляються експертам, експерти аргументують і у наступних турах вони можуть їх переглянути свої. Від туру до туру відповіді результати носять все більш стійкий характер і, коли вони перестають змінюватися, опитування припиняється. Зазвичай вистачає 3-4-х турів.

Рекомендований комплекс відновлення репродуктивної функції після COVID-19 полягає в наступному. До включення в програми ДРТ у жінок з непліддям при лонг-COVID-19 проводити необхідні додаткові обстеження (поліморфізми генів фолатного та гомоцистеїнового обміну, гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1*, визначення рівнів гомоцистеїну, мелатоніну, кортизолу, D-димеру, наявність СВД, оцінка рівня тривоги та депресії), 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 (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 (при визначенні клінічної депресії та тривоги за призначенням лікаря-психіатра відповідні медикаментозні препарати, 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, що дозволить знизити рівень тривоги і депресії, покращити загальний стан жінки, стан її гомеостазу, гормональний фон, знизити прояви лонг-COVID-19 і , в кінцевому результаті, створити умови для ефективного проведення програм ДРТ. Термін застосування рекомендованого комплексу – 1-3 місяці.

Були обрані препарати, які можуть позитивно вплинути на підвищення ефективності програм ДРТ, з одного боку, так і зменшувати симптоми лонг-COVID-19: тайміка (міо-інозитол, фолати, вітамін D), при вираженому дефіциті – додатковий прийом вітаміну D 5000 Од, при вираженій гіпергомоцистенемії – вітаміни B6 і B12, кверцетін, мелатонін, протекфлазид як імуномодулятор, ново-пасіт (при необхідності, антидепресанти за призначенням психіатра Стрезам), за необхідності гормонотерапія з включенням мікродозованого прогестерону.

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 довірчим інтервалом (ДІ) 95 %. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Розділ 3

СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЖІНОК З НЕПЛІДДЯМ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ НА COVID-19

Обстежено 320 пацієток, що звернулись з приводу лікування безпліддя. Серед них 58 пацієток 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 пацієтка, яка перенесла коронавірусне захворювання середньої і тяжкої форми, що потребувало стаціонарного лікування. Отже, частота «лонг-COVID» склала 28,4 % серед усіх пацієток з непліддям і 34,7 % серед тих, що перенесли захворювання.

За фактором непліддя пацієтки були розподілені наступним чином (рис. 3.1). Серед пацієток, що перенесли захворювання на COVID-19 у середній або тяжкій формі і 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 % ($p < 0,05$). До інших чинників включають зокрема ендокринологічні порушення, які, з одного боку, можуть бути обумовлені або поглиблені під впливом COVID-19, а, з іншого боку, ендокринні порушення відносять до факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19 та розвитку «лонг- COVID». Також звертає на себе увагу 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, а до ідіопатичного безпліддя здебільшого відносять психосоматичне безпліддя.

Для визначення можливого впливу COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок до комплексного обстеження ми включили 120 пацієток, що звернулись у клініку репродуктивних технологій з приводу лікування

безпліддя, яких розділили на 2 групи: основна група – 80 жінок після COVID-19 (виключили 10 пацієнок з тільки чоловічим фактором непліддя, одна пацієнтка відмовилась від участі в дослідженні), групу порівняння склали 40 пацієнок без COVID-19 в анамнезі.

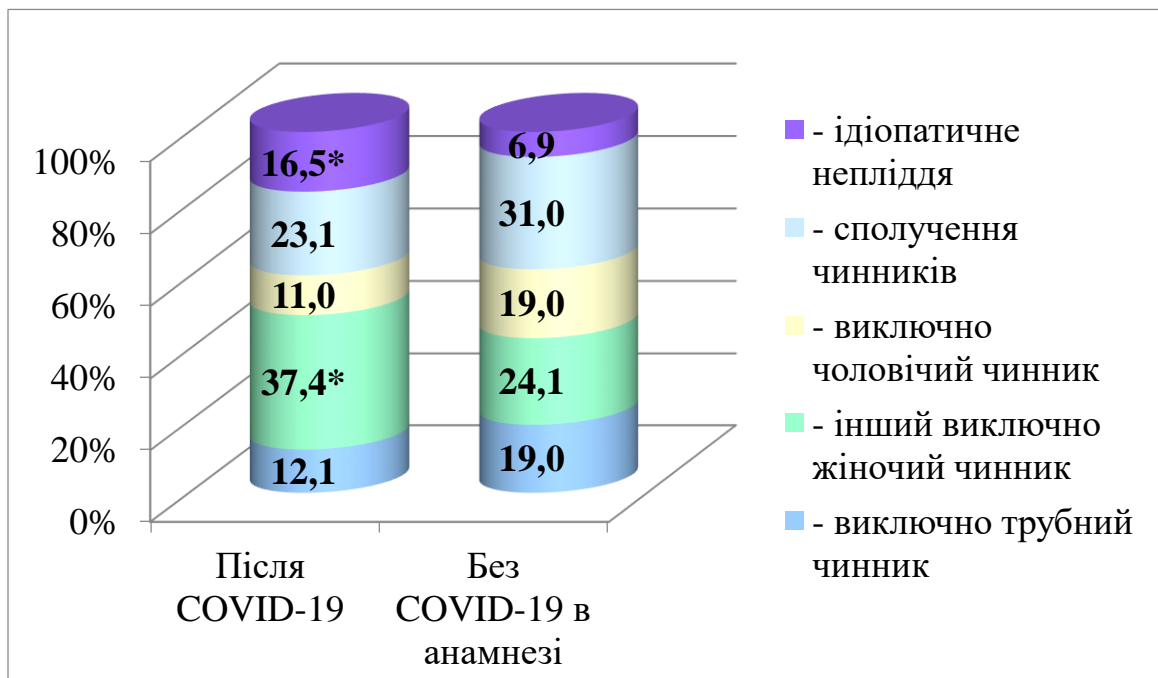


Рисунок 3.1 Розподіл пацієнок за фактором непліддя залежно від перенесеного COVID-19

Частота провідних симптомів «лонг- COVID» у пацієнок основної групи (рис. 3.2) складала від 22,2 до 82,2 %. Однак ці симптоми не є специфічними і можуть супроводжувати хронічну втому, стреси, бути ознакою вегето-судинних та інших розладів, тому відмічаються і у пацієнок з групи порівняння, проте їх частота достовірно нижча. Провідними симптомами були загальна втома (82,5 %) та головний біль (73,5 %). Більшість (66,3 %) жінок відмічали когнітивні порушення (погіршення пам'яті, зниження уваги, складність концентрації, неясність мислення так званий «мозковий туман»), що у половини пацієнок супроводжувалось порушеннями сну (53,8 %), тривожністю та депресією (47,5 %). Значна кількість жінок також скаржились болі в суглобах (45,0 %) та м'язах (52,5 %),

дискомфорт в епігастрії (46,3 %), відчуття серцебиття (42,5 %) та задишку (42,5 %). У кожній четвертій (22,5 %) жінки відмічалась ортостатична інтолерантність (запаморочення або інші симптоми, що провокуються вставанням, іноді можуть виникати у сидячому положенні).



Рисунок 3.2 Частота основних симптомів «лонг-COVID» у пацієток з непліддям

Аналіз розподілів пацієток досліджуваних груп за віком (рис.3.3) показав, 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 % проти 22,5 % у основній групі, $p < 0,05$). Серед пацієток з «лонг-COVID» дещо більше пацієток старше за 35 років, проте різниця з групою порівняння статистично недостовірна (25,0 % проти 17,5 %, $p > 0,05$). Такі відмінності можливо обумовлені більшою схильністю старших вікових груп до інфікування та тяжчих наслідків COVID-19.

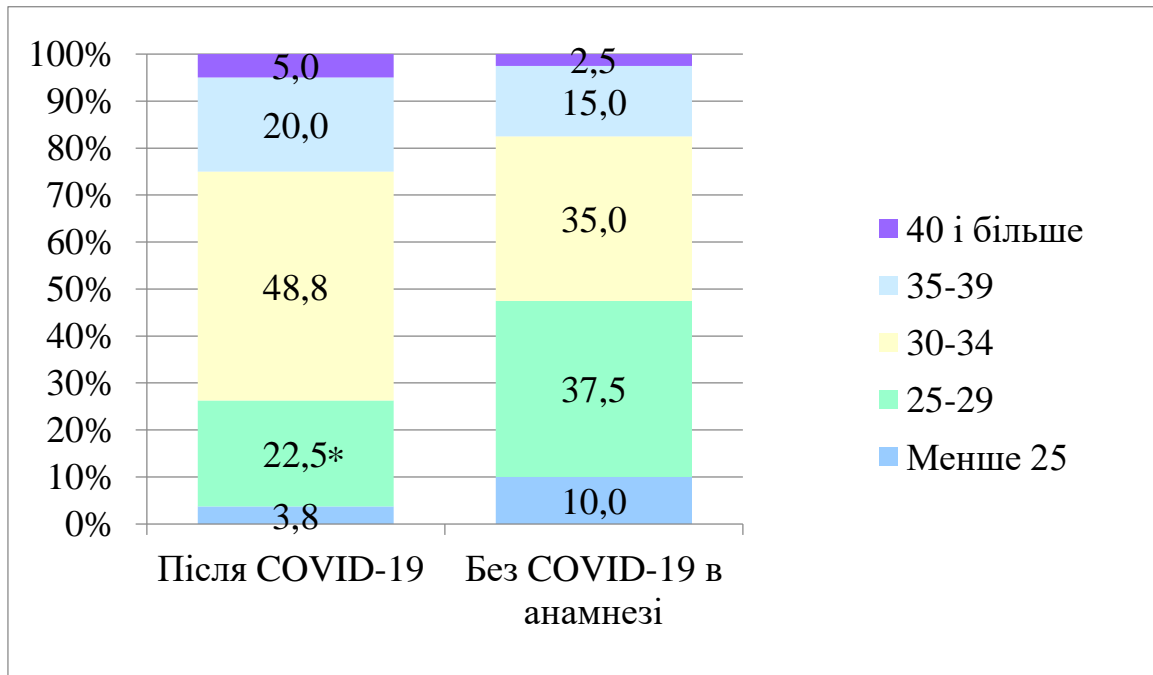


Рисунок 3.3 Розподіл за віком пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19

Проведений аналіз основних соціально-побутових факторів, що згідно сучасних уявлень можуть обумовлювати порушення стану здоров'я (табл. 3.1), виявив вищу їх частоту у пацієток з «лонг-COVID». Найчастіше відмічалась недостатня рухова активність (37,5 % проти 20,0 % у групі без COVID-19, $p < 0,05$). Більш ніж у два рази виявилась підвищеною частота шкідливих звичок (18,8 % проти 7,5 %, $p < 0,05$), при цьому звертає на себе увагу більш ніж 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 %, $p < 0,05$), причому на відміну групи порівняння переважають саме стреси у побуті (26,3 % відносно 10,0 %, $p < 0,05$).

Що стосується особливостей безпліддя (табл. 3.2), то серед пацієток з «лонг-COVID» на 40 % менша частка жінок з первинним непліддям. У основній у групі достовірно більша частка жінок з тривалістю непліддя більше 5 років (21,3 % відносно 7,5 % серед пацієток групи порівняння, $p < 0,05$).

Таблиця 3.1 – Соціально-побутові фактори у пацієнток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19, %

| | Після COVID-19, n=80 | | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 | |
|-----------------------------|-------------------------|-------|----------------------------------|------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Шкідливі звички, зокрема: | 15 | 18,8* | 3 | 7,5 |
| - вживання алкоголю | 9 | 11,3* | 1 | 2,5 |
| - тютюнопаління | 13 | 16,3 | 3 | 7,5 |
| Порушений режим дня і праці | 27 | 33,8 | 8 | 20,0 |
| Малорухливий спосіб життя | 30 | 37,5* | 9 | 22,5 |
| Стреси, зокрема | 25 | 31,3 | 8 | 20,0 |
| - у побуті | 21 | 26,3* | 4 | 10,0 |
| - на роботі | 17 | 21,3 | 7 | 17,5 |

Примітки: * - різниця достовірна щодо групи пацієнток без перенесеного COVID-19 ($p < 0,05$)

У 2 рази частіше жінки основної групи вже мали одну (16,3 %) або дві (6,3 %) невдалі спроби ЕКЗ (22,6 % проти 10,0 %, $p < 0,05$). У основній групі також значно вища частота зниження оваріального резерву (28,8 % проти 10,0 %, $p < 0,05$), відповідно такому діагнозу вища частота невідповідності віковим нормам фолікулстимулюючого (18,8 % проти 5,0 % , $p < 0,05$) та антимюлерового гормонів (21,3 % проти 7,5 %, $p < 0,05$).

За більшістю показників репродуктивного анамнезу (табл. 3.3) пацієнтки обстежених груп достовірно не розрізнялись, хоча частота абортів та викиднів у них вища у 1,8 та 2,2 рази. Достовірно вища частка тих, що мали пологи і анамнезі (18,8 % проти 7,5 % відповідно, $p < 0,05$). Такі розбіжності у групах можна пояснити дещо вищою часткою жінок старшого віку в основній групі.

Таблиця 3.2 Показники безпліддя у пацієнток залежно від перенесеного COVID-19, %

| | Після COVID-19, n=80 | | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 | |
|------------------------------------|-------------------------|-------|----------------------------------|------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Первинне непліддя | 13 | 16,3 | 11 | 27,5 |
| Тривалість непліддя більше 5 років | 17 | 21,3* | 3 | 7,5 |
| Одна спроба ЕКЗ в анамнезі | 13 | 16,3 | 3 | 7,5 |
| 2 і більше спроб ЕКЗ в анамнезі | 5 | 6,3 | 1 | 2,5 |
| Знижений оваріальний резерв | 23 | 28,8 | 4 | 10,0 |
| ФСГ вище вікових норм | 15 | 18,8 | 2 | 5,0 |
| АМГ нижче вікових норм | 17 | 21,3 | 3 | 7,5 |

Примітки: * - різниця достовірна щодо групи пацієнток без перенесеного COVID-19 ($p < 0,05$)

Таблиця 3.3 Показники репродуктивного анамнезу у пацієнток з непліддям, %

| | Після COVID-19, n=80 | | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 | |
|------------------------|-------------------------|-------|----------------------------------|------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Штучні аборти | 14 | 17,5 | 4 | 10,0 |
| Викидні | 13 | 16,3 | 3 | 7,5 |
| Пологи | 15 | 18,8* | 3 | 7,5 |
| Позаматкові вагітності | 9 | 11,3 | 6 | 15,0 |

Примітки: * - різниця достовірна щодо групи пацієнток без перенесеного COVID-19 ($p < 0,05$)

Пацієнтки з непліддям та «лонг-COVID» достовірно частіше відносно жінок групи порівняння страждали на різноманітну соматичну патологію

(табл. 3.4). Особливо виділяється ендокринологічна патологія (38,8 % проти 17,5 % відповідно, $p < 0,05$), переважно за рахунок метаболічних порушень у третини пацієток (30,0 % проти 12,5 %, $p < 0,05$), які клінічно проявляються надмірною вагою та ожирінням. Значима різниця у групах також виявлена для гепатобіліарної патології (18,8 % проти 7,5 %, $p < 0,05$). Підвищена також і частота захворювань щитоподібної залози, цукрового діабету та патології шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи, однак різниця статистично не достовірна. Виявлена різниця між групами за соматичною захворюваністю має мультифакторну природу: з одного боку, це старший вік жінок, з іншого, ці захворювання є факторами ризику для COVID-19, а також можуть поглиблюватись або навіть розвиватись на тлі «лонг-COVID».

Таблиця 3.4 Соматична патологія пацієток з непліддям, %

| | Після COVID-19, n=80 | | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 | |
|--|-------------------------|-------|----------------------------------|------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Ендокринна патологія, зокрема | 31 | 38,8* | 7 | 17,5 |
| - захворювання щитоподібної залози | 18 | 22,5 | 5 | 12,5 |
| - цукровий діабет | 7 | 8,8 | 1 | 2,5 |
| - метаболічні порушення | 24 | 30,0* | 5 | 12,5 |
| Патологія шлунково-кишкового тракту | 17 | 21,3 | 5 | 12,5 |
| Патологія печінки | 15 | 18,8* | 3 | 7,5 |
| Патологія сечовидільної системи | 14 | 17,5 | 3 | 7,5 |
| Серцево-судинна-патологія | 13 | 16,3 | 4 | 10,0 |

Примітки: * - різниця достовірна щодо групи пацієток без перенесеного COVID-19 ($p < 0,05$)

Менструальна функція жінки на сьогодні вважається чутливим маркером фізичного, емоційного та психічного здоров'я жінки, порушення

всіх цих аспектів здоров'я характерні саме для «лонг-COVID». За нашими даними відмічена суттєво вища частота порушень менструальної функції після перенесеного COVID-19 (табл. 3.5). Вторинна аменорея обумовлена рядом причин, серед яких виділяється стрес як причина функціональної гіпогонадної аменореї, яка відмічена в 3 рази частіше у жінок основної групи (8,8 %). Спостерігались зміни тривалості менструації та рівня крововтрати, достовірно частіше пацієнтки групи після COVID-19 вказували на тривалість менструації більше 6 діб (15,0 % проти 5,0 % пацієток групи порівняння, $p < 0,05$) при збільшенні крововтрати (18,8 % відносно 7,5 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.5 Особливості менструальної функції пацієток з непліддям, %

| | Після COVID-19, n=80 | | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 | |
|-------------------------------|-------------------------|-------|----------------------------------|-----|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Аменорея | 7 | 8,8 | 1 | 2,5 |
| Тривалість менструації: | | | | |
| - до 3 діб | 14 | 17,5 | 3 | 7,5 |
| - понад 6 діб | 12 | 15,0* | 2 | 5,0 |
| Крововтрата: | | | | |
| - знижена | 13 | 16,3 | 3 | 7,5 |
| - посилена | 15 | 18,8* | 3 | 7,5 |
| Тривалість циклу: | | | | |
| - понад 30 діб | 10 | 12,5 | 2 | 5,0 |
| - менше 24 діб | 13 | 16,3 | 3 | 7,5 |
| Нерегулярний цикл | 17 | 21,3* | 3 | 7,5 |
| Недостатність лютеїнової фази | 15 | 18,8* | 2 | 5,0 |

Примітки: * - різниця достовірна щодо групи пацієток без перенесеного COVID-19 ($p < 0,05$)

Майже у 3 рази вища частота нерегулярного циклу (21,3 проти 7,5 %, $p < 0,05$) та більш ніж у 3 – недостатності лютеїнової фази (18,8 % проти 5,0 % відповідно, $p < 0,05$). Загалом на ті чи інші порушення менструального циклу вказували більше третини пацієток з «лонг-COVID» (35,0 % проти 12,5 % жінок без COVID-19 в анамнезі, $p < 0,05$), причому майже половина (15,8 %) з них вказувала на виникнення цих симптомів саме після перенесеного COVID-19.

Непліддя у обстежених пацієток часто асоціювалось з різноманітною гінекологічною захворюваністю (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 Супутня гінекологічна патологія при неплідді, %

| | Після COVID-19, n=80 | | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 | |
|--------------------------------|-------------------------|-------|----------------------------------|------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Інфекції сечо-статевої сфери | 30 | 37,5* | 7 | 17,5 |
| Патологія ендометрія | | | | |
| - ендометрит | 15 | 18,8 | 4 | 10,0 |
| - ендометріоз | 10 | 12,5 | 3 | 7,5 |
| - гіперплазія ендометрія | 16 | 20,0 | 4 | 10,0 |
| Захворювання шийки матки | 13 | 16,3 | 4 | 10,0 |
| Міома матки | 19 | 23,8* | 3 | 7,5 |
| Кісти яєчників | 16 | 20,0 | 5 | 12,5 |
| Синдром полікістозних яєчників | 12 | 15,0 | 4 | 10,0 |

Примітки: * - різниця достовірна щодо групи пацієток без перенесеного COVID-19 ($p < 0,05$)

Звертає на себе увагу висока поширеність сечо-статевих інфекцій у пацієток після перенесеного COVID-19 (37,5 % проти 17,5 % у жінок з непліддям без COVID-19 в анамнезі, $p < 0,05$), що може бути обумовлено змінами імунної системи, дисбактеріозу та іншими розладами, обумовленими «лонг-COVID». Підвищена, проте не достовірно, частота такої патології як

ендометрит (18,8 %) та гіперплазія ендометрія (20,0 %). Достовірна підвищена частота міоми матки (23,8 % проти 7,5 %, $p < 0,05$).

Всі жінки основної групи та групи порівняння після відповідної підготовки були включені в програми ЕКЗ. У пацієток з «лонг-COVID» отримані значно гірші результати (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 Результати програм ДРТ залежно від наявності «лонг-COVID», %

| | Після COVID-19, n=80 | | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 | |
|---------------------------------|-------------------------|-------|----------------------------------|------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Кількість отриманих ооцитів | | | | |
| - 4 і менше (бідна відповідь) | 17 | 21,3* | 1 | 2,5 |
| - 5-8 | 29 | 36,3* | 5 | 12,5 |
| Присутні ооцити з патологією | 26 | 32,5* | 7 | 17,5 |
| Відміна переносу | 12 | 15,0 | 3 | 7,5 |
| Біохімічна вагітність | 20 | 25,0* | 17 | 42,5 |
| Клінічна вагітність | 18 | 22,5* | 16 | 40,0 |
| Втрата вагітності в I триместрі | 2 | 2,5 | 0 | 0,0 |
| Живонародження | 16 | 20,0* | 16 | 40,0 |

Примітки: * - різниця достовірна щодо групи пацієток без перенесеного COVID-19 ($p < 0,05$)

Так у кожній п'ятій пацієнтки кількість отриманих ооцитів була 4 і менше (так звана «бідна відповідь яєчників»), тоді як у групі порівняння такий результат був лише у однієї жінки, що склало 2,5 % (проти 21,3 % в основній групі, $p < 0,05$). Недостатньою була відповідь яєчників (5-8 зрілих ооцитів) більш ніж у третини жінок основної групи (36,3 % проти 12,5 % в групі порівняння, $p < 0,05$). У третини пацієток виявлена наявність ооцитів з цитоплазматичною та екстрацитоплазматичною патологією (32,5 % проти 17,5 % відповідно, $p < 0,05$). Біохімічна вагітність зафіксована у чверті

пацієнток з «лонг-COVID», що суттєво менше ніж у жінок без COVID-19 в анамнезі (42,5 %, $p < 0,05$). Відповідно 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 ($p < 0,05$).

Такі низькі результати програм ДРТ у жінок основної групи певною мірою обумовлені саме порушеннями репродуктивного здоров'я внаслідок негативного впливу COVID-19 з розвитком симптомокомплексу, який отримав назву «лонг-COVID».

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).

Аналіз розподілу пацієнток з «лонг-COVID» за віком не виявив достовірних відмінностей у групах залежно від успішності програм ДРТ (табл. 3.8).

При цьому встановлені суттєві відмінності за частотою основних симптомів «лонг-COVID» (табл. 3.9). Так, достовірно частіше пацієнтки з негативним результатом ДРТ скаржились на біль у м'язах (57,8 % проти 31,3 % жінок з позитивним результатом, $p < 0,05$), задишку (46,9 % проти 25,0 %, $p < 0,05$) та дискомфорт в епігастрії (51,6 % проти 25,0 % відповідно, $p < 0,05$). Особливо слід виділити симптоми зі значимим відношенням шансів: «депресія, тривожність» (54,7 % у підгрупі 1 проти 18,8 % у підгрупі 2, ВШ = 5,23, ДІ 1,36-20,14, $p < 0,05$) та «порушення сну» (59,4 % проти 31,3 %, ВШ = 3,22, ДІ 1,00-10,35, $p < 0,05$).

Таблиця 3.8 Розподіл за віком пацієнток з «лонг-COVID» залежно від успішності програм ДРТ, %

| | Підгрупа 1, n=64 | | Підгрупа 2, n=16 | | ВШ | НГ ДІ | ВГ ДІ |
|-------------|------------------|------|------------------|------|------|-------|-------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| Менше 25 | 2 | 3,1 | 1 | 6,3 | 0,48 | 0,04 | 5,70 |
| 25-29 | 13 | 20,3 | 5 | 31,3 | 0,56 | 0,17 | 1,90 |
| 30-34 | 32 | 50,0 | 7 | 43,8 | 1,29 | 0,43 | 3,87 |
| 35-39 | 14 | 21,9 | 2 | 12,5 | 1,96 | 0,40 | 9,67 |
| 40 і більше | 3 | 4,7 | 1 | 6,3 | 0,74 | 0,07 | 7,60 |

Примітки: ВШ – відношення шансів, НГ ДІ – нижня границя довірчого інтервалу, ВГ ДІ – верхня границя довірчого інтервалу; достовірної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$); ВШ статистично не значимо.

Таблиця 3.9 Частота основних симптомів «лонг-COVID» залежно від успішності програм ДРТ, %

| Симптом | Підгрупа 1, n=64 | | Підгрупа 2, n=16 | | ВШ | НГ ДІ | ВГ ДІ |
|------------------------------|------------------|-------|------------------|------|-------|-------|-------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| загальна втома | 55 | 85,9 | 11 | 68,8 | 2,78 | 0,78 | 9,90 |
| міалгія | 37 | 57,8* | 5 | 31,3 | 3,01 | 0,94 | 9,69 |
| біль в суглобах | 31 | 48,4 | 5 | 31,3 | 2,07 | 0,64 | 6,63 |
| когнітивні порушення | 45 | 70,3 | 8 | 50,0 | 2,37 | 0,77 | 7,24 |
| задишка | 30 | 46,9* | 4 | 25,0 | 2,65 | 0,77 | 9,09 |
| головний біль | 49 | 76,6 | 9 | 56,3 | 2,54 | 0,81 | 7,98 |
| депресія, тривожність | 35 | 54,7* | 3 | 18,8 | 5,23# | 1,36 | 20,14 |
| порушення сну | 38 | 59,4* | 5 | 31,3 | 3,22# | 1,00 | 10,35 |
| відчуття серцебиття | 29 | 45,3 | 5 | 31,3 | 1,82 | 0,57 | 5,85 |
| ортостатична інтолерантність | 16 | 25,0 | 2 | 12,5 | 2,33 | 0,48 | 11,40 |
| дискомфорт в епігастрії | 33 | 51,6* | 4 | 25,0 | 3,19 | 0,93 | 10,96 |

Примітки: ВШ – відношення шансів, НГ ДІ – нижня границя довірчого інтервалу, ВГ ДІ – верхня границя довірчого інтервалу; * - різниця достовірна щодо пацієнток підгрупи 2 ($p < 0,05$); # - ВШ статистично значиме.

Значима різниця між пацієнтками підгруп 1 та 2 виявлена також за окремими соціально-побутовими факторами (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 Соціально-побутові фактори у пацієток з «лонг-COVID» залежно від успішності програм ДРТ, %

| | Підгрупа 1, n=64 | | Підгрупа 2, n=16 | | ВШ | НГ ДІ | ВГ ДІ |
|--------------------------------|---------------------|-------|---------------------|------|------|----------|----------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| Шкідливі звички, зокрема: | 14 | 21,9* | 1 | 6,3 | 4,20 | 0,51 | 34,62 |
| - вживання алкоголю | 9 | 14,1 | 1 | 6,3 | 2,45 | 0,29 | 20,93 |
| - тютюнопаління | 12 | 18,8 | 1 | 6,3 | 3,46 | 0,42 | 28,82 |
| Порушений режим дня і праці | 23 | 35,9 | 4 | 25,0 | 1,68 | 0,49 | 5,82 |
| Малорухливий спосіб життя | 22 | 34,4 | 8 | 50,0 | 0,52 | 0,17 | 1,59 |
| Стреси, зокрема | 23 | 35,9* | 2 | 12,5 | 3,93 | 0,82 | 18,82 |
| - у побуті | 20 | 31,3* | 1 | 6,3 | 6,82 | 0,84 | 55,24 |
| - на роботі | 16 | 25,0* | 1 | 6,3 | 5,00 | 0,61 | 40,91 |

Примітки: ВШ – відношення шансів, НГ ДІ – нижня границя довірчого інтервалу, ВГ ДІ – верхня границя довірчого інтервалу;

* - різниця достовірна щодо пацієток підгрупи 2 ($p < 0,05$);

статистичної значимості ВШ не виявлено.

Найбільше виділяється роль стресів (35,9 % у підгрупі 1 проти 12,5 % у підгрупі 2, $p < 0,05$), особливо у побуті (31,3 % проти 6,3 %, $p < 0,05$). Значимим фактором виявилась також наявність шкідливих звичок (21,9 % проти 6,3 %, $p < 0,05$). Найвищі значення ВШ отримані для показників «стреси у побуті» (ВШ=6,82), «стреси на роботі» (ВШ=5,00), «шкідливі звички» (ВШ=4,2), проте ці ВШ не було статистично значимим через недостатню чисельність груп.

За показниками безпліддя у жінок підгрупи 1 дещо більша частка пацієнток з первинним непліддям, тривалістю непліддя більше 5 років та невдалими спробами ДРТ в анамнезі. проте різниця статистично не значима (табл. 3.11). Достовірна різниця встановлена за зниженням оваріального резерву (32,8 % у підгрупі 1 проти 12,5 % у підгрупі 2, $p < 0,05$) та відповідними гормональними порушеннями: підвищення ФСГ (21,9 % проти 6,3 %, $p < 0,05$) та зниження АМГ (25,0 % проти 6,3 %, $p < 0,05$), хоча вплив цих показників на ефективність ДРТ загальновідомий, у наших групах не дивлячись на достовірність різниці частот підвищене ВШ не досягає статистичної значимості.

За показниками репродуктивного анамнезу (табл. 3.12) достовірної різниці при неуспішності ДРТ у пацієнток з «лонг-COVID» щодо пацієнток підгрупи 2 не виявлено. Слід відмітити лише, що у підгрупі 2 не було випадків позаматкових вагітностей.

Серед соматичної патології відносно впливу на успішність ДРТ (табл. 3.13) особливо виділяється ендокринна патологія (45,3 % у підгрупі 1 проти 12,5 % у підгрупі 2, ВШ = 5,80, ДІ 1,22-27,64, $p < 0,05$), зокрема метаболічні порушення (34,4 % у підгрупі 1 проти 12,5 % у підгрупі 2, $p < 0,05$). Достовірна різниця встановлена також за частотою захворювань печінки (21,9 % проти 6,3 %, $p < 0,05$) та шлунково-кишкового тракту (23,4 % проти 12,5 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.11 Показники безпліддя у пацієток з «лонг-COVID» залежно від успішності програм ДРТ, %

| | Підгрупа 1, n=64 | | Підгрупа 2, n=16 | | ВШ | НГ ДІ | ВГ ДІ |
|---------------------------------------|---------------------|-------|---------------------|------|------|----------|----------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| Первинне непліддя | 11 | 17,2 | 2 | 12,5 | 1,45 | 0,29 | 7,32 |
| Тривалість непліддя більше 5 років | 10 | 15,6 | 2 | 12,5 | 1,30 | 0,25 | 6,60 |
| Одна спроба ЕКЗ в анамнезі | 11 | 17,2 | 2 | 12,5 | 1,45 | 0,29 | 7,32 |
| 2 і більше спроб ЕКЗ в анамнезі | 5 | 7,8 | - | - | - | - | - |
| Знижений оваріальний резерв | 21 | 32,8* | 2 | 12,5 | 3,42 | 0,71 | 16,45 |
| ФСГ вище вікових норм | 14 | 21,9* | 1 | 6,3 | 4,20 | 0,51 | 34,62 |
| АМГ нижче вікових норм | 16 | 25,0* | 1 | 6,3 | 5,00 | 0,61 | 40,91 |

Примітки: ВШ – відношення шансів, НГ ДІ – нижня границя довірчого інтервалу, ВГ ДІ – верхня границя довірчого інтервалу; * - різниця достовірна щодо пацієток підгрупи 2 ($p < 0,05$); статистичної значимості ВШ не виявлено.

Таблиця 3.12 Показники репродуктивного анамнезу у пацієток з «лонг-COVID» залежно від успішності програм ДРТ, %

| | Підгрупа 1, n=64 | | Підгрупа 2, n=16 | | ВШ | НГ ДІ | ВГ ДІ |
|------------------------|---------------------|------|---------------------|------|------|----------|----------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| Штучні аборти | 12 | 18,8 | 2 | 12,5 | 1,62 | 0,32 | 8,07 |
| Викидні | 11 | 17,2 | 2 | 12,5 | 1,45 | 0,29 | 7,32 |
| Пологи | 12 | 18,8 | 3 | 18,8 | 1,00 | 0,25 | 4,07 |
| Позаматкові вагітності | 9 | 14,1 | - | - | - | - | - |

Примітки: ВШ – відношення шансів, НГ ДІ – нижня границя довірчого інтервалу, ВГ ДІ – верхня границя довірчого інтервалу; * - достовірної різниці щодо пацієток підгрупи 2 не виявлено; статистичної значимості ВШ не виявлено.

Таблиця 3.13 Соматична патологія пацієнток з «лонг-COVID» залежно від успішності програм ДРТ, %

| | Підгрупа 1, n=64 | | Підгрупа 2, n=16 | | ВШ | НГ ДІ | ВГ ДІ |
|--|---------------------|-------|---------------------|------|-------|----------|----------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| Ендокринна патологія, зокрема | 29 | 45,3* | 2 | 12,5 | 5,80# | 1,22 | 27,64 |
| - захворювання щитоподібної залози | 17 | 26,6* | 1 | 6,3 | 5,43 | 0,67 | 44,26 |
| - цукровий діабет | 7 | 10,9 | - | - | - | - | - |
| - метаболічні порушення | 22 | 34,4* | 2 | 12,5 | 3,67 | 0,76 | 17,60 |
| Патологія шлунково- кишкового тракту | 15 | 23,4* | 2 | 12,5 | 2,14 | 0,44 | 10,51 |
| Патологія печінки | 14 | 21,9* | 1 | 6,3 | 4,20 | 0,51 | 34,62 |
| Патологія сечовидільної системи | 12 | 18,8 | 2 | 12,5 | 1,62 | 0,32 | 8,07 |
| Серцево-судинна- патологія | 12 | 18,8 | 1 | 6,3 | 3,46 | 0,42 | 28,82 |

Примітки: ВШ – відношення шансів, НГ ДІ – нижня границя довірчого інтервалу, ВГ ДІ – верхня границя довірчого інтервалу;

* - різниця достовірна щодо пацієнток підгрупи 2 ($p < 0,05$);

- ВШ статистично значиме.

У жінок з «лонг-COVID» та невдалою спробою ДРТ виявлена вища частота порушень менструальної функції (табл. 3.14), а саме зменшення тривалості менструацій (20,3 % проти 6,3 %) чи навпаки тривалі менструації (17,2 % проти 6,3 %). Достовірна різниця встановлена для частоти нерегулярного циклу (25,0 % проти 6,3 %, $p < 0,05$) та недостатності лютеїнової фази (21,9 % проти 6,3 %, $p < 0,05$), яку часто відносять до стрес-

індукованих порушень [40]. Для двох останніх показників отримано найвищі ВШ, проте теж статистично незначимі.

Таблиця 3.14 Особливості менструальної функції пацієнток з «лонг-COVID» залежно від успішності програм ДРТ, %

| | Підгрупа 1, n=64 | | Підгрупа 2, n=16 | | ВШ | НГ ДІ | ВГ ДІ |
|----------------------------------|---------------------|-------|---------------------|------|------|----------|----------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| Аменорея | 6 | 9,4 | 1 | 6,3 | 1,55 | 0,17 | 13,89 |
| Тривалість менструації: | | | | | | | |
| - до 3 діб | 13 | 20,3 | 1 | 6,3 | 3,82 | 0,46 | 31,66 |
| - понад 6 діб | 11 | 17,2 | 1 | 6,3 | 3,11 | 0,37 | 26,09 |
| Крововтрата: | | | | | | | |
| - знижена | 11 | 17,2 | 2 | 12,5 | 1,45 | 0,29 | 7,32 |
| - посилена | 12 | 18,8 | 3 | 18,8 | 1,00 | 0,25 | 4,07 |
| Тривалість циклу: | | | | | | | |
| - понад 30 діб | 8 | 12,5 | 2 | 12,5 | 1,00 | 0,19 | 5,24 |
| - менше 24 діб | 11 | 17,2 | 2 | 12,5 | 1,45 | 0,29 | 7,32 |
| Нерегулярний цикл | 16 | 25,0* | 1 | 6,3 | 5,00 | 0,61 | 40,91 |
| Недостатність лютеїнової фази | 14 | 21,9* | 1 | 6,3 | 4,20 | 0,51 | 34,62 |

Примітки: ВШ – відношення шансів, НГ ДІ – нижня границя довірчого інтервалу, ВГ ДІ – верхня границя довірчого інтервалу;

* - різниця достовірна щодо пацієнток підгрупи 2 ($p < 0,05$);

статистичної значимості ВШ не виявлено.

Супутня гінекологічна патологія також частіше відмічена пацієнток з «лонг-COVID» при неуспішності програм ДРТ (табл. 3.15), особливо це стосується урогенітальних інфекцій, які відмітили 43,8 % пацієнток підгрупи 1 (проти 12,5 % у підгрупі 2, ВШ = 5,44, ДІ 1,14-25,95, $p < 0,05$). Достовірно частіше, при високому проте незначимому ВШ, спостерігались ендометрит

(21,9 % проти 6,3 %, $p < 0,05$), кісти яєчників та гіперплазія ендометрія (23,4 % проти 6,3 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.15 Супутня гінекологічна патологія пацієнток з «лонг-COVID» залежно від успішності програм ДРТ, %

| | Підгрупа 1, n=64 | | Підгрупа 2, n=16 | | ВШ | НГ ДІ | ВГ ДІ |
|--------------------------------|---------------------|-------|---------------------|------|-------|----------|----------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| Інфекції сечо-статевої сфери | 28 | 43,8* | 2 | 12,5 | 5,44# | 1,14 | 25,95 |
| Патологія ендометрія | | | | | | | |
| - ендометрит | 14 | 21,9* | 1 | 6,3 | 4,20 | 0,51 | 34,62 |
| - ендометріоз | 10 | 15,6 | - | - | - | - | - |
| - гіперплазія ендометрія | 15 | 23,4* | 1 | 6,3 | 4,59 | 0,56 | 37,70 |
| Захворювання шийки матки | 11 | 17,2 | 2 | 12,5 | 1,45 | 0,29 | 7,32 |
| Міома матки | 17 | 26,6 | 2 | 12,5 | 2,53 | 0,52 | 12,32 |
| Кісти яєчників | 15 | 23,4* | 1 | 6,3 | 4,59 | 0,56 | 37,70 |
| Синдром полікістозних яєчників | 11 | 17,2 | 1 | 6,3 | 3,11 | 0,37 | 26,09 |

Примітки: ВШ – відношення шансів, НГ ДІ – нижня границя довірчого інтервалу, ВГ ДІ – верхня границя довірчого інтервалу;

* - різниця достовірна щодо пацієнток підгрупи 2 ($p < 0,05$);

- ВШ статистично значиме.

Отже, нами встановлена висока частота «лонг-COVID-19» (28,4 %) серед пацієнток з непліддям що асоціюється з різноманітними порушеннями соматичного та репродуктивного здоров'я, неефективністю програм ДРТ [13, 14, 15, 19, 22, 25, 30, 162, 163, 313].

Розділ 4

ГЕНЕТИКО-ЕПІГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ НЕПЛІДДЯ У ЖІНОК З ЛОНГ-
COVID-19

Метаболізм фолієвої кислоти впливає на функцію яєчників, імплантацію, ембріогенез і весь процес вагітності. Окрім добре встановленого впливу на частоту дефектів нервової трубки, було виявлено зв'язок між зниженням рівня фолієвої кислоти та підвищенням концентрації гомоцистеїну, з одного боку, та повторними спонтанними абортами та іншими ускладненнями вагітності, з іншого. У пацієнтів із безпліддям, які проходили лікування ЕКЗ/ЛКСІ, було виявлено кореляцію між концентрацією фолієвої кислоти в плазмі та частотою настання вагітності [374], іншими дослідниками встановлено, що призначення фолієвої кислоти та йоду асоціювалися зі скороченням часу до зачаття [217].

Дефіцит фолієвої кислоти може бути спричинений дієтичними чи генетичними факторами та може порушувати функцію метаболічних шляхів, таких як метаболізм амінокислот, синтез пуринів і піримідинів і метилювання нуклеїнових кислот, білків і ліпідів, що призводить до підвищення концентрації гомоцистеїну. Гомоцистеїн, амінокислота, яка утворюється в результаті розпаду метіоніну, бере участь у балансі прооксидантів/ антиоксидантів у тканинах людини. Деякі з побічних ефектів дефіциту фолієвої кислоти та накопичення гомоцистеїну на жіночі репродуктивні функції включають недостатній поділ клітин і вироблення запальних цитокінів, а дефіцит фолієвої кислоти та гіпергомоцистеїнемія також можуть погіршити фертильність і призвести до ускладнень вагітності, оскільки ці процеси беруть участь у розвитку ооцитів, підготовці сприйнятливості ендометрію, імплантації ембріона та вагітності. У фолікулогенезі гіпергомоцистеїнемія може активувати апоптоз, що призводить до атрезії фолікулів і впливає на зрілість ооцитів та якість ембріонів, культивованих *in vitro*. 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза

(MTHFR) каталізує необоротне перетворення 5,10-метилентетрагідрофолату в 5-метилентетрагідрофолат, який служить донором метилу в реметилюванні гомоцистеїну в метіонін [119].

Мутації в *MTHFR* пов'язані з багатьма аномаліями розвитку та втратою вагітності. Попередні дослідження показали, що *MTHFR* експресується в ооцитах людини та передімплантаційних ембріонах. Більше того, збільшення частоти мутантного генотипу *MTHFR* 677ТТ, хоча й незначне, було продемонстровано у жінок, які не пройшли принаймні чотири цикли ЕКЗ, а інше дослідження показало, що жінки з мутантним генотипом *MTHFR* 1298СС, які пройшли ЕКЗ, мали меншу ймовірність стати вагітними, ніж пацієнтки з генотипом 1298АА дикого типу. Дослідження свідчить про те, що кількість і зрілість отриманих ооцитів можуть бути пов'язані з поліморфізмами *MTHFR* С677Т і А1298С [119].

Відновлений носій фолату-1 (RFC-1) є добре охарактеризованим переносником фолату в клітинній мембрані з високою спорідненістю до фізіологічного фолату. Гени, що кодують ці білки, містять поліморфізми, які можуть знижувати ферментативну активність і погіршувати надходження фолієвої кислоти в клітину та пов'язані з розвитком патологічних процесів, вроджених вад розвитку [258].

Одновуглецевий метаболізм відіграє важливу роль у складних і важливих метаболічних шляхах, оскільки сотні внутрішньоклітинних реакцій трансметилювання, включаючи метилювання ДНК і синтез ДНК, були залучені в канцерогенез і процеси, тісно пов'язані з метаболізмом гомоцистеїну (Hcy) підвищення рівня якого є важливим маркером ризику для виникнення несприятливих подій. Вітаміни, зокрема фолієва кислота (В9) та інші вітаміни групи В, такі як В6 і В12, є важливими кофакторами одновуглецевого метаболізму, полегшуючи реметилювання гомоцистеїну, тим самим перешкоджають збільшенню концентрації цього метаболіту [355].

S-аденозилметіонін (SAM) є головним донором метилу в клітині. Він бере участь у численних клітинних реакціях, включаючи метилювання ДНК і

синтез фосфатидилхоліну, а також у реакціях за участю нейромедіаторів, креатину, карнітину та антиоксидантів (таких як глутатіон і таурин). Метіонін, бетаїн, холін і 5-метилтетрагідрофолат (5-MTHF) є важливими харчовими джерелами лабільних метильних груп у клітинах ссавців. SAM виробляється з метіоніну за допомогою 1-метіонін S-аденозилтрансферази (MAT). Метіонін надходить або з їжею, або утворюється з гомоцистеїну через метіонінсинтазу або через бетаїнгомоцистеїнметилтрансферазу (BHMT). Шлях BHMT особливо активний у печінці та нирках, які є основними органами, що зберігають велику кількість бетаїну. Під час донорської метильної групи SAM перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн (SAH), потужний конкурентний інгібітор багатьох метилтрансфераз [279].

Ген *BHMT* кодує продукцію ферменту бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази (BHMT). Фермент BHMT бере участь у перенесенні метильних груп з утворенням метіоніну з гомоцистеїну. BHMT може також виробляти метіонін з холіну і TMG з печінки та нирок як резервний шлях.

Людський ген *BHMT* картовано на хромосомі 5q13.1-q15, однонуклеотидний поліморфізм (с.742G>A; rs3733890), в якому аргінін замінюється на глутамін у кодоні 239 (R239Q). Вважається, що людський поліморфізм *BHMT* продукує фермент з більшою спорідненістю до гомоцистеїну, ніж дикий тип. Цей поліморфізм, можливо, відіграє вирішальну роль у гомеостазі гомоцистеїну. Було показано, що мутація 677 C→T в гені метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) сприяла підвищенню tHcy і є генетичним фактором ризику захворювань, пов'язаних з гіпергомоцистеїнемією [239].

Метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR) є ключовим регуляторним ферментом в одновуглецевому циклі. Цей фермент необхідний для метаболізму метіоніну, фолієвої кислоти та РНК, а також для виробництва білків, ДНК та РНК. MTHFR каталізує необоротне перетворення 5,10-метилентетрагідрофолату в його активну форму, 5-метилтетрагідрофолат, який є косубстратом для реметилування гомоцистеїну в метіонін. Були

відомі численні варіанти *гена MTHFR*, серед яких найбільш детально вивчений варіант C677T. Поліморфізм C677T, який призводить до перетворення валіну на аланін у кодоні 222, пов'язаний зі зниженою активністю та підвищеною термолабільністю ферменту. Порушення ефективності MTHFR пов'язане з підвищенням рівня гомоцистеїну, що може сприяти підвищенню виробництва активних форм кисню та розвитку окисного стресу [411].

Судинний ендотелій відіграє важливу роль у підтримці судинного гомеостазу, регулюючи судинний тонус, запалення та ріст клітин. Ендотеліальна дисфункція, викликана гіпергомоцистеїнемією, може спровокувати запалення, апоптоз і подальше формування атеросклеротичних уражень. Дослідження із залученням клітинних культур і тваринних моделей показали, що Hcy погіршує здатність ендотеліальних клітин виробляти оксид азоту та простагліцин, які є потужними ендогенними вазодилататорами. Також є докази того, що Hcy індукує запалення в ендотеліальних клітинах, що призводить до вивільнення запальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-6, інтерлейкін-8 і фактор некрозу пухлини- α . Крім того, було показано, що Hcy індукує апоптоз в ендотеліальних клітинах. Також було показано, що Hcy викликає атеросклеротичні зміни у кровоносних судинах [207].

Метаболізм фолієвої кислоти, бетаїну, холіну та метіоніну взаємопов'язаний, і дефіцит одного з поживних речовин може бути частково компенсований. Дефіцит харчових донорів метилу може викликати метаболічні та функціональні порушення. Метаболічні зміни в клітині відображаються підвищеними рівнями гомоцистеїну, порушенням енергетичного та ліпідного обміну, а також дисрегуляцією метилювання ДНК і синтезу білка.

Окрім зв'язку порушень метаболізму фолієвої кислоти, одно-вуглецевого метаболізму, гіпергомоцистенемії, які регулюються генетично, з репродуктивною функцією жінки, результатами програм ДРТ [293], деякими

дослідниками встановлений зв'язок цих порушень з тяжкістю перебігу COVID-19, тромбоемболічними ускладненнями [202, 305, 371].

Зростаюча кількість досліджень свідчить про аномальне метилювання ДНК при раку та багатьох незлоякісних захворюваннях. Це узгоджується з численними висновками про пов'язані з диференціюванням зміни метилювання ДНК на промоторах, ехансерах, тілах генів і сайтах, які контролюють структуру хроматину вищого порядку. Аномальне підвищення або зниження метилювання ДНК сприяє або є маркером утворення раку, також пов'язане з неврологічними, імунологічними захворюваннями, атеросклерозом і остеопорозом.

Зростає кількість доказів того, що епігенетика відіграє ключову роль у патогенезі ендометріозу. Епігенетичні модифікації включають динамічні та оборотні зміни в структурі хроматину, що впливає на експресію генів у спадковий спосіб. Епігенетичні явища можуть мати наслідки для діагностики, прогнозу та можливості розробки цільових терапевтичних стратегій. Характерними ознаками епігенетичної регуляції генів є метилювання ДНК (гіпо- та гіперметилювання), модифікації гістонів і продукція мікроРНК, що призводить до експресії або пригнічення специфічних білків. еутопічних стромальних клітин ендометрію дали дані про роль епігенетичних факторів в етіопатогенезі ендометріозу та пов'язаного з ним безпліддя [76]

Численні дослідження виявили пряму кореляцію з експресією генів, що впливають на процес імплантації в евтопічному ендометрії жінок з ендометріозом.

Сприйнятливості і децидуалізації ендометрію залежать від гормонально регульованих молекулярних процесів. Реакційні сигнальні шляхи естрадіолу (E_2) і прогестерону (P_4) регулюються в епітеліальному та стромальному відділах ендометрія. Прогестерон є основним гормоном, відповідальним за транзиторний рецептивний фенотип ендометрія, необхідний для імплантації ембріона.

Функціональна дисрегуляція передачі сигналів стероїдних гормонів при ендометріозі, така як посилення E_2 -індукованої проліферації клітин, запалення та резистентності до прогестерону, відіграє важливу роль у погіршенні сприйнятливості ендометрію у цих пацієнтів. Перехід у бік домінування естрогену сприяє запаленню, ангіогенезу, проліферації клітин та імуносупресії.

Рівні експресії рецепторів прогестерону нижчі у жінок із безпліддям, асоційованим з ендометріозом, тоді як рівні рецептора естрогену 1 (ESR-1) підвищені в ендометрії середньої секреторної фази цих жінок порівняно з контрольною групою [285].

Проведені дослідження поліморфізмів генів, що регулюють метаболізм фолієвої кислоти (*RFC* та *MTHFR*) та бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази (*BHMT*) у пацієнток з непліддям та симптомами лонг-COVID-19 виявили наступне (табл. 4.1). У жінок основної групи при дослідженні поліморфізму *MTHFR* (C677T) виявлено суттєво вищу частоту гомозиготного генотипу по мутантному алелю Т (20,0 проти 3,2 % в контролі, $p < 0,05$). Аналіз результату залежно від успішності програм ДРТ продемонстрував ідентичність розподілів у підгрупі 2 (успішне ДРТ) та контролі, тоді як при неуспішності ДРТ суттєво нижчою виявилась частка жінок гомозиготного генотипу по дикому алелю С (24,0 проти 53,3 % у підгрупі 2, $p < 0,05$) та в 4 рази більше частка пацієнток з генотипом ТТ (28,0 проти 6,7 %, $p < 0,05$). Даний поліморфізм доведено пов'язаний з дефіцитом фолієвої кислоти та інших вітамінів групи В, що призводить до різноманітних патологічних станів, зокрема репродуктивної сфери, аномаліями розвитку, втратою вагітності.

Дослідження за генотипами іншого поліморфізму *MTHFR* (A1298C) не виявило достовірної різниці розподілів у групах, хоча частка гетерозиготного варіанту АС дещо більша у підгрупі 1.

Таблиця 4.1

Розподіл жінок у групах за генотипами поліморфізмів генів, що регулюють метаболізм фолієвої кислоти (*RFC* та *MTHFR*) та бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази (*BHMT*)

| Поліморфізм | Генотип | Основна група, n=40 | Підгр. 1, n=25 | Підгр. 2, n=15 | Контроль |
|-----------------------|---------|---------------------|----------------|----------------|-----------|
| <i>MTHFR</i> (C677T) | CC | 14 (35,0) | 6 (24,0)# | 8 (53,3) | 17 (46,6) |
| | CT | 18 (45,0) | 12 (48,0) | 6 (40,0) | 17 (48,6) |
| | TT | 8 (20,0)* | 7 (28,0)# | 1 (6,7) | 1 (3,2) |
| <i>MTHFR</i> (A1298C) | AA | 24 (60,0) | 14 (56,0) | 10 (66,7) | 18 (51,4) |
| | AC | 16 (40,0) | 11 (44,0) | 5 (33,3) | 14(40) |
| | CC | - | - | - | 3 (8,6) |
| <i>RFC</i> (G80A) | GG | 8 (20,0)* | 4 (16,0) | 4 (26,7) | 17 (48,6) |
| | GA | 18 (45,0) | 9 (36,0) | 6 (40,0) | 10 (28,6) |
| | AA | 14 (35,0) | 12 (48,0) | 5 (33,3) | 8 (22,9) |
| <i>BHMT</i> (G742A) | GG | 20 (50,0) | 15 (60,0)# | 5 (33,3) | 27 (45,0) |
| | GA | 18 (45,0) | 10 (40,0) | 8 (53,3) | 30 (50,0) |
| | AA | 2 (5,0) | - | 2 (13,3) | 3 (5,0) |

Примітки: ¹Контроль взято з літературних джерел: для поліморфізмі генів *RFC* (G80A), *MTHFR* (C677T) та *MTHFR* (A1298C) українські жінки без безпліддя і репродуктивних втрат [Росоха, З.І. Медведєва, Н.Л. 2019], n=35; для поліморфізму *BHMT* (G742A) українська популяція [Федота А. М. 2015], n=60;

* - різниця достовірна щодо пацієток контролю ($p < 0,05$);

- різниця достовірна щодо пацієток підгрупи 2 ($p < 0,05$)

Що стосується дослідження поліморфізму гену відновленого носія фолату-1 *RFC* (G80A), який може знижувати ферментативну активність *RFC* і погіршувати надходження фолієвої кислоти в клітину, то у жінок основної групи суттєво вища частота зустрічання мутантного алелю А (80,0 проти 51,4 % в контролі, $p < 0,05$). Достовірної різниці в розподілах підгруп 1 і 2 не

виявлено, хоча частка жінок з мутантним алелем дещо вища при неуспішності ДРТ.

Поліморфізм гену *ВНМТ* (G742A), який пов'язується зі зниженням рівня гомоцистеїну і усуненням дефіциту фолієвої кислоти, з однаковою частотою зустрічався як в основній групі, так і в контролі, проте при неуспішності ДРТ він відмічений суттєво рідше лише в гетерозиготному варіанті (40,0 проти 66,6 %, $p < 0,05$).

Окрім впливу окремих поліморфізмів генів на виникнення патологічних станів, вивчається також вплив комбінацій поліморфізмів кількох генів, зокрема вітчизняними авторами вивчалась роль міжгенних взаємодій у розвитку ранніх репродуктивних втрат і безпліддя у подружніх парах [38]. Дослідження попарної міжгенної взаємодії виявило в основній групі найвищу частоту зустрічання комбінації AAGA для пари *MTHFR* (A1298C)+ *ВНМТ* (G742A) – 35,0 % та GAAA для пари *RFC* (G80A)+*MTHFR* (A1298C) – 30,0 % (рис. 4.1). Потрібні подальші більш детальні дослідження для обґрунтування ролі міжгенної взаємодії у виникненні безпліддя, пов'язаного з лонг-COVID-19, ефективності застосування програм ДРТ в його лікуванні, та визначенні комбінацій, які можуть слугувати відповідними біологічними маркерами ризику.

Метаболічні зміни, обумовлені наявністю певних поліморфізмів, можуть призводити до дисрегуляції метилування білків, і як наслідок – змін експресії відповідних речовин та взаємопов'язаних патологічних станів, зокрема безпліддя, порушення імплантації. Біомаркери метилування ДНК вважаються надзвичайно перспективними в контексті здоров'я людини [111].

За даними нечисленних досліджень вітчизняних та зарубіжних авторів гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (*ESR1*) асоціюється з патологічними станами жіночої репродуктивної сфери (онкологічні захворювання, лейоміома матки [26], ендометріоз [50, 2024], проблемами зі сном у жінок старшого віку [151]).

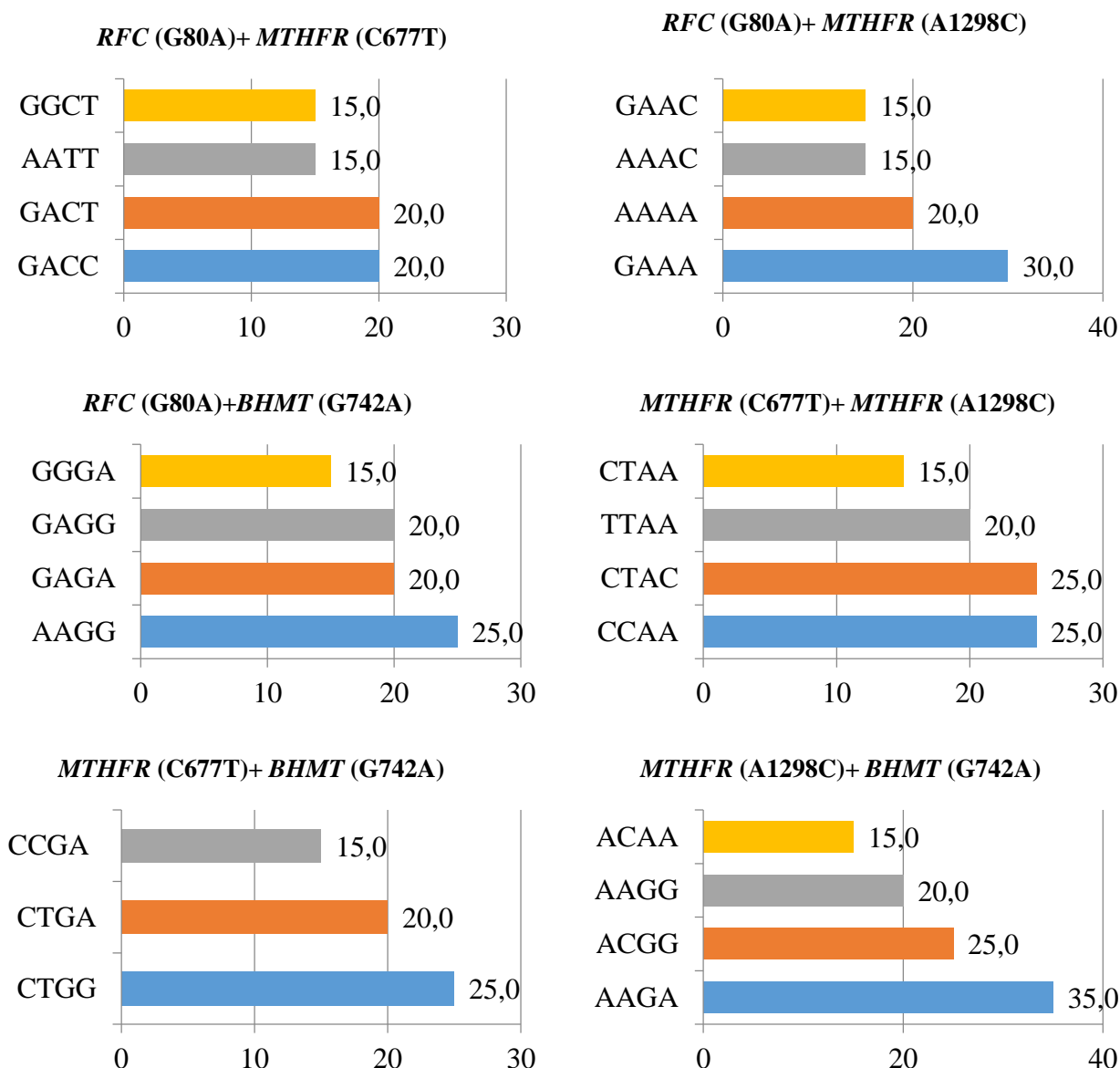


Рисунок 4.1 – Виявлені варіанти міжгенної взаємодії для досліджуваних поліморфізмів генів, що регулюють метаболізм фолієвої кислоти (*RFC* та *MTHFR*) та бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази (*BHMT*)

За отриманими нами даними гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* виявлено у 20 (50,0 %) пацієток з безпліддям та лонг- COVID-19. Причому переважна більшість 17 (85,0 %) цих випадків асоціювалась з невдалими спробами застосування методик ДРТ у лікуванні безпліддя, тобто при ефективності методик ДРТ частота гіперметилування склала 20,0 % проти 68,0 % ($p < 0,05$).

Враховуючи вплив одноуглецевого та фолатного метаболізму на процеси метилування ДНК проаналізували зв'язки епігенетичних змін (метилування промоторної ділянки гена *ESR1*) з генетичними факторами (поліморфізмами генів, що відповідальні за метаболічні процеси), результати представлено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Взаємодія генетичних (поліморфізми генів метаболізму *RFC MTHFR* та *BHMT*) та епігенетичних (метилування промоторної ділянки гена *ESR1*) факторів у пацієнток з безпліддям та лонг-COVID-19

| Поліморфізм | Генотип | Гіперметилування Met/UnMet | Відсутність гіперметилування UnMet/UnMet |
|--|---------|-------------------------------|--|
| <i>RFC</i> (G80A) | GG | 8 (40,0) | 6 (30,0) |
| | GA | 8 (40,0) | 10 (50,0) |
| | AA | 4 (20,0) | 4 (20,0) |
| <i>MTHFR</i> (C677T) | CC | 10 (50,0)* | 4 (20,0) |
| | CT | 6 (30,0)* | 12 (60,0) |
| | TT | 4 (20,0) | 4 (20,0) |
| <i>MTHFR</i> (A1298C) | AA | 14 (70,0) | 10 (50,0) |
| | AC | 6 (30,0) | 10 (50,0) |
| | CC | - | - |
| <i>BHMT</i> (G742A) | GG | 2 (10,0) | - |
| | GA | 12 (60,0)* | 6 (30,0) |
| | AA | 6 (30,0)* | 14 (70,0) |
| <i>MTHFR</i> (C677T)+ <i>BHMT</i> (G742A) | CTGA | 6 (30,0) | 2 (10,0) |
| | CTGG | - | 10 (50,0) |

Примітка. * - різниця достовірна при наявності/відсутності гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* ($p < 0,05$)

Різниці в залежності від наявності/відсутності гіперметилування частот за поліморфізмами генів *RFC* (G80A) та *MTHFR* (A1298C) не виявлено.

Проте, за отриманими даними. при гіперметилуванні промоторної ділянки гена *ESR1* достовірно частіше зустрічався гомозиготний по дикому алелю С генотип поліморфізму гену *MTHFR* (С677Т): 50,0 % проти 20,0 % ($p < 0,05$) та дикий алель G поліморфізму гену *BHMT* (G742A): 70,0 % проти 30,0 % ($p < 0,05$), переважно за рахунок гетерозиготного генотипу: 60,0 % проти 30,0 % ($p < 0,05$).

Аналіз сукупного впливу поліморфізмів генів *MTHFR* (С677Т)+*BHMT* (G742A) на метилування промоторної ділянки гена *ESR1* показав що при гіперметилуванні в 3 рази частіше відмічається сполучення гетерозиготних генотипів цих поліморфізмів і взагалі не відмічено сполучення гетерозиготного варіанту поліморфізму гену *MTHFR* (С677Т) з гомозиготним по мутантному алелю G поліморфізму гену *BHMT* (G742A), хоча при відсутності гіперметилування цей генотип зустрічався у 50,0 % випадків.

Отже, у пацієнток з непліддям та симптомами лонг-COVID-19 вища частота гомозиготного генотипу поліморфізму гену *MTHFR* (С677Т) по мутантному алелю Т (20,0 проти 3,2 %, $p < 0,05$). При неуспішності ДРТ в 4 рази більше частка пацієнток з гомозиготним по мутантному алелю генотипом ТТ (28,0 проти 6,7 %, $p < 0,05$). Дослідження за генотипами іншого поліморфізму *MTHFR* (A1298С) не виявило достовірної різниці.

У пацієнток з непліддям та симптомами лонг-COVID-19 вища частота зустрічання мутантного алелю А гену *RFC* (G80A) (80,0 проти 51,4 % в контролі, $p < 0,05$). Достовірної різниці залежно від успішності ДРТ не встановлено, хоча частка жінок з мутантним алелем дещо вища при неуспішності ДРТ.

Частота поліморфізму гену *BHMT* (G742A) у жінок з непліддям та симптомами лонг-COVID-19 не відрізнялась від такої в загальноукраїнській популяції, проте при неуспішності ДРТ він відмічений суттєво рідше і лише в гетерозиготному варіанті (40,0 проти 66,6 %, $p < 0,05$).

Аналіз попарної міжгенної взаємодії виявив в основній групі найвищу частоту зустрічання комбінації ААGА для пари *MTHFR* (A1298С)+ *BHMT*

(G742A) – 35,0 % та GAAA для пари *RFC (G80A)+MTHFR (A1298C)* – 30,0 %, що потребує подальших досліджень їх клінічної значущості.

Гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* спостерігається у 20 (50,0 %) пацієток з безпліддям та лонг- COVID-19. Причому переважна більшість 17 (85,0 %) цих випадків асоціюється з невдалими спробами застосування методик ДРТ у лікуванні безпліддя, при ефективності методик ДРТ частота гіперметилування склала 20,0 % проти 68,0 % ($p < 0,05$).

Аналіз зв'язків епігенетичних змін з генетичними факторами показав, що при гіперметилуванні промоторної ділянки гена *ESR1* достовірно частіше зустрічається гомозиготний по дикому алелю С генотип поліморфізму гену *MTHFR (C677T)*: 50,0 % проти 20,0 % ($p < 0,05$) та дикий алель G поліморфізму гену *BHMT (G742A)*: 70,0 % проти 30,0 % ($p < 0,05$), переважно за рахунок гетерозиготного генотипу: 60,0 % проти 30,0 % ($p < 0,05$). При гіперметилуванні в 3 рази частіше відмічається сполучення гетерозиготних генотипів поліморфізмів генів *MTHFR (C677T)+BHMT (G742A)* і взагалі не відмічено сполучення гетерозиготного варіанту поліморфізму гену *MTHFR (C677T)* з гомозиготним по мутантному алелю G поліморфізму гену *BHMT (G742A)*, хоча при відсутності гіперметилування цей генотип зустрічається у 50,0 % випадків.

Отже, виявлено генетичну та епігенетичну обумовленість непліддя, асоційованого з лонг-COVID-19, та успішність програм ДРТ у цієї категорії пацієток, що відкриває нові діагностичні та лікувальні можливості при цих патологічних станах [72].

Розділ 5

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ПРИ ЛОНГ-COVID-19

Проблема репродуктивного здоров'я є не тільки медичною, а й соціальною, включаючи індивідуальний та суспільний рівні.

Соціально-економічний статус (СЕС) відноситься до економічних і соціальних факторів, які визначають, яку позицію займає особа або група в суспільстві [109]. Хоча СЕС є складною сутністю, що охоплює багато аспектів, зазвичай вимірюється доходом, професією, освітою або їх поєднанням [175]. СЕС вважається одним із найважливіших факторів, що визначають відмінності у здоров'ї, яким можна запобігти, у тягарі хвороб або можливостях досягти оптимального здоров'я, якими зазвичай стикаються соціально незахищені групи [304]. Нижчий СЕС пов'язаний з різними несприятливими наслідками для здоров'я, такими як серцево-судинні захворювання, діабет і рак, ускладненнями вагітності та гіршими її результатами [278].

Існує багато теорій щодо того, як відмінності в соціально-економічному статусі впливають на людину («біологія соціальних негараздів») та її реакцію на хворобу та медичне лікування.

Проводились дослідження, які виявили, що у жінок з високим рівнем доходу менша ймовірність розвитку ускладнень вагітності, включаючи гестаційну гіпертензію, преєклампсію, еклампсію, гестаційний діабет, передчасний передчасний розрив плодових оболонок і відшарування плаценти, у них була менша ймовірність внутрішньоутробної смерті плода [278].

З іншого боку, зростає визнання того, що заходи громадської охорони здоров'я, вжиті для контролю за поширенням пандемії COVID-19, мали непередбачені наслідки для соціально-економічної безпеки та нерівності щодо здоров'я, справляючи найбільший вплив на найбільш уразливі групи

населення. Автори [319] показали, що ризик фінансової незахищеності різко зріс під час пандемії. Крім того, це дослідження продемонструвало, що існує сильний зв'язок між фінансовою незахищеністю і показниками материнського здоров'я та благополуччя: матері, які відчувають фінансову незахищеність, частіше повідомляють про незадовільний загальний стан здоров'я та клінічно важливі симптоми депресії та тривоги, що асоціюється з «лонг- COVID-19». Результати цього дослідження підкреслюють, що наслідки фінансової незахищеності, з якими зіткнулися матері та їхні сім'ї протягом усієї пандемії, були серйозними, широкомасштабними і торкнулися найбільш вразливих верств населення.

Зв'язок між СЕС і народжуваністю є темою, якій приділяється багато уваги. Тим не менш, мало відомо про те, чи впливає СЕС на результати лікування безпліддя. Хоча є докази того, що СЕС може впливати на репродукцію [108] і впливати на поведінку, пов'язану з пошуком лікування безпліддя [361], існує дефіцит даних про соціально-економічні фактори лікування безпліддя та результатів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [196].

Проведений аналіз показників СЕС у пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19 (табл. 5.1) дозволив встановити певні тенденції у жінок з «лонг- COVID-19». Так, у групі з «лонг-COVID-19» більше пацієток з низьким та достатнім рівнем доходу і відповідно менше з середнім та високим (53,8 % проти 72,5 % у групі без COVID-19, $p < 0,05$). У розподілі за професійною діяльністю серед пацієток з «лонг-COVID-19» в 2 рази більша частка робітниць та студенток, на 75 % більше безробітних. При цьому менша частка підприємців та достовірно менша – домогосподарок (15,0 % проти 30,0 %, $p < 0,05$). У розподілі за рівнем освіти суттєвої різниці не виявлено, можна лише відмітити більшу частку жінок з неповною середньою освітою і при цьому також більше і пацієток з вищою освітою. Некомфортними умови свого помешкання (недостатність площі, неупорядкованість, незручність та недостатність комунікацій) вважають

чверть жінок після COVID-19 (25,0 % проти 12,5 % відповідно, , $p < 0,05$). У цій групі сумісно з жінкою проживають більше 4-х осіб у 33,8 % опитуваних (проти 17,5 %, $p < 0,05$).

Таблиця 5.1 – Показники СЕС у пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19, %

| Показник | Після COVID-19, n=80 | | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 | |
|--|-------------------------|-------|----------------------------------|------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Місячний дохід на члена сім'ї | | | | |
| – низький – на рівні прожиткового мінімуму | 8 | 10,0 | 2 | 5,0 |
| – задовільний – до 10 000 грн. | 29 | 36,3 | 9 | 22,5 |
| – середній – 10000 – 40000 грн. | 38 | 47,5 | 23 | 57,5 |
| – високий – більше 40000 грн | 5 | 6,3 | 6 | 15,0 |
| Професійна діяльність | | | | |
| – робітниця | 9 | 11,3 | 2 | 5,0 |
| – службовиця | 40 | 50,0 | 17 | 42,5 |
| – підприємниця | 7 | 8,8 | 6 | 15,0 |
| – студентка | 5 | 6,3 | 1 | 2,5 |
| – домогосподарка | 12 | 15,0* | 12 | 30,0 |
| – безробітня | 7 | 8,8 | 2 | 5,0 |
| Освіта | | | | |
| – неповна середня | 7 | 8,8 | 1 | 2,5 |
| – середня | 26 | 32,5 | 12 | 30,0 |
| – середня спеціальна | 15 | 18,8 | 9 | 22,5 |
| – неповна вища | 16 | 20,0 | 13 | 32,5 |
| – вища | 16 | 20,0 | 5 | 12,5 |

Закінчення таблиці 5.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------------|----|-------|----|------|
| Комфортність помешкання | | | | |
| – так | 60 | 75,0* | 35 | 87,5 |
| – ні | 20 | 25,0* | 5 | 12,5 |
| Скільки осіб проживає з жінкою | | | | |
| – одна | 36 | 45,0 | 22 | 55,0 |
| – 2-3 | 17 | 21,3 | 11 | 27,5 |
| – 4-6 | 16 | 20,0 | 5 | 12,5 |
| – Більше 6 | 11 | 13,8 | 2 | 5,0 |

Примітка. * - різниця показника відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

До опитувальника внесено ще 5 питань, що відображають рівень стресогенного навантаження (табл. 5.2). Аналіз показав достовірно вищу частоту таких факторів при «лонг-COVID-19». Так, у більш ніж у половини цих жінок наявне хронічне соматичне захворювання (58,8 % проти 37,5 %, $p < 0,05$). Суттєво вища частота конфліктних ситуацій, особливо в сім'ї (31,3 % проти 15,0 %, $p < 0,05$). Вони дещо частіше працюють в нічний час і мають тяжко хворих членів сім'ї. Звертає на себе увагу суттєво нижчий відсоток респонденток, задоволених своїми сексуальними стосунками (41,3 % проти 57,5 % , $p < 0,05$).

До психосоціальних аспектів можуть бути також віднесені страхи перед хворобами, особливо інфекційними, які значно посилились в період пандемії COVID-19 через надзвичайно високий рівень зараження та відносно високу смертність. Такий страх може погіршувати наслідки захворювання, призводити до інших психосоціальних проблем, включаючи стигматизацію, дискримінацію, занепокоєння та стрес, пов'язані з вірусом. Для кількісної оцінки було запропоновано дієвий інструмент - шкала страху перед

коронавірусом-19 (FCV-19S) [53]. За оцінкою авторів FCV-19S суттєво корелював із депресією, тривогою (за HADS).

Таблиця 5.2 – Додаткові медико-соціальні стресогенні фактори у пацієнток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19, %

| Показник | Після COVID-19, n=80 | | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 | |
|---|-------------------------|-------|----------------------------------|------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Наявність хронічного соматичного захворювання | | | | |
| – так | 47 | 58,8* | 15 | 37,5 |
| – ні | 33 | 41,3* | 25 | 62,5 |
| Наявність конфліктних ситуацій в житті жінки | | | | |
| – в сім'ї | 25 | 31,3* | 6 | 15,0 |
| – на роботі | 20 | 25,0 | 7 | 17,5 |
| – в сім'ї і на роботі | 10 | 12,5 | 2 | 5,0 |
| – ні | 25 | 31,3* | 25 | 62,5 |
| Робота в нічний час | | | | |
| – так | 7 | 8,8 | 1 | 2,5 |
| – ні | 73 | 91,3 | 39 | 97,5 |
| Наявність тяжко хворих членів сім'ї/інвалідів | | | | |
| – так | 10 | 12,5 | 2 | 5,0 |
| – ні | 70 | 87,5 | 38 | 95,0 |
| Задоволеність сексуальним життям | | | | |
| – так | 33 | 41,3* | 23 | 57,5 |
| – ні | 47 | 58,8* | 17 | 42,5 |

Примітка. * - різниця показника відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

Згідно проведеного опитування за FCV-19S (табл. 5.3) у пацієток з тривалим COVID-19 достовірно вищий рівень страху перед COVID-19 як за сумою балів всіх показників шкали ($29,73 \pm 1,31$ проти $21,39 \pm 2,16$ балу, $p < 0,05$), так і за окремими показниками (середній бал вище 4, тобто більшість у групі обирала відповідь «згоден» і «повністю згоден»).

Таблиця 5.3 – Рівень страху перед COVID-19 у пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19 (згідно шкали FCV-19S), бали

| Показник | Після COVID-19, n=80 | | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 | |
|---|----------------------|-------|-------------------------------|------|
| | Середній бал | SD | Середній бал | SD |
| Найбільше я боюся COVID-19 | 4,12± | 0,49* | 2,52± | 0,58 |
| Мені неприємно думати про COVID-19 | 4,35± | 0,67 | 3,56± | 0,45 |
| У мене руки стають липкими, коли я думаю про COVID-19 | 4,08± | 0,54* | 2,75± | 0,41 |
| Я боюся втратити життя через COVID-19 | 4,64± | 0,49* | 3,22± | 0,5 |
| Переглядаючи новини та історії про COVID-19 у соціальних мережах, я нервую або хвилююся | 3,83± | 0,89 | 3,12± | 0,92 |
| Я не можу спати, тому що боюся заразитися COVID-19 | 4,29± | 0,38* | 3,09± | 0,42 |
| Моє серце прискорюється або калатає, коли я думаю про COVID-19 | 4,42± | 0,41* | 3,13± | 0,43 |
| Загальний бал | 29,73± | 1,31* | 21,39± | 2,16 |

Примітка. * - різниця показника відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

Синдром вегетативної дисфункції (СВД), який раніше називали вегетосудинна дистонія (ВСД), знову привертає увагу дослідників, зокрема в асоціації з «лонг- COVID-19», зростанням стресогенних навантажень. На теперішній час у світовій медицині застосовується термін соматоформна вегетативна дисфункція, до якої найчастіше відносять симптоми, що є наслідком іншого захворювання.

При «лонг- COVID-19» неврологічні та/або нейропсихологічні розлади, такі як втрата пам'яті, «мозковий туман», втома, запаморочення, головні болі або загальний біль [236] 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 [68]. Ця ідея додатково підтверджується подібністю між синдромом пост-COVID-19 і проявами посттравматичного дистрес-синдрому, депресії, тривожного розладу або погано визначених хвороб, таких як синдром хронічної втоми (CFS) [398], отже підтримуюча психотерапія є ефективною для полегшення симптомів пост-COVID-19 [325].

Дослідження [150] показало, що пацієнти з пост-COVID-19-синдромом страждають від великої кількості нервово-психічних синдромів. Однак пошкодження центральної або периферичної нервової системи лише рідко можна було об'єктивізувати воно було пов'язане з певним неврологічним захворюванням, а не пост-COVID-19-синдромом. Автори знайшли докази значних психіатричних супутніх захворювань і високих рівнів соматизації, що вказує на можливість того, що психосоматичні механізми, такі як соматосенсорне підсилення, можуть відігравати значну роль у патогенезі синдрому після COVID-19. Більшість пацієнтів були жінки і скаржилися на численні скарги, серед яких найчастіше були втомлюваність, труднощі з концентрацією та головний біль. Це спостереження підкреслює, що неврологічні та нейропсихіатричні симптоми є ключовими ознаками

синдрому після COVID-19 і узгоджуються з кількома попередніми звітами про симптоматику та переважання жінок у синдромі після COVID-19 [357].

Автори з Греції [297] наводять докази того, що вегетативна дисфункція може сприяти появі симптомів «лонг-COVID-19», які зберігаються протягом кількох місяців після розв'язання гострої форми COVID-19. Було продемонстровано, що пацієнти з «лонг-COVID-19» демонструють як парасимпатичні, так і симпатичні зміни.

Dani M, Dirksen A. описали групу осіб із симптомами «тривалого COVID» і припускають, що цей стан може бути пов'язаний із вірусним або імуноопосередкованим порушенням вегетативної нервової системи [121].

За даними таблиці 5.4 вегетативна дисфункція (сума балів за Вейном більше 15) може діагностуватись у переважній більшості жінок з «лонг-COVID-19» (82,5 % проти 37,5 % пацієток без COVID-19 в анамнезі, $p < 0,05$). Достовірно вищою у них є і частота окремих вегетативних симптомів, особливо тих які є характерними для самого «лонг-COVID-19», найчастішими серед яких були зниження працездатності/втомлюваність, нападоподібні головні болі, затруднення дихання. Особливо слід відмітити порушення сну практично у половини пацієток (47,5 проти 20,0 %, $p < 0,05$).

Таблиця 5.4 – Вегетативні порушення (за опитувальником Вейна, 1998) у пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19, %

| Показник, бали | Після COVID-19, n=80 | | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 | |
|--|----------------------|-------|-------------------------------|------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1. Схильність до почервоніння/збліднення обличчя, 3 бали | 17 | 21,3 | 4 | 10,0 |
| 2. Відчуття оніміння або похолодіння а) пальців кистей, стоп – 3 бали, б) цілком кистей, стоп – 4 бали | 29 | 36,3* | 7 | 17,5 |
| 3. Зміна забарвлення (збліднення, почервоніння, синюшність) пальців або цілком кистей, стоп – 5 балів | 7 | 8,8 | 1 | 2,5 |

Закінчення таблиці 5.4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|----|-------|----|------|
| 4. Підвищена пітливість – 4 бали | 34 | 42,5* | 5 | 12,5 |
| 5. Часто відчуття серцебиття, «завмирання», «зупинки серця» - 7 балів | 34 | 42,5* | 4 | 10,0 |
| 6. Затруднення дихання (при хвилюванні, в задушливому приміщенні) - 7 балів | 38 | 47,5* | 5 | 12,5 |
| 7. Порушення функції шлунково-кишкового тракту (схильність до закрепів, проносів, «здуття живота», біль) - 6 балів | 34 | 42,5* | 9 | 22,5 |
| 8. Неприємність, втрата свідомості або відчуття можливості її втрати (при хвилюванні, в задушливому приміщенні, тривалому перебуванні стоячи) - 7 балів | 6 | 7,5 | 1 | 2,5 |
| 9. Нападopodobні головні болі- 7 балів | 58 | 72,5* | 13 | 32,5 |
| 10. У теперішній час відчуття зниження працездатності, швидка втомлюваність- 5 балів | 66 | 82,5* | 10 | 25,0 |
| 11. Порушення сну (труднощі засинання, поверхневий, неглибокий сон з частими пробудженнями, відчуття невиспаності вночі при пробудженні вранці) - 5 балів | 38 | 47,5* | 8 | 20,0 |
| Сума балів перевищує 15 балів | 69 | 86,3* | 15 | 37,5 |

Примітка. * - різниця показника відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

Особистісні психоемоційні характеристики пацієнтів відіграють певну роль у виникненні і перебігу захворювань, особливо психосоматичних, до яких можна віднести і синдром лонг-COVID-19. Іноді навіть важко розрізнити нейро-вегетативні прояви хвороби і дизадаптивні особистісні реакції. Згідно опитування за багатофакторним особистісним тестом FPI (табл. 5.5) особистісний профіль пацієток з непліддям та лонг-COVID-19

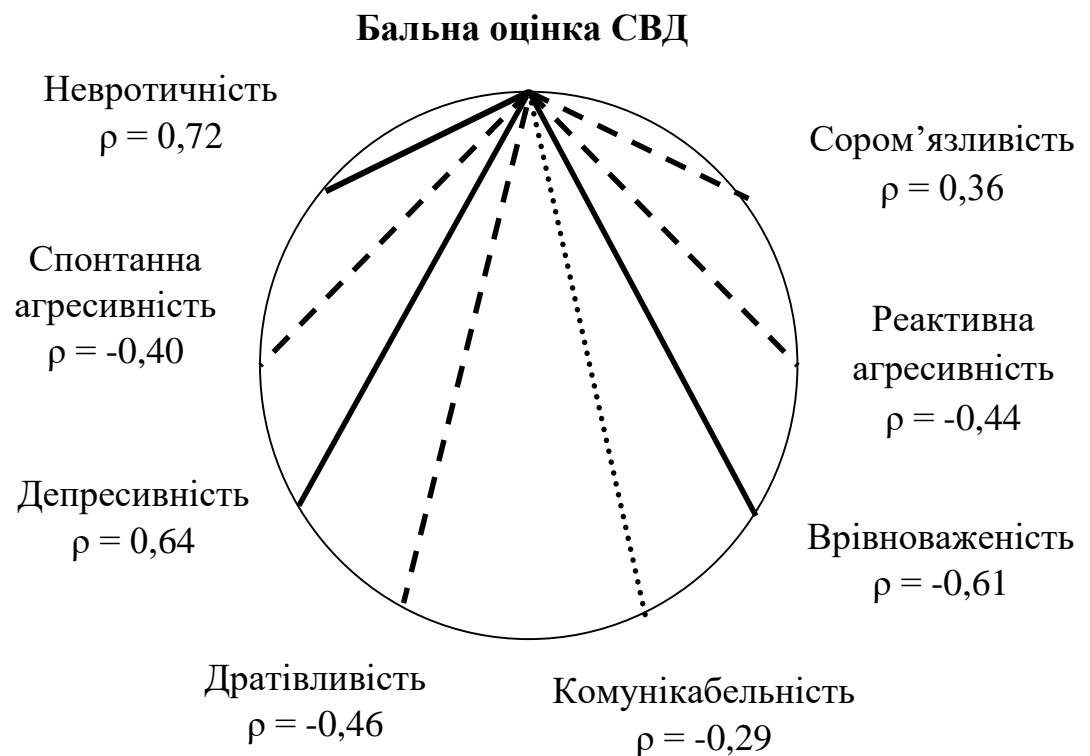
характеризується акцентуацією на невротичності – найвища бальна оцінка ($6,32 \pm 0,19$ проти $3,96 \pm 0,15$ балу у жінок без COVID-19 в анамнезі $p < 0,05$), дратівливості ($5,89 \pm 0,10$ проти $3,65 \pm 0,14$ балу, $p < 0,05$) та депресивності ($5,87 \pm 0,15$ проти $3,27 \pm 0,16$ балу, $p < 0,05$) при достовірно підвищеному рівні реактивної агресивності та сором'язливості. При цьому комунікабельність і врівноваженість пацієнок цієї групи достовірно знижена. З 9 основних шкал FPI лише за шкалою «відкритість» не виявлено суттєвої різниці. За даними додаткових інтегральних шкал (10-11) виділяється схильність до інтроверсії, феміністичного (жіночого) типу психоемоційних реакцій та виражена емоційна лабільність, що відповідає нестабільності емоційного стану, перепадам настрою, депресивності та дратівливості.

Таблиця 5.5 – Особистісний профіль пацієнок з непліддям залежно від перенесеного COVID-19 за багатофакторним особистісним тестом FPI, бали

| Показник | Після COVID-19, n=80 | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 |
|------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 1. Невротичність | $6,32 \pm 0,19^*$ | $3,96 \pm 0,15$ |
| 2. Спонтанна агресивність | $3,41 \pm 0,21^*$ | $2,29 \pm 0,14$ |
| 3. Депресивність | $5,87 \pm 0,15^*$ | $3,27 \pm 0,16$ |
| 4. Дратівливість | $5,89 \pm 0,10^*$ | $3,65 \pm 0,14$ |
| 5. Комунікабельність | $4,71 \pm 0,15^*$ | $6,04 \pm 0,18$ |
| 6. Врівноваженість | $3,90 \pm 0,08^*$ | $6,11 \pm 0,22$ |
| 7. Реактивна агресивність | $5,82 \pm 0,09^*$ | $4,27 \pm 0,16$ |
| 8. Сором'язливість | $5,81 \pm 0,11^*$ | $4,60 \pm 0,17$ |
| 9. Відкритість | $2,57 \pm 0,18$ | $2,16 \pm 0,24$ |
| 10. Екстраверсія-інтроверсія | $3,18 \pm 0,12^*$ | $3,90 \pm 0,21$ |
| 11. Емоційна лабільність | $5,51 \pm 0,18^*$ | $4,16 \pm 0,12$ |
| 12. Маскулінізм-фемінізм | $2,95 \pm 0,14^*$ | $4,51 \pm 0,10$ |

Примітка. * - різниця показника відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

Щоб встановити вплив особистісних психоемоційних характеристик на нейро-вегетативні прояви при незплідності та лонг-COVID-19 провели кореляційний аналіз зв'язків бальної оцінки основних шкал тесту з сумарною кількістю балів явів синдрому вегетативної дисфункції (рис. 5.1). Встановлено сильний кореляційний зв'язок вираженості СВД з трьома основними шкалами тесту FPI: з невротичністю (найбільш сильний прямий зв'язок, $\rho = 0,72$), депресивністю (сильний прямий зв'язок, $\rho = 0,64$) та врівноваженістю (сильний обернений зв'язок, $\rho = -0,61$). Слабкий обернений зв'язок виявлено для комунікабельності ($\rho = -0,29$). Між СВД та дратівливістю, спонтанною агресивністю, реактивною агресивністю та сором'язливістю встановлено зв'язки середньої сили (ρ від 0,36 до 0,46). Отже, вираженість проявів СВД при лонг- COVID-19, може бути певною мірою обумовлена особистісними характеристиками пацієнток з незпліддям.



Примітка. ———— – сильний зв'язок ($\rho > 0,6$);
 - - - - - зв'язок середньої сили (ρ від 0,3 до 0,6);
 – слабкий зв'язок ($\rho < 0,3$).

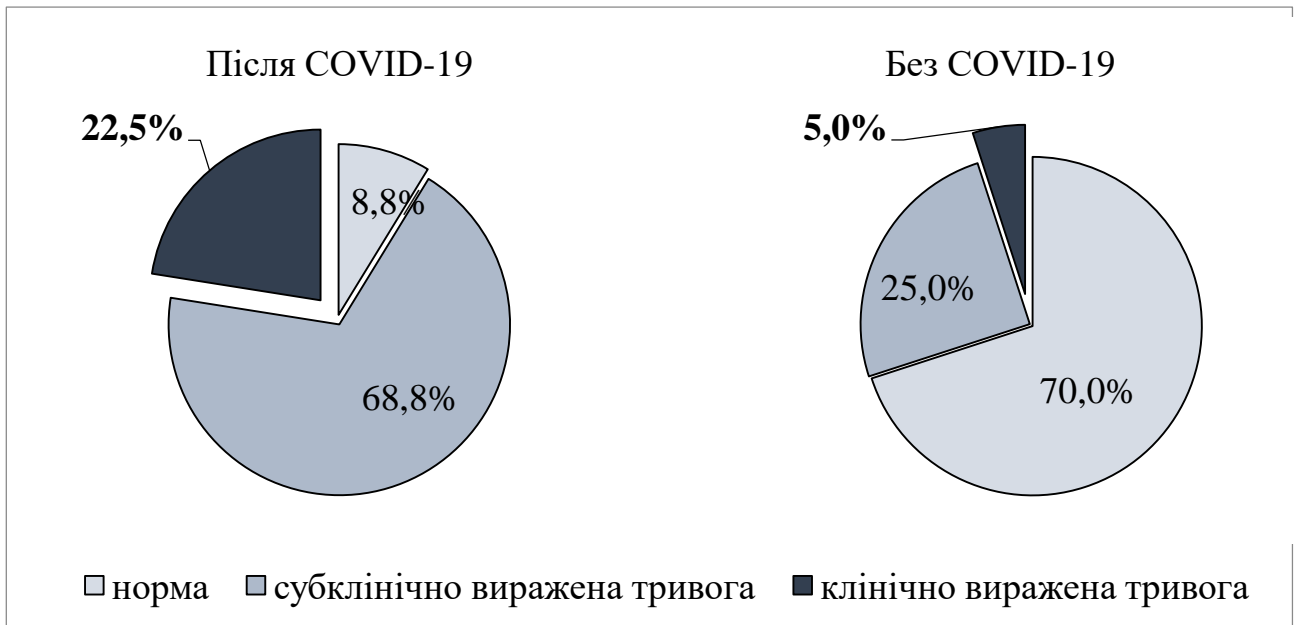
Рис. 5.1 Кореляційний портрет жінок з незпліддям та лонг- COVID-19 за вираженістю СВД та характеристиками особистісного профілю

Дослідниками встановлено, що одні психологічні симптоми зазвичай покращуються з часом після зараження SARS-CoV-2, деякі можуть зберігатися протягом тривалих періодів часу (рік або більше) без значного покращення або навіть погіршуватися з часом [194, 367]. Мета-аналіз 39 досліджень, у якому взяли участь понад 10 000 людей, виявив, що 19% людей із тривалим COVID повідомили про тривогу та 8% про депресію як один із симптомів [250]. Але результати інших досліджень показали набагато вищу поширеність (42% для тривоги та 41% для поганого настрою в дослідженні у Великобританії) [ONS. Prevalence of ongoing], а тривога та депресія внесені до офіційного списку симптомів лонг-COVID Великобританії [277]. Однак, хоча дослідження підкреслюють, що психологічні симптоми можуть бути ознакою тривалого COVID-19, на низку питань ще потрібно відповісти.

За даними [147] психологічні симптоми тривоги та депресії з'являються швидко після початку SARS-CoV-2 у пацієнтів із тривалим COVID-19, причому рівні депресії значно перевищують рівень у пацієнтів, які перенесли короткий COVID. Протягом наступних двох років, незважаючи на деяке зменшення симптомів депресії, вони залишаються вищими за рівень до зараження, тоді як рівень тривоги демонструє невеликі ознаки покращення. Отримані дані проливають світло на психобіологічні шляхи розвитку психологічних симптомів, пов'язаних із тривалим COVID-19, що підкреслює необхідність моніторингу психічного здоров'я та надання адекватної підтримки, яка повинна поєднуватися з діагностикою та лікуванням соматичних наслідків тривалої COVID-19.

Зважаючи на вищевикладене, ми оцінювали рівень тривоги і депресії з використанням шкали HADS госпітальна шкала тривоги і депресії - Hospital Anxiety and Depression Scale). Згідно проведених розрахунків розподіли жінок у групах як за підшкалою «тривога» (рис. 5.2), так і за підшкалою «депресія» значно розрізнялись (рис. 5.3). Так, переважна більшість жінок з лонг-COVID-19 була в тривожному стані (91,2 % проти 30,0 % жінок контрольної групи, $p < 0,05$), у 22,5 % рівень тривоги оцінювався в 11 і вище

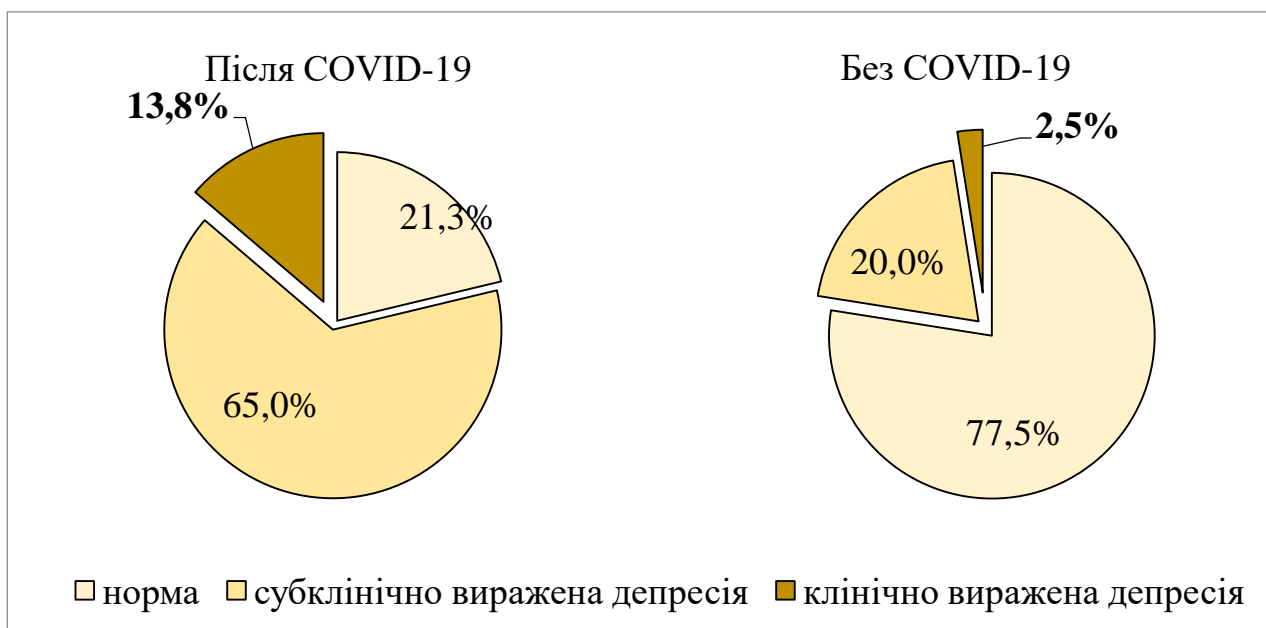
балів і відповідав клінічно вираженому, у групі без COVID-19 виявили лише 5,5 пацієток з клінічно вираженою тривогою ($p < 0,05$).



Примітка. Різниця між відповідними показниками жінок у групах достовірна ($p < 0,05$)

Рисунок 5.2 Розподіл обстежених жінок у групах за підшкалою «тривога» шкали HADS

Що стосується стану депресії (див. рис. 5.3), то за відповідною підшкалою оцінку 8 і більше балів отримало 78,8 % пацієток основної групи, тобто їх стан оцінювався як депресивний (проти 22,5 % жінок без COVID-19 в анамнезі, $p < 0,05$). Клінічно виражена депресія в основній групі була діагностовано у 5 разів частіше, ніж в контрольній групі (13,8 % проти 2,5 % відповідно, $p < 0,05$).



Примітка. Різниця між відповідними показниками жінок у групах достовірна ($p < 0,05$)

Рисунок 5.3 Розподіл обстежених жінок у групах за підшкалою «депресія» шкали HADS, бали

Для визначення медико-соціальних і психологічних факторів, які негативно впливають на результати ДРТ при «лонг-COVID» проаналізуємо відповідні показники у 2-х підгрупах основної групи: підгрупа 1 – 64 жінки з неуспішним ДРТ (відміна переносу, ненастання вагітності або її втрата) і підгрупа 2 – 16 пацієток, у яких ДРТ було успішним (отримано живонародження).

За даними табл. 5.6 частота несприятливих медико-соціальних і психологічних факторів ризику в пацієток з «лонг-COVID-19» при неуспішності програм ДРТ суттєво вища. Найвище достовірно значиме ВШ отримано для двох факторів ризику: сума балів СВД вище 25 (45,3 % у підгрупі 1 проти 12,5 % у підгрупі 2, ВШ = 5,80, ДІ 1,22-27,64, $p < 0,05$) та тривожний стан згідно шкали HADS (90,6 % у підгрупі 1 проти 62,5 % у підгрупі 2, ВШ = 5,80, ДІ 1,56-21,62, $p < 0,05$).

Таблиця 5.6 – Частота медико-соціальних і психологічних факторів ризику в пацієнок з «лонг-COVID» залежно від успішності програм ДРТ

| | Підгрупа 1, n=64 | | Підгрупа 2, n=16 | | ВШ | НГ ДІ | ВГ ДІ |
|---|---------------------|-------|---------------------|------|-------|----------|----------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| Місячний дохід на члена сім'ї до 10 000 грн | 33 | 51,6* | 4 | 25,0 | 3,19 | 0,93 | 10,96 |
| Некомфортне помешкання | 17 | 26,6* | 5 | 18,8 | 1,57 | 0,40 | 6,18 |
| Наявність хронічного соматичного захворювання | 42 | 65,6* | 7 | 31,3 | 4,20# | 1,30 | 13,62 |
| Наявність конфліктних ситуацій в житті жінки | 48 | 75,0* | 6 | 43,8 | 3,86# | 1,24 | 12,04 |
| Незадоволеність сексуальним життям | 41 | 64,1* | 6 | 37,5 | 2,97 | 0,96 | 9,23 |
| Рівень страху перед COVID-19 більше 25 балів | 39 | 60,9* | 2 | 37,5 | 2,60 | 0,84 | 8,05 |
| Сума балів СВД вище 25 | 29 | 45,3* | 10 | 12,5 | 5,80# | 1,22 | 27,64 |
| Тривога | 58 | 90,6* | 9 | 62,5 | 5,8#0 | 1,56 | 21,62 |
| Депресія | 54 | 84,4* | 4 | 56,3 | 4,20# | 1,27 | 13,89 |

Примітки: ВШ – відношення шансів, НГ ДІ – нижня границя довірчого інтервалу, ВГ ДІ – верхня границя довірчого інтервалу;

* - різниця достовірна щодо пацієнок підгрупи 2 ($p < 0,05$);

- ВШ статистично значиме.

Статистично значимо впливає на результати ДРТ у пацієнок з лонг-COVID-19 також наявність депресії (84,4 % у підгрупі 1 проти 56,3 % у

підгрупі 2, ВШ = 4,20, ДІ 1,27-13,89, $p < 0,05$), хронічного соматичного захворювання (65,5 % проти 31,3 % відповідно, ВШ = 4,20, ДІ 1,30-13,62, $p < 0,05$), конфліктних ситуацій (75,0 % проти 43,8 % , ВШ = 3,86, ДІ 1,24-12,04, $p < 0,05$).

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 також 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 %).

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. Встановлено сильний кореляційний зв'язок вираженості СВД з трьома основними шкалами особистісного тесту FPI: з невротичністю (найбільш сильний прямий зв'язок, $\rho = 0,72$), депресивністю

(сильний прямий зв'язок, $\rho = 0,64$) та врівноваженістю (сильний обернений зв'язок, $\rho = - 0,61$).

Переважає 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 в пацієток з «лонг-COVID-19» можуть бути сума балів СВД вище 25 (ВШ = 5,80, ДІ 1,22-27,64), тривожний стан згідно шкали HADS (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, $p < 0,05$).

Отже, жінки з безпліддям та «лонг- COVID-19» потребують додаткових обстежень з оцінки медико-соціального статусу, вегетативної функції та психологічного стану, проведення корекції виявлених порушень [3, 12, 74].

Розділ 6

НЕЙРО-ЕНДОКРИННІ ТА СУДИННІ АСПЕКТИ НЕПЛІДДЯ У ЖІНОК З
ЛОНГ-COVID-19

В даний час недостатньо визначеними лишаються точні механізми впливу COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок. Передбачається, що збудник може безпосередньо впливати на менструальну і репродуктивну функції жінок шляхом впливу на рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2, який широко експресується в яєчниках і матці. Вважається, що специфічні взаємодії між репродуктивною системою та інфекцією SARS-CoV-2 відбуваються на рівні яєчників/ендометрію. Виражена вазоконстрикція спіральних артеріол ендометрію та активація системи згортання формують патологічні порушення менструального циклу. COVID-19 викликає дисфункцію ендотеліальних клітин із змінами в системі зсідання крові, які є критичними компонентами функції ендометрію [228].

Інфекція SARS-CoV-2 може впливати на вісь «гіпоталамус – гіпофіз – яєчник – ендометрій», що веде до порушень репродуктивної функції жінки. Між гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою віссю, що забезпечує формування реакції на стрес, і гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничовою віссю існує реципрокний зв'язок, при якому активація однієї осі призводить до придушення іншої. Хронічний стрес пригнічує вироблення естрогенів [256], тому необхідно оцінювати потенційний вплив COVID-19 на репродуктивну систему.

Вплив перенесеного COVID-19 на репродуктивну систему жінки може бути опосередкований токсичними ефектами препаратів, що застосовуються, тривалістю госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії, декомпенсацією супутніх хронічних захворювань. Наразі невідомо, які віддалені наслідки для репродуктивного здоров'я жінок можуть бути пов'язані з перенесеним COVID-19. У зв'язку з цим усі жінки, які перенесли COVID-19, особливо у важкій формі, повинні бути віднесені до групи

високого ризику розвитку ускладнень і піддаватися більш ретельному диспансерному спостереженню протягом 1 року після стаціонарного лікування з приводу COVID-19. Це необхідно визначення подальшої тактики ведення: відновлення менструального циклу, лікування безплідності, оперативного лікування гінекологічної патології, підбору методів контрацепції, проведення замісної гормональної терапії та іншої специфічної терапії за гінекологічними показаннями [306].

Виражений стрес, зумовлений новою інфекцією COVID-19, і навіть надзвичайним станом під час пандемії, може мати значний вплив на репродуктивну систему. Між гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою віссю, що забезпечує формування реакції на стрес, і гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою віссю існує реципрокний зв'язок, при якому активація однієї осі призводить до пригнічення іншої. Хронічна активація реакцій у відповідь на стрес пригнічує вироблення естрогенів, що може викликати порушення менструального циклу і появи ановуляторних циклів [152]. Сімейні конфлікти, які можуть посилитися під час самоізоляції під час пандемії, також потенційно провокують порушення менструального циклу.

Стрес-залежні порушення менструального циклу є спектром порушень, що включає вторинну аменорею (відсутність менструацій протягом 3 міс і більше за умови попереднього регулярного менструального циклу) і більш рідкісну форму - первинну стресогенну аменорею [292].

Раніше проведені дослідження показали, що спалахи нових інфекційних захворювань (SARS, MERS, H1N1) вплинули на психологічне здоров'я людей. Серед пацієнтів та медичних працівників спостерігалися панічні атаки, депресія, тривожність, страх та посттравматичний стресовий розлад [230, 299].

Наслідком вираженого стресу є порушення гомеостазу та активація системи реагування на стрес (насамперед за допомогою гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі). Негайне реагування на стрес є захисною реакцією організму, проте постійна активація гіпоталамо-гіпофізарно-

надниркової осі персистуючими або травмуючими стресорами може призвести до порушення функціонування осі, придушення репродуктивної функції організму, порушення розвитку плода, несприятливих перинатальних наслідків. Крім того, існують статеві відмінності в регуляції стресової реакції, головним чином через взаємодію між гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадною осями [283, 286, 301, 335, 337, 382, 395].

За отриманими нами даними, у жінок з безпліддям та лонг-COVID-19 відмічено порушення гонадотропної регуляції репродуктивної функції, яке проявилось зростанням рівня сироваткової концентрації ЛГ та ФСГ (табл. 6.1), про незбалансованість такого зростання цих двох показників свідчить підвищення їх співвідношення ЛГ/ФСГ до $1,58 \pm 0,07$ проти $1,12 \pm 0,04$ у жінок без COVID-19 в анамнезі ($p < 0,05$). Такі зрушення можуть бути відображенням зниженого оваріального резерву.

Таблиця 6.1 – Гормони гіпофізу та епіфізу на 3-й день циклу у пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19, %

| Показник | Після COVID-19, n=80 | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 |
|------------------|-------------------------|----------------------------------|
| ЛГ, МО/л | $8,79 \pm 0,42^*$ | $4,95 \pm 0,21$ |
| ФСГ, МО/л | $5,52 \pm 0,33$ | $4,42 \pm 0,45$ |
| ЛГ/ФСГ | $1,58 \pm 0,07^*$ | $1,12 \pm 0,04$ |
| Пролактин, нг/мл | $16,41 \pm 0,42^*$ | $11,73 \pm 0,31$ |
| Мелатонін, пг/мл | $16,50 \pm 0,26^*$ | $27,32 \pm 0,63$ |

Примітка. * - різниця показника відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

Підвищений рівень пролактину, виявлений у пацієток після COVID-19 ($16,41 \pm 0,42$ проти $4,95 \pm 0,21$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$), може бути наслідком стресового впливу захворювання і, в свою чергу негативно впливати на жіночу фертильність, адже гіперпролактинемія пригнічує циклічну

активність гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі HPG і вважається однією з причин безпліддя у чоловіків і жінок [394].

Останнім часом мелатонін розглядається не лише в регуляції процесів сну/несну в організмі, а й у зв'язку з цілою низкою патологічних механізмів різноманітних захворювань, зокрема велика кількість досліджень продемонструвала його імуномодельючий, антиоксидантний, протизапальний та противірусний вплив, зокрема відносно SARS-Cov-2, ефекти [350]. Численними дослідженнями виявлено зв'язок мелатоніну і репродуктивної жіночої функції [280], зокрема встановлено наявність позитивної кореляції між рівнями фолікулярного мелатоніну та маркерами оваріального резерву, антимюллеровим гормоном і вихідним рівнем ФСГ [376]. Ці ж автори також виявили подібну кореляцію між рівнями мелатоніну фолікулярної рідини та результатами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) і якістю ооцитів. Подібним чином [420] виявили значну позитивну кореляцію між концентрацією мелатоніну в фолікулярній рідині та кількістю антральних фолікулів у жінок, які проходять екстракорпоральне запліднення, що також узгоджується з підтримуючою або захисною дією мелатоніну на прогресування оваріального циклу.

Отже, виявлене нами відносне зниження сироваткового гормону ($16,50 \pm 0,26$ відносно $27,32 \pm 0,63$ пг/мл) може бути, з одного боку асоційованим з лонг- COVID-19, а з іншого бути маркером зниження репродуктивного потенціалу і невдалих спроб у проведенні ЕКЗ.

Всі етапи циклічних змін секреції стероїдних гормонів у пацієнок з непліддям після у пацієнок з непліддям 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 (табл. 6.2). Зростання більш ніж у 2 рази коефіцієнту E_2/P на 22-й день МЦ вказує на превалювання естрогену і тенденцію до гіперестрогенемії, що було підтверджено при проведенні кольпоцитології («гормональне дзеркало»). За результатами кольпоцитології ановуляторний цикл по гіперестрогенному типу з

недостатністю лютеїнової фази встановлено у 45 (56,3 %) жінок групи лонг-COVID-19 проти 14 (35,0 %) пацієнток без COVID-19 в анамнезі. Крім того, регулюючий вплив естрадіолу може бути порушений на тлі виявленої нами високої частоти гіперметилування рецептору естрогену 1 (див. розд. 4).

Таблиця 6.2 – Стероїдні гормони та АМГ у пацієнток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19, %

| Показник | Після COVID-19, n=80 | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 |
|--|-------------------------|----------------------------------|
| Е ₂ на 3-й день МЦ, пг/мл | 58,25±2,14 | 39,47±1,85 |
| П на 3-й день МЦ, нг/мл | 0,98±0,08 | 1,24±0,10 |
| Е ₂ на 22-й день МЦ, пг /мл | 86,35±3,12 | 48,6±2,73 |
| П на 22-й день МЦ, нг/мл | 6,91±0,49 | 10,37±0,76 |
| Е ₂ /П на 22-й день МЦ | 12,36±0,54 | 5,34±0,31 |
| Тв, пг/мл | 1,73±0,04 | 1,42±0,06 |
| ДГЕАС, мкг/дл | 78,85±3,20 | 65,81±2,30 |
| Кортизол, мкг/дл | 8,42±0,15 | 7,35±0,14 |
| АМГ, нг/мл | 2,16±0,18 | 3,04±0,16 |

Примітка. різниця всіх показників відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

Виявлено деяке підвищення рівня сироваткових андрогенів (Тв та ДГЕАС), які також відіграють певну роль в жіночій репродукції.

Підвищений рівень гормону стресу кортизолу у обстежених пацієнток (8,42±0,15 проти 7,35±0,14 мкг/дл, $p < 0,05$), який може бути асоційований лонг- COVID-19, негативно позначається на шансах отримати вагітність у програмах ДРТ, адже як відомо високі рівні кортизолу та пролактину негативно впливають на секрецію естрадіолу під час овуляції та сприяють ослабленню овуляторного сплеску ЛГ. Високі концентрації кортизолу призводять до нечутливості гіпофіза до гонадотропін-релізінг гормону та

яєчників до лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Наслідком цього є обмеження виділення ЛГ, фолітропіну (ФСГ) і естрогенів; таким чином, коли відбувається подовження фолікулярної фази, менструальний цикл стає нерегулярним і тривалим, а ймовірність овуляції знижується [393].

У пацієток з безпліддям та лонг- COVID-19 спостерігалось зниження АМГ ($2,16 \pm 0,18$ проти $3,04 \pm 0,16$ відповідно, $p < 0,05$), що вказує на зменшення у них оваріального резерву.

Вітамін D є важливим жиророзчинним стероїдним гормоном в організмі людини, який відіграє важливу роль у регуляції метаболізму кальцію та фосфору. Його дефіцит у великій кількості останніх досліджень розглядають серед інших факторів в патогенезі різноманітних захворювань, зокрема репродуктивної сфери. Рецептор вітаміну D також широко експресується в жіночій репродуктивній системі, включаючи яєчники, ендометрій, фаллопієві епітеліальні клітини, децидуальну оболонку та плаценту. Самки мишей з дефіцитом вітаміну D демонстрували порушення репродуктивної здатності [98]. Результати кількох досліджень показали, що добавка вітаміну D може відігравати позитивну роль у резерві яєчників, поступово підвищує рівень циркулюючого АМГ [268]. Дефіцит вітаміну D дуже поширений у безплідних жінок. 40,1% пацієток мали рівень ≤ 20 нг/мл і 77,4% мали ≤ 30 нг/мл [290]. Ретроспективне когортне дослідження дало подібні результати: 98,2% пацієнтів і 81,3% пацієнтів мали дефіцит або недостатній рівень вітаміну D (< 25 нг/мл) [136]. Жінки з СПКЯ та дефіцитом вітаміну D мали меншу ймовірність овуляції (скоригований OR, 0,82; 95% ДІ, 0,68-0,99; $P = 0,04$) і на 40% нижчий шанс народити живих дітей (скоригований OR, 0,63; 95% СІ, від 0,41 до 0,98; $P = 0,04$), ніж у пацієнтів без дефіциту вітаміну D [86].

З іншого боку дефіцит вітаміну D пов'язують з тяжкістю перебігу і наслідками COVID-19. Повідомлялося, що негативна роль дефіциту вітаміну D є можливим фактором ризику погіршення гострих клінічних результатів COVID-19 [67]. Кілька ретроспективних досліджень встановили зв'язки між

рівнем вітаміну D у сироватці крові та ризиком розвитку важкої форми COVID-19 із підвищеним ризиком смертності, потреби інтенсивної терапії, в штучній вентиляції легень, тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії [71, 133, 204].

Дослідники [129] роблять висновок, пацієнти з тривалим COVID, мають нижчий рівень вітаміну D 25(OH), ніж відповідні пацієнти без тривалого COVID. Роль добавок вітаміну D як стратегії профілактики наслідків COVID-19 слід перевірити в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

За нашими даними (рисунок 6.1), у жінок з безпліддям спостерігається висока частота дефіциту вітаміну D (≤ 20 нг/мл): у 27 (33,8 %) пацієток після COVID-19 та у 6 (15,0 %) без захворювання в анамнезі ($p < 0,05$). Оптимальний рівень (≥ 30 нг/мл) виявлено лише у 7 (8,8 %) та 10 (25,0 %) відповідно за групами ($p < 0,05$).

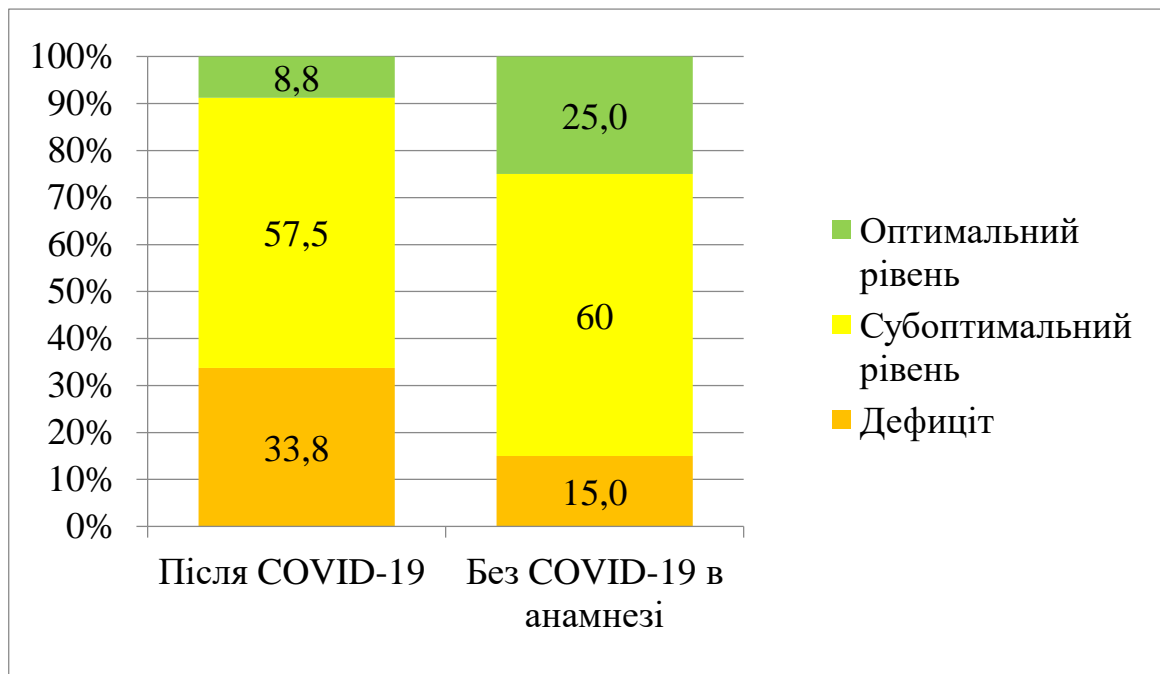


Рисунок 6.1 – Розподіл пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19 за рівнем вітаміну D, %

Клінічні дослідження, аутопсія, дослідження на тваринах і *in vitro* виявляють ушкодження ендотелію у пацієнтів із гострою формою COVID-19 і пацієнтів, які одужують. Зараз ендотеліальну дисфункцію визнають центральним фактором прогресування та тривалого розвитку COVID-19. Різні органи містять різні типи ендотелію, кожен з яких має специфічні особливості, утворюючи різні ендотеліальні бар'єри та виконуючи різні фізіологічні функції. Під час гострої інфекції SARS-CoV-2 пошкоджені ендотеліальні клітини сприяють дифузному утворенню мікротромбів і руйнують ендотеліальні (включаючи гематоенцефалічний, клубочкової фільтрації та кишково-кров'яний) бар'єри, що призводить до поліорганної дисфункції. У період реконвалесценції підгрупа пацієнтів не може повністю одужати через стійку ендотеліальну дисфункцію, що сприяє тривалому перебігу COVID-19 [400].

Хоча спочатку COVID-19 було визнано респіраторним захворюванням, SARS-CoV-2 має здатність пошкоджувати багато систем органів [124]. Пошкодження, яке було продемонстровано на різних тканинах, переважно пов'язане з імунною реакцією та запаленням, а не прямим зараженням клітин вірусом. Порушення системи кровообігу включає ендотеліальну дисфункцію та подальші ефекти, а також підвищений ризик тромбозу глибоких вен, емболії легеневої артерії та кровотечі [101]. Мікротромби, виявлені як при гострому, так і при тривалому COVID-19, сприяють тромбозу [100] і є потенційною діагностичною та терапевтичною мішенню. Довгострокові зміни системи гемостазу також були виявлені при тривалому COVID-19 [317]. Через 18 місяців після інфікування у пацієнтів із тривалим COVID-19 було виявлено тривалі пошкодження стану судин, зокрема ендотелію [396]..

У нашому дослідженні встановлені очевидні ознаки можливого порушення ендотелію у пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19 (табл. 6.3): у пацієток після COVID-19 достовірно підвищений рівень маркера пошкодження ендотелію фактору фон Віллебранда ($1,09 \pm 0,10$ проти $0,73 \pm 0,09$ U/ml, $p < 0,05$) та D-димера ($218,4 \pm 9,8$ проти

178,3±9,6мкмоль/л, $p < 0,05$), який пов'язаний з посиленням тромбоутворенням.

Таблиця 6.3 – Ендотеліальні фактори у пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19, %

| Показник | Після COVID-19, n=80 | Без COVID-19 в анамнезі, n=40 |
|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Фактор фон Віллебранда, U/ml | (1,09±0,10)* | 0,73±0,09 |
| D-димер, мг/л | (218,4±9,8)* | 178,3±9,6 |
| Гомоцистеїн, мкмоль/л | (14,8±0,36)* | 7,4±0,45 |

Примітка. * - різниця показника відносно групи жінок без COVID-19 в анамнезі статистично достовірна ($p < 0,05$).

Постійне ураження ендотелію також, імовірно, є основним механізмом тривалого синдрому COVID. Було вивчено низку біомаркерів пошкодження ендотелію, і виявлено, що вони впливають у тривалих випадках COVID, навіть якщо після гострої хвороби пройшло багато часу. Серед цих біомаркерів Ang-1, Ang-2, sP-селектин, sICAM-1, VEGF і фактору фон Віллебранда є найперспективнішими маркерами, пов'язаними з наявністю тривалих симптомів COVID-19 [383].

Отримано безліч доказів, які свідчать про порушення регуляції гемостазу при COVID-19, що відображається підвищенням D-димеру, які значно збільшуються, особливо у важкохворих пацієнтів і корелюють із поганим результатом. Описано також високий рівень фактору фон Віллебранда (VWF), який є визнаним маркером ендотеліопатії, що може бути використано для прогнозування результатів у пацієнтів з COVID-19. Нещодавно також було показано, що VWF бере участь у ангиогенезі [381].

Підвищення VWF спостерігається і у пацієнтів з лонг- COVID-19. Нещодавнє дослідження пацієток з гінекологічною патологією виявило істотно підвищені рівні VWF при лонг- COVID-19, чого не спостерігалось у жодної пацієнтки групи порівняння [354].

Хоча зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та жіночими статевими гормонами описаний у літературі, вплив ендотеліальної дисфункції на жіночу фертильність не визначений [332]. Мишачі моделі показали, що естрадіол має низку вазоактивних властивостей, окрім його фізіологічної дії на репродуктивну вісь [51]. Таким чином, можна припустити, що естроген може брати участь у регуляції ендотеліальних функцій, які підтримують жіночу репродукцію.

Нами виявлено достовірно підвищений рівень гомоцистеїну у пацієток з непліддям при лонг- COVID-19 ($14,8 \pm 0,36$ проти $7,4 \pm 0,45$ мкмоль/л, $p < 0,05$), що може бути пов'язано з встановленими нами генетичними мутаціями у поліморфізмах генів метаболізму фолієвої кислоти (MTHFR) та гену *BHMT*, який кодує продукцію ферменту бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази (BHMT), які відіграють важливу роль у гомеостазі гомоцистеїну. Гіпергомоцистенемію пов'язують з негативними наслідками і тривалим перебігом COVID-19 [281]. Гомоцистеїн був запропонований як потенційний біомаркер серцево-судинного ризику у пацієнтів з COVID-19. Як відомо, існує позитивний зв'язок між тромбоемболією та рівнем гомоцистеїну [309]. З'являється все більше доказів зв'язку між високим рівнем гомоцистеїну та депресією [82].

Поліморфізм MTHFR C677T може бути причиною того, чому рівні гомоцистеїну у пацієнтів, які одужали від COVID-19, залишаються високими, що може обумовлювати тривалі симптоми. З іншого боку, дефіцит фолієвої кислоти та гіпергомоцистеїнемія також можуть погіршити фертильність і призвести до ускладнень вагітності, оскільки ці процеси беруть участь у розвитку ооцитів, підготовці сприйнятливості ендометрію, імплантації ембріона та вагітності [125].

Ендотеліальна дисфункція під час інфекції SARS-CoV-2 призводить до дестабілізації судин. Тромбоцитопенія спричинена апоптозом тромбоцитів, а накопичення агрегації тромбу призводить до зниження сироваткового Angpt 1 у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Було припущення, що після

першої стадії інфекції SARS-CoV-2 індукована експресія запальних цитокінів і місцева гіпоксія внаслідок посиленої регуляції Angpt 2 призводить до розвитку пошкоджень легеневих судин. Співвідношення Angpt 2/Angpt 1 у сироватці більш суттєво підвищене у пацієнтів із важкими симптомами або тих, хто перебуває у критичному стані, ніж у пацієнтів із менш важкими симптомами [384].

Подібно до VE-кадгерину, рівні Ang-1 виявилися значно вищими в осіб із тривалими симптомами COVID-19. Фактично, Ang-1 мав найвищий рівень з 14 досліджених біомаркерів судинного ураження [302]. Проте дослідження інших авторів не підтвердило ці результати [405].

Ангіогенез – це процес утворення нових капілярів із існуючої судинної структури шляхом подовження або проростання ендотеліальних клітин, який суворо регулюється, оскільки більшість органів у дорослих зазвичай не піддаються фізіологічному ангіогенезу, якщо вони не пошкоджені травмою чи інфекцією, у той час як жіночий репродуктивний тракт потребує безперервного та циклічного ангіогенезу для росту примордіальних фолікулів під час овуляції, сприйнятливої ендометрію для імплантації ембріона та плацентарного та ембріонального розвитку для успішної вагітності. Під час менструального циклу судинна система ендометрію зазнає безперервного росту та регресії, а скоординований розвиток судин, викликаний ангіогенезом ендометрія, вкрай необхідний для успішної імплантації ембріона [216].

Вважається, що Angpt 1 є значимим ангіогенним фактором росту та конститутивним паракринним агоністом рецептора тирозинкінази (Tie2) і підтримує стабільність і цілісність кровоносних судин. Було показано, що відсутність Angpt 1 призводить до дефектів росту кровоносних судин і розвитку кровоносних судин у плода у мишей. Посилення регуляції Angpt 1 у генетично модифікованій моделі миші збільшило ангіогенез і знизило проникність судин [103].

Вплив Ang1 на ендотеліальні клітини та кровоносні судини загалом поділяється на дві категорії; ті, що пов'язані зі сприянням захисту судин, і ті, що пов'язані з ремоделюванням судин і ангиогенезом. Angpt-1 відіграє роль у дозріванні та стабілізації нових кровоносних судин, інгібуванні ендотеліального апоптозу та зниженні проникності судин у стабільному середовищі без гіпоксії. Відомо, що Angpt-1 і -2 регулюють ангиогенез яєчників у фолікулах яєчників, хоча точний механізм не з'ясовано. Angpt-1 і Angpt-2 відіграють важливу роль у ангиогенезі, хоча й на різних стадіях розвитку. Angpt-1 асоціюється з ремоделюванням судин в ембріональному стані, а Angpt-2 – з постнатальним ремоделюванням [103].

Унікальні судинні захисні ефекти Ang1 роблять цей ліганд дуже привабливим для використання з метою забезпечення нових терапевтичних варіантів, застосовних до широкого спектру патологій, пов'язаних із судинною системою [52].

Фолікулярна рідина – це рідина, яка заповнює фолікулярна порожнина і виступає складним мікросередовищем-медіатором для комунікації зародкових клітин із соматичними клітинами. Вона містить різноманітні метаболіти, такі як гормони, білки, антикоагулянти, електроліти, активні форми кисню, антиоксиданти та різноманітні клітини імунної системи, що забезпечує можливість росту ооцитів. Щоб забезпечити правильний оогенез і фолікулогенез яєчників, регуляторні екстра- та інтраоваріальні елементи завжди повинні підтримуватися в балансі. Зміни у взаємодії цих змінних можуть призвести до аномального фолікулогенезу та ооцитів нижчої якості [83].

Враховуючи вищевикладене, ми дослідили рівень Ангіопоетину-1 у фолікулярній рідині обстежених жінок. Отримано надзвичайно широкий варіаційний ряд значень (рис. 2): від зовсім низького рівня (менше чутливості методики 37,5 пг/мл) до концентрацій вище 1000 пг/мл (максимальне значення 3969 пг/мл). Детальний аналіз показав, що серед пацієнток 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). Такі результати вказують на різноспрямовану розбалансованість процесів ангиогенезу у фолікулярній рідині пацієток після COVID-19, яка може обумовлювати неефективність програм ДРТ.

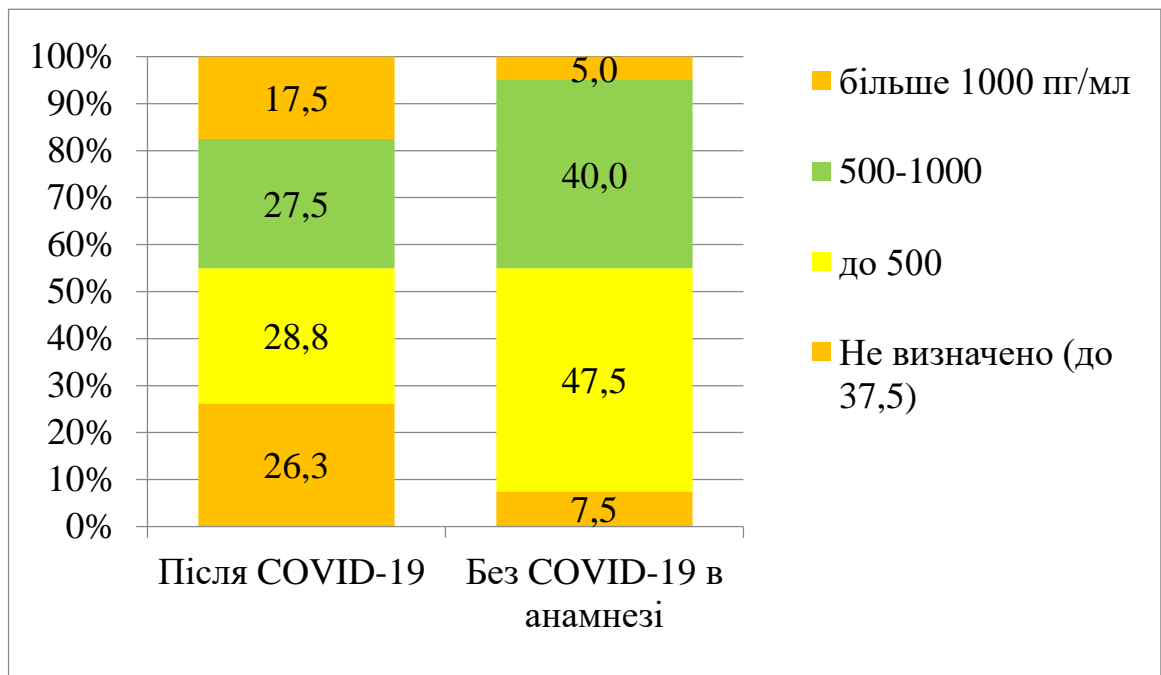


Рисунок 2 Рівень Ангіопоетину-1 у фолікулярній рідині пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19, %

Для визначення ролі нейроендокринних та судинних змін у неефективності програм ДРТ при «лонг-COVID» проаналізуємо відповідні показники у 2-х підгрупах основної групи: підгрупа 1 – 64 жінки з неуспішним ДРТ (відміна переносу, ненастання вагітності або її втрата) і підгрупа 2 – 16 пацієток, у яких ДРТ було успішним (отримано живонародження).

За даними табл. 6.4 частота несприятливих нейроендокринних та судинних факторів ризику в пацієток з «лонг-COVID-19» при неуспішності програм ДРТ суттєво вища. Найвище достовірно значиме ВШ отримано для фактору ризику «E₂/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; E₂ на 22-й день МЦ вище 80 пг /мл.

Таблиця 6.4 Нейроендокринні та судинні фактори неуспішності програм ДРТ у пацієток з «лонг-COVID» залежно від успішності програм ДРТ, %

| | Підгрупа 1, n=64 | | Підгрупа 2, n=16 | | ВШ | НГ ДІ | ВГ ДІ |
|--|---------------------|-------|---------------------|------|-------|----------|----------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| ЛГ вище 8 МО/л | 50 | 78,1* | 6 | 37,5 | 5,95# | 1,84 | 19,23 |
| ФСГ вище 5 МО/л | 42 | 65,6* | 5 | 31,3 | 4,20# | 1,30 | 13,62 |
| ЛГ/ФСГ вище 1,5 | 25 | 39,1* | 2 | 12,5 | 4,49 | 0,94 | 21,45 |
| Пролактин вище 16 нг/мл | 26 | 40,6* | 3 | 18,8 | 2,96 | 0,77 | 11,45 |
| Мелатонін менше 15 пг/мл | 32 | 50,0* | 3 | 18,8 | 4,33# | 1,13 | 16,68 |
| E ₂ на 3-й день МЦ вище 60, пг/мл | 23 | 35,9 | 4 | 25,0 | 1,68 | 0,49 | 5,82 |
| П на 3-й день МЦ менше 1 нг/мл | 29 | 45,3 | 5 | 31,3 | 1,82 | 0,57 | 5,85 |
| E ₂ на 22-й день МЦ вище 80 пг /мл | 40 | 62,5* | 5 | 31,3 | 3,67# | 1,14 | 11,84 |
| П на 22-й день МЦ менше 7 нг/мл | 46 | 71,9* | 6 | 37,5 | 4,26# | 1,35 | 13,44 |
| E ₂ /П на 22-й день МЦ більше 12 | 44 | 68,8* | 4 | 25,0 | 6,60# | 1,89 | 23,01 |
| Тв вище 1,7 пг/мл | 30 | 46,9 | 6 | 37,5 | 1,47 | 0,48 | 4,53 |
| ДГЕАС вище 75 мкг/дл | 32 | 50,0 | 7 | 43,8 | 1,29 | 0,43 | 3,87 |
| Кортизол вище 8 мкг/дл | 42 | 65,6* | 5 | 31,3 | 4,20# | 1,30 | 13,62 |
| АМГ менше 2 нг/мл | 40 | 62,5* | 4 | 25,0 | 5,00# | 1,45 | 17,27 |
| Дефіцит вітаміну D | 25 | 39,1* | 2 | 12,5 | 4,49 | 0,94 | 21,45 |

Закінчення табл. 6.4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|----|-------|---|------|-------|------|-------|
| Фактор фон Віллебранда вище 1 U/ml | 27 | 42,2* | 3 | 18,8 | 3,16 | 0,82 | 12,20 |
| D-димер більше 210 мг/л | 41 | 64,1* | 5 | 31,3 | 3,92# | 1,21 | 12,69 |
| Гомоцистеїн більше 5 мкмоль/л | 29 | 45,3* | 2 | 12,5 | 5,80# | 1,22 | 27,64 |
| Рівень Ангіопоетину-1 у ФР до 37,5 пг/мл | 19 | 29,7 | 2 | 12,5 | 2,96 | 0,61 | 14,29 |
| Рівень Ангіопоетину-1 у ФР більше 1000 пг/мл | 13 | 20,3 | 1 | 6,3 | 3,82 | 0,46 | 31,66 |

Примітки: ВШ – відношення шансів, НГ ДІ – нижня границя довірчого інтервалу, ВГ ДІ – верхня границя довірчого інтервалу;

* - різниця достовірна щодо пацієток підгрупи 2 ($p < 0,05$);

- статистична значимість ВШ.

Отже, нами виявлено нейро-ендокринні та судинні зміни у пацієток з непліддям та лонг-COVID-19, що можуть бути обумовлені прямим та непрямим впливом перенесеного захворювання та його наслідками [73, 313].

Порушення гонадотропної регуляції репродуктивної функції 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, яка вважається одним з факторів безпліддя.

Виявлене відносне 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 E_2/P на 22-й день МЦ вказує на превалювання естрогену і тенденцію до гіперестрогенемії, що було

підтверджено при проведенні кольпоцитології. Виявлено деяке підвищення рівня сироваткових андрогенів (Тв та ДГЕАС), які також відіграють певну роль в жіночій репродукції. Підвищений рівень гормону стресу кортизолу у обстежених пацієнток негативно позначається на шансах отримати вагітність у програмах ДРТ.

У пацієнток з безпліддям та лонг-COVID-19 спостерігалось зниження АМГ, що вказує на зменшення у них оваріального резерву.

У цих жінок спостерігається висока частота дефіциту вітаміну D (33,8 %), який зараз розглядають як вітамін-гормон, враховуючи його якості як універсального регулятора, що має значення у патогенезі порушень лонг-COVID-19 та репродуктивної жіночої сфери.

Встановлені очевидні ознаки можливого порушення ендотелію у пацієнток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19: у пацієнток після COVID-19 достовірно підвищений рівень маркера пошкодження ендотелію фактору фон Віллебранда та D-димера, який пов'язаний з посиленням тромбоутворенням. Підвищений рівень гомоцистеїну може бути пов'язаний з встановленими генетичними мутаціями у поліморфізмах генів метаболізму фолієвої кислоти (MTHFR) та гену *BHMT*, який кодує продукцію ферменту бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази (BHMT)

Серед пацієнток 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 пацієнток з високим рівнем (більше 1000 пг/мл). Такі результати вказують на різноспрямовану розбалансованість процесів ангіогенезу у фолікулярній рідині пацієнток після COVID-19, яка може обумовлювати порушення процесів фолікулогенезу та неефективність програм ДРТ.

Негативний вплив виявлених порушень нейроендокринної та судинної регуляції на ефективність програм ДРТ у пацієнток з лонг-COVID-19 підтверджено розрахунками відношення шансів. Найвище достовірно значиме ВШ отримано для фактору ризику «E₂/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; E₂ на 22-й день МЦ вище 80 пг /мл.

РОЗДІЛ 7

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОМЕТРІЮ ПРИ ЛОНГ-COVID-19

7.1. Результати рутинного гістологічного дослідження зразків ендометрію

При проведенні гістологічного дослідження зразків ендометрію в середній проліферативній фазі у 18 (45,0%) жінок основної групи та 41 (51,3%) пацієнтки контрольної групи виявлені ознаки хронічного неспецифічного ендометриту, які підлягали подальшій імуногістохімічній верифікації та не відрізнялись між двома групами. Не було різниці за такими морфологічними характеристиками, як опис клубків спіральних артерій, що розцінювалось ознаками неповного відторгнення під час попередніх циклів, вогнищеві гіперпластичні зміни, невідповідність дню менструального циклу (табл. 7.1).

Таблиця 7.1 – Основні патогістологічні знахідки в зразках ендометрію середньої проліферативної фази, абс.ч. (%)

| Морфологічна ознака / патогістологічний висновок | Основна група | Контрольна група | <i>p</i> |
|--|---------------|------------------|----------|
| Плазматичні клітини в полі зору | 57 (71,3) | 20 (50,0) * | 0,027 |
| Лімфогістіоцитарна інфільтрація | 52 (65,0) | 14 (35,0) * | 0,003 |
| Ділянки фіброзованої строми | 53 (66,3) | 18 (45,0) * | 0,031* |
| Групи склерозованих судин | 21 (26,3) | 10 (25,0) | 1 |
| Вогнищеві гіперпластичні зміни | 19 (23,8) | 13 (32,5) | 0,382 |
| Невідповідність дню циклу | 64 (80,0) | 28 (70,0) | 0,256 |
| Хронічний ендометрит | 41 (51,3) | 18 (45,0) | 0,565 |
| Неповне відторгнення під час попередніх циклів | 64 (80,0) | 30 (75,0) | 0,695 |
| Стоншені пласти ендометрію | 42 (52,5) | 12 (30,0) * | 0,032 |

* - різниця між вибірками є статистично достовірною

Статистично відмінними для жінок, що перенесли COVID-19, були морфологічні знахідки у зразках ендометрію, забарвлених гематоксилін-еозином: плазматичні клітини ($p=0,027$), лімфогістіоцитарна інфільтрація ($p=0,003$), ділянки фіброзованої стромы ($p=0,031$); стоншений візуально ендометрій ($p=0,032$). Таким чином, подібна патоморфологічна картина виявлених змін слизової оболонки матки у середній проліферативній фазі для обох груп характеризувалась помірною звивистістю залоз, розвиток яких не відповідав дню менструального циклу, неповним відторгненням під час попередніх циклів (рис. 7.1).

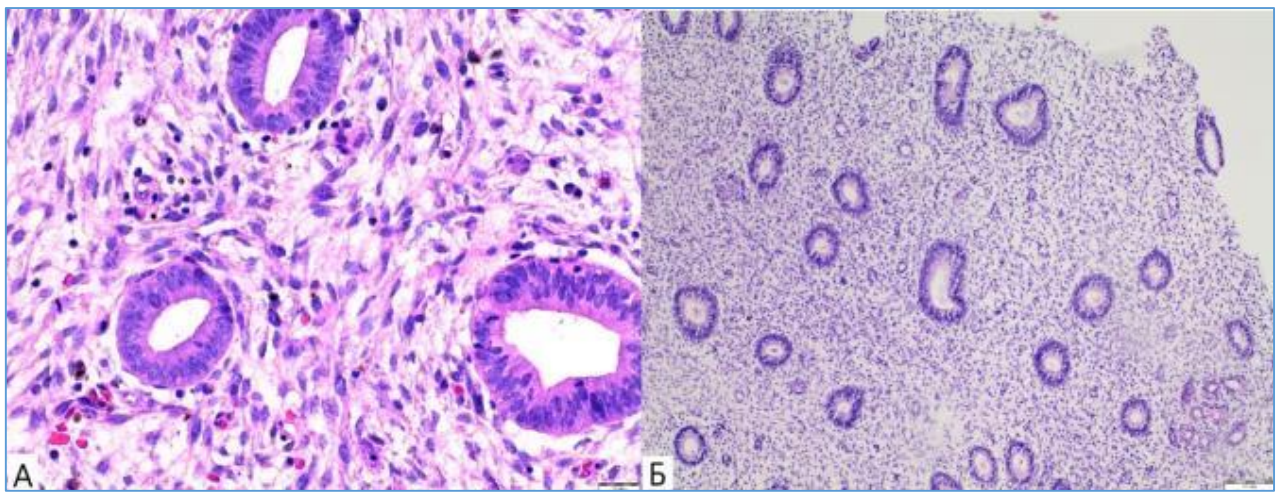


Рис. 7.1. Гістологічні зрізи зразків слизової оболонки матки середньої стадії проліферативної фази. Основна група. Забарвлення (заб.): гематоксилін і еозин: А. Візуалізація залоз проліферативного типу. Збільшення (зб.): 400. Б. Візуалізація груп склерозованих спіральних артерій. Ознаки вогнищового неповного відторгнення під час попередніх циклів (зб.: 100).

У фрагментах слизової оболонки поліповидної форми, дрібні та середнього калібру залози розташовані помірно хаотично із переважаючою округлою та частково звивистої форми. Співвідношення залозистого компоненту до стромального – 1:3. Залози вистеляє однорядний призматичний епітелій із базально розташованими ядрами, окремі залози вистелені багаторядним епітелієм. Округлої форми ядра із гіперхроматозом та помірно вираженою мітотичною активністю, без наявності атипових

мітозів. Ядерноцитоплазматичне співвідношення становить 1:2 і знаходиться в межах норми. Клітини залозистого епітелію з рівним апікальним краєм, без ознак секреторної активності та з порожнім просвітом залоз. Щільність строми нерівномірна, з ознаками набряку та лімфоплазмоцитарною інфільтрацією. Спіральні артерії розташовані клубками.

Для середньої стадії проліферативної фази у основній групі фрагменти ендометрію характеризувались відносно рівномірним розподіленням округлих та звивистих залоз зі збільшення їх в довжину. Слід зазначити, що статистично достовірно основна група відрізнялась від контрольної також і за рахунок візуально стоншених пластів ендометрію не виключено за рахунок поодиноких ділянок гіпопластичних змін. Залозисті епітеліальні клітини були високими стовпчастими клітинами і містять злегка збільшені овальної форми, багаті хроматином ядра в щільній розрідженій цитоплазмі. Серед клітин залозистого епітелію ідентифіковано миготливі клітини. Ядерця помітні. Наявні поодинокі лімфоїдні фолікули з плазмоцитами у досліджуваних зрізах функціонального шару слизової оболонки матки у випадках, які були інтерпретовані, як хронічний ендометрит в обох вибірках. Веретеноподібні стромальні клітини слабо диференційовані, з випадковими мітозами і розділені інтерстиціальним набряком, переважно вогнищевим. В більшій частині пластів ендометрію візуалізується вогнищева проліферація фібробластів. Спіральних артеріол не відзначено. Лімфоплазмоцитарна інфільтрація незначного вираження (рис. 7.2).

Під час проведення гістологічного дослідження зразків ендометрію в середній стадії секреторної фази групи були однорідними між собою при аналізі невідповідності морфологічної картини дню менструального циклу, гіперпластичних змін та тенденцією до них, яка проявлялась подовженими гіперхроматичними ядрами. Залози в окремо досліджених гістологічних зрізах відрізнялись за формою та розмірами, окремі з них були кистозно розширеними. Просвіт залоз відповідно був теж неоднаковим – від звуження до розширення в поперечному перерізі у проаналізованих скельцях.

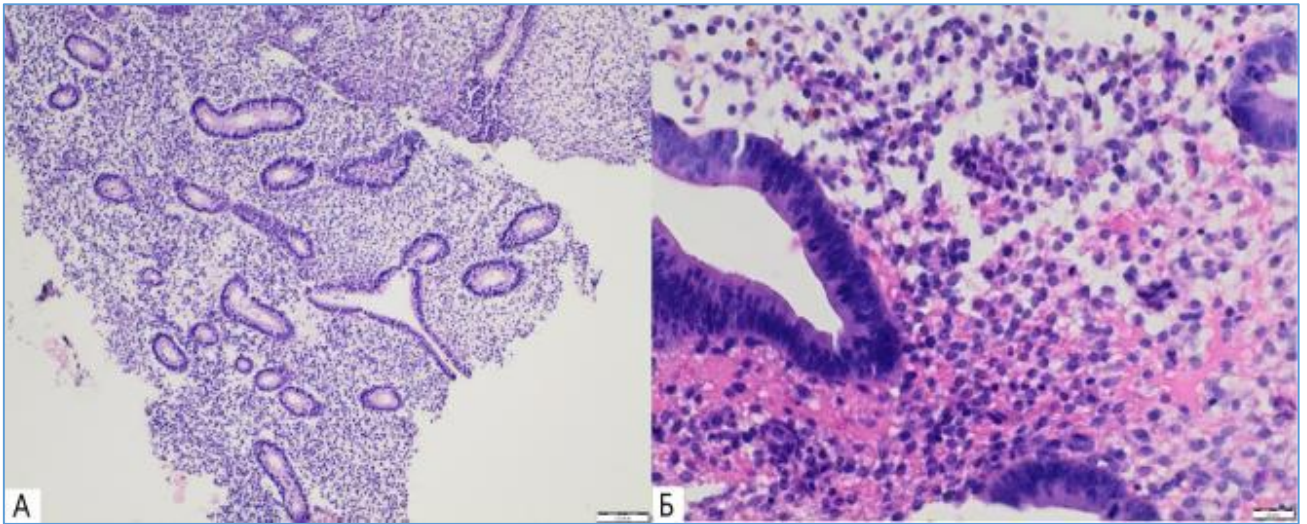


Рис. 7.2. Гістологічні зрізи зразків слизової оболонки матки середньої стадії проліферативної фази, основна група (зоб.: гематоксилін і еозин): А. Візуалізація вогнищевої лімфоплазмочитарної інфільтрації (зб.: 100). Б. Візуалізація поодиноких лімфоцитів та плазмочитів в полі зору великого збільшення (зб.: 400).

При дисхронозі ендометрію, відібраного в секреторній фазі набряк строми був незначним, місцями неоднорідність та слабкий її розвиток, спостерігалось порушення децидуалізації у 23 (57,5%) жінок контрольної групи та у 62 (77,5%) пацієток основної групи. Відзначалась поява ранньої псевдодецидуальної реакції у період вікна імплантації у 1 (2,5%) пацієтки контрольної групи та 3 (3,8%) пацієток основної групи, веретеноподібні клітини були змінені. Також відзначались зміни війчастого та залозистого епітелію. Стінки судин морфометрично були потовщені, оточені атрофічно зміненою стромою у 62 (77,5%) пацієток контрольної групи та 23 (57,5%) пацієток основної групи. Атрофія залози та візуальна слабка секреторна активність відзначалась у 17 (42,5%) осіб з контрольної групи і у 33 (41,3%) осіб з обтяженим анамнезом затяжного COVID-19 ($p=0,022$), що було надалі підтверджено гістохімічним методом із проведенням PAS-реакції. Детально морфологічні знахідки у середній стадії секреторної фази представлені у табл. 7.2.

Отже, статистично достовірно у середній стадії секреторної фази основна група відрізнялась від контрольної зниженою секреторною активністю та слабо розвиненою строною з наявністю плазматичних клітин в полі зору (рис. 7.3).

Таблиця 7.2

Основні патогістологічні знахідки в зразках ендометрію середньої секреторної фази, забарвлених гематоксилін-еозином, абс.ч., %

| Морфологічна ознака | Основна група | Контрольна група | <i>p</i> |
|---------------------------------|---------------|------------------|----------|
| Слабо розвинена строма | 62 (77,5) * | 23 (57,5) | 0,033 |
| Плазматичні клітини в полі зору | 55 (68,8) * | 19 (47,5) | 0,029 |
| Невідповідність дню циклу | 70 (87,5) | 31 (77,5) | 0,188 |
| Подовжені гіперхроматичні ядра | 67 (83,8) | 29 (72,5%) | 0,156 |
| Гіперпластичні зміни | 19 (23,8) | 13 (32,5) | 0,382 |
| Знижена секреторна активність | 44 (55,0) * | 13 (32,5) | 0,022 |

* - різниця між вибірками є статистично достовірною

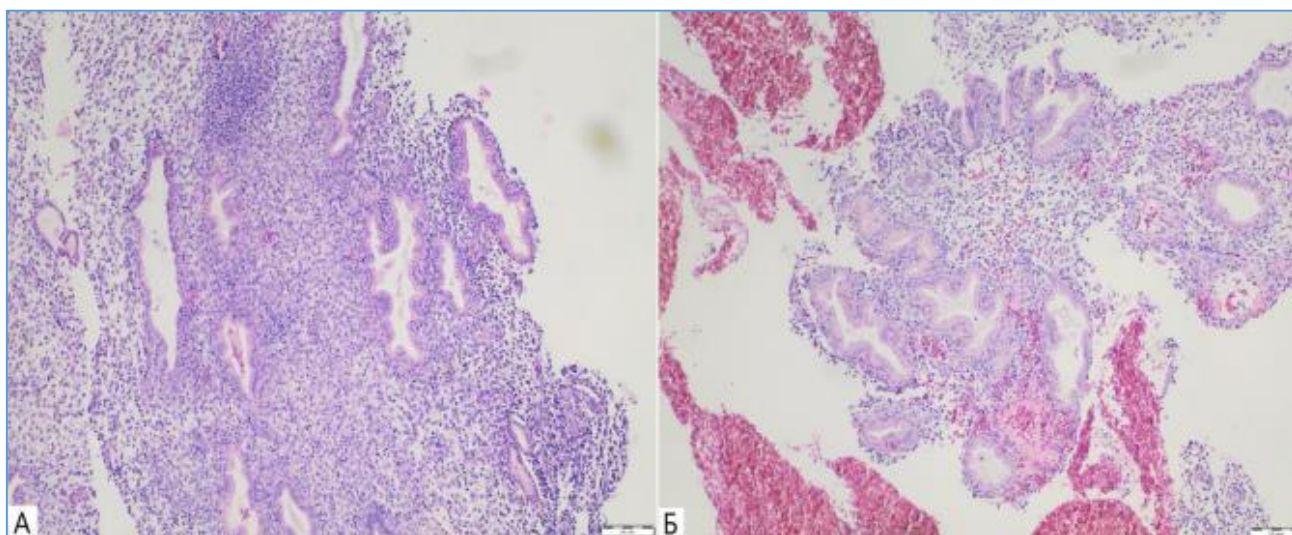


Рис. 7.3. Гістологічні зрізи зразків слизової оболонки матки середньої стадії секреторної фази пацієток основної групи (заб.: гематоксилін і еозин, зб.: 100): А. Візуалізація вогнищевої лімфоплазмоцитарної інфільтрації з тенденцією до формування депозитів. Б. Серед мас крові фрагмент ендометрію зі слабо розвиненою строною; екстравазати еритроцитів.

Як представлено на рис. 7.3 дані фрагменти ендометрію середньої стадії секреторної фази із збереженою архітектонікою та типовим, рівномірним розташуванням залозистого компоненту. Розміри залоз середнього та крупного калібру, форма їх звивиста, просвіт зірчастий, подекуди з тенденцією до округлої форми просвіту із помірною візуально кількістю секрету. Залозисто-стромальне співвідношення становить 1:1. Однорядний призматичний епітелій з базально розташованими ядрами вистеляє просвіт залоз. Округлої форми ядра із легким гіперхроматозом та помірно вираженою мітотичною активністю, без атипових мітозів. Відзначається відсутність субнуклеарної вакуолізації клітин. Ядерноцитоплазматичне співвідношення становить 1:2 та знаходиться в межах норми. Клітини залозистого епітелію з нерівним апікальним краєм та з ознаками слабо вираженої секреторної активності. У просвіті залоз спостерігаються еритроцити та дрібні краплі секрету. Стромальний компонент слабо розвинений, компактний, периваскулярна децидуальна трансформація – невиразна. Клубки спіральних артерій спостерігаються нерівномірно у полі зору. Виражено вогнищева лімфоплазмоцитарна інфільтрація. Спостерігаються вогнищеві локуси виходу еритроцитів в тканини з судинного русла.

Характерними ознаками зразків слизової оболонки тіла матки основної групи в середній стадії секреторної фази були хаотично розташовані множинні плазматичні клітини та лімфоцити (рис. 7.4). Поліповидна структура представленого ендометрію з візуалізацією груп склерозованих судин, з вираженою лімфоплазмоцитарною інфільтрацією та ідентифікацією лімфоїдних депозитів (несправжніх фолікулів). В окремих випадках спостерігаються вакуолі глікогену в епітеліальних клітинах залоз. Строма вогнищево набрякла з візуалізацією «порожніх» просторів навколо залоз. Просвіти залоз з слизистим вмістом, окремі пласти без демонстрації його присутності.

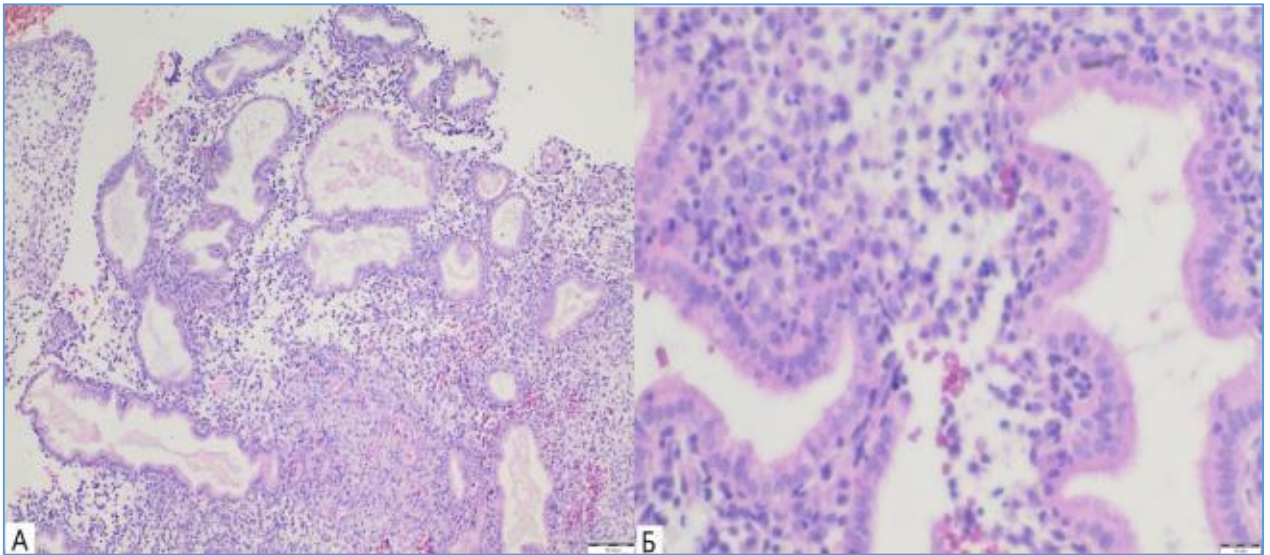


Рис. 7.4. Гістологічні зрізи зразків слизової оболонки матки середньої стадії секреторної фази пацієток основної групи (заб.: гематоксилін і еозин): А. Фрагмент поліповидного ендометрію з візуалізацією судинної групи (зб.: 100). Б. Візуалізація чисельних лімфоцитів та плазмоцитів в полі зору великого збільшення (зб.: 400).

Виявлені шляхом інтравагінального УЗД та ідентифіковані гістологічно після проведення лапароскопічної діагностики вогнища ендометріозу теж становили достовірну різницю між групами ($p=0,045$) та зустрічались у 41 (51,3%) жінок основної групи та у 12 (30,0%) пацієток контрольної групи. При проведенні кореляції рангу Спірмена між виявленими випадками ендометріозу і хронічного ендометриту $r=0,366$ (95% довірчий інтервал 0,1947-0,5156) при $p<0,0001$, що згідно з шкалою Чеддока свідчить про помітний зв'язок. Відмітним є те, що групи не відрізнялись між собою у виявленні субмукозної, інтрамуральної, та субсерозної локалізації міом ($p=1$) (рис. 7.5).

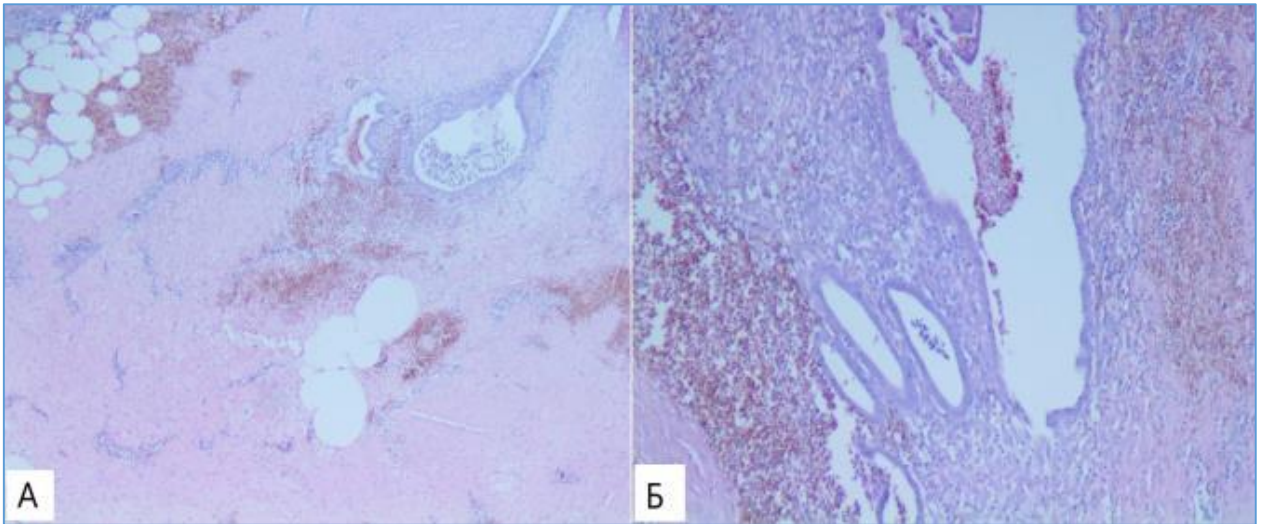


Рис. 7.5. Фотографії мікропрепаратів післяопераційного рубця з ендометріомою, забарвлення: гематоксилін-еозин. А. Збільшення: 40. Б. Збільшення: 100.

Як візуалізовано на рис. 7.5 матеріал післяопераційного рубця представлений у зрізах переважно сполучною гіалінізованою тканиною, без ідентифікації вкриваючого епітелію з підтвердженням змінених, розширених ендометріальних залоз, оточених веретеноподібними клітинами строми, лімфоплазмоцитарним інфільтратом, одинокими, насиченими гемосидерином макрофагами і фіброзно-колагеновій тканині. Фрагмент з прилеглою жировою тканиною із зрілих ліпоцитів з тонкими колагеновими прошарками. Післяопераційний матеріал відповідає ендометріомі (позаматковий ендометріоз) післяопераційного рубця.

Діагноз хронічного ендометриту був підтверджений імуногістохімічно антитілами CD56 та CD138. Гіперплазія слизової оболонки матки відзначалась патологічною проліферацією залоз ендометрію зі збільшенням їх співвідношенням до строми у порівнянні з нормою (рис. 7.6).

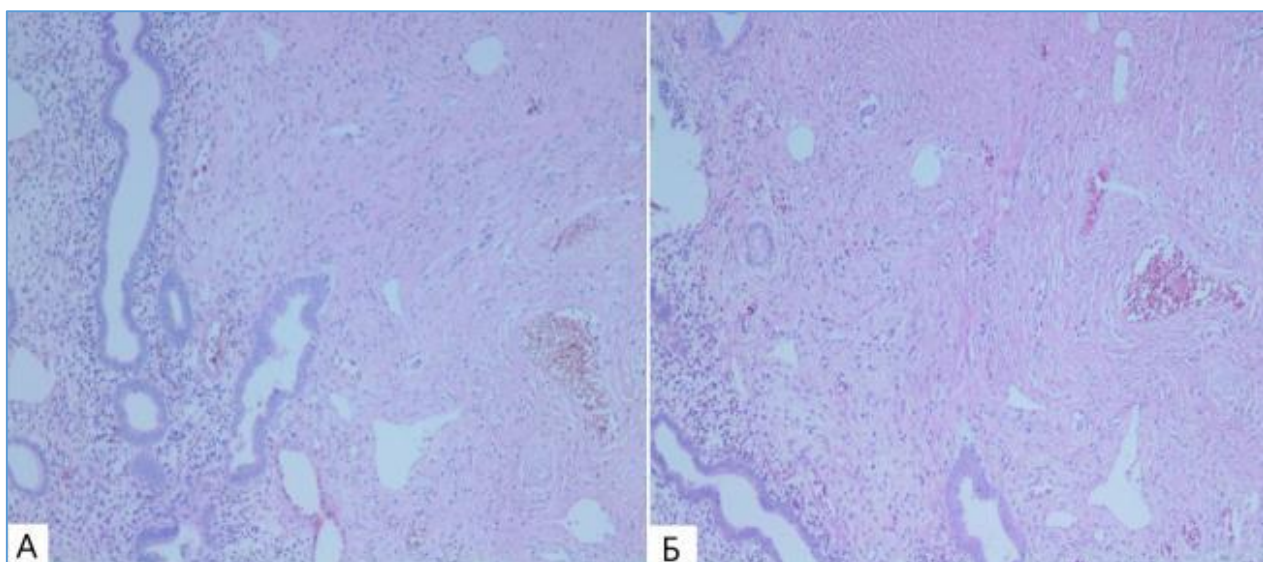


Рис. 7.6. А, Б. Фотографії мікропрепарату субмукозного вузла після проведення міомектомії. Гіперплазія ендометрію. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: 100

Проілюстровано на рис. 7.6. А, Б тканину, яка представлена пучками різнонаправлених гладком'язевих клітин, що формують волокна, з вогнищами гіалінозу; вкриті обривками ендометрію, де його фрагменти неправильної будови із нерівномірним розташуванням залоз дрібного та середнього калібру округлої форми, поодинокі, кистозно розширені. Співвідношення залоз до стромы становить 1:2. Більшість залоз вистелені однорядним призматичним епітелієм із базально розміщеними ядрами, окремі залози вистелені індіферентним епітелієм, інші – гіперпластичним, багаторядним. Ядра округлої форми із помірно вираженою мітотичною активністю та гіперхроматозом. Атипових мітозів не виявлено, ознак субнуклеарної вакуолізації клітин немає.

Таким чином, основними відмінними ознаками у зразках ендометрію основної групи 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 характерними були: слабо розвинена строма з плазматичними клітинами в полі зору та слабка секреторна

активність залоз ендометрію. Достовірно частіше було виявлено ендометріоз у жінок основної групи під час гістологічної верифікації.

7.2. Результати гістохімічного дослідження зразків ендометрію

При визначенні секреторної активності ендометрію шляхом виконання PAS-реакції у середній стадії проліферативної фази між обома вибірками не було статистичної різниці ($p=0,857$) та основною характеристикою зразків обох груп була відсутність гістохімічної реакції або її сліди. У трьох випадках (3,8%) основної групи, у яких морфологічно встановлено було дисхроноз циклу та неповне відторгнення під час попередніх циклів, відзначались поодинокі дрібні гранули секрету в стромі та залозах. Також дрібні поодинокі вкраплення в стромальному компоненті були в однієї пацієнтки (2,5%) контрольної групи з аналогічно встановленим дисхронозом та ознаками неповного відторгнення (рис. 7.7).



Рис. 7.7. Точкова діаграма з представленням кількості секрету (градація у плюсах) в середній стадії проліферативної фази в залозах та стромі ендометрію (на вісі абсцис позначено загальну кількість пацієнток).

У середній стадії секреторної фази при оцінці PAS-реакції морфоструктурно відзначалась вища секреція у залозистому компоненті, ніж у стромальному в період імплантаційного вікна в обох групах (рис. 7.8).

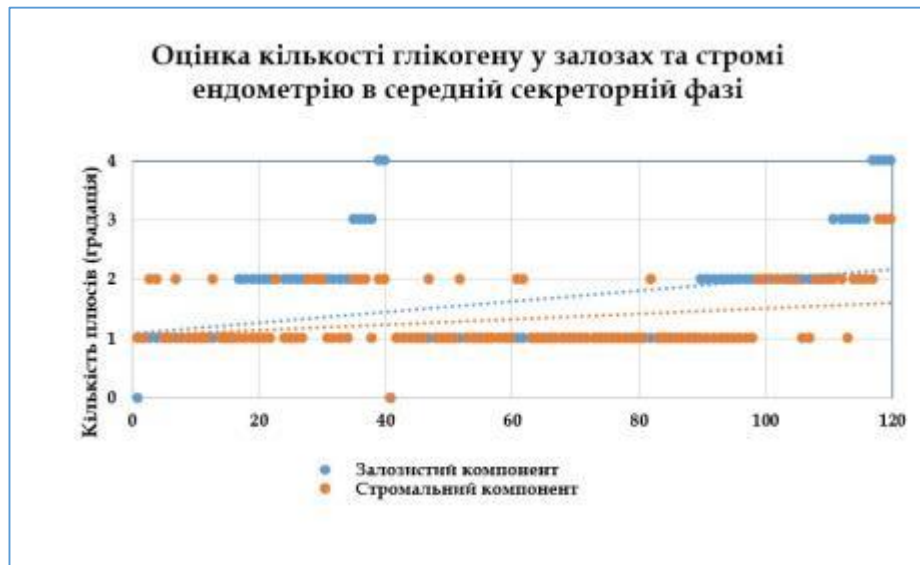


Рис. 7.8. Точкова діаграма з представленням кількості секрету (градація у плюсах) в середній секреторній фазі в залозах та стромі ендометрію (на вісі абсцис позначено загальну кількість пацієнток)

Як позначено лінією тренду на рис. 7.8, ступінь експресії секреції глікогену переважала у залозах, порівняно зі стромою у зразках жінок обидвох вибірок. Відмітне зниження секреції (визначене, як «реакція відсутня або сліди» та «дуже дрібні гранули») у 16 (40%) зразках пацієнток контрольної групи та 49 (61,3%) зразках з основної групи в середній стадії секреторної фази, що достовірно відрізняло контрольну і основну групи між собою ($p=0,045$). Детальніше визначення кількості секрету у зразках пацієнток обох груп представлено у табл. 7.3.

Оскільки середня стадія проліферативної фази не є реактивною для PAS-реакції, основним ракурсом інтересу була середня стадія секреторної фази, під час якої спостерігалась слабо позитивна реакція («+») з дуже дрібними гранулами в просвіті залоз та поодинокі сліди в стромі ендометрію (рис. 7.9).

Таблиця 7.3

Оцінка секреторної активності залоз ендометрію при проведенні PAS-реакції, абс.ч., %

| Визначення кількості полісахаридів глікогену (PAS-реакція) | Середня стадія проліферативної фази | | Середня стадія секреторної фази | |
|--|-------------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|
| | Основна група | Контрольна група | Основна група | Контрольна група |
| Реакція відсутня або сліди | 77 (96,3) | 39 (97,5) | 1 (1,3) | 1 (2,5) |
| Дуже дрібні гранули | 3 (3,8) | 1 (2,5) | 48 (60,0)* | 15 (37,5) |
| Грубі гранули | - | - | 21 (26,3) | 18 (45,0) |
| Дрібні скупчення | - | - | 6 (7,5) | 4 (10,0) |
| Об'ємні скупчення | - | - | 4 (7,0) | 2 (5,0) |

* - різниця між вибірками є статистично достовірною

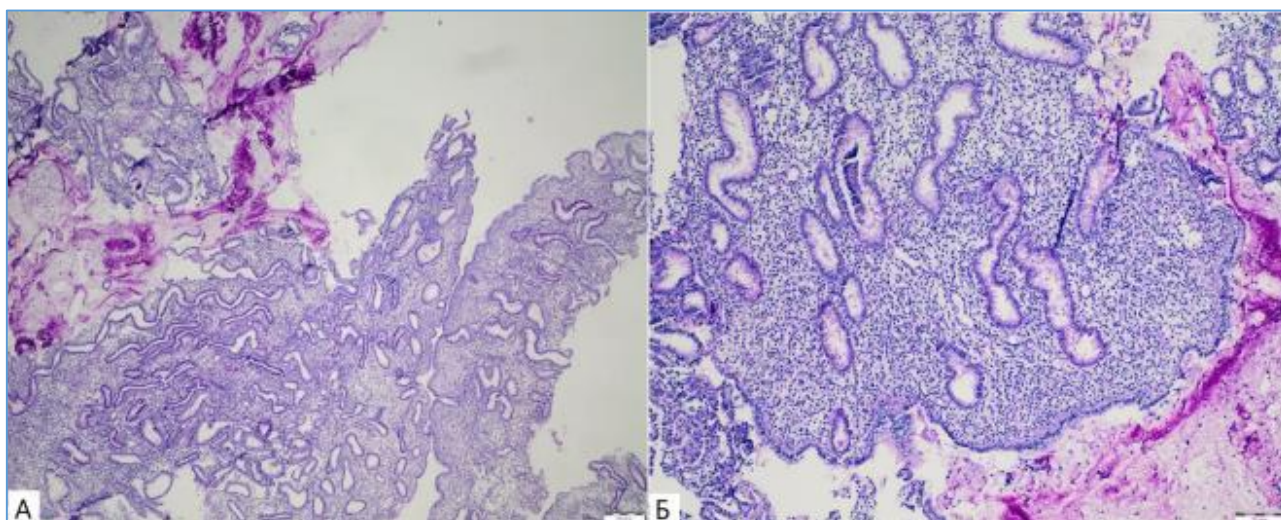


Рис. 7.9. Зрізи зразків слизової оболонки матки середньої стадії секреторної фази із гістохімічною PAS-реакцією пацієнток основної групи: А. Фрагмент поліповидного ендометрію, крупні слизисті маси, окремі дуже дрібні гранули глікогену (зб.: 40). Б. Мікросліди гранул глікогену в стромі (зб.: 100).

Як візуалізовано на рис. 7.10, превалювання ідентифікованого полісахариду глікогену відзначено у просвіті залоз, вистелених однорядним

призматичним епітелієм порівняно із стромальним компонентом слизової оболонки матки. Клітини залозистого епітелію з поодиноким візуалізованою у зрізах інтраепітеліальною вакуолізацією.

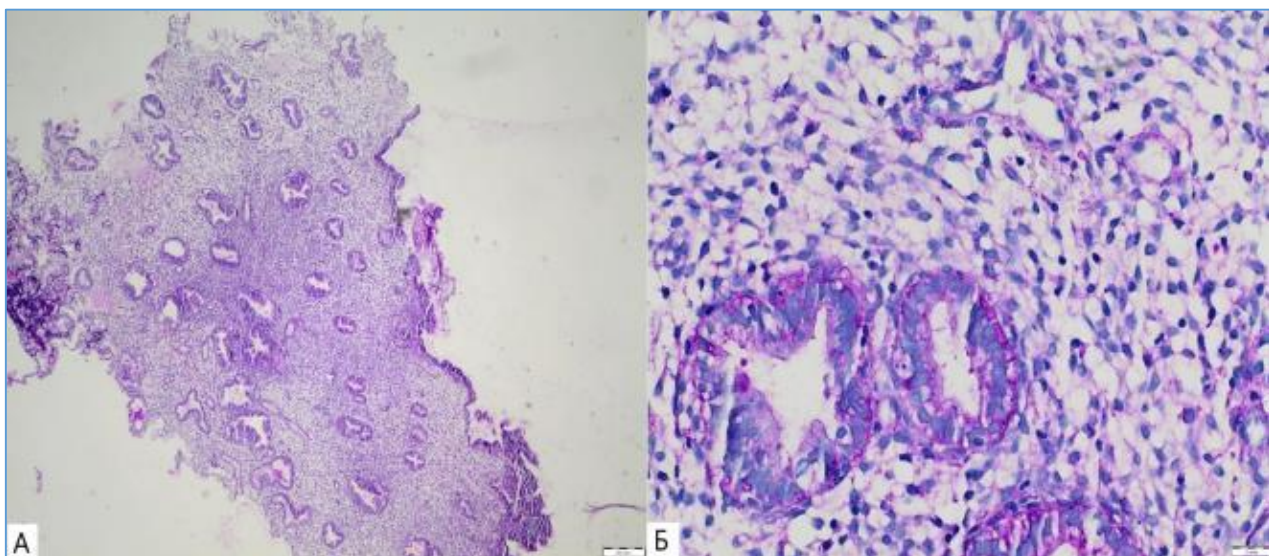


Рис. 7.10. Зрізи зразків слизової оболонки матки середньої стадії секреторної фази із гістохімічною PAS-реакцією пацієток основної групи: А. Фрагмент ендометрію з вогнищево вираженою лімфоплазмоцитарною інфільтрацією та мікрослідами глікогену (зб.: 40). Б. У епітелії залоз зірчастим просвітом слабо позитивна («+») реакція на виявлення глікогену, строма з набряком (зб.: 400)

При ідентифікації мукосубстанцій шляхом фарбування зрізів альціановим синім були візуалізовані блакитного кольору гомогенні маси у просвіті залоз та по поверхні клітин епітелію залоз, що відповідає виявленню кислих муцинів (рис. 7.11).

Для підвиду протеогліканів, а саме кислих муцинів було характерне тонке вистелення стінок просвіту залоз, з частковим переривом забарвлення у деяких локусах (рис. 7.12). При порівнянні груп між собою не було статистично достовірної різниці при ідентифікації кислих муцинів зразків слизової оболонки матки у середній стадії секреції.

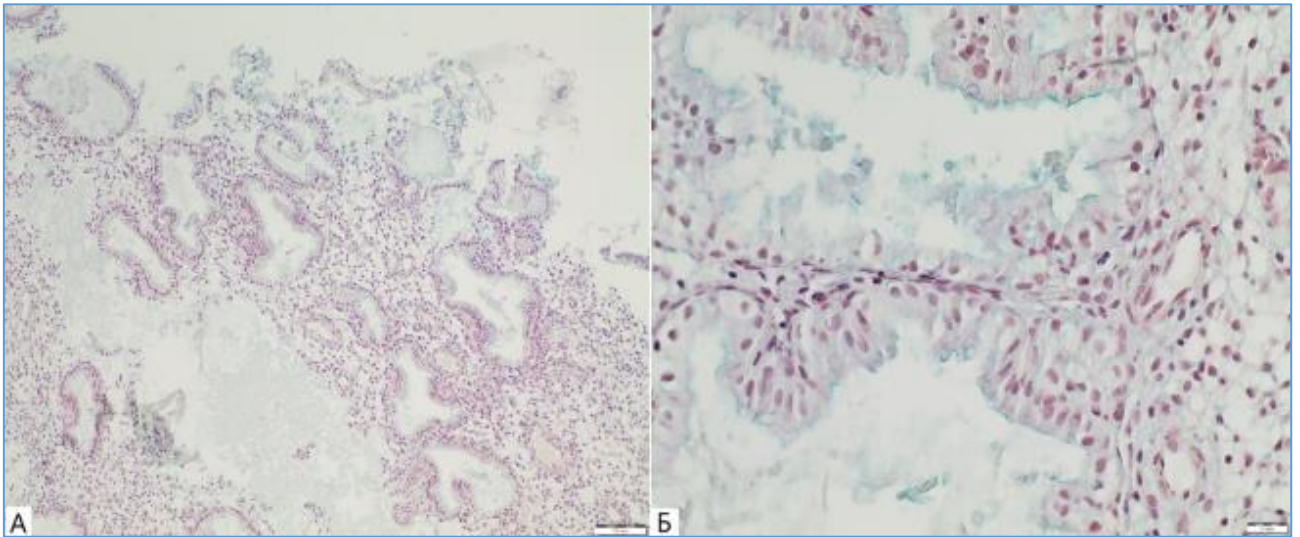


Рис. 7.11. Зрізи слизової оболонки матки середньої стадії секреторної фази із гістохімічною реакцією з альціановим синім пацієнток основної групи: А. Маси кислих муцинів у просвіті залоз та по обідку стінки залози на поверхні клітин (зб. 100). Б. Блакитне забарвлення мас кислих муцинів на поверхні епітелію, межуючого з зірчастоподібним просвітом залози (зб.: 400).

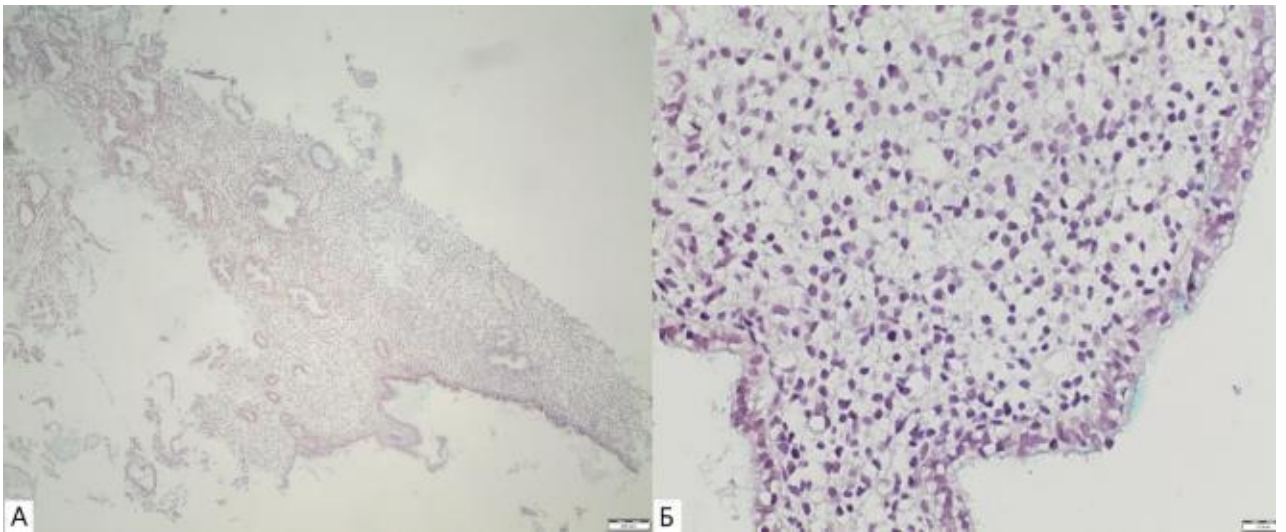


Рис. 7.12. Зрізи зразків слизової оболонки матки середньої стадії секреторної фази із гістохімічною реакцією з альціановим синім пацієнток основної групи: А. Незначні маси блакитного кольору кислого муцину в окремих залозах (зб.: 40). Б. Переривистий контур забарвлення альціановим синім по обідку стінки залози, вистеленої епітелієм (зб.: 400).

Отже, у зразках ендометрію середньої стадії секреторної фази жінок, що перенесли ковід, достовірно частіше спостерігалось виснаження секрету залоз, що проявлялось слабо позитивною PAS-реакцією глікогену.

7.3. Результати імуногістохімічного дослідження зразків ендометрію

При проведенні типування ендометрію в середній стадії проліферативної фази для експресії рецептивності залоз до ER α не було достовірної різниці між групами при співставленні груп між собою за кожним показником шкали Оллреда (рис. 7.13). У третини випадків в обох вибірках експресія ER α у залозистому компоненті відзначена на рівні 4 бали за шкалою Оллреда. У п'ятій частини контрольної групи рівень експресії ER α становив 3 бали, а у основній групі у 22,5% та у 1,25% пацієток рівень експресії ER α на поверхні залозистого епітелію був визначений як 3 та 2 бали відповідно.



Рис. 7.13. Гістограма відсоткового представлення кількості пацієток згідно показників імуногістохімічної шкали Оллреда щодо експресії рецептора - ER α в залозистому компоненті ендометрію.

Такі показники свідчили про гіпоекспресію ER α . Слід зазначити, що в обох групах показників на рівні 0, 2 та 8 балів не відзначалось. Тільки в

однієї пацієнтки основної групи відзначалась виражена інтенсивність реакції у більше, ніж 35% забарвлених залозистих клітин, що згідно зі шкалою Оллреда дорівнювало 7 балам. При вивченні результатів ІГХ-реакції стромального компоненту щодо позитивності до ER α за шкалою Оллреда не було виявлено достовірної різниці між обома групами. Серед обох груп не зустрічалось випадків, які б класифікувались згідно 0, 2, 7 чи 8 балів за використаною шкалою щодо кількості та експресії забарвлення клітин строми. Більше, ніж у третині випадків зразків основної групи визначена реактивність строми щодо ER α на рівні 4 балів, у той час, як більше третини випадків контрольної групи мали вищу експресію у стромі на рівні 6 балів. У загальному підсумку можна стверджувати, що результати зразків і контрольної, і основної груп знаходились в межах від 3 до 6 балів, що представлено на рис 7.14.



Рис. 7.14. Гістограма відсоткового представлення кількості пацієнток згідно з показниками імуногістохімічної шкали Оллреда щодо експресії рецептора - ER α в стромальному компоненті ендометрію.

Отже, основною тенденцією у зразках тканин ендометрію обох груп можна відзначити нерівномірну гіпоекспресію ER α в епітелії залозистого компоненту. Експресія ER α в клітинах строми дисоційована, у третини

зразків помірна – у контрольній групі та слабка у третини зразків основної групи (рис.7.15)

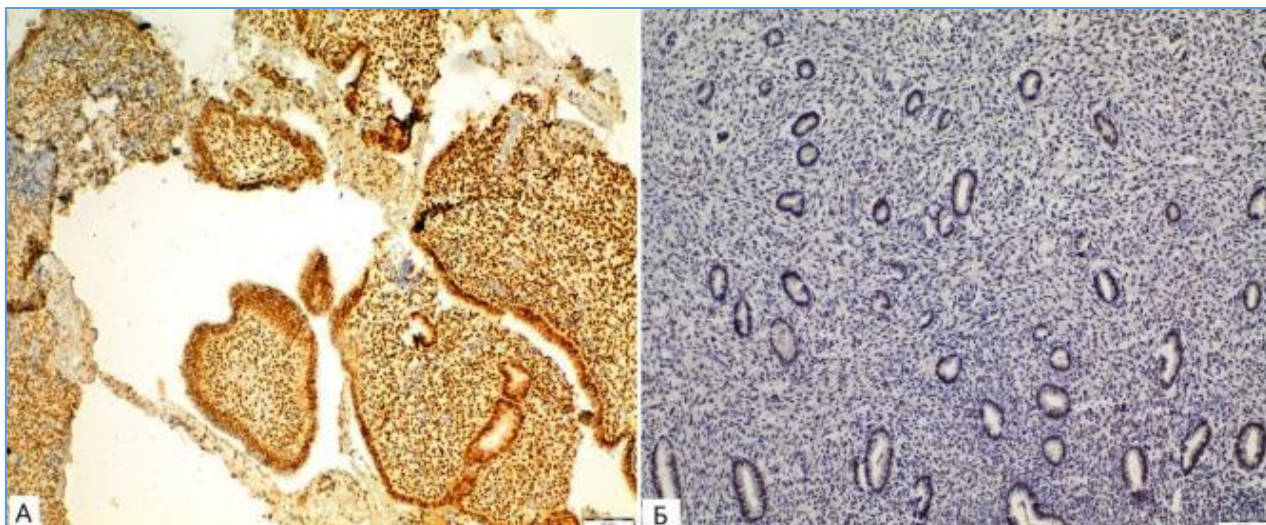


Рис. 7.15. Імуногістохімічне забарвлення біоптатів слизової оболонки матки з експресією ERα у середній стадії проліферативної фази пацієток основної групи (зб: 100). : А. Гіпоекспресія ERα в епітелії залоз та стромі 4 бали (слабка реакція) Б. Експресія ERα в епітелії залоз помірна – становить 6 балів

При аналізі результатів ІГХ експресії PR у залозах не було достовірної різниці між групами при співставленні їх між собою за кожним окремо оціненим балом шкали Олреда. Серед обох вибірок не зустрічалось випадків, які б класифікувались згідно 0, 2, 7 чи 8 балів за використаною шкалою щодо кількості та експресії забарвлення епітелію залоз. Більше, ніж у третині випадків біоптатів обох груп визначена реактивність залозистого компоненту щодо PR на рівні 6 балів, що характеризує реакцію як помірну, тоді як слабку реакцію від 3 до 5 балів виявлено сумарно у 65% контрольної групи та у 67,5% випадків (рис. 7.16).



Рис. 7.16. Гістограма відсоткового представлення кількості пацієнок згідно показниками імуногістохімічної шкали Оллреда щодо експресії рецептора - PR в залозистому компоненті ендометрію.

При аналізі стромі, було виявлено слабшу PR-експресію порівняно з залозами, а саме: більше третини зразків у кожній з груп проявляли слабку реакцію з антитілом – у контрольній групі з встановленням 4 балів, а у основній – 3 бали. Негативної реакції, як і максимально можливого балу не було виявлено. Групи статистично достовірно не відрізнялись між собою згідно експресії PR у стромі слизової оболонки матки в проліферативній фазі менструального циклу (рис. 7.17).

Таким чином, основними характеристиками у зразках тканин слизової оболонки матки в обох вибірках була рівномірна експресія PR, більш виражена в епітелії залозистого компоненту, ніж стромального. Експресія ERα в клітинах стромі дисоційована, у третини зразків помірна – у контрольній групі та слабка у третини зразків основної групи (рис. 7.18).



Рис. 7.17. Гістограма відсоткового представлення кількості пацієнок згідно показниками імуногістохімічної шкали Оллреда щодо експресії рецептора - PR в стромальному компоненті ендометрію.

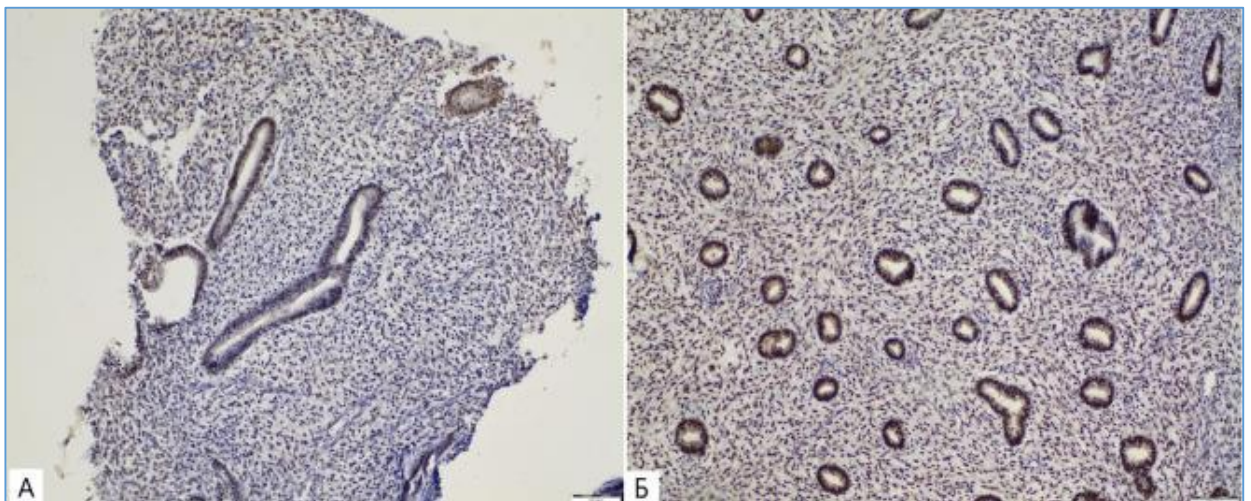


Рис. 7.18. Імуногістохімічне забарвлення біоптатів слизової оболонки матки з експресією PR у середній стадії проліферативної фази пацієнок основної групи: А. Фрагменти ендометрію з нерівномірно дисоційованою експресією PgR в епітелії залоз (5 балів за шкалою Оллреда) (зб.: 100). Б. Експресія PgR в клітинах стромі рівномірно дисоційована, в більшій мірі помірна (6 балів за шкалою Оллреда) (зб.: 400).

Було встановлено достовірну різницю між групами у середній стадії секреторної фази, а саме: реактивність ERα у клітинах стромі у основній

групі була знижена у 26 випадках (32,5%) та у 4 випадках (10,0%) контрольної групи при ідентифікації змін, яким було присвоєно 3 бали ($p=0,007$). Не було виявлено показників експресії ER α стромального компоненту на рівні 1 та 2 бали, а також рівнів, що відповідають вираженій реакції (7 та 8 балів) у жодній з груп (рис. 7.19).

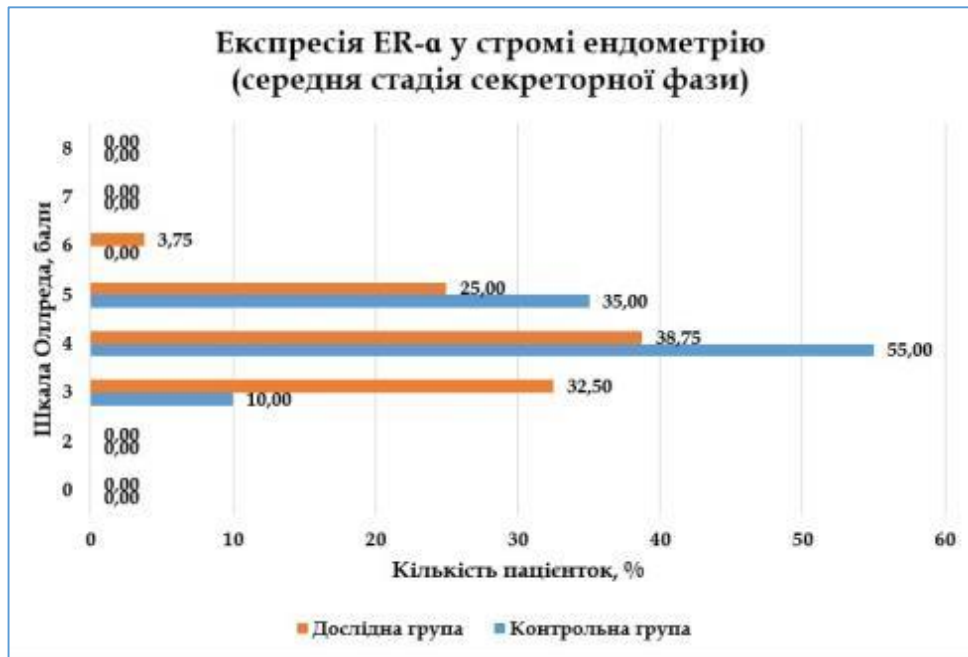


Рис. 7.19. Гістограма відсоткового представлення кількості пацієнок згідно показниками імуногістохімічної шкали Оллреда щодо експресії рецептора - ER α в стромальному компоненті ендометрію в фазі секреції.

Не було достовірно виявленої різниці між групами при оцінці експресії ER α у залозистому компоненті (рис. 7.20). Превалюючим показником у майже половини кожної з вибірок була експресія на рівні 4 балів, що було розцінено як слабка реакція ER α - рецепторів в залозах ендометрію (рис. 7.21).

Структура слизової оболонки матки та гістоархітектоніка ендометріальних залоз зокрема, не відповідали класичній картині середньої стадії секреторної фази у переважаючій більшості зразків.

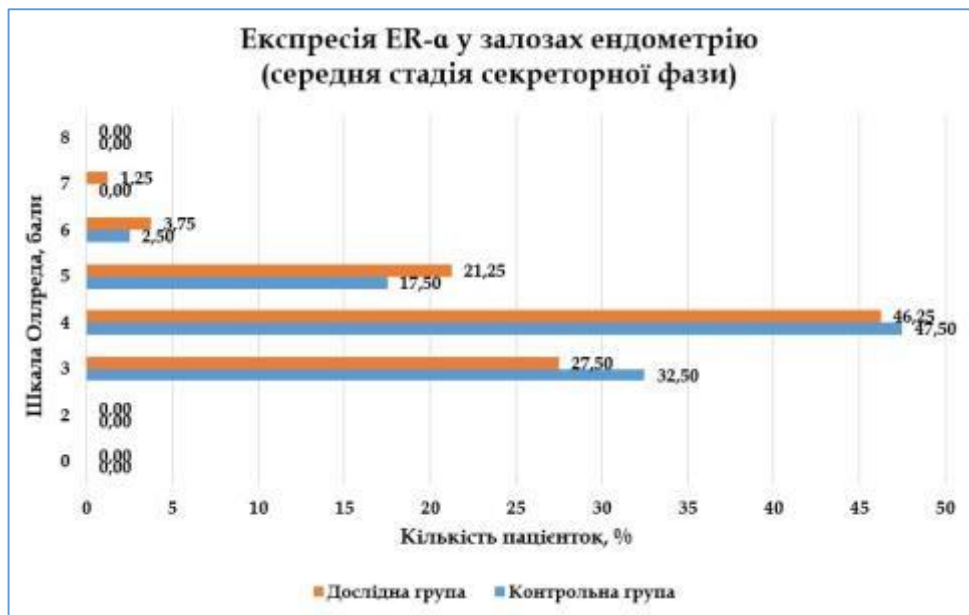


Рис. 7.20. Гістограма відсоткового представлення кількості пацієнок згідно показниками імуногістохімічної шкали Оллреда щодо експресії рецептора - ERα у залозах ендометрію в секреторній фазі.

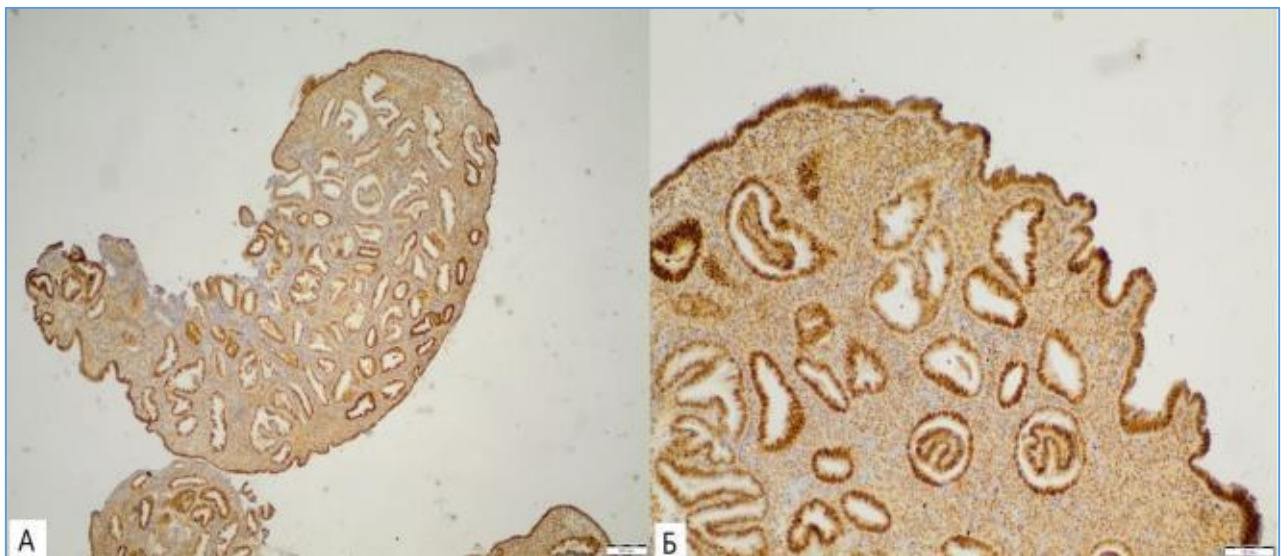


Рис. 7.21. Імуногістохімічне забарвлення біоптатів слизової оболонки матки з експресією ERα у середній стадії проліферативної фази пацієнок основної групи: А. Гіпоекспресія ERα в епітелії залоз та стромі 4 бали (слабка реакція) (зб: 40). Експресія ERα в епітелії залоз та стромі рівномірно дисоційована. помірна 6 балів. Ідентифікується ефект «залоза в залозі» (артефакт) (зб: 40).

Також достовірна різниця встановлена між групами у середній стадії секреторної фази щодо реактивності PR в епітеліальних клітинах залоз: у

основній групі була знижена у 20 випадках (25,0%) та у контрольній групі у 2 випадках (5,0%) і становила 3 бали, що відповідало слабкій реакції згідно з використаною шкалою для розрахунку експресії ($p=0,006$), що представлено на рис. 7.22.

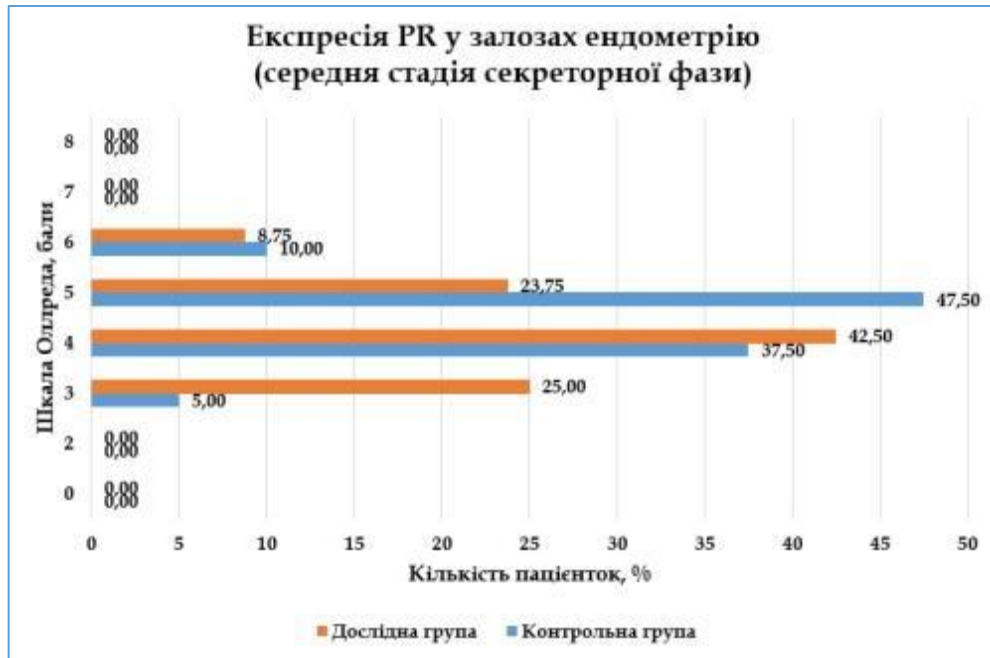


Рис. 7.22. Гістограма відсоткового представлення кількості пацієток згідно показниками імуногістохімічної шкали Оллреда щодо експресії рецептора - PR у залозах ендометрію в секреторній фазі.

Не було достовірно виявленої різниці між групами при оцінці експресії PR у стромальному компоненті (рис. 7.23).

Експресія PR в епітелії залоз в більшості дисоційовано рівномірно розподілена, слабка, збережена – у основній групі, а в стромальному компоненті – помірна у більш, ніж третині випадків обох вибірок, виражена у 13 жінок контрольної групи і 28 пацієток основної групи, рівномірно поширена, збережена (рис. 7.24).

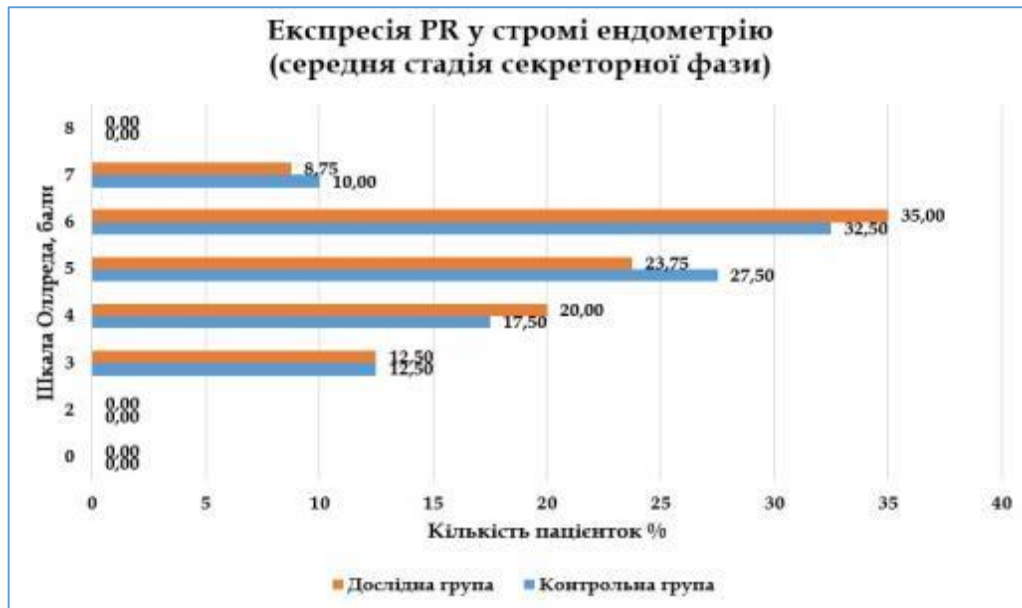


Рис. 7.23. Гістограма відсоткового представлення кількості пацієнок згідно показниками імуногістохімічної шкали Оллреда щодо експресії рецептора - PR в стромальному компоненті ендометрію в фазі секреції.

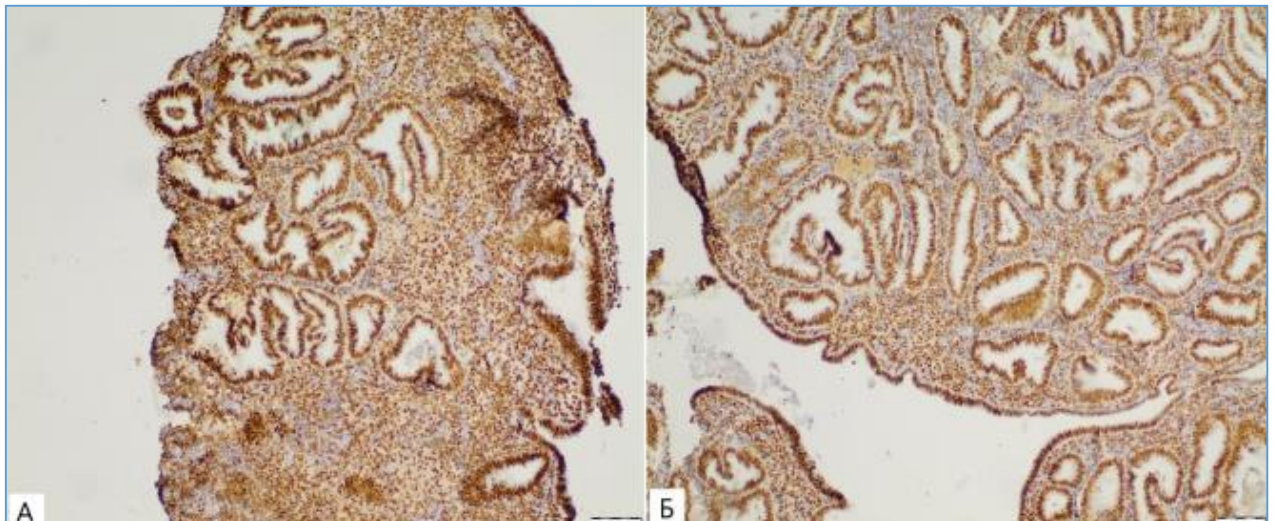


Рис. 7.24. Імуногістохімічне забарвлення біоптатів слизової оболонки матки з експресією PR у середній стадії секреторної фази пацієнок основної групи (Зб.: 100)

Таким чином, у жінок з непліддям та перенесеним постковідним синдромом відзначено у середній стадії секреторної фази зниження експресії естрогенового рецептору- α в стромальному компоненті та прогестеронового рецептора в епітелії залоз шляхом імуногістохімічного дослідження зразків ендометрію.

При проведенні імунотипуювання з моноклональними первинними антитілами до ACE2 не відзначалось достовірної різниці між групами, хоча слід відзначити, що для обох груп була низька експресія ACE2 у середній проліферативній фазі та висока експресія також в обох вибірках у середній секреторній фазі – 9 (22,5%) пацієток контрольної групи та 14 (17,5%) пацієток основної групи (рис. 7.25.А). Усі зразки були негативними при проведенні ІГХ-реакції з моноклональним первинним антитілом до SARS-CoV-2 (рис. 7.25.Б).

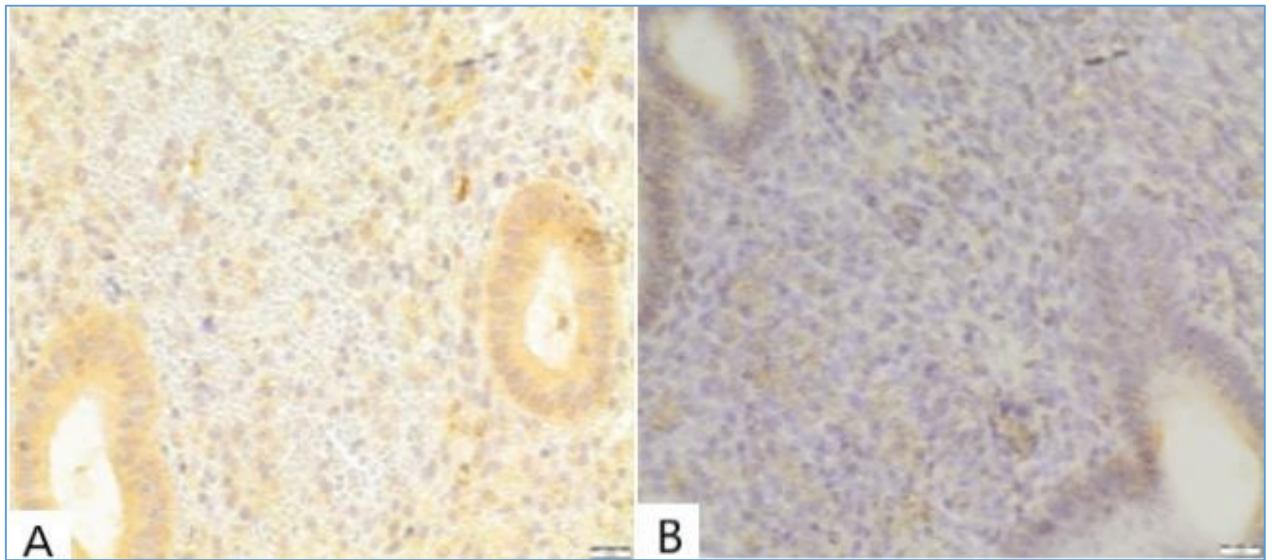


Рис. 7.25. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрію пацієтки основної групи (Зб.: 400). : А. Експресія ACE2 у середній проліферативній фазі В. Відсутність експресії SARS-CoV-2 у середній секреторній фазі.

Оцінюючи результати ІГХ з використанням антитіл до CD138, діагноз хронічного неспецифічного ендометриту був встановлений у 18 (45,0%) жінок контрольної групи та у 41 (51,3%) жінки основної групи ($p=0,565$), а ознаки позитивної експресії ендометріальних гранулоцитів (із застосуванням антитіла до CD56) зустрічались частіше у основній групі ($p=0,032$) в середній секреторній фазі (16 (20,0%) випадків – позитивних результатів), ніж у контрольній групі (2 (5,0%) випадків – позитивних результатів). Враховуючи те, що зразки оцінювались у двох фазах циклу, у постановці діагнозу та

вивченні експресії CD138 акцент ставився на середню проліферативну фазу (рис. 7.26), а експресії CD56 – на середню секреторну фазу (рис.7.27).

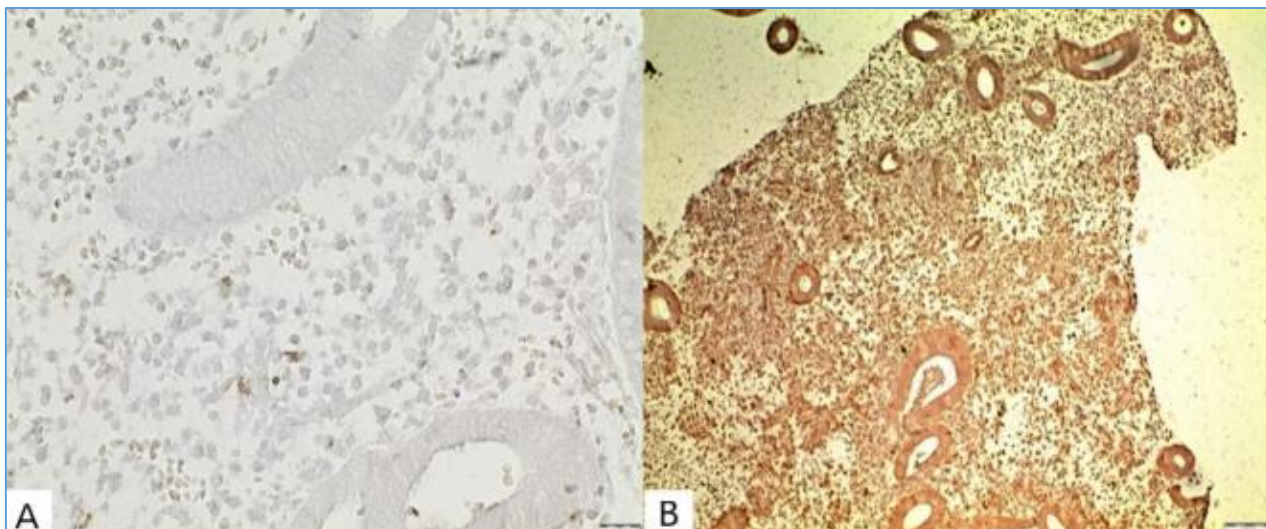


Рис. 7.26. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрію пацієнтки основної групи у середній проліферативній фазі: А. Позитивна експресія CD56 (зб.: 400). В. Позитивна експресія CD138 (зб.: 100).

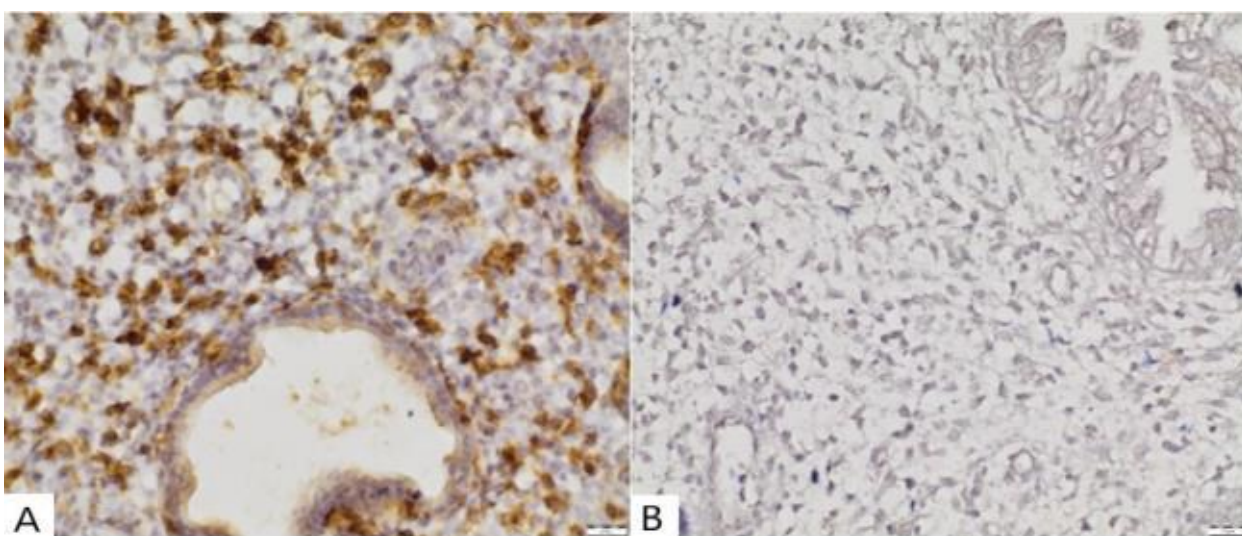


Рис. 7.27. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрію пацієнтки основної групи у середній секреторній фазі: А. Позитивна експресія CD56 (зб.: 400). В. Позитивна експресія CD138 (зб.: 400).

При ІГХ-аналізі з антитілом до CD68 було відзначено позитивну реакцію в обох вибірках, що характеризувалась дифузним, рівномірно дисоційованим розташуванням макрофагів в стромі тканини ендометрію (рис. 7.28). Відзначається, що хоч статистичної різниці між групами не виявлено ($p=0,337$), але відзначено взаємозв'язок між наявністю позитивної

експресії CD68 та хронічним ендометритом в обох групах. При проведенні кореляції рангу Спірмена між виявленими випадками вираженої експресії макрофагами у стромальному компоненті та хронічним ендометритом $r=0,851$ (95% довірчий інтервал 0,7909-0,8951) при $p<0,0001$, що згідно з шкалою Чеддока свідчило про високу силу зв'язку.

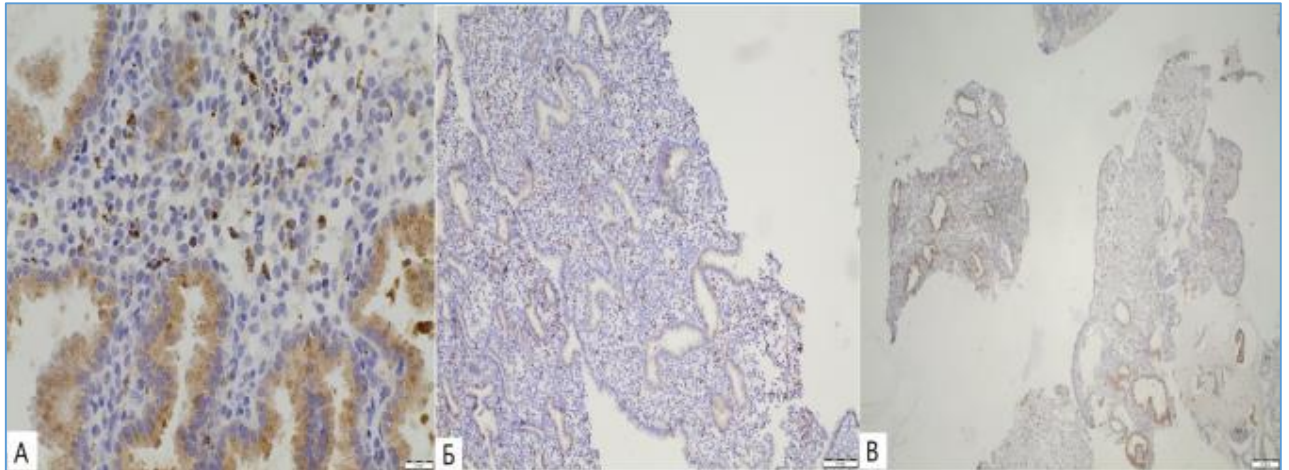


Рис. 7.28. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрію антитілами до CD68 пацієток основної групи у середній секреторній фазі: А. Позитивна, виражена експресія. (Зб.: 400). Б. Позитивна, виражена експресія. (Зб.: 100). В. Позитивна, виражена експресія. (Зб.: 40).

Провівши ІГХ-аналіз з антитілом до CD3 було відзначено позитивну реакцію в обох вибірках, що характеризувалась скупченнями Т-лімфоцитів в стромі тканини слизової оболонки матки (рис. 7.29). Не спостерігалось статистично достовірної різниці між групами ($p=0,406$), але також як і у випадках з експресією CD68 відзначено залежність між наявністю позитивної експресії CD3 та хронічним ендометритом в обидвох вибірках. При проведенні кореляції рангу Спірмена між виявленими випадками конгломератів Т-лімфоцитів у стромі слизової оболонки матки та хронічним ендометритом $r=0,287$ (95% довірчий інтервал 0,1088-0,4481) при $p=0,0015$, що згідно з шкалою Чеддока свідчило про слабку силу зв'язку.

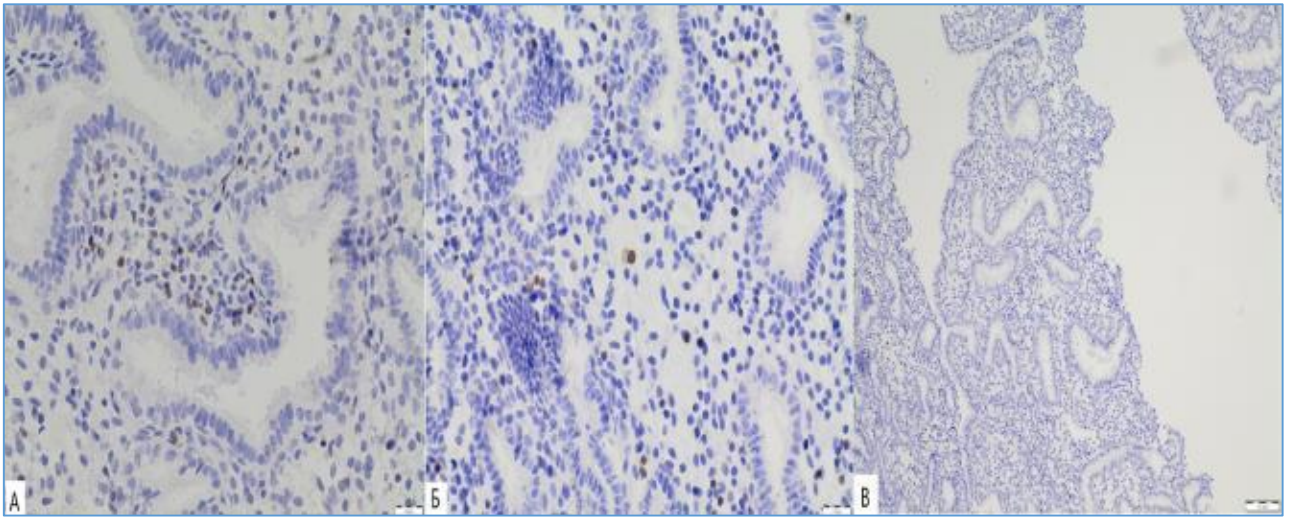


Рис. 7.29. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрію антитілами до CD3 пацієток основної групи у середній секреторній фазі: А, Б. Позитивна експресія. Конгломерати клітин (Зб.: 40). В. Позитивна експресія. Конгломерати клітин (Зб.: 10).

При оцінці Т-хелперів (CD4) відзначено позитивну ІГХ-реакцію в зразках слизової оболонки матки. Клітини візуалізовано у стромальному компоненті дифузно, поодинокі, без наявності їх скупчень (рис. 7.30). Статистично достовірної міжгрупової різниці в кількості клітин у зразках не виявлено ($p=0,206$).

Аналізуючи кількість Т-супресорів (CD8), було відзначено позитивну ІГХ-реакцію в зразках ендометрію. Клітини візуалізовано у стромі дифузно, з нерівномірним поширенням – поодинокі та наявністю формувань їх конгломератів (рис. 7.31). Статистично достовірної різниці при підрахунку кількості клітин у зразках слизової матки між контрольною та основною групами не виявлено ($p=0,112$).

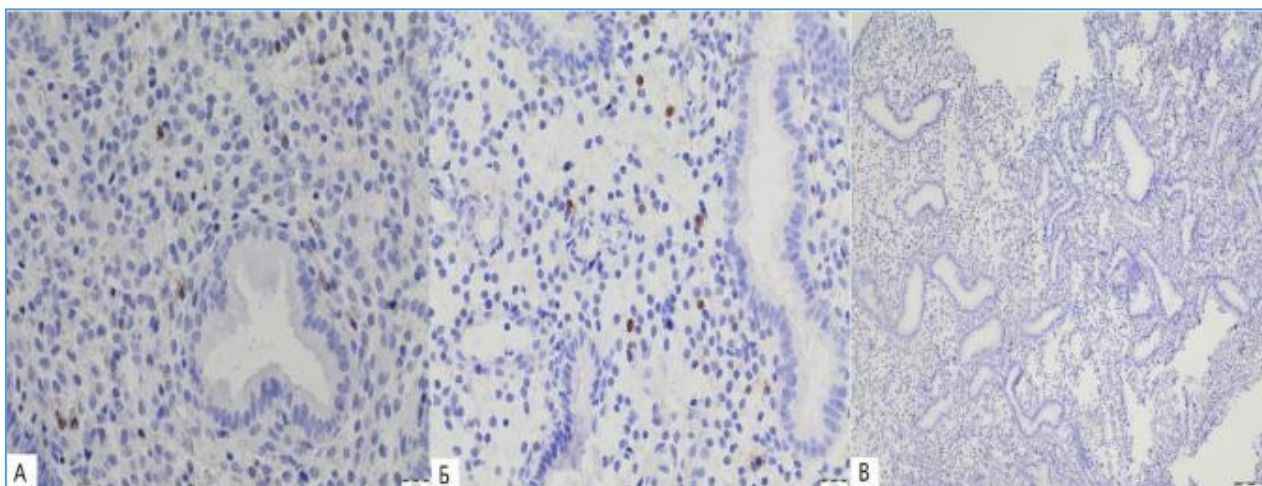


Рис. 7.30. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрію антитілами до CD4 пацієток основної групи у середній секреторній фазі: А. Позитивна експресія. Дифузно поодинокі клітини (Зб.: 40). Б. Позитивна експресія. Дифузно поодинокі клітини (Зб.: 40). В. Позитивна експресія. Дифузно поодинокі клітини (Зб.: 10).

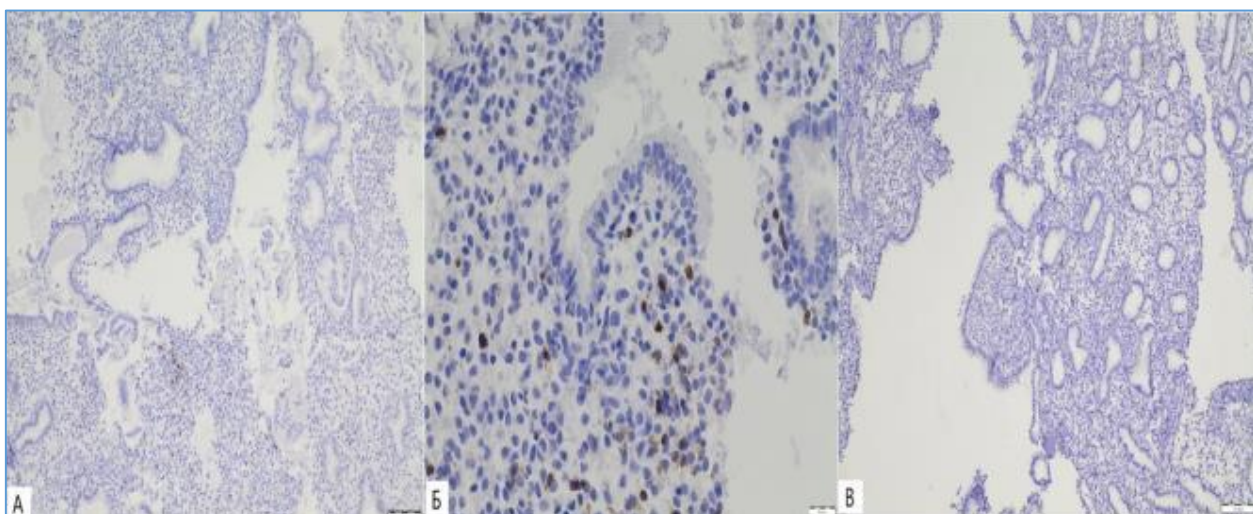


Рис. 7.31. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрію антитілами до CD8 пацієток основної групи у середній секреторній фазі: А. Позитивна експресія. Конгломерати клітин (Зб.: 10). Б. Позитивна експресія. Поодинокі клітини (Зб.: 40). В. Позитивна експресія. Конгломерати клітин (Зб.: 10).

При розрахунку імунорегуляційного індексу (CD4/CD8) у зразках слизової оболонки матки не було виявлено статистично достовірної різниці між обома групами ($p=0,192$).

При підрахунку кількості В-лімфоцитів, поверхня яких містить білок CD20, було відзначено позитивну ІГХ-реакцію в зразках ендометрію. Ці клітини візуалізовано у стромі дифузно, переважно – поодинокі, рідше – з формуванням скупчень клітин (рис. 7.32). Статистично достовірної різниці при підрахунку кількості клітин у зразках слизової матки між контрольною та основною групами не виявлено ($p=0,312$).

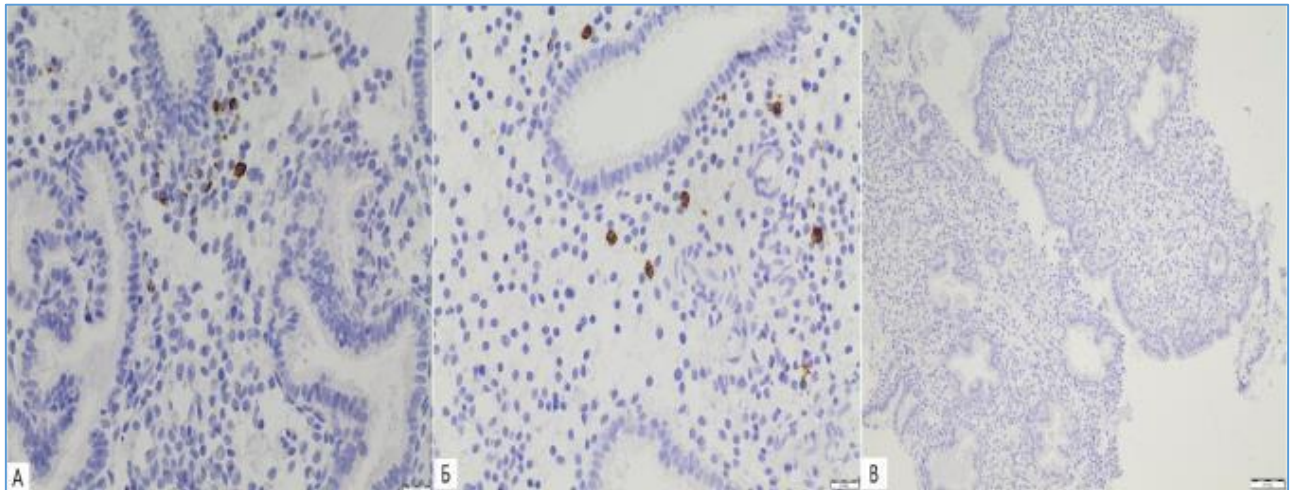


Рис. 7.32. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрію антитілами до CD20 пацієток основної групи у середній секреторній фазі: А. Позитивна експресія, клітини поодинокі, в окремих зрізах згруповані (Зб.: 40). Б. Позитивна експресія, поодинокі клітини (Зб.: 40). В. Позитивна експресія, поодинокі клітини (Зб.: 10).

При оцінці ІГХ-реакції з CD34, що міститься на поверхні мембран ендотеліальних клітин, відзначено в обох групах інтенсивність зафарбування зразків ендометрію від слабкої до помірної, що відзначалась у 10-40% позитивно забарвлених клітин та інтерпретувалась в межах 1-4 балів (рис. 7.33.А). Статистично достовірної різниці при аналізі експресії CD34 у зразках ендометрію між контрольною та основною групами не виявлено ($p=0,077$). При вивченні експресії ендотеліоцитів, маркованих антитілами до VEGF, відзначено статистично достовірну різницю між групами: у основній групі частіше виявлено відсутність та слабку експресію VEGF на рівні 0-2 бали (рис. 7.33. Б, В) і лише у 7 (8,75%) випадках спостерігалась помірна

експресія, тоді як у контрольній групі експресія досягала 3 балів в 11 (27,5%) випадках та 1 (2,5%) випадку 4 балів ($p=0,0041$).

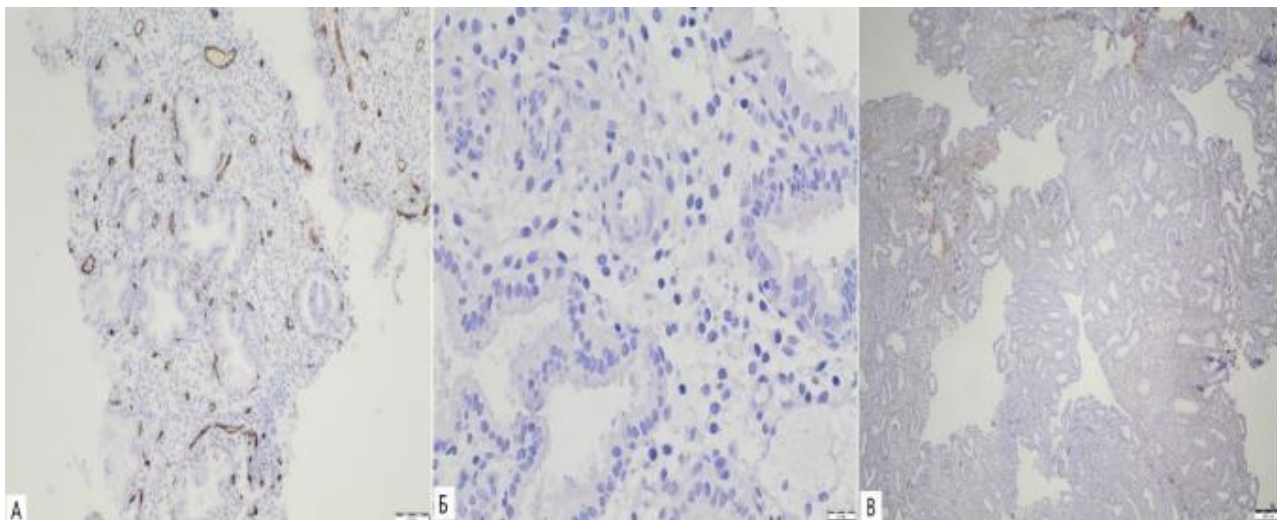


Рис. 7.33. Імуногістохімічне фарбування зразків ендометрію пацієнок основної групи у середній секреторній фазі: А. Зафарбування антитілами до CD34. Позитивна експресія, інтенсивність зафарбування – помірна (4 бали) (Зб.: 10). Б. Зафарбування антитілами до VEGF. Відсутність реакції (Зб.: 40). В. Зафарбування антитілами до VEGF. Позитивна експресія, інтенсивність зафарбування – слабка (1 бал) (Зб.: 4).

Таким чином, у жінок з непліддям та перенесеним постковідним синдромом відзначено у середній стадії секреторної фази ознаки експресії ендометріальних гранулоцитів при реакції з антитілами до CD56 та зниження експресії ендотеліоцитів, маркованих антитілами до VEGF. А також в обидвох вибірках достовірно відзначено взаємозв'язок високої сили між наявністю позитивної експресії CD68 та хронічним ендометритом в обох групах, слабку силу взаємозалежності між наявністю позитивної експресії CD3 та хронічним ендометритом.

7.4. Результати дослідження півтонких зрізів ендометрію та їх ультраструктурного аналізу

Ендометрій пацієток контрольної групи у проліферативну фазу представлений залозистим та стромально-васальним компонентами. Залози та їх просвіт округлої форми. В епітеліоцитах прослідковуються фігури мітозу. Чисельні веретеноподібні фібробласти мають чітко окреслене ядро та зернисту цитоплазму (рис. 7.34).

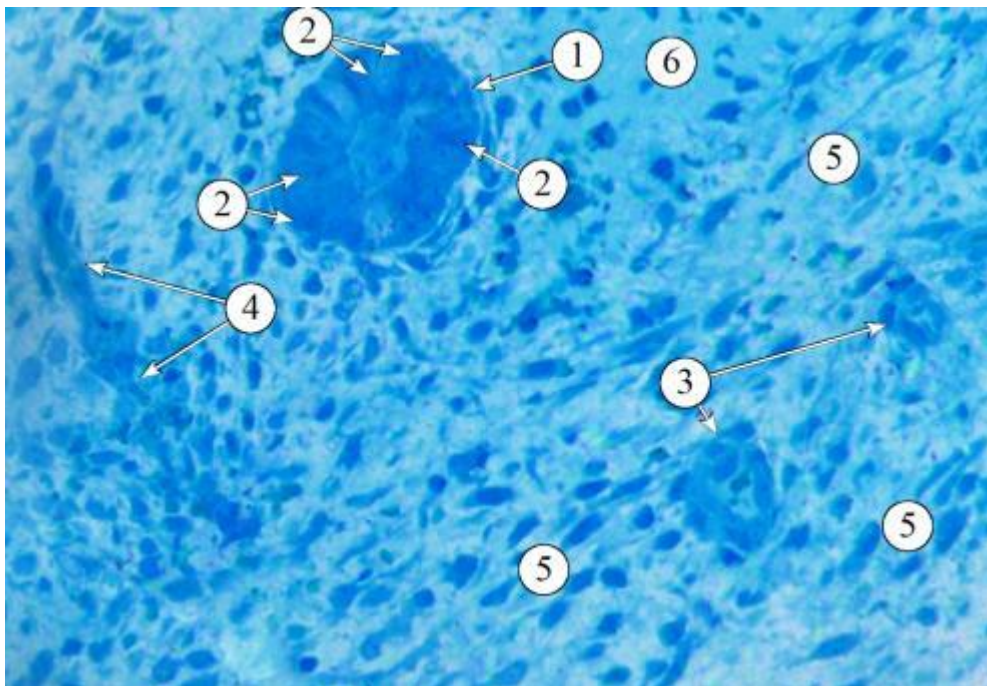


Рис. 7.34. Структура ендометрію у проліферативну фазу у контролі. Позначення: 1 – залоза, 2 – мітотичні фігури в епітеліоцитах, 3 – кровоносні судини, 4 – артеріола, 5 – фібробласти, 6 – аморфна речовина. Півтонкий зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: x400.

У більшості полів зору ядра епітеліоцитів залоз знаходяться базально, у клітинах із мітотичними процесами вони займають центральне положення. Біля апікального полюса прослідковуються поодинокі вакуолі. Просвіт залоз

заповнений дрібнозернистим секретом. У стінці кровоносних судин візуалізуються ядра ендотеліоцитів та гладких міоцитів (рис. 7.3?).

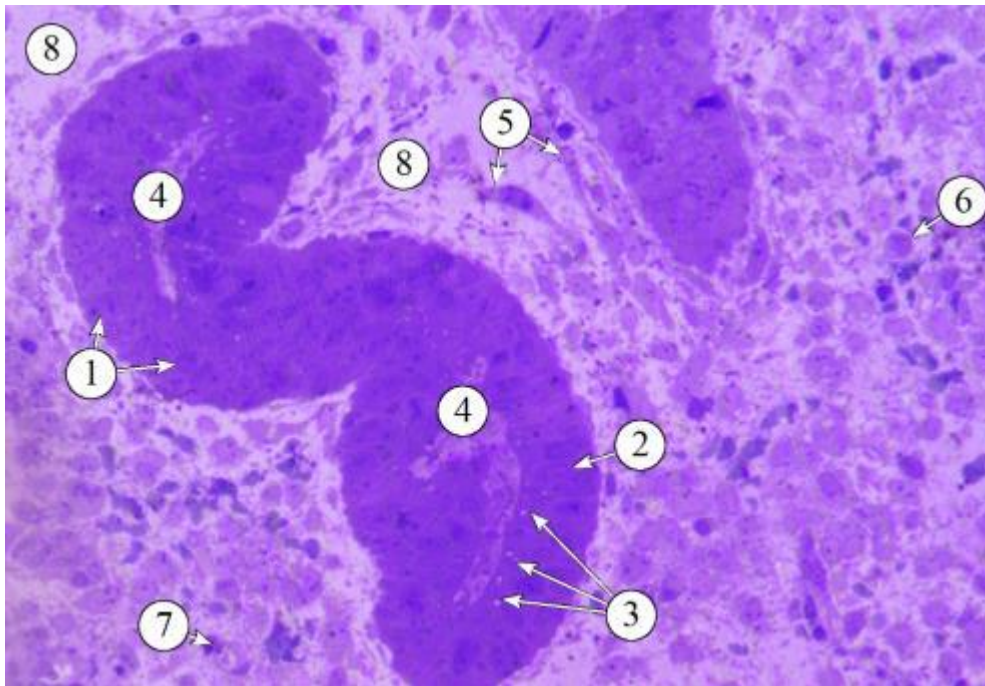


Рис. 7.35. Структура ендометрію у проліферативну фазу у контролі.

Позначення: 1 – ядра епітеліоцитів залоз, 2 – мітоз в епітеліоцитах, 3 – апікальні вакуолі, 4 – просвіт залоз із зернистим секретом, 5 – фібробласти, 6 – лімфоцити, 7 – кровоносні судини, 8 – аморфна речовина. Півтонкий зріз. Забарвлення: поліхромний барвник. Зб.: x400.

Залози ендометрію пацієток основної групи у проліферативну фазу округлі з нечіткою візуалізацією просвіту та тяжкою диференціацією ядер епітеліоцитів. Кровоносні судини дрібнокаліберні, тонкостінні. Локуси просвітлення в аморфній речовині. Помітні дифузно розміщені плазмоцити із світлим ядром та дрібнозернистою цитоплазмою (рис. 7.36).

При забарвленні поліхромним барвником в окремих полях зору виявляються поодинокі еритроцити (рис. 7.37).

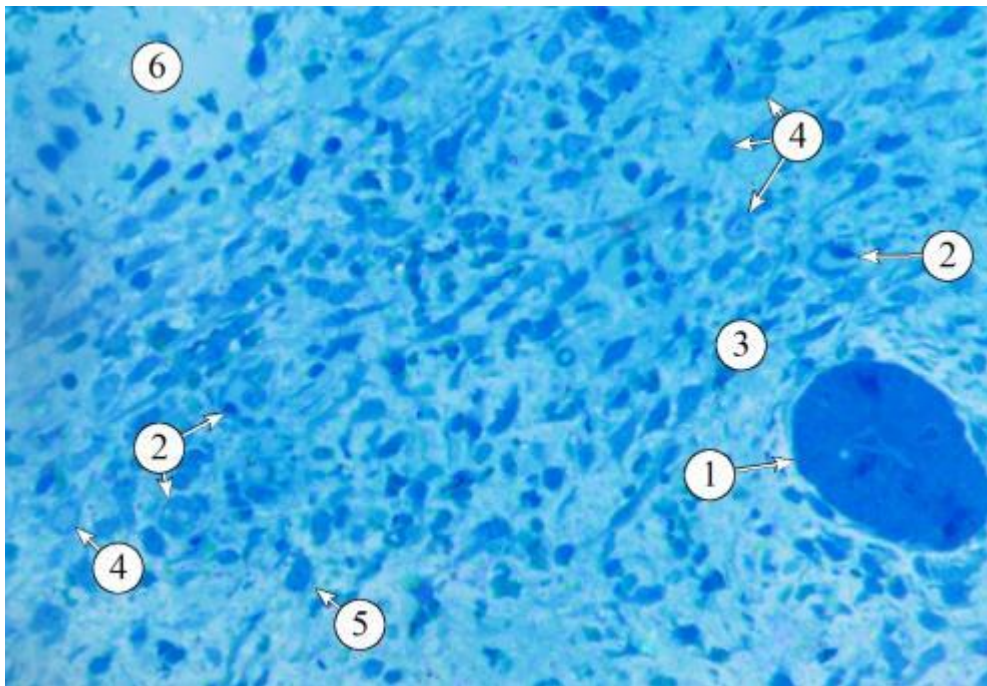


Рис. 7.36. Структура ендометрію у проліферативну фазу у пацієток основної групи. Позначення: 1 – залоза, 2 – кровоносні судини, 3 – фібробласти, 4 – плазмоцити, 5 – лімфоцити, 6 – аморфна речовина. Півтонкий зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: x400.

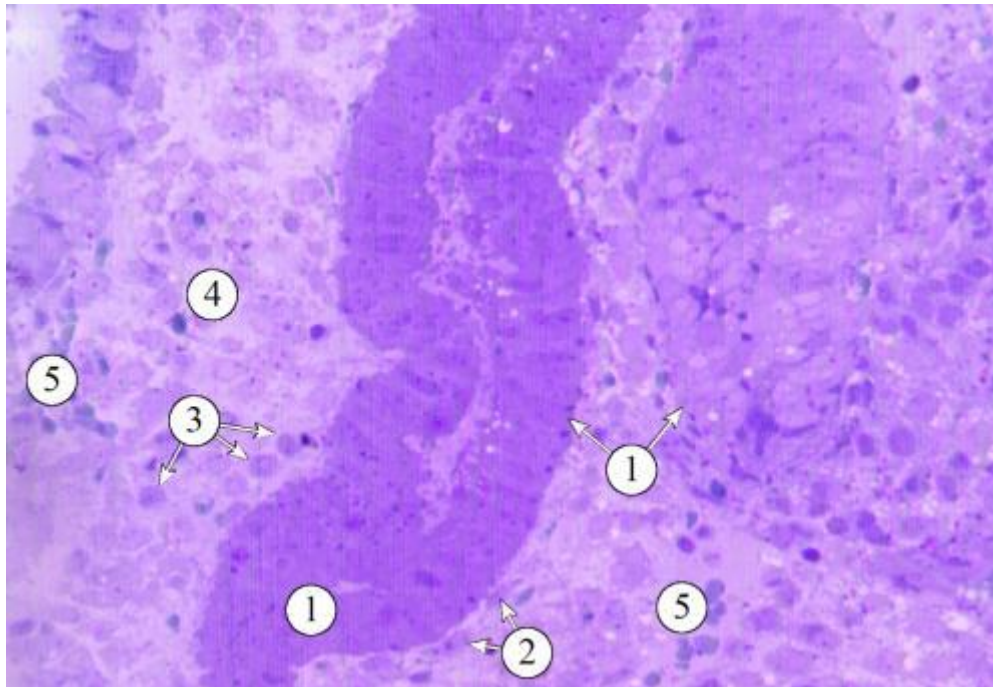


Рис. 7.37. Структура ендометрію у проліферативну фазу у пацієток основної групи. Позначення: 1 – залози, 2 – фібробласти, 3 – плазмоцити, 4 – аморфна речовина, 5 – еритроцити. Півтонкий зріз. Забарвлення: поліхромний барвник. Зб.: x400.

У пацієток контрольної групи у проліферативну фазу субмікроскопічно у ядрах епітеліоцитів виявляються ядерця, грудочки хроматину сконденсовані під ядерною оболонкою. Синтетичний апарат представлений вузькими каналцями та цистернами гранулярної ендоплазматичної сітки, пухирцями апарату Гольджі, округлими мітохондріями із гомогенним матриксом. Помітні вакуолі та розсіяні поодинокі глікогенові включення. На апікальному полюсі множинні війки (рис. 7.38).

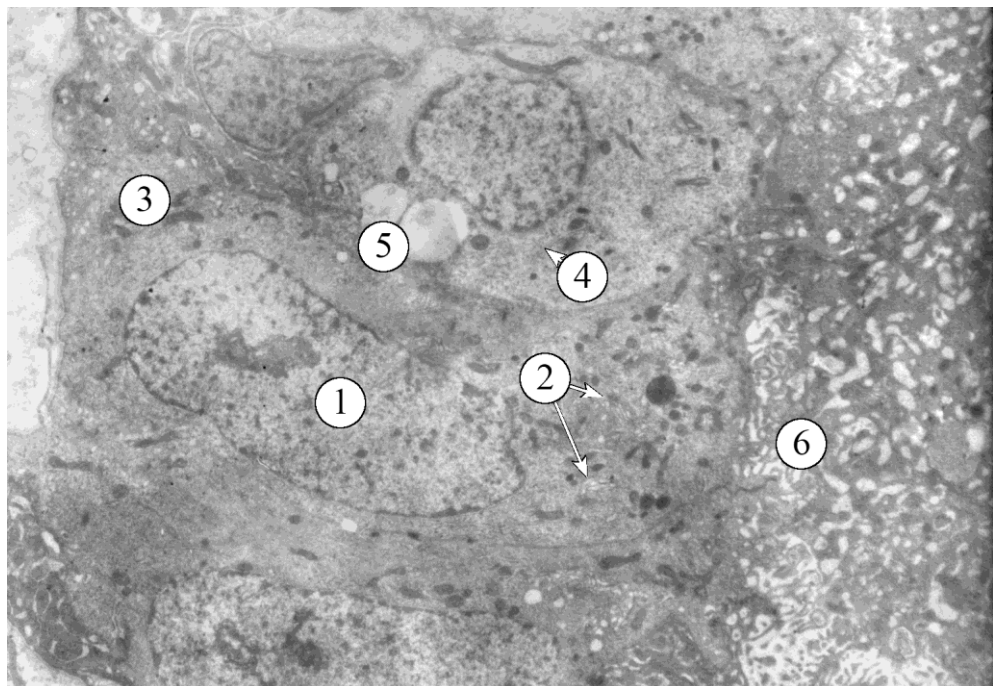


Рис. 7.38. Ультраструктура ендометрію у проліферативну фазу у контролі. Позначення: 1 – ядро з ядерцем, 2 – гранулярна ендоплазматична сітка, 3 – мітохондрії, 4 – апарат Гольджі, 5 – вакуолі, 6 – війки. Зб.: 3200.

Ультраструктурний аналіз підтверджує активність мітотичних процесів в епітелії ендометріальних залоз (рис. 7.39).

При електронномікроскопічному дослідженні зразків ендометрію пацієток основної групи у проліферативну фазу рідко в ядрах епітеліоцитів візуалізуються ядерця. Здебільшого хроматин диспергований в нуклеоплазмі.

Цитоплазма низької електронної щільності, містить дрібні каналці та цистерни ендоплазматичної сітки, пухирці апарату Гольджі, вакуолі. Глікоген не візуалізується. Війки вкорочені (рис. 7.40, 7.41).

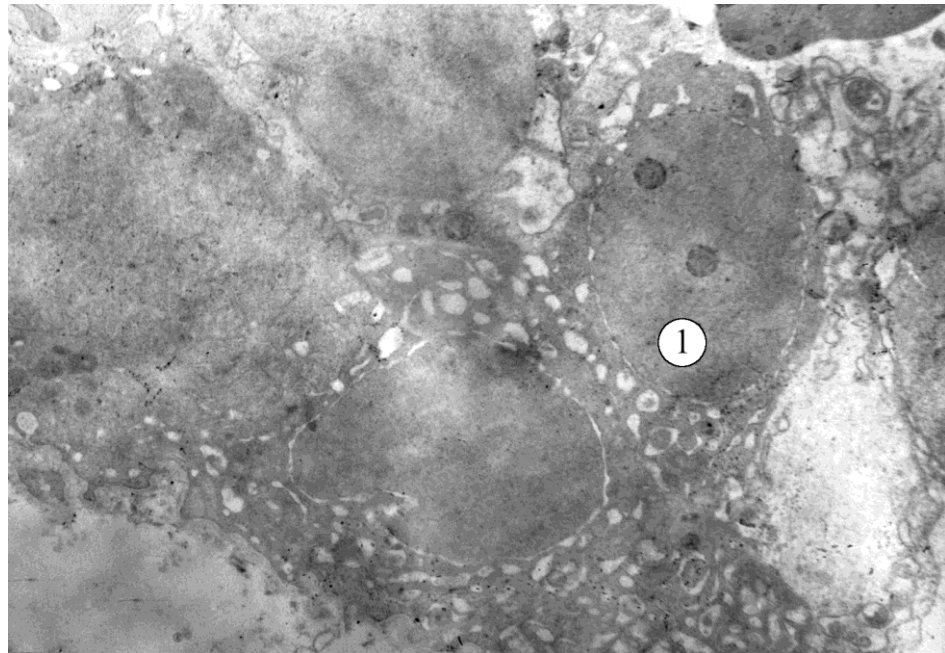


Рис. 7.39. Ультраструктура ендометрію у проліферативну фазу у контролі. Позначення: 1 – мітотичні процеси в епітелії залоз. Зб.: 4000.

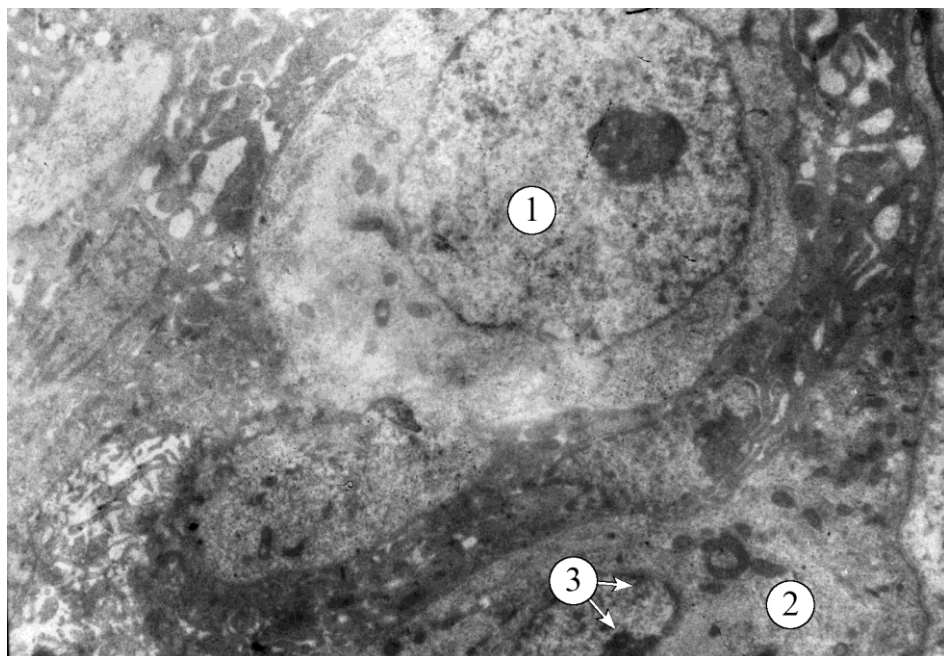


Рис. 7.40. Ультраструктура ендометрію у проліферативну фазу у пацієток основної групи. Позначення: 1 – ядро з ядерцем війчастого епітеліоцита, 2 – секреторний епітеліоцит, 3 – грудочки хроматину. Зб.: 4000.

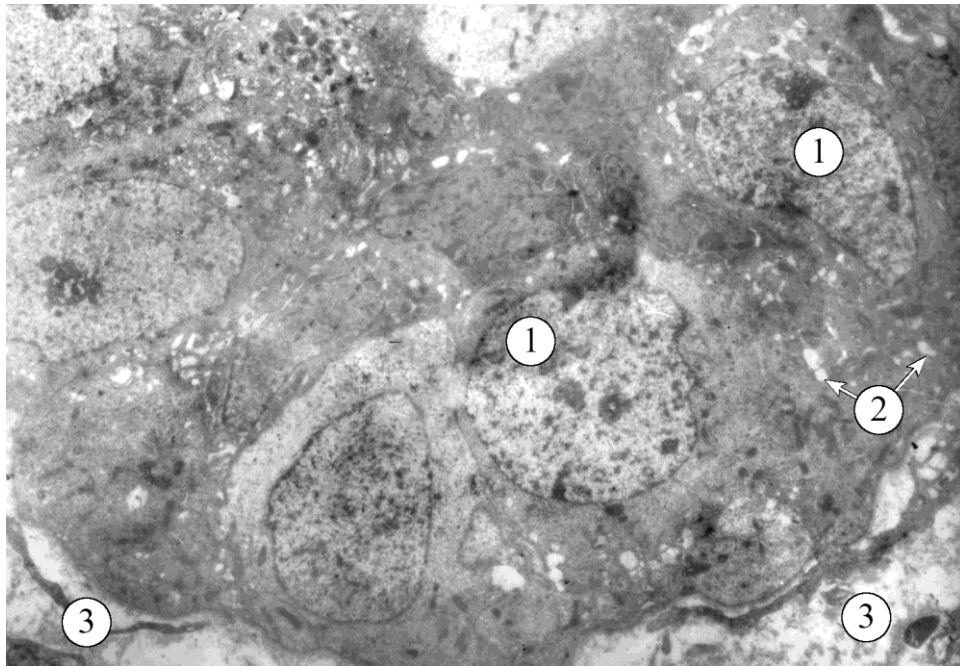


Рис. 7.41. Ультраструктура ендометрію у проліферативну фазу у пацієток основної групи. Позначення: 1 – грудочки гетерохроматину, 2 – вакуолізована цитоплазма епітеліоцитів залоз, 3 – оптично просвітлена аморфна речовина з відростками фібробластів. Зб.: 2400.

При дослідженні півтонких зрізів препаратів ендометрію пацієток контрольної групи у секреторну фазу виявляються трубчасті залози, з видовженою, рідше, округлою формою просвіту в перерізі. Подекуди прослідковується псевдобагатошаровість епітелію через різний рівень розміщення ядер відносно базально-апикальної осі. Стромальний компонент компактизований. У полях зору виявляються плазмоцити із округлим ядром та зернистою цитоплазмою (рис. 7.42).

Стінка кровоносних судин едематозно змінена. Є локуси оптичного просвітлення в аморфній речовині, а також еритроцитарні острівці (рис. 7.43).

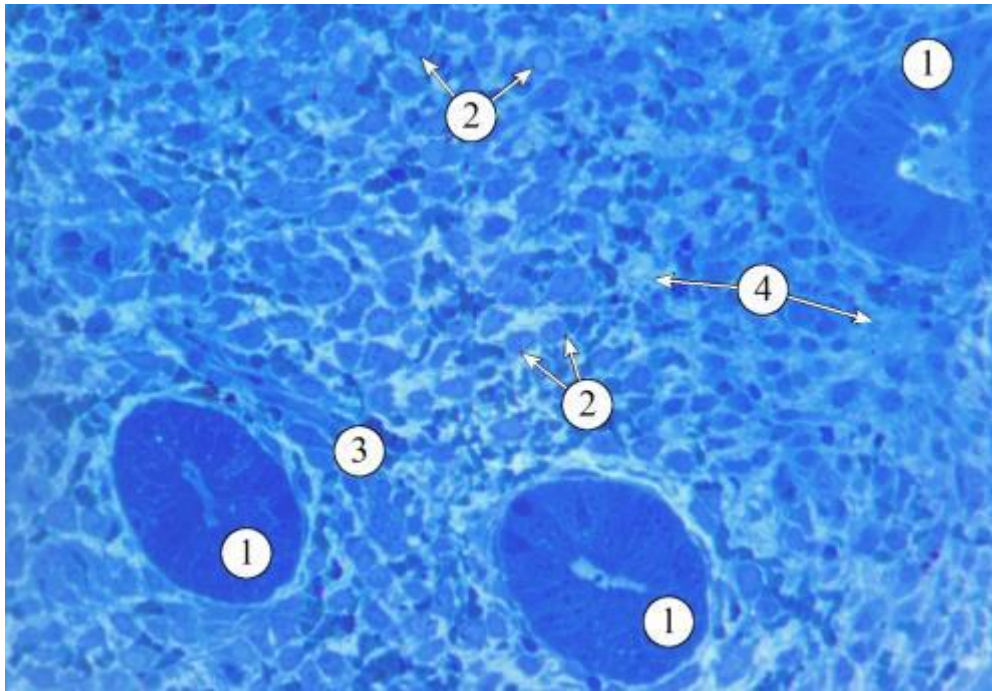


Рис. 7.42. Структура ендометрію у секреторну фазу у контролі.
 Позначення: 1 – залози, 2 – плазмоцити, 3 – фіброblastи, 4 – аморфна речовина. Півтонкий зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: x400.

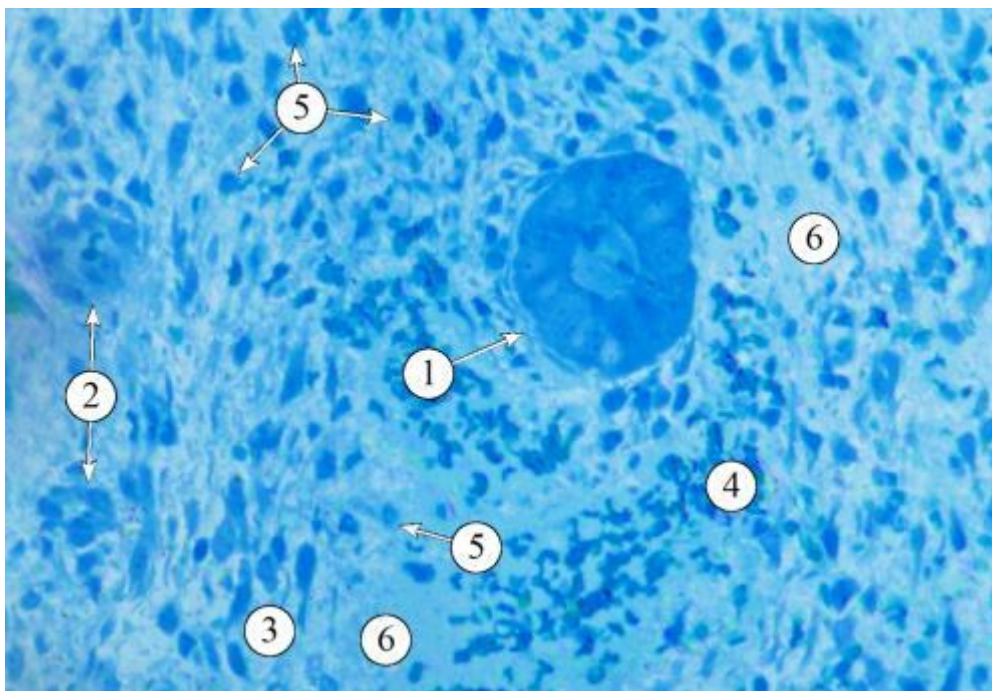


Рис. 7.43. Структура ендометрію у секреторну фазу у контролі.
 Позначення: 1 – залоза, 2 – кровоносні судини, 3 – фіброblastи, 4 – еритроцитарні острівці, 5 – плазмоцити, 6 – аморфна речовина. Півтонкий зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: x400.

Біля апікального полюса епітеліоцитів виявляються дрібні вакуолі. Просвіт таких залоз заповнений гомогенним секретом із оптично просвітленими везикулами (рис. 7.44).

В окремих полях зору у залозах виявляється гетерохромний вміст. У кровоносних судинах із дистрофічно зміненою стінкою помітні явища стазу (рис. 7.4?).

У більшості досліджених взірців ендометрію пацієнток *основної групи у секреторну фазу* виявляються вогнищеві стромальні крововиливи, що відповідає пізній стадії фази секреції. Епітеліоцити залоз набряклі, з тяжко диференційованими ядрами (рис. 7.46).

Тяжко візуалізуються міжклітинні межі в епітелії залоз. Цитоплазма вакуолізована. Просвіт маткових залоз заповнений оптично просвітленою масою (рис. 7.47).

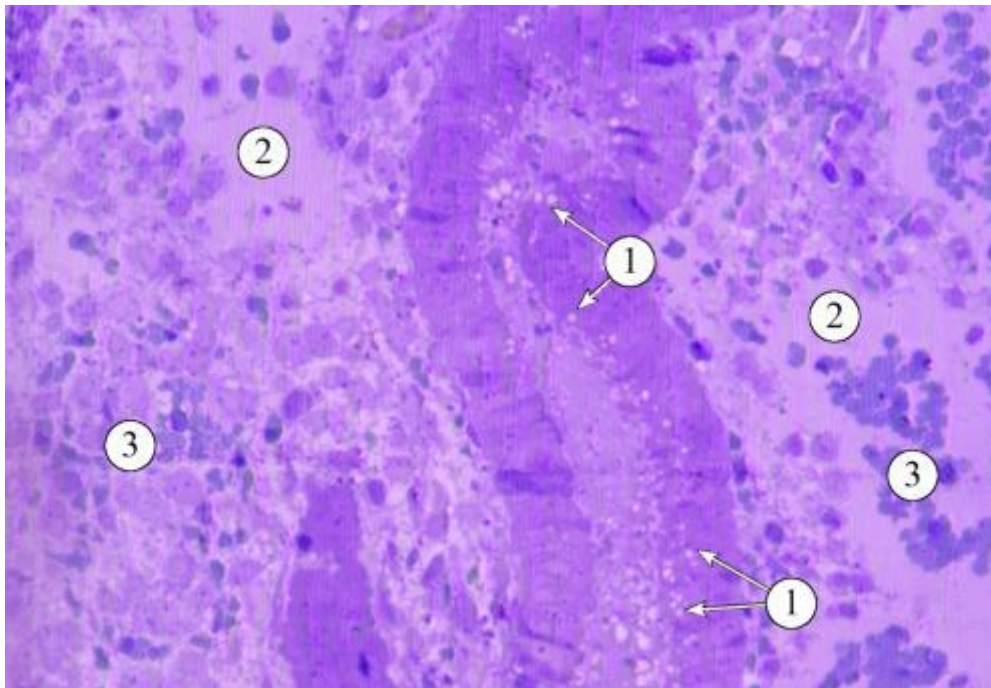


Рис. 7.44. Структура ендометрію у секреторну фазу у контролі. Позначення: 1 – апікальні вакуолі в епітелії залоз, 2 – аморфна речовина, 3 – еритроцитарні острівці. Півтонкий зріз. Забарвлення: поліхромний барвник. Зб.: x400.

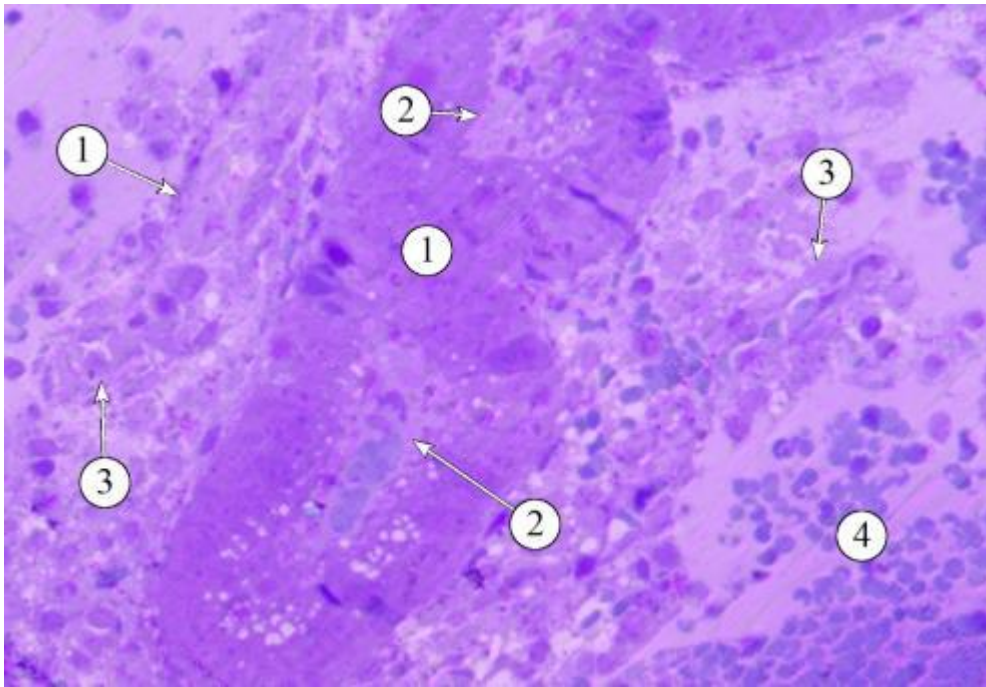


Рис. 7.45. Структура ендометрію у секреторну фазу у контролі.
 Позначення: 1 – залоза, 2 – просвіт залози, заповнений гетерохромним
 вмістом, 3 – кровоносні судини, 4 – геморагічні локуси. Півтонкий зріз.
 Забарвлення: поліхромний барвник. Зб.: х400.

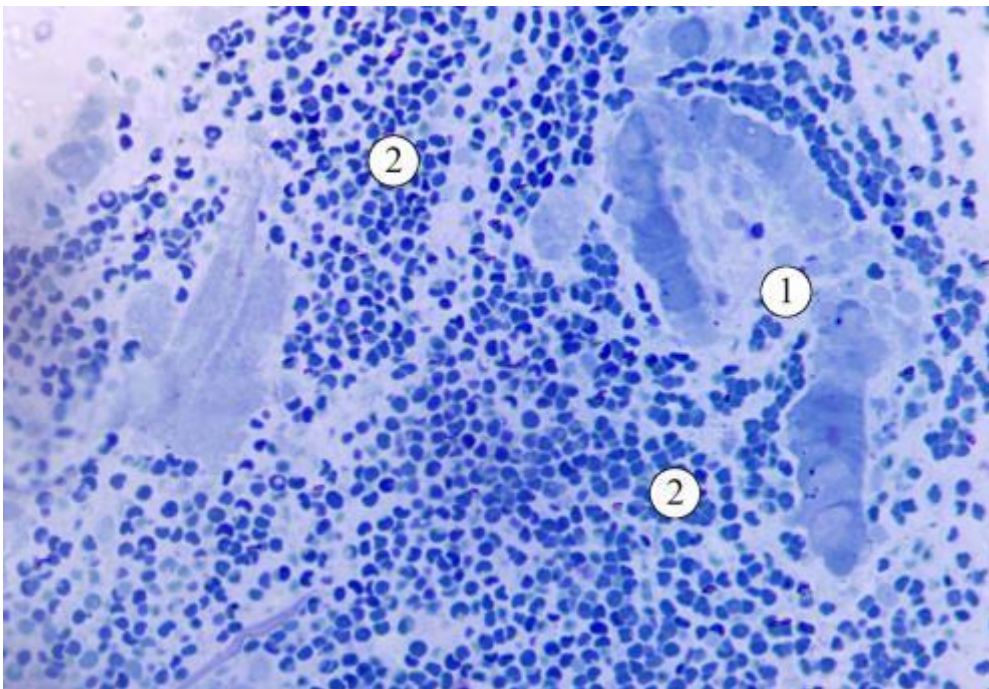


Рис. 7.46. Структура ендометрію у секреторну фазу у пацієток
 основної групи. Позначення: 1 – залоза, 2 – локуси геморагій. Півтонкий зріз.
 Забарвлення: поліхромний барвник. Зб.: х400.

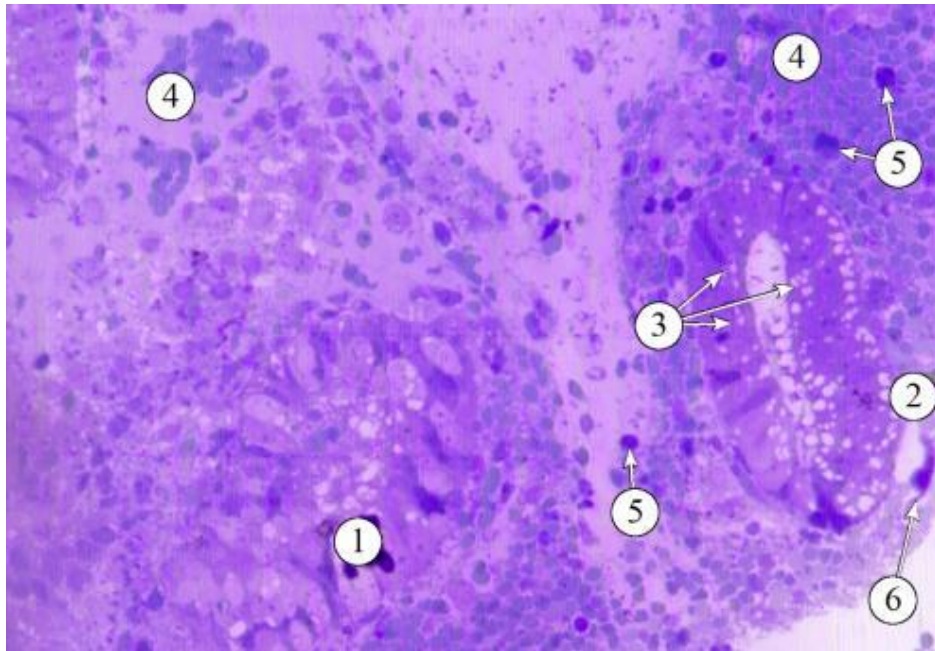


Рис. 7.47. Структура ендометрію у секреторну фазу. Основна група. Позначення: 1 – епітелій залоз, 2 – базальні вакуолі в епітелії залоз, 3 – апікальні вакуолі в епітелії залоз, 4 – геморагічні локуси, 5 – лімфоцити, 6 – фібробласти. Півтонкий зріз. Заб.: поліхромний барвник. Зб.: x400.

В усіх основних зразках виявляються перигландулярні локуси крововиливів (рис. 7.48).

При електронномікроскопічному дослідженні препаратів контрольної групи у секреторну фазу у стінці кровоносних судин ендометрію підтверджуються набряково-дистрофічні зміни. Люменальна плазмалема ендотеліоцитів формує численні багатоформні випини у просвіт, де є складж еритроцитів. Гладкі міоцити скорочені. Паравазальний комплекс представлений дезорганізованою аморфною речовиною (рис. 7.49).

На апікальному полюсі епітеліоцитів знаходяться численні війки. Нуклеоплазма гомогенна, дрібнозерниста. Цитоплазма вакуолізована. Включення глікогену поодинокі, виявляються не в усіх зразках (рис. 7.50).

Перигландулярно у оптично просвітленій аморфній речовині помітні набряклі сполучнотканинні волокна строми. Є активовані лімфоцити. Під їх нуклеолемою зосереджені гранули гетерохроматину. У вузькому обідку

цитоплазми знаходяться цистерни гладкої ендоплазматичної сітки. Плазмолема формує різномірні випини. (рис. 7.51).

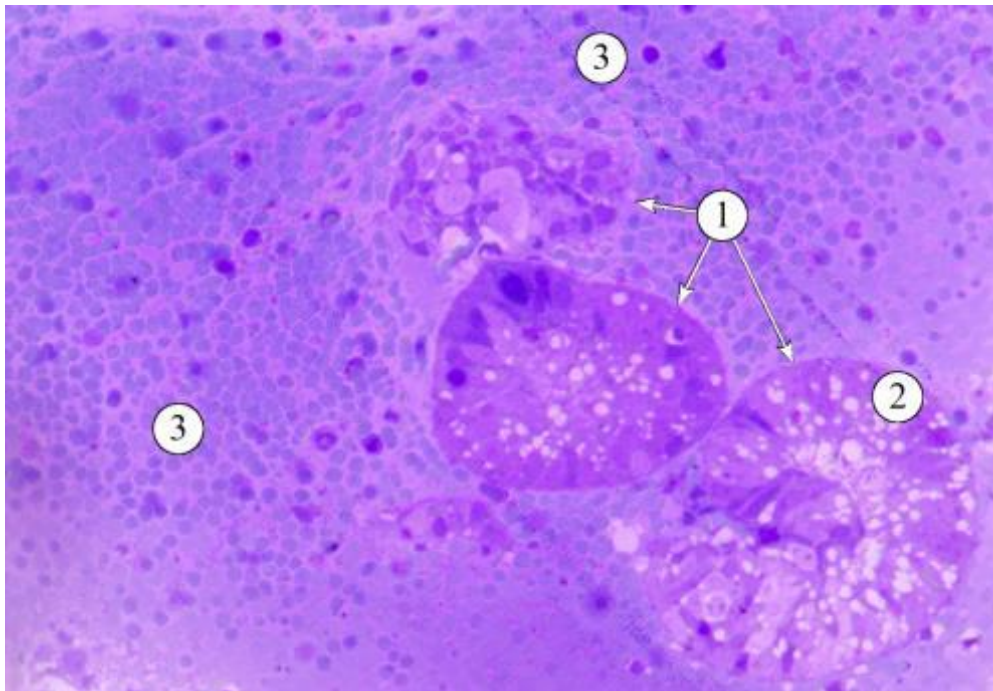


Рис. 7.48. Структура ендометрію у секреторну фазу. Основна група. Позначення: 1 – маткові залози, 2 – множинні вакуолі в епітелії залоз, 3 –зони геморагій. Півтонкий зріз. Заб.: поліхромний барвник. Зб.: x400.

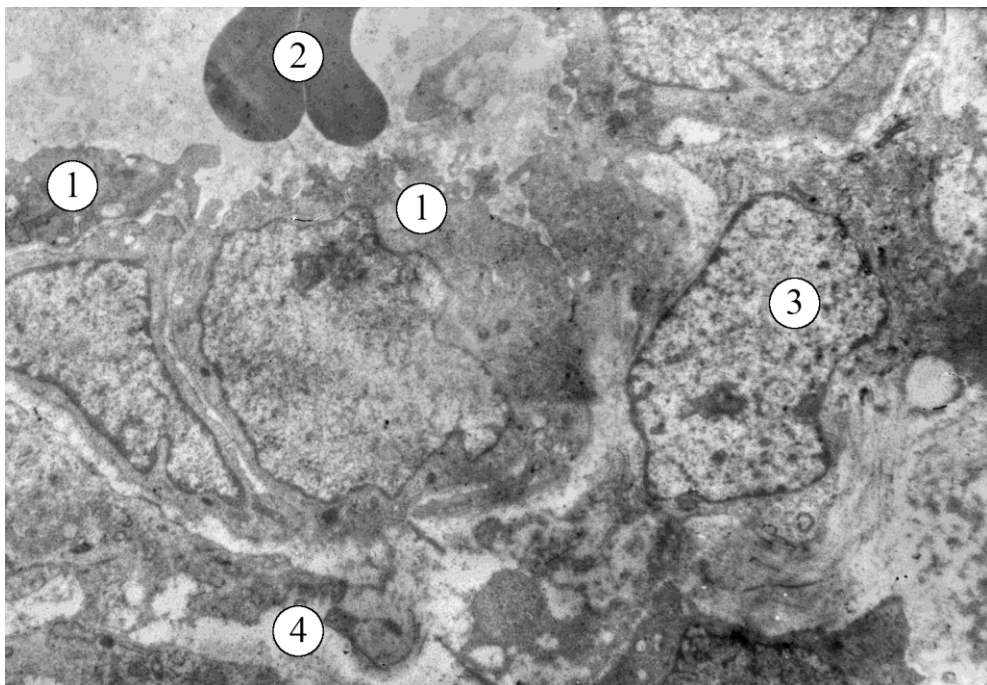


Рис. 7.49. Ультроструктура ендометрію у секреторну фазу у контролі. Позначення: 1 – мікроклазматоз, 2 – еритроцити у просвіті, 3 – ядро гладкого міоцита, 4 – паравазальний комплекс. Зб.: 4000.

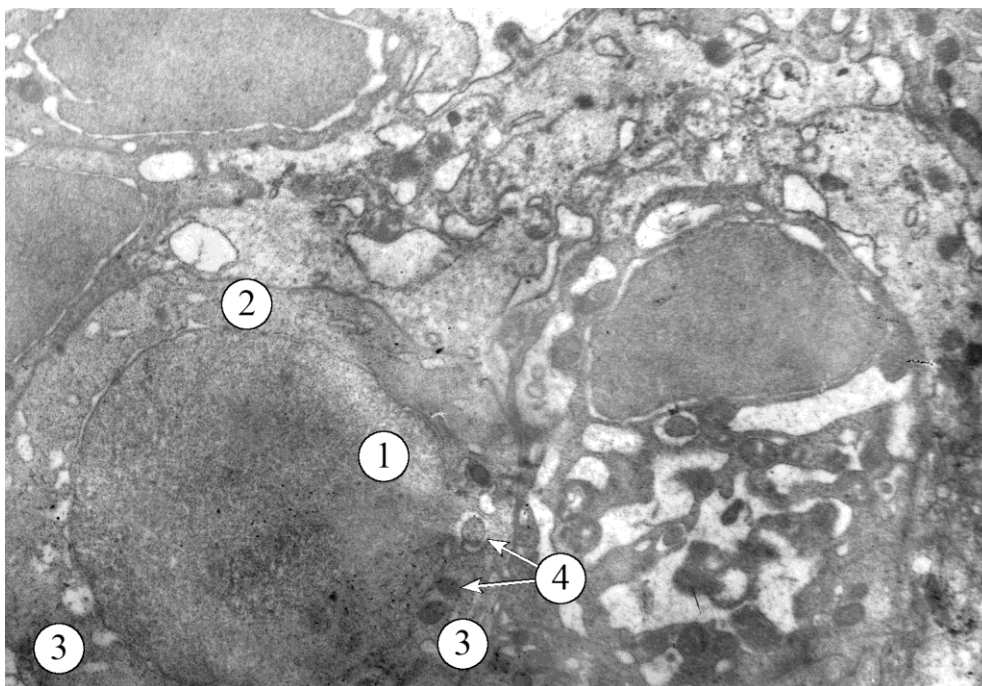


Рис. 7.50. Ультраструктура ендометрію у секреторну фазу у контролі.
Позначення: 1 – ядро, 2 – цитоплазма, 3 – розширені каналці і цистерни
ендоплазматичної сітки, 4 – поодинокі гранули глікогену. Зб.: 4800.

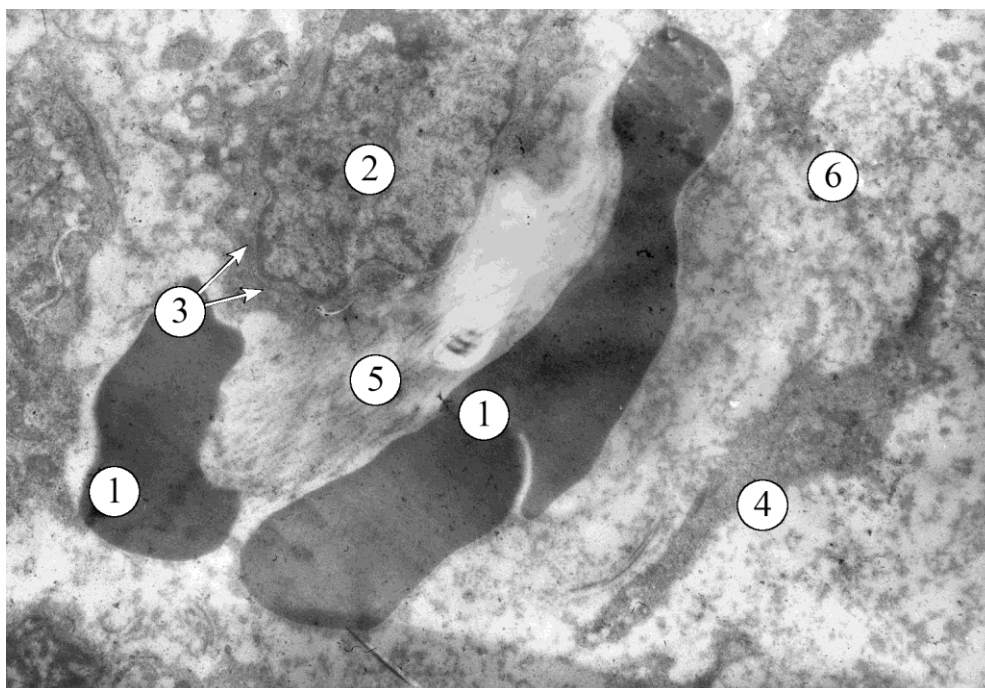


Рис. 7.51. Ультраструктура ендометрію у секреторну фазу у контролі.
Позначення: 1 – еритроцити, 2 – ядро лімфоцита, 3 – ендоплазматична сітка в
цитоплазмі лімфоцита, 4 – відросток фібробласта, 5 – волокна строми, 6 –
аморфна речовина. Зб.: 3200.

Строма ендометрію пацієток основної групи у секреторну фазу набрякла, є локуси геморагій. Візуалізуються фіброласти із розвиненим синтетичним апаратом та множинні лімфоцити (рис. 7.52).

У багатьох полях зору множинні еритроцитарні острівці та скупчення лімфоцитів в оточенні фіброластів. У їх цитоплазмі ендоплазматична сітка представлена численними мішечками, такі ж саккулярно розширені елементи апарату Гольджі, наповнені дрібнодисперсним вмістом. Ядерна оболонка лімфоцитів із інвагінаціями. У цитоплазмі помітні органели синтетичного апарату. Плазмолема лімфоцитів формує випини. Аморфна речовина набрякла (рис. 7.53).

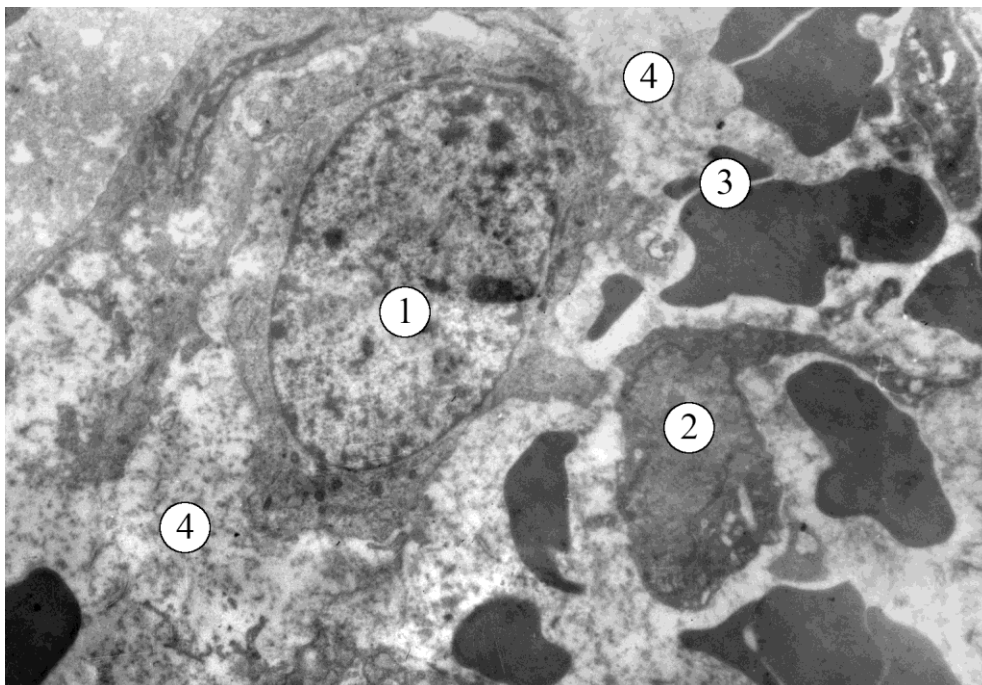


Рис. 7.52. Ультраструктура ендометрію у секреторну фазу у пацієток основної групи. Позначення: 1 – лімфоцит, 2 – фібробласт, 3 – еритроцити, 4 – дрібнодисперсність в аморфній речовині. Зб.: 3200.

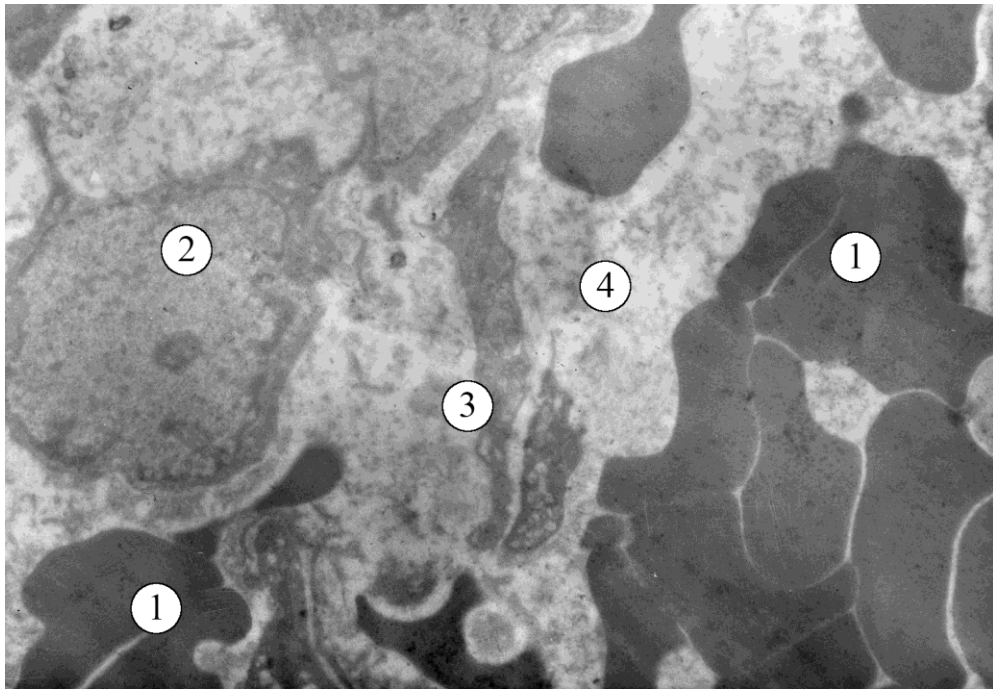


Рис. 7.53. Ультраструктура ендометрію у секреторну фазу у пацієток основної групи. Позначення: 1 – еритроцитарні острівці, 2 – лімфоцит, 3 – фібробласт, 4 – аморфна речовина. Зб.: 4000.

При ультраструктурному аналізі виражені набряково-дистрофічні зміни в епітелії залоз. Цитоплазма вакуолізована – різноформні вакуолі знаходяться і біля апікального, і біля базального полюсів. Розширені елементи ендоплазматичної сітки. Мітохондрії округлі, їх матрикс просвітлений, а кристи завуальовані. Прослідковуються множинні лізосоми. Війкові епітеліоцити втрачають притаманні їм війки (рис. 7.54).

Таким чином, в ендометрії пацієток основної групи прослідковується виражений дисинхроноз стадій у фазах циклу, коли морфологічна картина складових ендометрію мозаїчна і поряд з ознаками, притаманними середній стадії, є ознаки попередньої. При вивченні зразків у секреторну фазу виявляються ознаки пізньої стадії із вогнищевими стромальними крововиливами та дуже слабо вираженою децидуальною трансформацією.

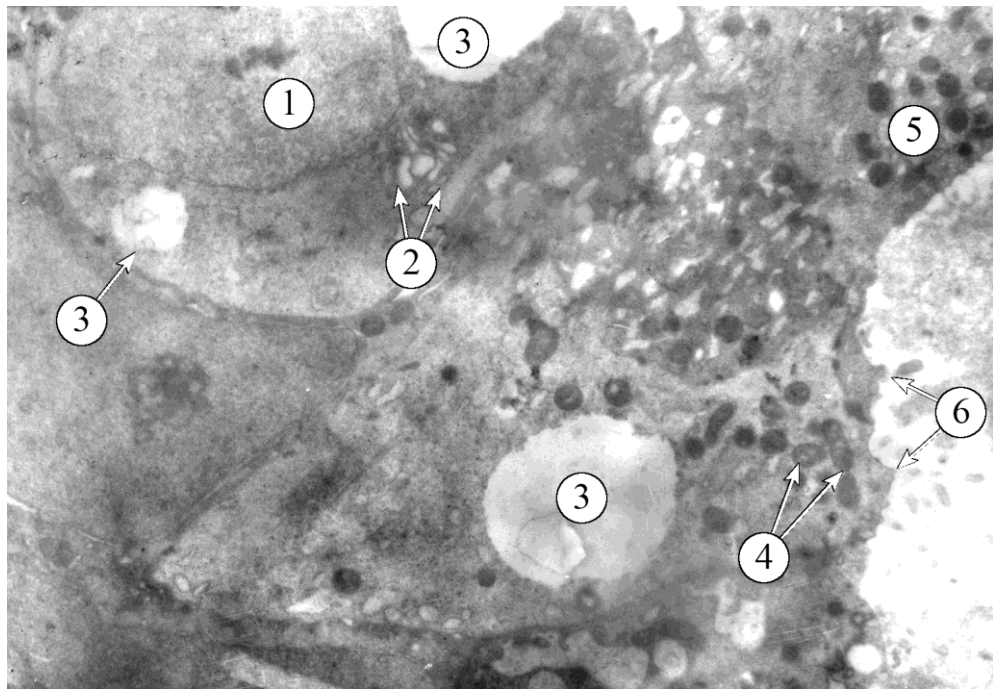


Рис. 7.54. Ультраструктура ендометрію у секреторну фазу у пацієток основної групи. Позначення: 1 – ядро епітеліоцита, 2 – розширені каналці ендоплазматичної сітки, 3 – вакуолі, 4 – мітохондрії, 5 – лізосоми, 6 – деструктуровані війки. Зб.: 4800.

Отже, нами встановлено, що лонг-COVID-19 у жінок непліддям супроводжується морфологічними ознаками порушення стану ендометрію [7, 10, 11, 16, 17, 18].

РОЗДІЛ 8

КОМПЛЕКС ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ЖІНОК З ПОРУШЕННЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ПРИ ЛОНГ-COVID-19

8.1 Фактори ризику неефективності ДРТ при лонг-COVID-19

Проведені дослідження показали, що 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.

Ці ж патогенетичні ланки підтверджені при розрахунку ВШ для можливих факторів ризику.

В процесі проведення кожного етапу комплексних досліджень виділяли потенційні фактори ризику неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19 з розрахунком відношення шансів. Серед всіх показників (медико-соціальні фактори, соціально-економічний статус, соматичний та репродуктивний анамнез, симптоматика лонг-COVID-19, генетичні та епігенетичні характеристики, страх перед COVID-19, нейровегетативні порушення, особистісний профіль, наявність тривоги та депресії, нейро-ендокринні та судинні аспекти) відібрали 21 фактор ризику з достовірним ВШ, які представлені в таблиці 8.1 в порядку зниження ВШ.

Таблиця 8.1 Фактори ризику неефективності програм ДРТ при лонг-
COVID-

| Показник | Під- група 1 | Під- група 2 | ВШ | НГ ДІ | ВГ ДІ |
|---|-----------------|-----------------|------|----------|----------|
| Гіперметилування промоторної ділянки гена <i>ESR1</i> | 68 | 20 | 8,5 | 1,86 | 38,82 |
| Е ₂ /П на 22-й день МЦ більше 12 | 68,8 | 25 | 6,6 | 1,89 | 23,01 |
| ЛГ вище 8 МО/л | 78,1 | 37,5 | 5,95 | 1,84 | 19,23 |
| Ендокринна патологія | 45,3 | 12,5 | 5,8 | 1,22 | 27,64 |
| Сума балів СВД вище 25 | 45,3 | 12,5 | 5,8 | 1,22 | 27,64 |
| Тривога згідно шкали HADS | 90,6 | 62,5 | 5,8 | 1,56 | 21,62 |
| Гомоцистеїн більше 5 мкмоль/л | 45,3 | 12,5 | 5,8 | 1,22 | 27,64 |
| Генотип TT поліморфізму <i>MTHFR</i> (C677T) | 28 | 6,7 | 5,44 | 0,6 | 49,56 |
| Депресія, тривожність як скарга | 54,7 | 18,8 | 5,23 | 1,36 | 20,14 |
| АМГ менше 2 нг/мл | 62,5 | 25 | 5 | 1,45 | 17,27 |
| Мелатонін менше 15 пг/мл | 50 | 18,8 | 4,33 | 1,13 | 16,68 |
| П на 22-й день МЦ менше 7 нг/мл | 71,9 | 37,5 | 4,26 | 1,35 | 13,44 |
| Наявність хронічного соматичного захворювання | 65,6 | 31,3 | 4,2 | 1,3 | 13,62 |
| Депресія згідно шкали HADS | 84,4 | 56,3 | 4,2 | 1,27 | 13,89 |
| ФСГ вище 5 МО/л | 65,6 | 31,3 | 4,2 | 1,3 | 13,62 |
| Кортизол вище 8 мкг/дл | 65,6 | 31,3 | 4,2 | 1,3 | 13,62 |
| D-димер більше 210 мг/л | 64,1 | 31,3 | 3,92 | 1,21 | 12,69 |
| Наявність конфліктних ситуацій в житті жінки | 75 | 43,8 | 3,86 | 1,24 | 12,04 |
| Е ₂ на 22-й день МЦ вище 80 пг /мл | 62,5 | 31,3 | 3,67 | 1,14 | 11,84 |
| Порушення сну | 59,4 | 31,3 | 3,22 | 1 | 10,35 |
| Генотип GG поліморфізму <i>BHMT</i> (G742A) | 60 | 33,3 | 3 | 0,79 | 11,44 |

Цей список був проаналізований групою експертів (метод Делфі), в результаті чого для подальшого застосування з метою оцінки ризику неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19 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.

Виділені фактори ризику також математично (величина ВШ) підтверджують вищеперераховані патогенетичні ланки неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19.

8.2 Патогенетичне обґрунтування комплексу відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19

Враховуючи ці патогенетичні механізми ми вважаємо за доцільне до включення в програми ДРТ у жінок з непліддям при лонг-COVID-19 проводити необхідні додаткові обстеження (поліморфізми генів фолатного та гомоцистеїнового обміну, гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1*, визначення рівнів гомоцистеїну, мелатоніну, кортизолу, D-димеру, наявність

СВД, оцінка рівня тривоги та депресії), 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 (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 (при визначенні клінічної депресії та тривоги за призначенням лікаря-психіатра відповідні медикаментозні препарати, 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, що дозволить знизити рівень тривоги і депресії, покращити загальний стан жінки, стан її гомеостазу, гормональний фон, знизити прояви лонг-COVID-19 і , в кінцевому результаті, створити умови для ефективного проведення програм ДРТ. Термін застосування рекомендованого комплексу – 1-3 місяці.

Були обрані препарати, які можуть позитивно вплинути на підвищення ефективності програм ДРТ, з одного боку, так і зменшувати симптоми лонг-COVID-19: тайміка (міо-інозитол, фолати, вітамін Д), при вираженому дефіциті – додатковий прийом вітаміну Д 5000 Од, при вираженій гіпергомоцистенемії – вітаміни В6 і В12, кверцетін, мелатонін, протекфлазид як імуномодулятор, ново-пасіт (при необхідності, антидепресанти за призначенням психіатра Стрезам), за необхідності гормонотерапія з включенням мікродозованого прогестерону.

Вибір препаратів обґрунтовано наступними теоретичними міркуваннями щодо патогенетичної спрямованості.

Вітчизняний нутріцевтичний препарат Таймика (ТОВ ВТФ «Фармаком», м. Харків, Україна), склад препарату: міо-інозитол – 500 мг, L-метилфолат – 208 мкг, вітамін D3 – 12,5 мкг (500 МО). Оригінальний комбінований склад дозволяє досягти широкого терапевтичного спектра. Рекомендовано вживати 2 капсули на добу, курс лікування – 3 місяці.

Міоінозитол, природний циклічний вуглевод із 6-ма гідроксильними групами, досить давно використовується для жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), оскільки вважалося, що він покращує чутливість до інсуліну внаслідок своєї ролі внутрішньоклітинного медіатора передачі сигналу інсуліну [248, 263]. Було припущено, що він має позитивний вплив на якість ооцитів [249] у дозі 4 г на день і, можливо, на внутрішньоклітинні коливання кальцію у жінок із слабкою реакцією яєчників на стимуляцію [273]. У людини є дев'ять ізомерів інозиту, найбільш поширеним є міоінозит. Міо-інозит перетворюється на d-хіро-інозит під впливом інсуліну, що стимулює вироблення глікогену та сприяє засвоєнню глюкози [370].

У літературі є суперечливі повідомлення щодо потенційної користі міоінозиту. Мета-аналіз, проведений Мендозою та його колегами [246], у жінок, які проходили лікування ІКСІ, не показав користі від його використання. Однак інший мета-аналіз показав, що можуть бути певні сприятливі переваги для підгрупи жінок із СПКЯ, хоча узагальнення цього дослідження слід поставити під сумнів, оскільки всі включені дослідження проводилися в одній країні [421].

Стосовно жінок із СПКЯ, Мерв'ель та його співробітники [248] нещодавно зробили огляд літератури та дійшли висновку, що міоінозитол нормалізує функцію яєчників, що призводить до покращення якості ооцитів і ембріонів у жінок із СПКЯ, які проходили ЕКЗ. Хоча вони враховували більше рандомізованих комплексних досліджень (РКД) для оцінки впливу на клінічну вагітність і показники народжуваності.

Подальше недавнє дослідження використання 4 г міоїнозиту для жінок із СПКЯ також вивчало експресію генів у кумулюючих клітинах жінок із СПКЯ, які пройшли ЕКЗ [363]. Застосування міоїнозиту призвело до зниження експресії фолікулярних і ЛГ-рецепторів у кумулюючих клітинах і нормалізації експресії генів на ключових етапах стероїдного шляху. Це повідомляло про експресію генів, подібну до тієї, що спостерігається у жінок з нормальною овуляцією, які проходять ЕКЗ, із відповідним покращенням дозрівання ооцитів, запліднення та ембріонального розвитку [364].

Щодо жінок з очікуваною слабкою реакцією на стимуляцію яєчників, попередні дослідження показали, що 4 г міоїнозиту можуть мати сприятливу користь при стимуляції яєчників [88]. Нещодавно РКД в Ірані, проведене Назарі та його колегами, повідомило про 112 передбачуваних пацієнтів із поганою відповіддю, з яких 56 не сліпим способом призначили 4 г міоїнозиту та фолієвої кислоти щодня протягом 1 місяця перед початком циклу ІКСІ до ініціювання овуляції [273]. Контрольна група отримувала лише фолієву кислоту, при цьому первинною кінцевою точкою була кількість вилучених ооцитів. Запліднення та кількість ембріонів класу А значно покращилися в групі, яка отримувала міоїнозитол. Жодних інших відмінностей у змінних стимуляції чи результату виявлено не було [274].

Наступне, менше, сліпе РКД було виконано в Ірані в аналогічний час; це включало пацієнтів, які потребували ЕКЗ, а також підтвердило позитивний вплив 4 г міоїнозиту на швидкість запліднення яйцеклітин, на додаток до позитивного впливу на індекс чутливості яєчників у прогнозованих пацієнтів із поганою відповіддю [254].

РКД комбінації міоїнозиту, мелатоніну, вітаміну D, α -лактальбуміну та фолієвої кислоти в порівнянні з використанням окремо фолієвої кислоти з добавками, розпочатими за 3 місяці до вилучення ооцитів і продовженням під час вагітності, асоціювалося з покращенням якості ооцитів і розвитку бластоцист, а також значним покращенням клінічних показників вагітності на 42% проти 24% [394]. Це свідчить про те, що комбінована терапія може

бути корисною, хоча визначення корисної добавки або комбінації добавок і відповідного режиму дозування потребує подальших досліджень.

Крім того, у зв'язку з нещодавною публікацією міжнародних рекомендацій щодо СПКЯ, важливо зазначити, що для жінок із СПКЯ, незважаючи на можливі переваги інозитолу, режим дозування неясний, а також незрозуміло, чи можуть бути більш сприятливі результати отримані з використанням замість нього метформіну. Отже, необхідні прямі дослідження [370].

Фолієва кислота досліджується щодо позитивного впливу на фертильність. Хоча вплив дефектів і дефіциту фолієвої кислоти на метаболізм фолієвої кислоти, а також метаболізму гомоцистеїну на дефекти нервової трубки (НТД) було визначено, докази впливу фолієвої кислоти на фертильність є менш очевидними [380]. Вважається, що фолат може сприятливо впливати на фертильність при лікуванні безпліддя. Фолієва кислота, яка бере участь у синтезі ДНК, є дуже важливим вітаміном для гаметогенезу, запліднення та вагітності. Таким чином, фолат (дієтична форма) або фолієва кислота (синтетична форма) відіграють вирішальну роль у репродукції [102]. Низьке споживання фолієвої кислоти пов'язане зі збільшенням ановуляції. Було показано, що збільшення запасів фолієвої кислоти в організмі покращує якість ооцитів під час лікування ЕКЗ [379]. Когортне дослідження ЕКЗ у Польщі виявило, що жінки, які приймали добавки фолієвої кислоти перед лікуванням, мали кращу якість ооцитів, а також більший рівень зрілих ооцитів порівняно з тими, хто не приймав [362]. Інше дослідження підкреслило, що прийом фолієвої кислоти безплідними жінками знижує концентрацію гомоцистеїну та підвищує концентрацію фолієвої кислоти у фолікулярній рідині, що асоціюється з більшими шансами на вагітність і кращою якістю ембріона [79]. Усім жінкам дітородного віку рекомендується приймати 400 мкг фолієвої кислоти на день і включати в свій раціон темно-зелені листові овочі, які є багатим джерелом фолієвої кислоти [158]. У дослідженні, проведеному на жінках із зниженою фертильністю,

було продемонстровано, що ймовірність завагітніти була на 16% більшою в групі, яка приймала полівітамінну добавку з 400 мкг/день фолієвої кислоти, порівняно з групою, яка приймала плацебо [79].

Недостатнє споживання фолієвої кислоти, вітамінів B6 і B12, які впливають на шлях гомоцистеїну в період до зачаття, пов'язане з результатами фертильності. Недостатнє споживання цих вітамінів може спричинити підвищення рівня гомоцистеїну, породжуючи гіпергомоцистеїнемію. Очевидно, підвищення рівня гомоцистеїну у фолікулярній рідині обернено пропорційне якості ооцитів і ембріонів і погіршує ЕКЗ/ІКСІ [379].

Вітамін D може вироблятися в шкірі під впливом сонячного світла, а також при попаданні всередину; складається з двох форм D2 і D3. Незалежно від того, отримано зі шкіри чи з раціону, він потребує гідроксилювання в печінці та нирках для утворення біологічно активної форми вітаміну D, 1,25-дигідроксिवітаміну D, для його активності [185]. Рецептори вітаміну D присутні в більшості тканин організму, і, отже, він бере участь у різноманітних фізіологічних функціях; він також бере участь у регуляції до 200 генів [269].

Низька концентрація вітаміну D у сироватці крові асоціюється з безпліддям у жінок із нормальною вагою [288], що обумовлює інтерес до цієї форми добавок для потенційного покращення ситуації. Однак незрозуміло, чи має бути отримана якась вигода та де вона відбудеться [46, 289]. Дослідження на тваринах свідчать про те, що вітамін D бере участь у розвитку ендометрію, фолікулів та ембріона [237]. Крім того, дефіцит вітаміну D пов'язують із викиднем [366], а жінки, які мають надлишок вітаміну D, мають більшу ймовірність розвитку еуплоїдних бластоцист [57], хоча неясно, чи покращить прийом добавок результати ЕКЗ для жінок з дефіцитом вітаміну D або його надлишком [343, 348].

Оскільки повідомлялося, що сироваткові та фолікулярні концентрації вітаміну D корелюють одна з одною та з результатами ЕКЗ [144, 399], багато

досліджень зосереджено на добавках вітаміну D. Систематичний огляд, опублікований в 2023 році, повідомляє, що дефіцит або надлишок вітаміну D не впливає на результати вагітності при ЕКЗ, а також добавки не покращили результати; однак існує ймовірність того, що ефект від прийому добавок вітаміну D може змінюватися в залежності від етнічної приналежності пацієнта [141]. Подібним чином інший систематичний огляд, опублікований у той самий час, включав РКД до серпня 2021 року та зосереджувався на жінках з дефіцитом вітаміну D; добавка вітаміну D не призвела до покращення клінічної вагітності або будь-якого ембріологічного результату [422]. В іншому, більш ранньому, систематичному огляді, включно з даними до липня 2019 року, повідомлялося, що жінки з достатнім рівнем вітаміну D, мали більший рівень народжуваності, ніж жінки з дефіцитом вітаміну D, хоча аналіз чутливості продемонстрував незначущі результати при більш ретельному дослідженні [112].

Інтерпретуючи ці дослідження, важливо зазначити, що вони проводилися в обмеженій кількості країн із різними режимами дозування вітаміну D і різною тривалістю прийому добавок, що впливає на можливість узагальнення висновків [422]. Важливо відзначити не тільки те, що на концентрації вітаміну D негативно впливає ожиріння, що посилюється бариатричною хірургією, що призводить до мальабсорбції, протисудомної терапії та поганого впливу сонячного світла [185]. Ендокринне товариство визначає концентрацію вітаміну D наступним чином [185]: недостатня - нижче 50 нмоль/л, знижена - 50–75 нмоль/л, і достатня - вище 75 нмоль/л; рекомендує використовувати надійний аналіз 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові.

Систематичний огляд літератури, в якій повідомляється про використання добавок вітаміну D для жінок, які проходять ЕКЗ, проводився на основі припущення, що недостатність вітаміну D пов'язана з поганим репродуктивним результатом [247]. Дослідження включало 12 досліджень (дев'ять РКД), дані яких були проаналізовані до березня 2021 року. Хоча дані

про живонароджуваність не повідомлялися, було продемонстровано покращення клінічної частоти вагітності у жінок з недостатньою кількістю вітаміну D, які отримували добавки (OR 1,70, 95% ДІ 1,24–2,34; P = 0,001), без різниці в частоті викиднів. Коли сироваткова концентрація вітаміну D до лікування була нижчою за 75 нмоль/мл, клінічна частота вагітності подвоїлася після прийому добавок у групі, яка отримувала добавки, порівняно з контрольною групою (OR 2,06, 95% ДІ 1,32–3,22, P = 0,001) [247]. Висновок цього систематичного огляду полягав у тому, що добавки вітаміну D заохочувалися безплідним пацієнтам із концентрацією вітаміну D у сироватці нижчою за 75 нмоль/л (30 нг/мл). Коли загальна доза вітаміну D була надто низькою (нижче 10 000 МО) або надто високою (вище 500 000 МО), значущого збільшення клінічної частоти вагітності не було виявлено. Поліпшення репродуктивних показників було очевидним лише при щоденному застосуванні, тому важливо контролювати адекватну відповідь, оскільки пацієнти з різними генотипами можуть по-різному реагувати на дозування.

Проводиться подальший зареєстрований систематичний огляд актуальності добавок вітаміну D для жінок, які проходять ЕКЗ [262].

Щоб продемонструвати складність інтерпретації даних щодо харчових добавок, які використовуються під час ЕКЗ, було проведено цікаве італійське пілотне РКД 100 послідовних невідібраних пацієнтів, які проходили лікування ЕКЗ із застосуванням комбінації добавок [65]. Жінки були рандомізовані для комбінації міоїнозиту, мелатоніну, α -лактальбуміну та фолієвої кислоти або тих самих добавок із додаванням вітаміну D у лютеїновій фазі циклу [65]. Незважаючи на невелику кількість учасників у цьому пілотному дослідженні, рівень імплантації в групі з додатковим вітаміном D становив 37,1%, у порівнянні з 19,2% у групі без вітаміну D, що знову свідчить про позитивний вплив не на яєчники [65].

Мелатонін є антиоксидантом, а також відіграє роль у циклі сну/неспанья [245]. Систематичний огляд семи РКД, включаючи

дослідження, опубліковані до кінця 2020 року, щодо використання мелатоніну жінками, які проходять процедуру ЕКЗ, повідомив про деякі потенційні перспективи його використання, хоча жодна окрема група пацієнтів не вивчалася. Цей огляд включав 354 учасників, які приймали плацебо, і 535, які приймали мелатонін у дозі 3–8 мг на день одночасно зі стимуляцією яєчників. Мета-аналіз первинного результату клінічної частоти вагітності з низькою гетерогенністю між дослідженнями дав відношення шансів 1,35 на користь добавок мелатоніну; однак це не було статистично значущим (95% ДІ 0,97–1,87; $P = 0,07$). Було зібрано подібну кількість ооцитів, хоча вони були більш зрілими при застосуванні мелатоніну (середня різниця 1,82, 95% ДІ 0,37–3,27; $P = 0,01$). Не було повідомлено про відмінності в якості ембріона, хоча в різних дослідженнях повідомлялося про різні показники оцінки ембріона [245].

Про додаткові докази потенційної користі від використання мелатоніну повідомлялося в попередньому систематичному огляді 10 РКД для різних клінічних показань, включаючи одне дослідження, в якому додавали мелатонін до культуральних середовищ ембріонів. Цей систематичний огляд продемонстрував значне покращення клінічної частоти настання вагітності (OR 1,43, CI 1,11–1,86; $P < 0,01$) при застосуванні мелатоніну, хоча не повідомлялося про позитивний вплив на рівень живонароджуваності [190].

Мельбурнська група опублікувала цікавий звіт [148]. У цьому дослідженні було вивчено кілька різних режимів дозування мелатоніну, призначених жінкам, які проходять перший цикл ЕКЗ, і було пілотним дослідженням для інформування про планування майбутнього РКВ. Хоча використання мелатоніну порівняно з плацебо не призвело до значного покращення клінічної частоти вагітності (OR 1,57, 95% CI 0,59–4,14), автори припустили, що розрахунок вимагатиме включення приблизно 1500 пацієнтів, щоб підтвердити або спростувати будь-яку потенційну користь. Це підкреслює складність, пов'язану з встановленням РКД при ЕКЗ, особливо якщо очікується лише клінічна користь. Інший висновок цього дослідження,

яке вимірювало сироваткові та фолікулярні концентрації мелатоніну, полягає в тому, що режими дозування, які використовуються в деяких дослідженнях, можуть бути неадекватними, оскільки в цьому дослідженні застосовувалися дози до 8 мг двічі на день.

Крім того, багато досліджень, включених до двох систематичних оглядів [190, 245], лише призначали мелатонін одночасно зі стимуляцією, і можна припустити, що користь може бути отримана від початку перед циклом через тривалість фолікулогенезу; очікуються великі дослідження з цього приводу.

Кверцетин (3,5,7,3',4'-пентагідроксифлавонол), який міститься в таких продуктах, як помідори, цибуля, брокколі, яблука, чорниця та виноград, є флавоноїдом, що належить до родини фітоестрогенів. Він має високий антиоксидантний потенціал, а також має протизапальну, протидіабетичну, протипухлинну, антиапоптозну функції. Впливає на функції яєчників шляхом регуляції гормональних показників і стероїдогенної активності клітини [197]. Він також впливає на антиоксидантну здатність яєчників, регулюючи експресію глутатіонпероксидази, каталази, супероксиддисмутази, глутатіону, глутатіонредуктази в гранульозних клітинах [391]. У систематичному оглядовому дослідженні було виявлено позитивний вплив кверцетину на фолікулогенез, лютеїнізацію та гістоморфологію яєчників [311]. У рандомізованому клінічному дослідженні пацієнтки із СПКЯ отримували кверцетин 1 г/день протягом 12 тижнів. Наприкінці лікування рівень глюкози в крові та інсуліну були нижчими в групі лікування. При цьому, кверцетин значно посилює експресію транскриптів рецепторів адипонектину, рецептора адипонектину 1 (ADIPOR 1) і рецептора адипонектину-2 (ADIPOR 2). Крім того, додавання кверцетину показало підвищення на 12,3% рівня аденозин-50 монофосфат-активованої протеїнкінази (AMPK), покращуючи метаболічні властивості пацієнток із СПКЯ [321]. У дослідженні, проведеному Khorchani et al. [43] у щурів з дегідроепіандростерон-індукованим СПКЯ експресія адипонектину, ADIPOR 1, несфатину-1 підвищувалася після лікування

кверцетином. В результаті фітоестрогенних ефектів кверцетину та його функції як естрогену він покращив СПКЯ [198].

Кверцетин призначали внутрішньо по 2 г гранул кверцетину 2 рази на добу впродовж місяця.

Надмірна вага або ожиріння значно знижує рівень успішності лікування ЕКЗ щодо клінічної вагітності та показників живонародження, з підвищеним ризиком викидня. Отже, існує думка, що втручання щодо зниження ваги для жінок, які намагаються завагітніти, покращують природну репродуктивну здатність, хоча докази не є переконливими, а систематичні огляди повідомляють про суперечливі результати (РКД до середини 2020 року) [81].

Очікуються результати систематичного огляду, який оцінює користь від втручань щодо зниження ваги перед лікуванням ЕКЗ [145], оскільки на сьогоднішній день дані двох великих РКД свідчать про відсутність підвищених шансів на життя народження після зміни способу життя з приводу ожиріння [169, 266]. Результати нещодавнього описового огляду втрати ваги до лікування ЕКЗ, включаючи дані до 2022 року [182], роблять висновок, що хоча втручання у спосіб життя призводить до збільшення природного зачаття порівняно з відсутністю втручання, відсутність сприятливого впливу зміни способу життя на ожиріння до лікування ЕКЗ. Крім того, в ньому зазначено, що існує недостатньо даних щодо впливу зміни способу життя на ускладнення вагітності для матері та дитини, оскільки існує ймовірність того, що обмеження калорій може призвести до підвищеного ризику викидня [223].

Щодо типу дієти, яку пацієнт може дотримуватися перед початком лікування ЕКЗ, середземноморська дієта (багата горіхами, рослинними оліями, овочами, фруктами, рибою та бобовими, з низьким споживанням молочних продуктів) видається найбільш корисною по відношенню до ймовірності вагітності після лікування ЕКЗ, і пов'язана з вищими фолікулярними концентраціями вітаміну В6 і фолієвої кислоти [389].

Подвійне сліпе РКД, яке складалося з 6-тижневого втручання в середземноморську дієту (щоденний напій, збагачений омега-3 жирними кислотами та вітаміном D, а також додаткова кількість оливкової олії та спреду на основі оливкової олії), продемонструвало деякі значні корисні зв'язки з ембріональним розвитком. Незважаючи на те, що ці попередні висновки є цікавими та потребують подальшого вивчення, це дослідження мало тривалість втручання, і лікувалися як чоловіки, так і жінки-партнери, що ускладнювало визначення, звідки, якщо взагалі, може виникнути потенційна користь [209]. Попереднє обсерваційне дослідження показало, що дотримання середземноморської дієти мало сприятливі результати щодо клінічної вагітності та рівня народжуваності, особливо у жінок віком до 35 років [206].

Навпаки, розглядаючи «західну дієту», дані, отримані в результаті досліджень на тваринах [164], свідчать про те, що дієта з високим вмістом жиру пов'язана з негативним впливом на дозрівання ооцитів і розвиток фолікулів, посилюючи маркери запалення та окисного стресу всередині фолікулів і ооцитів, а також впливають на експресію генів, пов'язаних з дозріванням фолікулів і ростом ооцитів. Це також пов'язано з аномальними рівнями метилювання, що призводить до дефектів розвитку ембріонів (огляд див. у [164]).

У систематичному огляді літератури до середини 2021 року щодо моделей харчування осіб, які проходять лікування ЕКЗ, оцінених за допомогою анкет щодо частоти споживання їжі або спогадів про дієту [208], було повідомлено про 13 досліджень із помірним або високим ризиком упередження (12 когортних досліджень), у якому 7% учасників були чоловіками. Автори дійшли висновку, що хоча вони не змогли визначити дієту, яка була пов'язана з найвищим рівнем живонароджуваності в поєднанні з лікуванням ЕКЗ, вони визначили чотири схеми харчування, які були пов'язані з найкращими результатами ЕКЗ; «дієта, що сприяє фертильності», національна голландська рекомендована дієта,

середземноморська дієта та іранська дієта традиційної медицини. Спільними рисами цих дієт було велике споживання фруктів і овочів, з високим споживанням цільного зерна, бобових, горіхів, риби та мононенасичених або поліненасичених олій, з обмеженим споживанням продуктів із високим ступенем обробки. У цих дієтах багато вітамінів групи В, антиоксидантів, омега-3 поліненасичених жирних кислот і клітковини, а також мало насичених жирів, цукру та натрію. Через деякі суперечливі дані автори закликали дослідити потенційний вплив споживання фруктів і овочів з високим вмістом пестицидів на клінічні результати фертильності, що применшує будь-які отримані переваги. Отже, не можна віддавати перевагу одному конкретному режиму харчування над іншим [331], хоча уникання дієти з високим вмістом жиру, багатої цукром і необробленої їжі, є загальною позитивною стратегією, яку слід заохочувати.

8.3 Перевірка ефективності комплексу відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19

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.

Згідно проведеного опитування за FCV-19S у пацієнок обох груп до лікування достовірно вищий рівень страху перед COVID-19 за сумою балів всіх показників шкали, 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±1,19 та 29,44±1,39 балу на початку обстеження і перед застосуванням програм ДРТ, $p > 0,05$),

Позитивний вплив лікування демонструє також зниження частоти вегетативних порушень у пацієток основної групи (табл. 8.2) за окремими показниками і за сумарною бальною оцінкою.

Таблиця 8.2 – Вегетативні порушення (за опитувальником Вейна, 1998) у пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування, %

| Показник, бали | Основна група, n=50 | | | | Група порівняння, n=50 | | | |
|---|---------------------|------|--------------|--------------------|------------------------|------|--------------|------|
| | до лік-ня | | після лік-ня | | до лік-ня | | після лік-ня | |
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Схильність до почервоніння/ збліднення обличчя | 11 | 22,0 | 5 | 10,0 ¹² | 12 | 24,0 | 11 | 22,0 |
| Відчуття оніміння або похолодіння кистей, стоп | 17 | 34,0 | 8 | 16,0 ¹² | 18 | 36,0 | 18 | 36,0 |
| Зміна забарвлення кистей, стоп | 4 | 8,0 | 1 | 2,0 | 4 | 8,0 | 5 | 10,0 |
| Підвищена пітливість | 21 | 42,0 | 8 | 16,0 ¹² | 18 | 38,0 | 20 | 40,0 |
| Часто відчуття серцебиття, завмирання, зупинки серця | 20 | 40,0 | 7 | 14,0 ¹² | 21 | 42,0 | 20 | 40,0 |
| Затруднення дихання | 23 | 46,0 | 6 | 12,0 ¹² | 21 | 42,0 | 22 | 44,0 |
| Порушення функції ШКТ | 34 | 42,0 | 9 | 22,0 ¹² | 34 | 42,5 | 34 | 42,0 |
| Непритомність, втрата свідомості | 3 | 6,0 | 2 | 4,0 | 4 | 8,0 | 3 | 6,0 |
| Нападоподібні головні болі | 35 | 70,0 | 18 | 36,0 ¹² | 58 | 72,0 | 58 | 72,0 |
| Зниження працездатності, швидка втомлюваність | 41 | 82,0 | 21 | 42,0 ¹² | 39 | 78,0 | 37 | 74,0 |
| Порушення сну | 23 | 46,0 | 11 | 22,0 ¹² | 22 | 44,0 | 21 | 42,0 |
| Сума балів > 15 | 42 | 84,0 | 17 | 34,0 ¹² | 43 | 86,0 | 42 | 84,0 |

Примітки: ¹ - різниця показника відносно тієї ж групи жінок до лікування статистично достовірна ($p < 0,05$).

² - різниця показника відносно групи порівняння статистично достовірна ($p < 0,05$)

Достовірне зниження частоти встановлено для всіх показників, окрім двох (відчуття оніміння або похолодіння кистей, стоп та непритомність, втрата свідомості), які нечасто відмічались і до терапії.

Найбільш суттєво знизилась: підвищена пітливість (з 42,0 % до 16,0 % відповідно до та після лікування, $p < 0,05$), відчуття серцебиття, завмирання, зупинки серця (з 40,0 % до 14,0 %, $p < 0,05$), затруднення дихання (з 46,0 % до 12,0 %, $p < 0,05$), нападopodobні головні болі (з 70,0 % до 36,0 %, $p < 0,05$), зниження працездатності, швидка втомлюваність (з 82,0 % до 21,0 %, $p < 0,05$), порушення сну (з 46,0 % до 22,0 %, $p < 0,05$). Ці ж самі показники є ознаками лонг-COVID-19.

Загалом, якщо перед терапією діагноз СВД (сума балів > 15) виставлявся у переважній більшості пацієток: 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 (рис. 8.1) при первинному обстеженні показала високий 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.

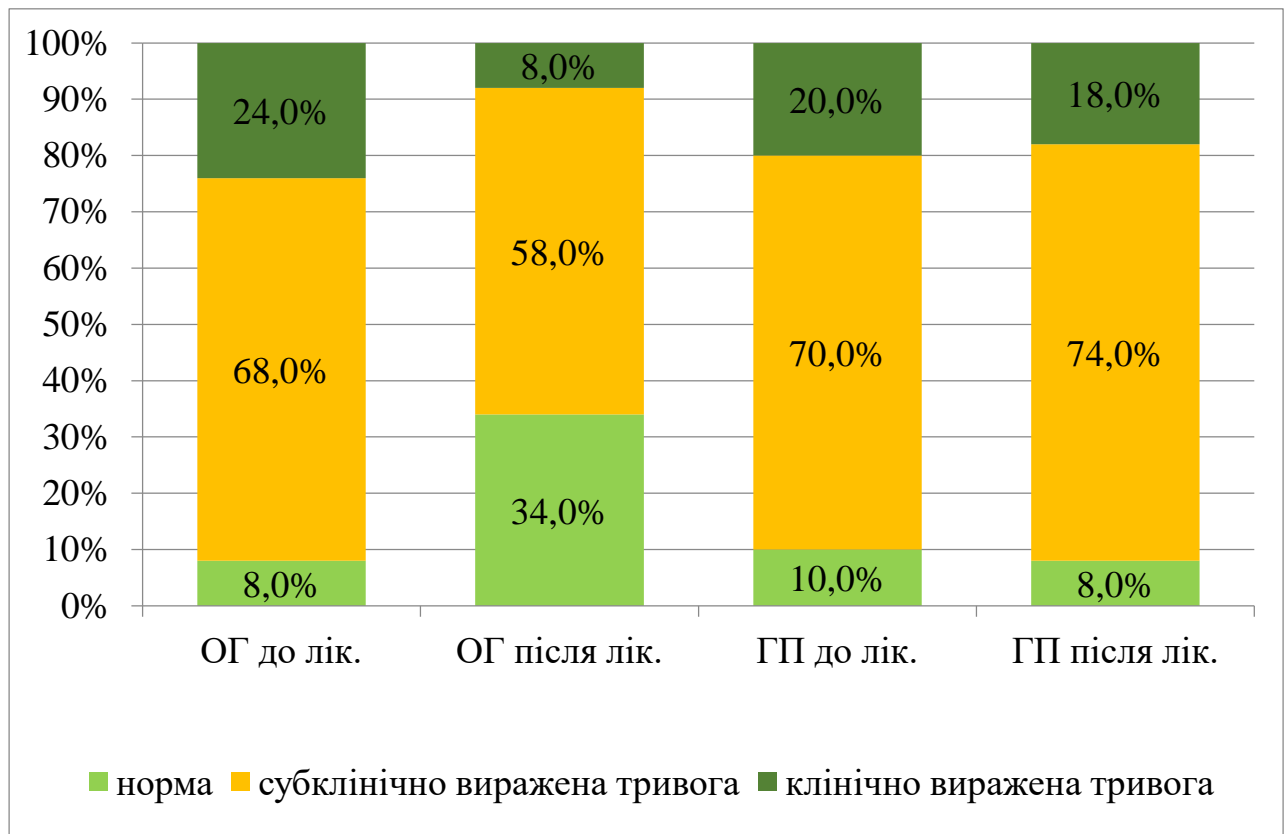


Рисунок 8.1 Розподіл за підшкалою «тривога» шкали HADS пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування

Аналогічно, до застосування рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів у жінок обох груп зафіксовано високу частоту депресії різного ступеня вираженості (рис. 8.2) 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 депресії не спостерігалось.

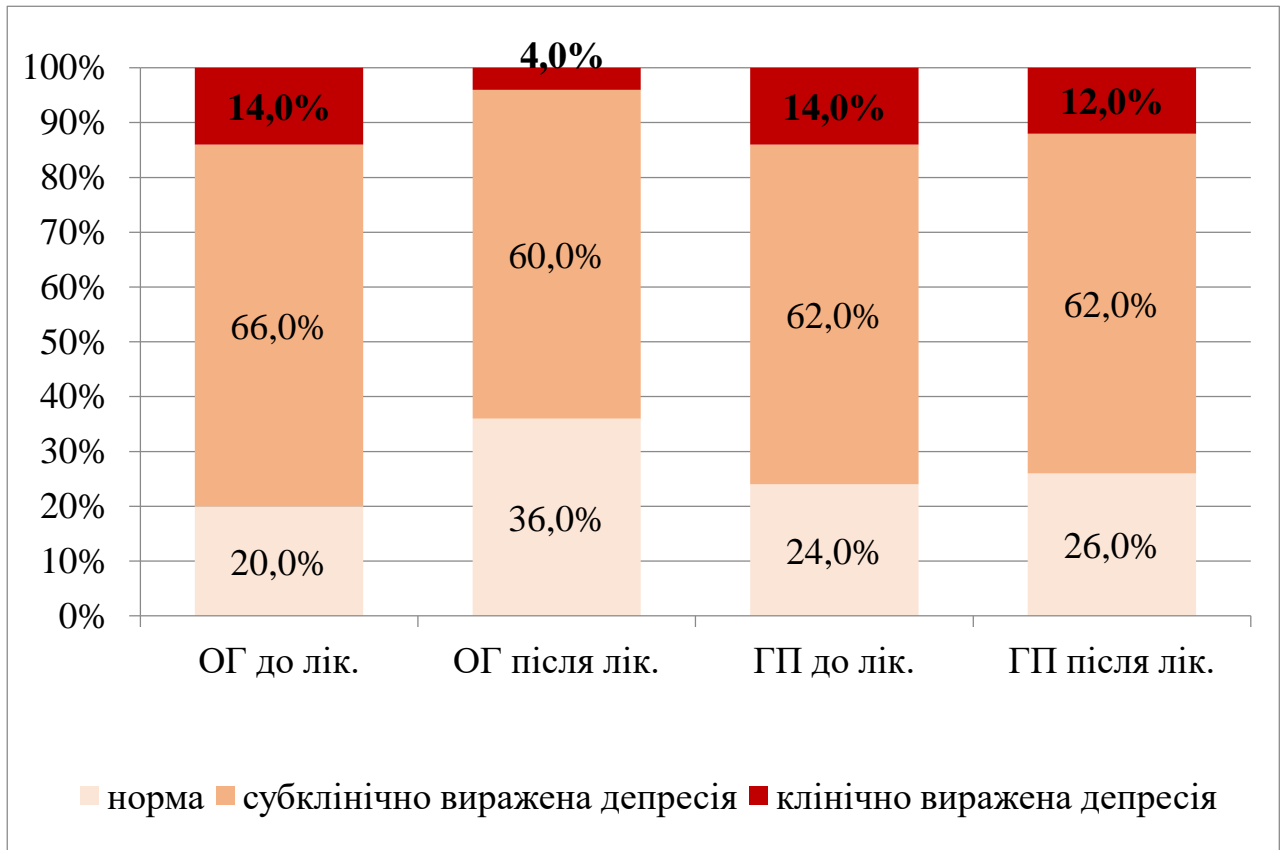


Рисунок 8.2 Розподіл за підшкалою «депресія» шкали HADS, бали пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування

Проведення рекомендованого комплексу дозволило збалансувати гормональний фон пацієток основної групи (гормони гіпофізу та епіфізу – табл. 8.3), 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 ($p < 0,05$).

Таблиця 8.3 – Гормони гіпофізу та епіфізу на 3-й день циклу у пацієнток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування

| Показник | Основна група, n=50 | | Група порівняння, n=50 | |
|------------------|---------------------|--------------------------|------------------------|--------------|
| | до лік-ня | після лік-ня | до лік-ня | після лік-ня |
| ЛГ, МО/л | 8,84±0,40 | 4,99±0,24 ¹² | 8,75±0,38 | 8,72±0,44 |
| ФСГ, МО/л | 5,74±0,35 | 4,48±0,41 | 5,58±0,36 | 5,11±0,38 |
| ЛГ/ФСГ | 1,61±0,05 | 1,14±0,03 ¹² | 1,56±0,08 | 1,53±0,06 |
| Пролактин, нг/мл | 16,67±0,40 | 11,23±0,32 ¹² | 17,01±0,38 | 16,47±0,41 |
| Мелатонін, пг/мл | 15,93±0,28 | 29,51±0,60 ¹² | 16,73±0,25 | 16,34±0,28 |

Примітки: ¹ - різниця показника відносно тієї ж групи жінок до лікування статистично достовірна ($p < 0,05$).

² - різниця показника відносно групи порівняння статистично достовірна ($p < 0,05$)

Позитивні зміни стану репродуктивної функції під впливом рекомендованого лікування обумовлені збалансуванням статевих гормонів (табл. 8.4). Якщо до лікування циклічні зміни секреції цих гормонів у пацієнток 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 E_2/P 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. Достовірних змін гормонального фону у групі порівняння за період дослідження не спостерігалось.

Таблиця 8.4 – Стероїдні гормони та АМГ у пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування

| Показник | Основна група, n=50 | | Група порівняння, n=50 | |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------|--------------|
| | до лік-ня | після лік-ня | до лік-ня | після лік-ня |
| E ₂ 3 день МЦ, пг/мл | 54,31±2,10 | 41,25±1,92 ¹² | 56,42±2,21 | 53,29±1,98 |
| П 3 день МЦ, нг/мл | 0,96±0,07 | 1,23±0,10 ¹² | 0,97±0,08 | 0,95±0,06 |
| E ₂ 22 день МЦ, пг /мл | 81,39±3,22 | 55,61±2,88 ¹² | 83,23±3,05 | 85,32±3,23 |
| П 22 день МЦ, нг/мл | 6,58±0,42 | 11,34±1,15 ¹² | 6,87±0,45 | 6,75±0,52 |
| E ₂ /П 22 день МЦ | 12,72±0,57 | 5,62±0,34 ¹² | 13,21±0,37 | 12,31±0,45 |
| Тв, пг/мл | 1,79±0,04 | 1,46±0,05 ¹² | 1,77±0,04 | 1,81±0,03 |
| ДГЕАС, мкг/дл | 78,85±3,20 | 65,81±2,30 ¹² | 78,85±3,20 | 78,85±3,20 |
| Кортизол, мкг/дл | 8,54±0,12 | 7,25±0,11 ¹² | 8,49±0,14 | 8,23±0,12 |
| АМГ, нг/мл | 2,12±0,14 | 3,09±0,16 ¹² | 2,14±0,17 | 2,16±0,14 |

Примітка: ¹ - різниця показника відносно тієї ж групи жінок до лікування статистично достовірна ($p < 0,05$).

² - різниця показника відносно групи порівняння статистично достовірна ($p < 0,05$)

З даних рисунку 8.3 видно, що в результаті застосування рекомендованого комплексу заходів вдалося знизити 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, $p < 0,05$). Розподіл пацієток групи порівняння наприкінці спостереження практично не змінився.

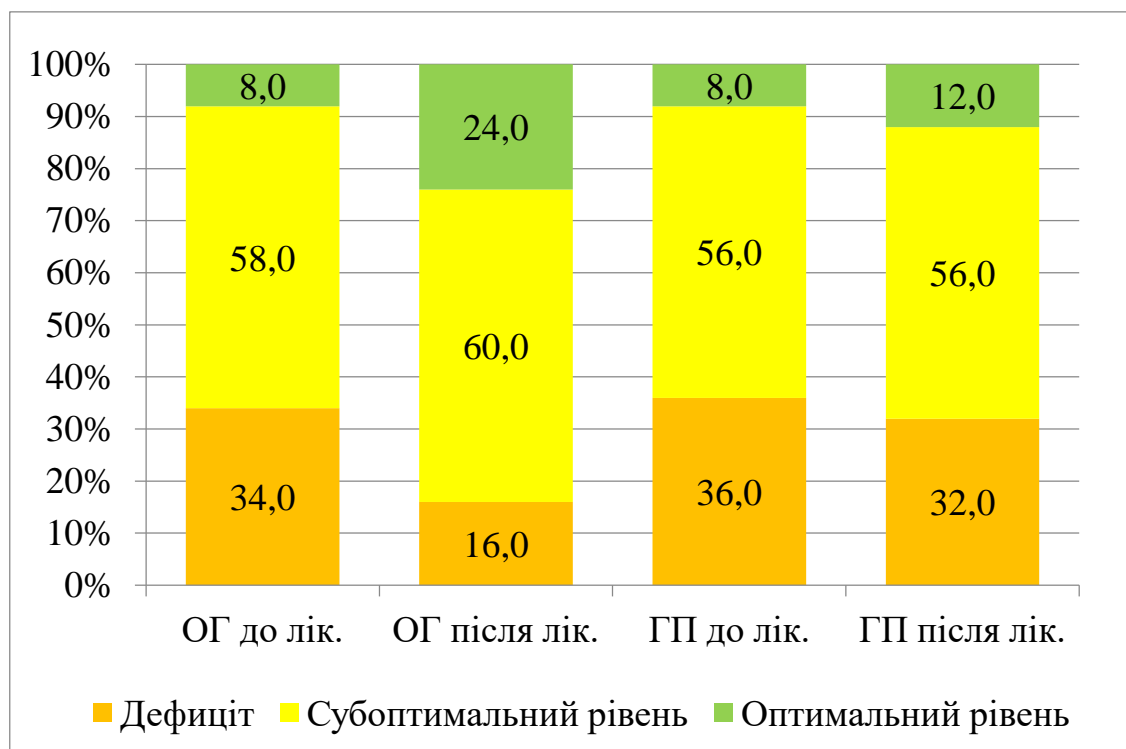


Рисунок 8.3 – Розподіл за рівнем вітаміну D пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування, %

В динаміці лікування відбулось покращення стану ендотелію (табл. 8.5), на що вказує зниження маркера його пошкодження фактору фон Віллебранда з $1,08 \pm 0,11$ до $0,72 \pm 0,09$ U/ml ($p < 0,05$).

Таблиця 8.5 – Ендотеліальні фактори у пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування, %

| Показник | Основна група, n=50 | | Група порівняння, n=50 | |
|------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|------------------|
| | до лік-ня | після лік-ня | до лік-ня | після лік-ня |
| Фактор фон Віллебранда, U/ml | $1,08 \pm 0,11$ | $0,72 \pm 0,09^{12}$ | $1,09 \pm 0,10$ | $1,06 \pm 0,10$ |
| D-димер, мг/л | $215,6 \pm 9,3$ | $183,3 \pm 8,7^{12}$ | $220,4 \pm 9,1$ | $218,3 \pm 10,2$ |
| Гомоцистеїн, мкмоль/л | $15,4 \pm 0,38$ | $8,4 \pm 0,43^{12}$ | $15,2 \pm 0,29$ | $13,4 \pm 0,32$ |

Примітки: ¹ - різниця показника відносно тієї ж групи жінок до лікування статистично достовірна ($p < 0,05$).

² - різниця показника відносно групи порівняння статистично достовірна ($p < 0,05$)

Також в динаміці рекомендованої терапії відмічено зниження 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 $8,4 \pm 0,43$ мкмоль/л, $p < 0,05$). У жінок групи порівняння не спостерігалось ознак зменшення ендотеліальної дисфункції.

Рівень ангіопоетину-1 відображає процеси ангіогенезу, дестабілізації судин. На розбалансованість цих процесів у фолікулярній рідині вказувала виявлена нами в попередніх дослідженнях (див. розд. 6) висока частка пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 як з критично зниженим рівнем показника, так і з екстремально високими його значеннями. Дослідження показника при проведенні програм ДРТ (рис. 8.4) 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 ($p < 0,05$).

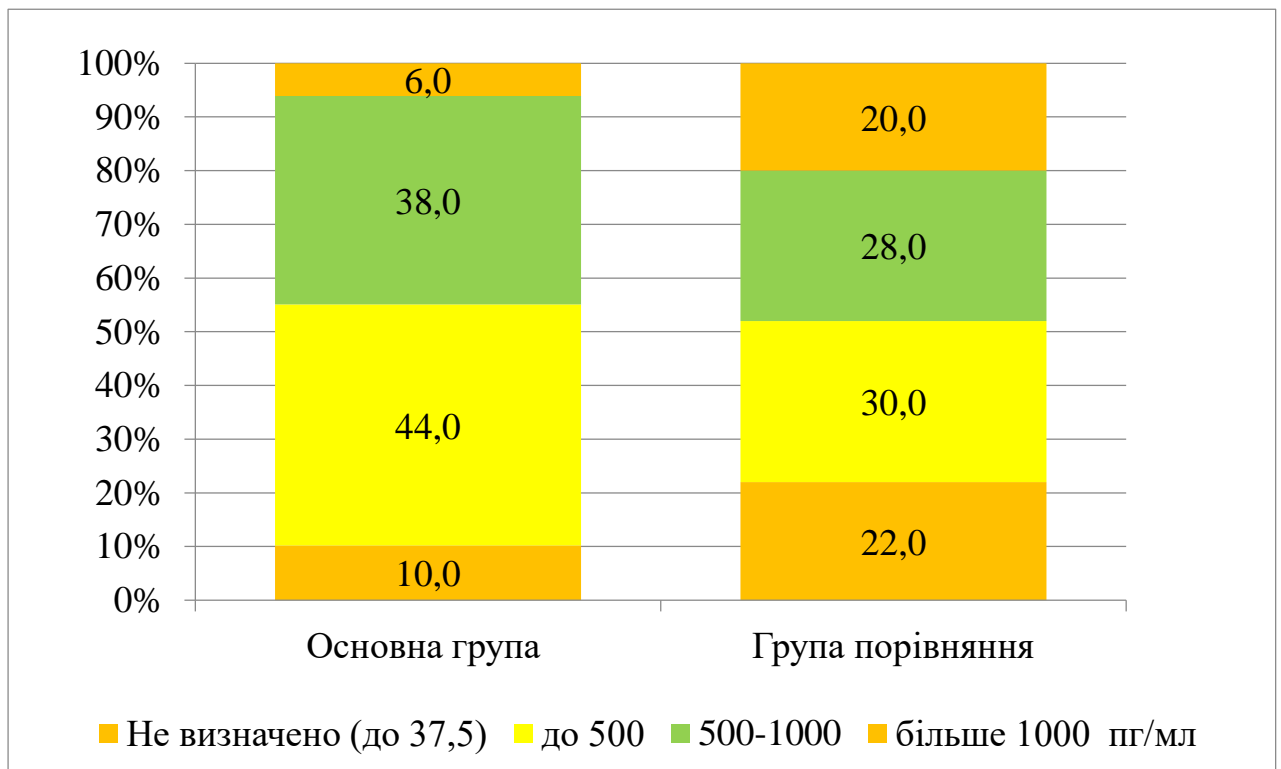


Рисунок 8.4 Рівень Ангіопоетину-1 у фолікулярній рідині пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 залежно від отриманого лікування, %

Комплексний вплив рекомендованого лікування на загальний стан та гомеостаз пацієнток дозволив суттєво знизити ознаки лонг-COVID-19 у жінок основної групи (рис. 8.5), чого не спостерігалось в групі порівняння.

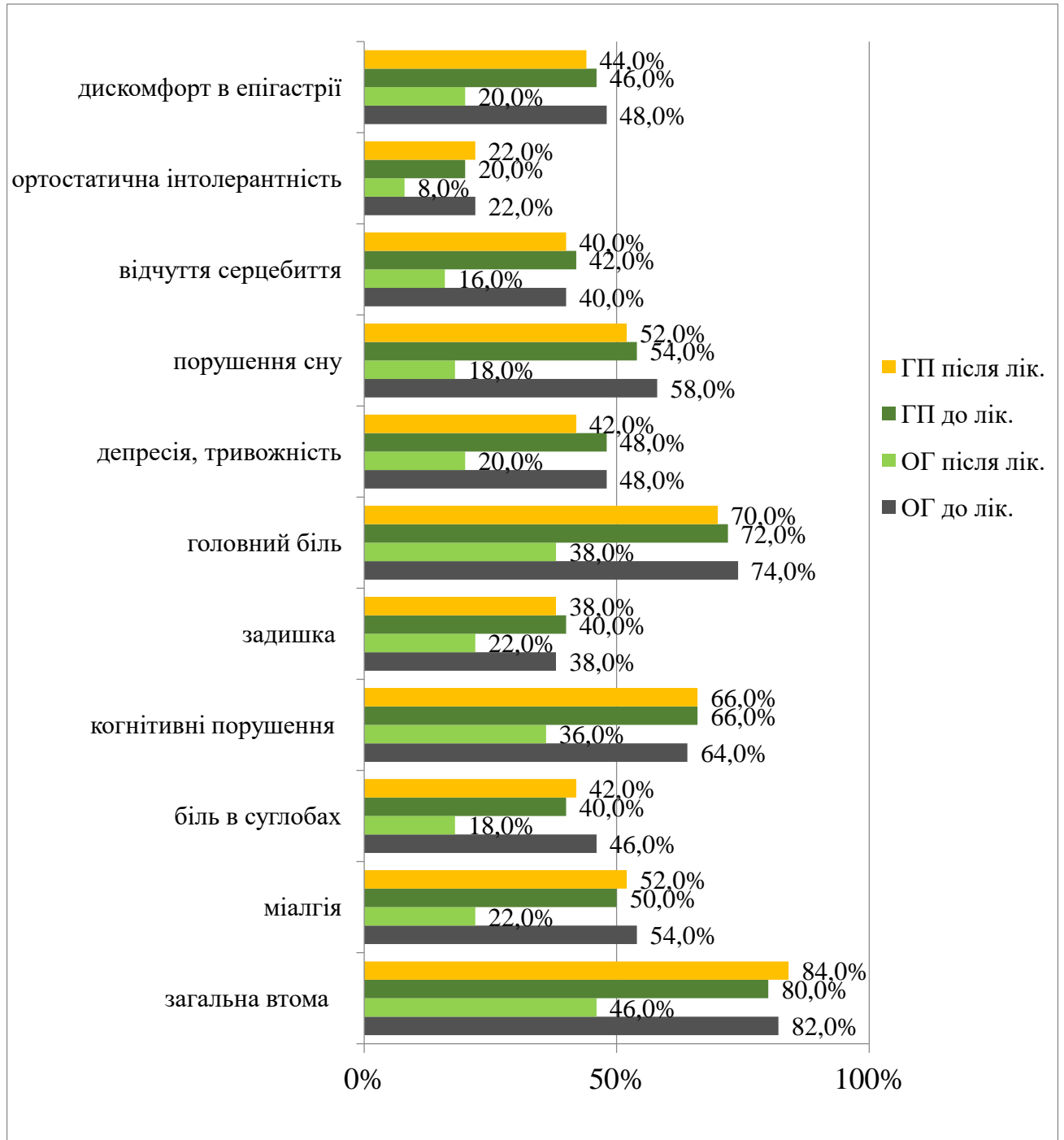


Рисунок 8.5 Частота основних симптомів «лонг-COVID» у пацієнток з непліддям залежно від отриманого лікування, %

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 % ($p < 0,05$). У жінок групи порівняння частота ознак лонг-COVID-19 лишалась на тому ж рівні.

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. 8.6).

Як видно з відображених у таблиці результатів 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 ($p < 0,05$).

І, 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 %) пацієток 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.

Таблиця 8.6 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 |

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

Отже, в результаті проведених комплексних досліджень на основі розрахунку відношення шансів та проведеної експертної оцінки виділено фактори ризику неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19, кожен з яких отримав бальну оцінку: гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* (5 балів); E_2/P 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.

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. Термін застосування рекомендованого комплексу – 1-3 місяці.

Проведена перевірка застосування рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для жінок з непліддям та лонг-COVID-19 довела його високу ефективність: зниження рівня страху перед COVID-19, зниження частоти (з 84,0 до 34,0 %) та проявів СВД, зниження у 3 рази проявів клінічної тривоги та депресії, збалансування гормонального фону та покращення стану судин, процесів ангіогенезу, що в комплексі дозволило суттєво зменшити прояви лонг-COVID-19 у 2 і більше разів. Головним результатом застосування рекомендованого комплексу є підвищення ефективності програм ДРТ: частота настання клінічної вагітності зросла до 36,0 проти 20,0 % ($p < 0,05$), живо народження зафіксовано у 36,0 % проти 16,0 % ($p < 0,05$).

Отже, визначено фактори ризику та розроблена модель прогнозування неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19, патогенетично обґрунтовано та розроблено комплекс лікувально-профілактичних заходів для жінок з непліддям та лонг-COVID-19, доведена його висока ефективність [8, 11, 19, 30, 75, 162, 163].

Розділ 9

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Репродуктивний потенціал України неухильно знижується як у кількісному, так і в якісному вираженні [43]. Подолання безпліддя як основного показника порушення репродуктивного здоров'я продовжує залишатись в центрі уваги акушерів-гінекологів.

Незважаючи на беззаперечні досягнення методів ДРТ, що відбулись за більш ніж 40 років з дня народження першої дитини в результаті екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), їх результативність все ще залишається відносно низькою, що на думку авторів [373] потребує впровадження персоналізованих підходів (інший термін прецизійна медицина), адаптованих до індивідуального стану кожної безплідної пари. Персоналізований підхід до лікування безпліддя має включати різні послідовні етапи процесів прийняття рішень, включаючи персоналізовану стратегію, персоналізовані профілактичні заходи, персоналізовану діагностику та персоналізоване лікування, а також подальше спостереження після лікування.

Пост-COVID-19 синдром або довгий COVID-синдром включає скарги, які зберігаються понад 12 тижнів і не пов'язані з будь-яким іншим захворюванням [165, 287, 342].

Повідомляється, що ожиріння, супутнє хронічне респіраторне захворювання, аномальні рентгенологічні результати, зниження легеневої функції при спірометрії, жіноча стать є потенційними факторами ризику довгострокових наслідків [170].

Репродуктивна система жінки може прямо чи опосередковано постраждати від SARS-CoV-2 у довгостроковому періоді [132]. Прямі ефекти пов'язують з цитопатичним впливом вірусу, а непрямі – із запальними реакціями, психологічними розладами та ожирінням [271].

Автори [271] виділяють різні етіологічні шляхи патогенезу ускладнень жіночої фертильності, пов'язаних із COVID-19, в основі яких запальні реакції та психосоціальний стрес, що також може призвести до ускладнень вагітності.

Недавнє дослідження показало, що пандемія SARS-CoV-2 викликає не тільки медичні проблеми, але й ініціює різні психологічні ускладнення. Повідомлялося, що частота тривоги, стресу та депресії становила близько 31,9%, 29,6% і 33,7% відповідно під час цієї пандемії [327].

Визнається зв'язок між стресом і порушенням репродуктивної функції у безплідних жінок [324]. Отже, можна очікувати порушення жіночої репродукції з несприятливим впливом на якість ооцитів [312].

Тому метою дослідження стало 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.

Для досягнення мети були вирішені наступні завдання: оцінити стан репродуктивної функції жінок з непліддям після перенесеного захворювання на COVID-19; дослідити генетико-епігенетичні аспекти непліддя у жінок з лонг-COVID-19; визначити медико-соціальні фактори жінок з непліддям та ознаками лонг-COVID-19; дослідити психологічні особливості жінок з непліддям та синдромом лонг-COVID-19; встановити нейро-ендокринні чинники порушень репродуктивного здоров'я у жінок з лонг-COVID-19 ; визначити судинні порушення при неплідді у жінок з лонг-COVID-19; оцінити стан ендометрію у жінок з лонг-COVID-19 за даними морфологічного та імуногістохімічного дослідження; виділити фактори ризику неуспішності програм ДРТ при неплідді у пацієнток з лонг-COVID-19; розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів для жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19 та оцінити його ефективність

Для досягнення мети було вирішено наступні завдання

Обстежено 320 пацієток, що звернулись з приводу лікування безпліддя. Серед них 58 пацієток не відмічали в анамнезі перенесеного захворювання на COVID-19. Діагноз «лонг-COVID-19» виставлявся при наявності симптомів, які спостерігались більше 12 тижнів після перенесеного захворювання і не пов'язані з іншою патологією. Цим критеріям відповідала 91 пацієтка, яка перенесла коронавірусне захворювання середньої і тяжкої форми, що потребувало стаціонарного лікування. Отже, частота «лонг-COVID-19» склала 28,4 % серед усіх пацієток з непліддям і 34,7 % серед тих, що перенесли захворювання.

Серед пацієток, що перенесли захворювання на COVID-19 у середній або тяжкій формі і 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 % ($p < 0,05$). До інших чинників включають зокрема ендокринологічні порушення, які, з одного боку, можуть бути обумовлені або поглиблені під впливом COVID-19, а, з іншого боку, ендокринні порушення відносять до факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19 та розвитку «лонг- COVID». Також звертає на себе увагу 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, а до ідіопатичного безпліддя здебільшого відносять психосоматичне безпліддя.

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

Частота провідних симптомів «лонг-COVID» у пацієнток основної групи склала від 22,2 до 82,2 %. Однак ці симптоми не є специфічними і можуть супроводжувати хронічну втому, стреси, бути ознакою вегетосудинних та інших розладів, тому відмічаються і у пацієнток з групи порівняння, проте їх частота достовірно нижча. Провідними симптомами були загальна втома (82,5 %) та головний біль (73,5 %). Більшість (66,3 %) жінок відмічали когнітивні порушення (погіршення пам'яті, зниження уваги, складність концентрації, неясність мислення так званий «мозковий туман»), що у половини пацієнток супроводжувалось порушеннями сну (53,8 %), тривожністю та депресією (47,5 %). Значна кількість жінок також скаржились болі в суглобах (45,0 %) та м'язах (52,5 %), дискомфорт в епігастрії (46,3 %), відчуття серцебиття (42,5 %) та задишку (42,5 %). У кожній четвертій (22,5 %) жінки відмічалась ортостатична інтолерантність (запаморочення або інші симптоми, що провокуються вставанням, іноді можуть виникати у сидячому положенні).

Аналіз розподілів пацієнток досліджуваних груп за віком показав, найбільша частка пацієнток 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 % проти 22,5 % у основній групі, $p < 0,05$). Серед пацієнток з «лонг-COVID» дещо більше пацієнток старше за 35 років, проте різниця з групою порівняння статистично недостовірна (25,0 % проти 17,5 %, $p > 0,05$). Такі відмінності можливо обумовлені більшою схильністю старших вікових груп до інфікування та тяжчих наслідків COVID-19.

Проведений аналіз основних соціально-побутових факторів, що згідно сучасних уявлень можуть обумовлювати порушення стану здоров'я, виявив вищу їх частоту у пацієнток з «лонг-COVID». Найчастіше відмічалась недостатня рухова активність (37,5 % проти 20,0 % у групі без COVID-19, $p < 0,05$). Більш ніж у два рази виявилась підвищеною частота шкідливих звичок (18,8 % проти 7,5 %, $p < 0,05$), при цьому звертає на себе увагу більш ніж 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 %, $p < 0,05$), причому на відміну групи порівняння переважають саме стреси у побуті (26,3 % відносно 10,0 %, $p < 0,05$).

Що стосується особливостей безпліддя, то серед пацієток з «лонг-COVID» на 40 % менша частка жінок з первинним непліддям. У основній у групі достовірно більша частка жінок з тривалістю непліддя більше 5 років (21,3 % відносно 7,5 % серед пацієток групи порівняння, $p < 0,05$).

У 2 рази частіше жінки основної групи вже мали одну (16,3 %) або дві (6,3 %) невдалі спроби ЕКЗ (22,6 % проти 10,0 %, $p < 0,05$). У основній групі також значно вища частота зниження оваріального резерву (28,8 % проти 10,0 %, $p < 0,05$), відповідно такому діагнозу вища частота невідповідності віковим нормам фолікулстимулюючого (18,8 % проти 5,0 % , $p < 0,05$) та антимюлерового гормонів (21,3 % проти 7,5 %, $p < 0,05$).

За більшістю показників репродуктивного анамнезу пацієтки обстежених груп достовірно не розрізнялись, хоча частота абортів та викиднів у них вища у 1,8 та 2,2 рази. Достовірно вища частка тих, що мали пологи і анамнезі (18,8 % проти 7,5 % відповідно, $p < 0,05$). Такі розбіжності у групах можна пояснити дещо вищою часткою жінок старшого віку в основній групі.

Пацієтки з непліддям та «лонг-COVID» достовірно частіше відносно жінок групи порівняння страждали на різноманітну соматичну патологію. Особливо виділяється ендокринологічна патологія (38,8 % проти 17,5 % відповідно, $p < 0,05$), переважно за рахунок метаболічних порушень у третини пацієток (30,0 % проти 12,5 %, $p < 0,05$), які клінічно проявляються надмірною вагою та ожирінням. Значима різниця у групах також виявлена для гепатобіліарної патології (18,8 % проти 7,5 %, $p < 0,05$). Підвищена також і частота захворювань щитоподібної залози, цукрового діабету та патології шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи, однак різниця статистично не достовірна. Виявлена різниця між групами за соматичною захворюваністю має мультифакторну природу: з одного боку, це старший вік

жінок, з іншого, ці захворювання є факторами ризику для COVID-19, а також можуть поглиблюватись або навіть розвиватись на тлі «лонг-COVID».

Менструальна функція жінки на сьогодні вважається чутливим маркером фізичного, емоційного та психічного здоров'я жінки, порушення всіх цих аспектів здоров'я характерні саме для «лонг-COVID». За нашими даними відмічена суттєво вища частота порушень менструальної функції після перенесеного COVID-19. Вторинна аменорея обумовлена рядом причин, серед яких виділяється стрес як причина функціональної гіпогонадної аменореї, яка відмічена в 3 рази частіше у жінок основної групи (8,8 %). Спостерігались зміни тривалості менструації та рівня крововтрати, достовірно частіше пацієнтки групи після COVID-19 вказували на тривалість менструації більше 6 діб (15,0 % проти 5,0 % пацієнток групи порівняння, $p < 0,05$) при збільшенні крововтрати (18,8 % відносно 7,5 %, $p < 0,05$).

Майже у 3 рази вища частота нерегулярного циклу (21,3 проти 7,5 %, $p < 0,05$) та більш ніж у 3 – недостатності лютеїнової фази (18,8 % проти 5,0 % відповідно, $p < 0,05$). Загалом на ті чи інші порушення менструального циклу вказували більше третини пацієнток з «лонг-COVID» (35,0 % проти 12,5 % жінок без COVID-19 в анамнезі, $p < 0,05$), причому майже половина (15,8 %) з них вказувала на виникнення цих симптомів саме після перенесеного COVID-19.

Непліддя у обстежених пацієнток часто асоціювалось з різноманітною гінекологічною захворюваністю.

Звертає на себе увагу висока поширеність сечо-статевих інфекцій у пацієнток після перенесеного COVID-19 (37,5 % проти 17,5 % у жінок з непліддям без COVID-19 в анамнезі, $p < 0,05$), що може бути обумовлено змінами імунної системи, дисбактеріозу та іншими розладами, обумовленими «лонг-COVID». Підвищена, проте не достовірно, частота такої патології як ендометрит (18,8 %) та гіперплазія ендометрія (20,0 %). Достовірна підвищена частота міоми матки (23,8 % проти 7,5 %, $p < 0,05$).

Всі жінки основної групи та групи порівняння після відповідної підготовки були включені в програми ЕКЗ. У пацієток з «лонг-COVID» отримані значно гірші результати.

Так у кожній п'ятій пацієнтки кількість отриманих ооцитів була 4 і менше (так звана «бідна відповідь яєчників»), тоді як у групі порівняння такий результат був лише у однієї жінки, що склало 2,5 % (проти 21,3 % в основній групі, $p < 0,05$). Недостатньою була відповідь яєчників (5-8 зрілих ооцитів) більш ніж у третини жінок основної групи (36,3 % проти 12,5 % в групі порівняння, $p < 0,05$). У третини пацієток виявлена наявність ооцитів з цитоплазматичною та екстрацитоплазматичною патологією (32,5 % проти 17,5 % відповідно, $p < 0,05$). Біохімічна вагітність зафіксована у чверті пацієток з «лонг-COVID», що суттєво менше ніж у жінок без COVID-19 в анамнезі (42,5 %, $p < 0,05$). Відповідно 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 ($p < 0,05$).

Такі низькі результати програм ДРТ у жінок основної групи певною мірою обумовлені саме порушеннями репродуктивного здоров'я внаслідок негативного впливу COVID-19 з розвитком симптомокомплексу, який отримав назву «лонг-COVID».

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 пацієток, у яких ДРТ було успішним (отримано живонародження).

Аналіз розподілу пацієток з «лонг-COVID» за віком не виявив достовірних відмінностей у групах залежно від успішності програм ДРТ.

При цьому встановлені суттєві відмінності за частотою основних симптомів «лонг-COVID». Так, достовірно частіше пацієнтки з негативним результатом ДРТ скаржились на біль у м'язах (57,8 % проти 31,3 % жінок з позитивним результатом, $p < 0,05$), задишку (46,9 % проти 25,0 %, $p < 0,05$) та дискомфорт в епігастрії (51,6 % проти 25,0 % відповідно, $p < 0,05$). Особливо слід виділити симптоми зі значимим відношенням шансів: «депресія, тривожність» (54,7 % у підгрупі 1 проти 18,8 % у підгрупі 2, ВШ = 5,23, ДІ 1,36-20,14, $p < 0,05$) та «порушення сну» (59,4 % проти 31,3 %, 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, $p < 0,05$), особливо у побуті (31,3 % проти 6,3 %, $p < 0,05$). Значимим фактором виявилась також наявність шкідливих звичок (21,9 % проти 6,3 %, $p < 0,05$). Найвищі значення ВШ отримані для показників «стреси у побуті» (ВШ=6,82), «стреси на роботі» (ВШ=5,00), «шкідливі звички» (ВШ=4,2), проте ці ВШ не було статистично значимим через недостатню чисельність груп.

За показниками безпліддя у жінок підгрупи 1 дещо більша частка пацієнток з первинним непліддям, тривалістю непліддя більше 5 років та невдалими спробами ДРТ в анамнезі. проте різниця статистично не значима. Достовірна різниця встановлена за зниженням оваріального резерву (32,8 % у підгрупі 1 проти 12,5 % у підгрупі 2, $p < 0,05$) та відповідними гормональними порушеннями: підвищення ФСГ (21,9 % проти 6,3 %, $p < 0,05$) та зниження АМГ (25,0 % проти 6,3 %, $p < 0,05$), хоча вплив цих показників на ефективність ДРТ загальновідомий, у наших групах не дивлячись на достовірність різниці частот підвищене ВШ не досягає статистичної значимості.

За показниками репродуктивного анамнезу достовірної різниці при неуспішності ДРТ у пацієнток з «лонг-COVID» щодо пацієнток підгрупи 2

не виявлено. Слід відмітити лише, що у підгрупі 2 не було випадків позаматкових вагітностей.

Серед соматичної патології відносно впливу на успішність ДРТ особливо виділяється ендокринна патологія (45,3 % у підгрупі 1 проти 12,5 % у підгрупі 2, ВШ = 5,80, ДІ 1,22-27,64, $p < 0,05$), зокрема метаболічні порушення (34,4 % у підгрупі 1 проти 12,5 % у підгрупі 2, $p < 0,05$). Достовірна різниця встановлена також за частотою захворювань печінки (21,9 % проти 6,3 %, $p < 0,05$) та шлунково-кишкового тракту (23,4 % проти 12,5 %, $p < 0,05$).

У жінок з «лонг-COVID» та невдалою спробою ДРТ виявлена вища частота порушень менструальної функції, а саме зменшення тривалості менструацій (20,3 % проти 6,3 %) чи навпаки тривалі менструації (17,2 % проти 6,3 %). Достовірна різниця встановлена для частоти нерегулярного циклу (25,0 % проти 6,3 %, $p < 0,05$) та недостатності лютеїнової фази (21,9 % проти 6,3 %, $p < 0,05$), яку часто відносять до стрес-індукованих порушень [40].

Супутня гінекологічна патологія також частіше відмічена пацієнток з «лонг-COVID» при неуспішності програм ДРТ, особливо це стосується урогенітальних інфекцій, які відмітили 43,8 % пацієнток підгрупи 1 (проти 12,5 % у підгрупі 2, ВШ = 5,44, ДІ 1,14-25,95, $p < 0,05$).

Проведені дослідження поліморфізмів генів, що регулюють метаболізм фолієвої кислоти (*RFC* та *MTHFR*) та бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази (*BHMT*) у пацієнток з непліддям та симптомами лонг-COVID-19 виявили наступне. У жінок основної групи при дослідженні поліморфізму *MTHFR* (С677Т) виявлено суттєво вищу частоту гомозиготного генотипу по мутантному алелю Т (20,0 проти 3,2 % в контролі, $p < 0,05$). Аналіз результату залежно від успішності програм ДРТ продемонстрував ідентичність розподілів у підгрупі 2 (успішне ДРТ) та контролі, тоді як при неуспішності ДРТ суттєво нижчою виявилась частка жінок гомозиготного генотипу по дикому алелю С (24,0 проти 53,3 % у підгрупі 2, $p < 0,05$) та в 4

рази більше частка пацієнток з генотипом ТТ (28,0 проти 6,7 %, $p < 0,05$). Даний поліморфізм доведено пов'язаний з дефіцитом фолієвої кислоти та інших вітамінів групи В, що призводить до різноманітних патологічних станів, зокрема репродуктивної сфери, аномаліями розвитку, втратою вагітності.

Дослідження за генотипами іншого поліморфізму *MTHFR* (A1298C) не виявило достовірної різниці розподілів у групах, хоча частка гетерозиготного варіанту АС дещо більша у підгрупі 1.

Що стосується дослідження поліморфізму гену відновленого носія фолату-1 *RFC* (G80A), який може знижувати ферментативну активність *RFC* і погіршувати надходження фолієвої кислоти в клітину, то у жінок основної групи суттєво вища частота зустрічання мутантного алелю А (80,0 проти 51,4 % в контролі, $p < 0,05$). Достовірної різниці в розподілах підгруп 1 і 2 не виявлено, хоча частка жінок з мутантним алелем дещо вища при неуспішності ДРТ.

Поліморфізм гену *BHMT* (G742A), який пов'язують зі зниженням рівня гомоцистеїну і усуненням дефіциту фолієвої кислоти, з однаковою частотою зустрічався як в основній групі, так і в контролі, проте при неуспішності ДРТ він відмічений суттєво рідше лише в гетерозиготному варіанті (40,0 проти 66,6 %, $p < 0,05$).

Окрім впливу окремих поліморфізмів генів на виникнення патологічних станів, вивчається також вплив комбінацій поліморфізмів кількох генів, зокрема вітчизняними авторами вивчалась роль міжгенних взаємодій у розвитку ранніх репродуктивних втрат і безпліддя у подружніх парах [38]. Дослідження попарної міжгенної взаємодії виявило в основній групі найвищу частоту зустрічання комбінації ААГА для пари *MTHFR* (A1298C)+ *BHMT* (G742A) – 35,0 % та GAAA для пари *RFC* (G80A)+*MTHFR* (A1298C) – 30,0 %. Потрібні подальші більш детальні дослідження для обґрунтування ролі міжгенної взаємодії у виникненні безпліддя, пов'язаного з лонг-COVID-19, ефективності застосування програм ДРТ в його лікуванні,

та визначенні комбінацій, які можуть слугувати відповідними біологічними маркерами ризику.

За даними нечисленних досліджень вітчизняних та зарубіжних авторів гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (*ESR1*) асоціюється з патологічними станами жіночої репродуктивної сфери (онкологічні захворювання, лейоміома матки [27], ендометріоз [50, 224], проблемами зі сном у жінок старшого віку [156]

За отриманими нами даними гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* виявлено у 20 (50,0 %) пацієток з безпліддям та лонг- COVID-19. Причому переважна більшість 17 (85,0 %) цих випадків асоціювалась з невдалими спробами застосування методик ДРТ у лікуванні безпліддя, тобто при ефективності методик ДРТ частота гіперметилування склала 20,0 % проти 68,0 % ($p < 0,05$).

Враховуючи вплив одноуглецевого та фолатного метаболізму на процеси метилування ДНК проаналізували зв'язки епігенетичних змін (метилування промоторної ділянки гена *ESR1*) з генетичними факторами (поліморфізмами генів, що відповідають за метаболічні процеси).

Різниці в залежності від наявності/відсутності гіперметилування частот за поліморфізмами генів *RFC* (G80A) та *MTHFR* (A1298C) не виявлено. Проте, за отриманими даними, при гіперметилуванні промоторної ділянки гена *ESR1* достовірно частіше зустрічався гомозиготний по дикому алелю С генотип поліморфізму гену *MTHFR* (C677T): 50,0 % проти 20,0 % ($p < 0,05$) та дикий алель G поліморфізму гену *BNMT* (G742A): 70,0 % проти 30,0 % ($p < 0,05$), переважно за рахунок гетерозиготного генотипу: 60,0 % проти 30,0 % ($p < 0,05$).

Аналіз сукупного впливу поліморфізмів генів *MTHFR* (C677T)+*BNMT* (G742A) на метилування промоторної ділянки гена *ESR1* показав що при гіперметилуванні в 3 рази частіше відмічається сполучення гетерозиготних генотипів цих поліморфізмів і взагалі не відмічено сполучення гетерозиготного варіанту поліморфізму гену *MTHFR* (C677T) з гомозиготним

по мутантному алелю G поліморфізму гену *BHMT* (G742A), хоча при відсутності гіперметилування цей генотип зустрічався у 50,0 % випадків.

Соціально-економічний статус (СЕС) відноситься до економічних і соціальних факторів, які визначають, яку позицію займає особа або група в суспільстві [109]. Хоча СЕС є складною сутністю, що охоплює багато аспектів, зазвичай вимірюється доходом, професією, освітою або їх поєднанням [175]. СЕС вважається одним із найважливіших факторів, що визначають відмінності у здоров'ї, яким можна запобігти, у тягарі хвороб або можливостях досягти оптимального здоров'я, якими зазвичай стикаються соціально незахищені групи [304].

Проводились дослідження, які виявили, що у жінок з високим рівнем доходу менша ймовірність розвитку ускладнень вагітності [278].

З іншого боку, зростає визнання того, що заходи громадської охорони здоров'я, вжиті для контролю за поширенням пандемії COVID-19, мали непередбачені наслідки для соціально-економічної безпеки. Автори [319] показали, що ризик фінансової незахищеності різко зріс під час пандемії. Крім того, це дослідження продемонструвало, що існує сильний зв'язок між фінансовою незахищеністю і показниками материнського здоров'я та благополуччя: матері, які відчують фінансову незахищеність, частіше повідомляють про незадовільний загальний стан здоров'я та клінічно важливі симптоми депресії та тривоги, що асоціюється з «лонг- COVID-19».

Мало відомо про те, чи впливає СЕС на результати лікування безпліддя. Хоча є докази того, що СЕС може впливати на репродукцію [108, 361], існує дефіцит про вплив на результати ДРТ [196].

Проведений аналіз показників СЕС у пацієток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19 (дозволив встановити певні тенденції у жінок з «лонг- COVID-19»). Так, у групі з «лонг-COVID-19» більше пацієток з низьким та достатнім рівнем доходу і відповідно менше з середнім та високим (53,8 % проти 72,5 % у групі без COVID-19, $p < 0,05$). У розподілі за професійною діяльністю серед пацієток з «лонг-COVID-19» в 2 рази більша

частка робітниць та студенток, на 75 % більше безробітних. При цьому менша частка підприємців та достовірно менша – домогосподарок (15,0 % проти 30,0 %, $p < 0,05$). У розподілі за рівнем освіти суттєвої різниці не виявлено, можна лише відмітити більшу частку жінок з неповною середньою освітою і при цьому також більше і пацієнок з вищою освітою. Некомфортними умови свого помешкання (недостатність площі, неупорядкованість, незручність та недостатність комунікацій) вважають чверть жінок після COVID-19 (25,0 % проти 12,5 % відповідно, $p < 0,05$). У цій групі сумісно з жінкою проживають більше 4-х осіб у 33,8 % опитуваних (проти 17,5 %, $p < 0,05$).

До опитувальника внесено ще 5 питань, що відображають рівень стресогенного навантаження. Аналіз показав достовірно вищу частоту таких факторів при «лонг-COVID-19». Так, у більш ніж у половини цих жінок наявне хронічне соматичне захворювання (58,8 % проти 37,5 %, $p < 0,05$). Суттєво вища частота конфліктних ситуацій, особливо в сім'ї (31,3 % проти 15,0 %, $p < 0,05$). Вони дещо частіше працюють в нічний час і мають тяжко хворих членів сім'ї. Звертає на себе увагу суттєво нижчий відсоток респонденток, задоволених своїми сексуальними стосунками (41,3 % проти 57,5 %, $p < 0,05$).

До психосоціальних аспектів можуть бути також віднесені страхи перед хворобами, особливо інфекційними, які значно посилились в період пандемії COVID-19. Такий страх може погіршувати наслідки захворювання, призводити до інших психосоціальних проблем, включаючи стигматизацію, дискримінацію, занепокоєння та стрес, пов'язані з вірусом. Для кількісної оцінки було запропоновано дієвий інструмент - шкала страху перед коронавірусом-19 (FCV-19S) [53]. За оцінкою авторів FCV-19S суттєво корелював із депресією, тривогою (за HADS).

Згідно проведеного опитування за FCV-19S у пацієнок з тривалим COVID-19 достовірно вищий рівень страху перед COVID-19 як за сумою балів всіх показників шкали ($29,73 \pm 1,31$ проти $21,39 \pm 2,16$ балу, $p < 0,05$), так

і за окремими показниками (середній бал вище 4, тобто більшість у групі обирала відповідь «згоден» і «повністю згоден»).

Синдром вегетативної дисфункції (СВД), знову привертає увагу дослідників, зокрема в асоціації з «лонг- COVID-19», зростанням стресогенних навантажень..

При «лонг- COVID-19» неврологічні та/або нейропсихологічні розлади, такі як втрата пам'яті, «мозковий туман», втома, запаморочення, головні болі або загальний біль [236] 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 [68].

Дослідження [150] показало, що пацієнти з пост-COVID-19-синдромом страждають від великої кількості нервово-психічних синдромів. Це спостереження підкреслює, що неврологічні та нейропсихіатричні симптоми є ключовими ознаками синдрому після COVID-19 і узгоджуються з кількома попередніми звітами про симптоматику та переважання жінок у синдромі після COVID-19 [357].

Автори з Греції [297] наводять докази того, що вегетативна дисфункція може сприяти появі симптомів «лонг-COVID-19», які зберігаються протягом кількох місяців після розв'язання гострої форми COVID-19. Було продемонстровано, що пацієнти з «лонг-COVID-19» демонструють як парасимпатичні, так і симпатичні зміни.

Dani M, Dirksen A. описали групу осіб із симптомами «тривалого COVID» і припускають, що цей стан може бути пов'язаний із вірусним або імуноопосередкованим порушенням вегетативної нервової системи [121].

Вегетативна дисфункція (сума балів за Вейном більше 15) може діагностуватись у переважної більшості жінок з «лонг-COVID-19» (82,5 % проти 37,5 % пацієток без COVID-19 в анамнезі, $p < 0,05$). Достовірно вищою у них є і частота окремих вегетативних симптомів, особливо тих які є характерними для самого «лонг-COVID-19», найчастішими серед яких були

зниження працездатності/втомлюваність, нападоподібні головні болі, затруднення дихання. Особливо слід відмітити порушення сну практично у половини пацієток (47,5 проти 20,0 %, $p < 0,05$).

Особистісні психоемоційні характеристики пацієнтів відіграють певну роль у виникненні і перебігу захворювань, особливо психосоматичних, до яких можна віднести і синдром лонг-COVID-19. Іноді навіть тяжко розрізнити нейро-вегетативні прояви хвороби і дизадаптивні особистісні реакції. Згідно опитування за багатофакторним особистісним тестом FPI особистісний профіль пацієток з непліддям та лонг-COVID-19 характеризується акцентуацією на невротичності – найвища бальна оцінка ($6,32 \pm 0,19$ проти $3,96 \pm 0,15$ балу у жінок без COVID-19 в анамнезі $p < 0,05$), дратівливості ($5,89 \pm 0,10$ проти $3,65 \pm 0,14$ балу, $p < 0,05$) та депресивності ($5,87 \pm 0,15$ проти $3,27 \pm 0,16$ балу, $p < 0,05$) при достовірно підвищеному рівні реактивної агресивності та сором'язливості. При цьому комунікабельність і врівноваженість пацієток цієї групи достовірно знижена. З 9 основних шкал FPI лише за шкалою «відкритість» не виявлено суттєвої різниці. За даними додаткових інтегральних шкал (10-11) виділяється схильність до інтроверсії, феміністичного (жіночого) типу психоемоційних реакцій та виражена емоційна лабільність, що відповідає нестабільності емоційного стану, перепадам настрою, депресивності та дратівливості.

Щоб встановити вплив особистісних психоемоційних характеристик на нейро-вегетативні прояви у пацієток з неплідністю та лонг-COVID-19 ми провели кореляційний аналіз зв'язків бальної оцінки основних шкал тесту з сумарною кількістю балів основних проявів синдрому вегетативної дисфункції. Встановлено сильний кореляційний зв'язок вираженості СВД з трьома основними шкалами особистісного тесту FPI: з невротичністю (найбільш сильний прямий зв'язок, $\rho = 0,72$), депресивністю (сильний прямий зв'язок, $\rho = 0,64$) та врівноваженістю (сильний обернений зв'язок, $\rho = -0,61$). Слабкий обернений зв'язок виявлено для комунікабельності ($\rho = -0,29$). Між СВД та дратівливістю, спонтанною агресивністю, реактивною агресивністю

та сором'язливістю встановлено зв'язки середньої сили (p від 0,36 до 0,46). Отже, вираженість проявів СВД, які відповідають лонг- COVID-19, може бути певною мірою обумовлена особистісними характеристиками пацієнток з непліддям.

Дослідниками встановлено, що одні психологічні симптоми зазвичай покращуються з часом після зараження SARS-CoV-2, деякі можуть зберігатися протягом тривалих періодів часу (рік або більше) без значного покращення або навіть погіршуватися з часом [194, 367]. Мета-аналіз 39 досліджень, у якому взяли участь понад 10 000 людей, виявив, що 19% людей із тривалим COVID повідомили про тривогу та 8% про депресію як один із симптомів [250]. Однак, хоча дослідження підкреслюють, що психологічні симптоми можуть бути ознакою тривалого COVID-19, на низку питань ще потрібно відповісти.

За даними [147] психологічні симптоми тривоги та депресії з'являються швидко після початку SARS-CoV-2 у пацієнтів із тривалим COVID-19.

Зважаючи на вищевикладене, ми оцінювали рівень тривоги і депресії з використанням шкали HADS госпітальна шкала тривоги і депресії - Hospital Anxiety and Depression Scale). Згідно проведених розрахунків розподіли жінок у групах як за підшкалою «тривога, так і за підшкалою «депресія» значно розрізнялись. Так, переважна більшість жінок з лонг-COVID-19 була в тривожному стані (91,2 % проти 30,0 % жінок контрольної групи, $p < 0,05$), у 22,5 % рівень тривоги оцінювався в 11 і вище балів і відповідав клінічно вираженому, у групі без COVID-19 виявили лише 5,5 пацієнток з клінічно вираженою тривогою ($p < 0,05$).

Що стосується стану депресії, то за відповідною підшкалою оцінку 8 і більше балів отримало 78,8 % пацієнток основної групи, тобто їх стан оцінювався як депресивний (проти 22,5 % жінок без COVID-19 в анамнезі, $p < 0,05$). Клінічно виражена депресія в основній групі була діагностовано у 5 разів частіше, ніж в контрольній групі (13,8 % проти 2,5 % відповідно, $p < 0,05$).

Для визначення медико-соціальних і психологічних факторів, які негативно впливають на результати ДРТ при «лонг-COVID» проаналізовано відповідні показники у 2-х підгрупах основної групи: підгрупа 1 – 64 жінки з неуспішним ДРТ (відміна переносу, ненастання вагітності або її втрата) і підгрупа 2 – 16 пацієнок, у яких ДРТ було успішним (отримано живонародження).

Частота несприятливих медико-соціальних і психологічних факторів ризику в пацієнок з «лонг-COVID-19» при неуспішності програм ДРТ суттєво вища. Найвище достовірно значиме ВШ отримано для двох факторів ризику: сума балів СВД вище 25 (45,3 % у підгрупі 1 проти 12,5 % у підгрупі 2, ВШ = 5,80, ДІ 1,22-27,64, $p < 0,05$) та тривожний стан згідно шкали HADS (90,6 % у підгрупі 1 проти 62,5 % у підгрупі 2, ВШ = 5,80, ДІ 1,56-21,62, $p < 0,05$). Статистично значимо впливає на результати ДРТ у пацієнок з лонг-COVID-19 також наявність депресії (84,4 % у підгрупі 1 проти 56,3 % у підгрупі 2, ВШ = 4,20, ДІ 1,27-13,89, $p < 0,05$), хронічного соматичного захворювання (65,5 % проти 31,3 % відповідно, ВШ = 4,20, ДІ 1,30-13,62, $p < 0,05$), конфліктних ситуацій (75,0 % проти 43,8 % , ВШ = 3,86, ДІ 1,24-12,04, $p < 0,05$).

За отриманими нами даними, у жінок з безпліддям та лонг-COVID-19 відмічено порушення гонадотропної регуляції репродуктивної функції, яке проявилось зростанням рівня сироваткової концентрації ЛГ та), про незбалансованість такого зростання цих двох показників свідчить підвищення їх співвідношення ЛГ/ФСГ до $1,58 \pm 0,07$ проти $1,12 \pm 0,04$ у жінок без COVID-19 в анамнезі ($p < 0,05$). Такі зрушення можуть бути відображенням зниженого оваріального резерву.

Підвищений рівень пролактину, виявлений у пацієнок після COVID-19 ($16,41 \pm 0,42$ проти $4,95 \pm 0,21$ нг/мл відповідно, $p < 0,05$), може бути наслідком стресового впливу захворювання і, в свою чергу негативно впливати на жіночу фертильність, адже гіперпролактинемія пригнічує циклічну

активність гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі і вважається однією з причин безпліддя у чоловіків і жінок [394].

Останнім часом мелатонін розглядається не лише в регуляції процесів сну/несну в організмі, а й у зв'язку з цілою низкою патологічних механізмів різноманітних захворювань, зокрема велика кількість досліджень продемонструвала його імуномодельючий, антиоксидантний, протизапальний та протівірусний вплив, зокрема відносно SARS-Cov-2, ефекти [350]. Численними дослідженнями виявлено зв'язок мелатоніну і репродуктивної жіночої функції [280], зокрема встановлено наявність позитивної кореляції між рівнями фолікулярного мелатоніну та маркерами оваріального резерву, антимюллеровим гормоном і вихідним рівнем ФСГ [376]. Ці ж автори також виявили подібну кореляцію між рівнями мелатоніну фолікулярної рідини та *результатами екстракорпорального* запліднення (ЕКЗ) і якістю ооцитів. Подібним чином [420] виявили значну позитивну кореляцію між концентрацією мелатоніну в фолікулярній рідині та кількістю антральних фолікулів у жінок, які проходять *екстракорпоральне* запліднення, що також узгоджується з підтримуючою або захисною дією мелатоніну на прогресування оваріального циклу.

Отже, виявлене нами відносне зниження сироваткового гормону ($16,50 \pm 0,26$ відносно $27,32 \pm 0,63$ пг/мл) може бути, з одного боку асоційованим з лонг- COVID-19, а з іншого бути маркером зниження репродуктивного потенціалу і невдалих спроб у проведенні ЕКЗ.

Всі етапи циклічних змін секреції стероїдних гормонів у пацієток з непліддям після у пацієток з непліддям 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. Зростання більш ніж у 2 рази коефіцієнту E_2/P на 22-й день МЦ вказує на превалювання естрогену і тенденцію до гіперестрогенемії, що було підтверджено при проведенні кольпоцитології («гормональне дзеркало»). За результатами кольпоцитології ановуляторний цикл по гіперестрогенному типу з недостатністю лютеїнової

фази встановлено у 45 (56,3 %) жінок групи лонг- COVID-19 проти 14 (35,0 %) пацієнток без COVID-19 в анамнезі. Крім того, регулюючий вплив естрадіолу може бути порушений на тлі виявленої нами високої частоти гіперметилування рецептору естрогену 1.

Виявлено деяке підвищення рівня сироваткових андрогенів (Тв та ДГЕАС), які також відіграють певну роль в жіночій репродукції.

Підвищений рівень гормону стресу кортизолу у обстежених пацієнток ($8,42 \pm 0,15$ проти $7,35 \pm 0,14$ мкг/дл, $p < 0,05$), який може бути асоційований лонг- COVID-19, негативно позначається на шансах отримати вагітність у програмах ДРТ, адже як відомо високі рівні кортизолу та пролактину негативно впливають на секрецію естрадіолу під час овуляції та сприяють ослабленню овуляторного сплеску ЛГ. Високі концентрації кортизолу призводять до нечутливості гіпофіза до гонадотропін-релізінг гормону та яєчників до лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Наслідком цього є обмеження виділення ЛГ, фолітропіну (ФСГ) і естрогенів; таким чином, коли відбувається подовження фолікулярної фази, менструальний цикл стає нерегулярним і тривалим, а ймовірність овуляції знижується [393].

У пацієнток з безпліддям та лонг- COVID-19 спостерігалось зниження АМГ ($2,16 \pm 0,18$ проти $3,04 \pm 0,16$ відповідно, $p < 0,05$), що вказує на зменшення у них оваріального резерву.

Вітамін D є важливим жиророзчинним стероїдним гормоном в організмі людини, який відіграє важливу роль у регуляції метаболізму кальцію та фосфору. Його дефіцит у великій кількості останніх досліджень розглядають серед інших факторів в патогенезі різноманітних захворювань, зокрема репродуктивної сфери. Результати кількох досліджень показали, що добавка вітаміну D може відігравати позитивну роль у резерві яєчників, поступово підвищує рівень циркулюючого АМГ [268]. Дефіцит вітаміну D дуже поширений у безплідних жінок. 40,1% пацієнток мали рівень ≤ 20 нг/мл і 77,4% - ≤ 30 нг/мл [290]. Жінки з СПКЯ та дефіцитом вітаміну D мали

меншу ймовірність овуляції і на 40% нижчий шанс народити живих дітей [86].

Дослідники [129] роблять висновок, пацієнти з тривалим COVID, мають нижчий рівень вітаміну D 25(OH).

За нашими даними, у жінок з безпліддям спостерігається висока частота дефіциту вітаміну D (≤ 20 нг/мл): у 27 (33,8 %) пацієнток після COVID-19 та у 6 (15,0 %) без захворювання в анамнезі ($p < 0,05$). Оптимальний рівень (≥ 30 нг/мл) виявлено лише у 7 (8,8 %) та 10 (25,0 %) відповідно за групами ($p < 0,05$).

У період реконвалесценції підгрупа пацієнтів не може повністю одужати через стійку ендотеліальну дисфункцію, що сприяє тривалому перебігу COVID-19 [400].

SARS-CoV-2 має здатність пошкоджувати багато систем органів [124]. Пошкодження, яке було продемонстровано на різних тканинах, переважно пов'язане з імунною реакцією та запаленням, а не прямим зараженням клітин вірусом. Порушення системи кровообігу включає ендотеліальну дисфункцію та подальші ефекти, а також підвищений ризик тромбозу глибоких вен, емболії легеневої артерії та кровотечі [101]. Довгострокові зміни системи гемостазу також були виявлені при тривалому COVID-19 [317].

У нашому дослідженні встановлені очевидні ознаки можливого порушення ендотелію у пацієнток з непліддям залежно від перенесеного COVID-19: у пацієнток після COVID-19 достовірно підвищений рівень маркера пошкодження ендотелію фактору фон Віллебранда ($1,09 \pm 0,10$ проти $0,73 \pm 0,09$ U/ml, $p < 0,05$) та D-димера ($218,4 \pm 9,8$ проти $178,3 \pm 9,6$ мкмоль/л, $p < 0,05$), який пов'язаний з посиленням тромбоутворенням.

Постійне ураження ендотелію також, імовірно, є основним механізмом тривалого синдрому COVID. Було вивчено низку біомаркерів пошкодження ендотелію: Ang-1, Ang-2, sP-селектин, sICAM-1, VEGF і фактору фон Віллебранда є найперспективнішими маркерами, пов'язаними з наявністю тривалих симптомів COVID-19 [383].

Отримано безліч доказів, які свідчать про порушення регуляції гемостазу при COVID-19, що відображається підвищенням D-димеру, Описано також високий рівень фактору фон Віллебранда (VWF), який є визнаним маркером ендотеліопатії, також було показано, що VWF бере участь у ангиогенезі [381].

Підвищення VWF спостерігається і у пацієнтів з лонг- COVID-19. Нещодавнє дослідження пацієток з гінекологічною патологією виявило істотно підвищені рівні VWF при лонг- COVID-19, чого не спостерігалось у жодної пацієнтки групи порівняння [354].

Хоча зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та жіночими статевими гормонами описаний у літературі, вплив ендотеліальної дисфункції на жіночу фертильність не до кінця визначений [332].

Нами виявлено достовірно підвищений рівень гомоцистеїну у пацієток з непліддям при лонг- COVID-19 ($14,8 \pm 0,36$ проти $7,4 \pm 0,45$ мкмоль/л, $p < 0,05$), що може бути пов'язано з встановленими нами генетичними мутаціями у поліморфізмах генів метаболізму фолієвої кислоти (MTHFR) та гену *BHMT*, який кодує продукцію ферменту бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази (BHMT). Гіпергомоцистенемію пов'язують з негативними наслідками і тривалим перебігом COVID-19 [281]. Як відомо, існує позитивний зв'язок між тромбоемболією та рівнем гомоцистеїну [Ponti G, Ruini C, Tomasi A. 20]. З'являється все більше доказів зв'язку між високим рівнем гомоцистеїну та депресією [82, 309].

Поліморфізм MTHFR C677T може бути причиною того, чому рівні гомоцистеїну у пацієнтів, які одужали від COVID-19, залишаються високими. З іншого боку, дефіцит фолієвої кислоти та гіпергомоцистеїнемія також можуть погіршити фертильність, оскільки ці процеси беруть участь у розвитку ооцитів, підготовці сприйнятливості ендометрію, імплантації ембріона та вагітності [125].

Ендотеліальна дисфункція під час інфекції SARS-CoV-2 призводить до дестабілізації судин. Тромбоцитопенія спричинена апоптозом тромбоцитів, а

накопичення агрегації тромбу призводить до зниження сироваткового Angpt 1 у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 [384].

За даними літератури, рівні Ang-1 виявилися значно вищими в осіб із тривалими симптомами COVID-19. Фактично, Ang-1 мав найвищий рівень з 14 досліджених біомаркерів судинного ураження [302]. Вважається, що Angpt 1 є значимим ангіогенним фактором росту та конститутивним паракринним агоністом рецептора тирозинкінази (Tie2) і підтримує стабільність і цілісність кровоносних судин [103]. Вплив Ang1 на ендотеліальні клітини та кровоносні судини загалом поділяється на дві категорії; ті, що пов'язані зі сприянням захисту судин, і ті, що пов'язані з ремоделюванням судин і ангіогенезом. Відомо, що Angpt-1 і -2 регулюють ангіогенез яєчників у фолікулах яєчників, хоча точний механізм не з'ясовано. Angpt-1 і Angpt-2 відіграють важливу роль у ангіогенезі, хоча й на різних стадіях розвитку. Angpt-1 асоціюється з ремоделюванням судин в ембріональному стані, а Angpt-2 — з постнатальним ремоделюванням [103].

Фолікулярна рідина – це рідина, яка заповнює фолікулярна порожнина і виступає складним мікросередовищем-медіатором для комунікації зародкових клітин із соматичними клітинами. Щоб забезпечити правильний оогенез і фолікулогенез яєчників, регуляторні екстра- та інтраоваріальні елементи завжди повинні підтримуватися в балансі. Зміни у взаємодії цих змінних можуть призвести до аномального фолікулогенезу та ооцитів нижчої якості [83].

Дослідження рівня Ангіопоетину-1 у фолікулярній рідині обстежених жінок показало наступне. Отримано надзвичайно широкий варіаційний ряд значень: від зовсім низького рівня (менше чутливості методики 37,5 пг/мл) до концентрацій вище 1000 пг/мл (максимальне значення 3969 пг/мл). Детальний аналіз показав, що 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). Такі результати вказують на різноспрямовану розбалансованість процесів

ангіогенезу у фолікулярній рідині пацієток після COVID-19, яка може обумовлювати неефективність програм ДРТ.

Частота несприятливих нейроендокринних та судинних факторів ризику в пацієток з «лонг-COVID-19» при неуспішності програм ДРТ суттєво вища. Найвище достовірно значиме ВШ отримано для фактору ризику « E_2/P 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; E_2 на 22-й день МЦ вище 80 пг /мл.

Проведення патоморфологічного дослідження зразків ендометрію показало наступне. У жінок непліддям та лонг-ковід достовірно частіше під час гістологічної верифікації виявляється ендометріоз (51,3% проти 30,0%). Відмінними ознаками у зразках ендометрію основної групи 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 характерними були: слабо розвинена строма з плазматичними клітинами в полі зору та слабка секреторна активність залоз ендометрію.

У зразках ендометрію середньої стадії секреторної фази жінок, що перенесли ковід, достовірно частіше спостерігалось виснаження секрету залоз, що проявлялось слабо позитивною PAS-реакцією глікогену.

У жінок з непліддям та перенесеним постковідним синдромом у середній стадії секреторної фази ознаки експресії ендометріальних гранулоцитів до CD56 та зниження експресії ендотеліоцитів до VEGF. А також в обидвох вибірках достовірно відзначено взаємозв'язок високої сили між наявністю позитивної експресії CD68 та хронічним ендометритом в обох групах, слабку силу взаємозалежності між наявністю позитивної експресії CD3 та хронічним ендометритом.

Таким чином, у жінок з непліддям та перенесеним постковідним синдромом відзначено у середній стадії секреторної фази зниження експресії естрогенового рецептору- α в стромальному компоненті та прогестеронового рецептора в епітелії залоз шляхом імуногістохімічного дослідження зразків ендометрію.

При проведенні імунотипуювання з моноклональними первинними антитілами до ACE2 не відзначалось достовірної різниці між групами, хоча слід відзначити, що для обох груп була низька експресія ACE2 у середній проліферативній фазі та висока експресія також в обох вибірках у середній секреторній фазі – 9 (22,5%) пацієток контрольної групи та 14 (17,5%) пацієток основної групи. 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) 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.

В обох вибірках відзначено достовірний зв'язок високої сили між наявністю позитивної експресії CD68 та хронічним ендометритом, слабку силу залежності між наявністю позитивної експресії CD3 та хронічним ендометритом.

В ендометрії пацієток на ультраструктурному рівні (півтонкі зрізи) прослідковується виражений дисхроноз 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.

Проведені дослідження показали, що атогенез 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 ангіогенезу 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 (рис. 9.1).



Рисунок 9.1. Патогенез порушень репродуктивного здоров'я при лонг-
COVID-19

Ці ж патогенетичні ланки підтверджені при розрахунку ВШ для можливих факторів ризику. В процесі проведення кожного етапу досліджень виділяли потенційні фактори ризику неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19 з розрахунком ВШ. Серед всіх показників відібрали 21 фактор ризику з достовірним ВШ. Цей список був проаналізований групою експертів (метод Делфі), в результаті чого для подальшого застосування з метою оцінки ризику неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19 виокремлено 13 показників, які отримали бальну оцінку відповідно їх значимості.

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 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). Згідно експертної оцінки при загальній сумі більше 15 балів ризик неефективності програм ДРТ при лонг-COVID-19 високий. Виділені фактори ризику також математично (величина ВШ) підтверджують вищеперераховані патогенетичні ланки неефективності програм ДРТ 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 у жінок з непліддям при лонг-COVID-19 проводити необхідні додаткові обстеження (поліморфізми генів фолатного та гомоцистеїнового обміну, гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1*, визначення рівнів гомоцистеїну, мелатоніну, кортизолу, D-димеру, наявність СВД, оцінка рівня тривоги та депресії), оцінювати ступінь ризику неефективності програм ДРТ за запропонованим алгоритмом бальної оцінки.



Рисунок 9.2. Лікувально-профілактичний комплекс відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19

При визначеному високому ризику пацієнток рекомендовано залучати до проведення лікувально-профілактичних заходів, які включають 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 (при визначенні клінічної депресії та тривоги за призначенням лікаря-психіатра відповідні медикаментозні препарати, 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, що дозволить знизити рівень тривоги і

депресії, покращити загальний стан жінки, стан її гомеостазу, гормональний фон, знизити прояви лонг-COVID-19 і, в кінцевому результаті, створити умови для ефективного проведення програм ДРТ. Термін застосування рекомендованого комплексу – 1-3 місяці.

Були обрані препарати, які можуть позитивно вплинути на підвищення ефективності програм ДРТ, з одного боку, так і зменшувати симптоми лонг-COVID-19: тайміка (міо-інозитол, фолати, вітамін Д), при вираженому дефіциті – додатковий прийом вітаміну Д 5000 Од, при вираженій гіпергомоцистенемії – вітаміни В6 і В12, кверцетін, мелатонін, протекфлазід як імуномодулятор, ново-пасіт (при необхідності, антидепресанти за призначенням психіатра Стрезам), за необхідності гормонотерапія з включенням мікродозованого прогестерону.

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.

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, $p > 0,05$),

Позитивний вплив лікування демонструє також зниження частоти вегетативних порушень у пацієнок основної групи за окремими показниками і за сумарною бальною оцінкою. Якщо перед терапією діагноз СВД (сума балів > 15) виставлявся у переважної більшості пацієнок: 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.

Аналогічно, до застосування рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів 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 E_2/P 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 знизити більш ніж у 2 рази частку жінок з дефіцитом вітаміну D (з 34,0 % до 16,0 %, $p < 0,05$), а 24,0 % пацієток досягти його нормалізації (проти 8,0 % до лікування, $p < 0,05$).

Відбулось покращення стану ендотелію, на що вказую зниження маркера 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 $8,4 \pm 0,43$ мкмоль/л, ($p < 0,05$).

Дослідження рівня ангіопоетину-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 пацієнток 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. 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 пацієнток 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 % пацієнток основної групи ($p < 0,05$).

І, 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 пацієток 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 пацієток 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 % пацієнтів: аменорея (8,8 %), тривалість менструації більше 6 днів (15,0 %) при збільшенні крововтрати (18,8 %), нерегулярний цикл (21,3 %), недостатність лютеїнової фази (18,8 %), причому майже половина (15,8 %) пацієток 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 пацієнок 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 пацієнок з гомозиготним по мутантному алелю генотипом TT (28,0 проти 6,7 %, $p < 0,05$). У пацієнок 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 % пацієнок 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 пацієнок 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 % пацієнток. 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 пацієнток 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 пацієнток 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 % пацієнток оцінюється як депресивний, клінічно виражена депресія діагностується у 5 разів частіше (13,8 %).

6. Порушення гонадотропної регуляції репродуктивної функції у пацієнток 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 пацієнток 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 BHMT, 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 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 слабка 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 пацієток 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 анксіолітики, 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 зросла до 36,0 проти 20,0 % ($p < 0,05$), живо народження зафіксовано у 36,0 % проти 16,0 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

2. До комплексу додаткових обстежень пацієнток з непліддям та лонг-COVID-19 рекомендовано включати генетичні (поліморфізми С677Т гену МТНFR, G80А гену RFC, та G742А гену ВНMT) та епігенетичні (гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1), медико-соціальні 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 МТНFR (С677Т) (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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики морфологічних досліджень. Вінниця: Нова Книга; 2016. 328 с.
2. Бойчук АВ, Хлібовська, ОІ, Шадріна, ВС, Якимчук, ЮБ. Перебіг вагітності та родорозршення вагітних жінок, які перенесли COVID-19 протягом вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021; (1): 159–162. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12422>
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)
4. Бойчук А, Якимчук Ю, Якимчук О. SARS-COV-2 та гіперкоагуляція у вагітних. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 13(4(50)): 99–104. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.14>
5. Геревич НВ, Жабченко ІА, Кравцова ЮА, Сюдмак ОР, Коваленко ТМ, Бондаренко ОМ, Ліщенко ІС. Вагітність та перинатальні наслідки COVID-19 (SARS-CoV-2) (огляд літератури). Репродуктивна медицина. 2022. (65): 53-59.
6. Гойда НГ. Роль законодавчого органу України щодо моніторингу державних програм у сфері охорони здоров'я. Здоровье женщины. 2017. 2:33-35.
7. Головчак ІС, Бойчук ОГ, Мацькевич ВМ, Василик ВМ, Господарьов ДВ, Ленчук ТЛ, Мицик ЮО. Спосіб дослідження біологічних зразків ендометрія у пацієнток 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.
8. Головчак ІС. Комплекс заходів відновлення репродуктивної функції у жінок з пост- COVID-19. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2024. 2 (54): 11-15. doi: 10.35278/2664-0767.1(53).2024.315216.

9. Головчак ІС, Бойчук ОГ. Стан репродуктивної системи після covid-19 (огляд літератури). «Art of Medicine». 2023. 1(25): 88-91, DOI: 10.21802/artm.2023.1.25.88.
10. 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.
11. 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> .
12. 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>.
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>.
14. Головчак І.С., Бойчук О.Г., Ленчук Т. Л., Мацькевич В.М. 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)
15. Головчак І.С., Бойчук О.Г., Мацькевич В.М., Купчак І.М. Аналіз порушення менструальної функції у жінок з непліддям, які перехворіли COVID-19 Актуальні питання транспортної медицини 2024. 3 (77):87-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820811>.

16. Головчак І.С., Бойчук О.Г., Мацькевич В.М., Купчак І.М. Морфологічні зміни тканини ендометрію у жінок з непліддям, які перенесли коронавірусну хворобу-2019. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024. (7): 8-15.
17. Головчак І.С., Бойчук О.Г., Мацькевич В.М., Купчак І.М., 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.
18. Головчак І.С., Бойчук О.Г., Мацькевич В.М., Купчак І.М., Поліщук І.П. 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.
19. Головчак І.С., Бойчук О.Г., Сніжко Т.Б., Купчак І.М. Особливості репродуктивної функції у жінок з непліддям внаслідок «лонг-covid». Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології 2023. 2: 57-61.
20. Дем'яненко Б. Л. Дем'яненко В. М. Соціально-стресові розлади у контексті національної безпеки України. Психологічна безпека особистості : міжнар. кол. Монографія. Переяслав-Хмельниць. держ. пед. ун-т ім. Григорія Сковороди ; Брест. держ. ун-т ім. О. С. Пушкіна ; за заг. ред. І. В. Волженцевої. 2020: 23-41.
21. Жилка Н. Я., Миронюк І. С., Слабкий Г. О. Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. Wiadomości Lekarskie 2018, 9 (LXXI): 1803-1808
22. Ільницька Х.М., Царук О.Я., Головчак І.С., Бойчук О.Г., Мацькевич В.М., Ленчук Т. Л. Особливості перебігу нової коронавірусної хвороби-2019 у вагітних з гідронефрозом: дослідження серії випадків. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС, 2023. 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).
23. Камінський, В., Воробей, Л., Жданович, О., Корнієнко, С., Коломійченко, Т., Фастовець, О. Клініко-генетичні детермінанти тяжкого перебігу COVID-

- 19 у вагітних. РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ. 2022. (65): 38–43.
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.38-43>
24. Камінський, В., Ткаченко, Р., Камінський, А., Жданович, О., Воробей, Л., Коломійченко, Т., Гервазюк, О., Ткачук, Р., Мудрий, С. Терапевтичні можливості покращення перебігу коронавірусної хвороби та зниження частоти гестаційних ускладнень. Репродуктивна Ендокринологія. 2021. (62): 8–13. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.8-13>
25. Кіндратів, Е. О., Михайлюк, І. О., Сніжко, Т. Б., Головчак, І. С. Аналіз жіночого безпліддя за даними Прикарпатського центру репродукції людини з 2004 до 2013 року. Здоров'я жінчини, 2014: (6): 22-25.
26. Корнацька А.Г., Флаксемберг М. А., Чубей Г. В., Трохимович О. В., Фіщук Л. Є., Медведєва Н. Л., Россоха З. І. PROGINS (t2) варіант гена PGR може знижувати ESR1 залежний генетичний ризик розвитку лейоміоми матки. Світ Медицини та Біології. №2(76), 2021 рік , 058-063 DOI 10.26724/2079-8334-2021-2-76-58-63.
27. Корнацька А.Г., Флаксемберг М. А., Чубей Г. В., Трохимович О. В., Л. Є. Фіщук, Н. Л. Медведєва, З. І. Россоха PROGINS (t2) варіант гена PGR може знижувати ESR1 залежний генетичний ризик розвитку лейоміоми матки. Світ Медицини та Біології. №2(76), 2021 рік , 058-063 DOI 10.26724/2079-8334-2021-2-76-58-63
28. Литвак, О., Петрук, О. Клініко-морфологічні аспекти стану репродуктивної системи жінок репродуктивного віку з порушеннями менструального циклу після перенесеного COVID – 19. Клінічна та профілактична медицина, 2022; (3): 4-10. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(21\).2022.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(21).2022.01)
29. Льовкіна О. Л., Дубас Л. Г., Тарасюк С. А., Пролигіна О. В. Потенційний ефект впливу пандемії COVID-19 на репродуктивне здоров'я жінок. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2023; 27(1): 174-177. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(1\)-30](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-30)
30. Мацькевич, В., Х. М. Ільницька, О. Я. Царук, І. С. Головчак, О. Г. Бойчук, Т. Л. Ленчук, Л. В. Глушко. (2023). Сонографічні ознаки змін легень та нирок

- при новій коронавірусній хворобі-2019 у вагітних з фетоплацентарною недостатністю. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС, (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).
31. Медведєв М.В., Шпонька І.С., Алтанець О.М., Скорик В.Р. Характеристика імунофенотипів нормального ендометрію, еутопічного та ектопічного ендометрію жінок із ендометріозом і безпліддям. *Morphologia*. 2018;12(2):46-54. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.246-54>.
32. Миронюк, І., Слабкий, Г. ., Щербінська, О., & Білак-Лук'янчук, В. (2022). Наслідки війни з російською федерацією для громадського здоров'я України. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (8), 26–31. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273291>
33. Мінфін. Коронавірус в Україні <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>
34. Москалюк, В., Юзько, О., Дубик, Л., Чернецька, Н. Особливості перебігу вагітності у жінок, хворих на COVID-19. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 2023: 13(2(48): 114–122. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.16>
35. Пилипенко, А., Медведь, В. Інфекція COVID-19 і гіпертензивні розлади у вагітних. *Репродуктивне здоров'я жінки*, 2023; (7): 7–13. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292596>
36. Программа действий. В: Международная конференция по народонаселению и развитию. Каир: Фонд ООН в области народонаселения; 1994 (<http://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/ICPD-PoA-Ru-FINAL.pdf>, по состоянию на 7 февраля 2018 г.).
37. Россоха З.І., Фіщук Л. Є, Похилько В. І., Чернявська Ю. І., Горовенко Н. Г. Зв'язок варіантів гена rfc (rs1051266) з особливостями клінічного перебігу тяжких внутрішньошлуночкових крововиливів у передчасно народжених дітей. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник*

- Української медичної стоматологічної академії, вип. 21, вип. 3, Листопад 2021, с. 30-34, doi:10.31718/2077-1096.21.3.30.
38. Россоха, З.І. Медведєва, Н.Л., Вершигора, В.О., Горовенко, Н.Г. Роль генів фолатного обміну та міжгенних взаємодій у розвитку ранніх репродуктивних втрат і безпліддя у подружніх парах. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019. Т. 19, вип. 4 (68); 29-33 DOI 10.31718/2077-1096.19.4.29
39. Семеняк, А., Ніцович, І., Кушнір, О., Грачова, Т., Бербець, А. COVID-19 та вагітність. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2024; 14(4(54)): 87–94. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.12>
40. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Тутченко Т. Н. Лікування стрес-індукованої недостатності лютеїнової фази HEALTH OF WOMAN. 2016.3(109):18–23; doi 10.15574/HW.2016.109.18
41. Туряниця, С., Лоя, Н., Корчинська, О., Сабова, А., Маляр, В. COVID-19 як мультидисциплінарна проблема: вплив на репродуктивне здоров'я (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки, 2023; (7): 74–79. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292604>
42. Федота А. М. Анализ полиморфного варианта G742A гена ВНМТ у больных псориазом / А. М. Федота, Л. В. Рощенюк, А. В. Адмакина, И. В. Горайчук // Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. - 2015. - Т. 13, № 1. - С. 95-99. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vutgis_2015_13_1_18.
43. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Статистичні довідники http://medstat.gov.ua/ukr/statdov_r.html
44. Швець О.В. Вплив харчування на репродуктивне здоров'я Медичні аспекти здоров'я жінки No 4 (139)' 2021: 15-22
45. Шейко Н. І. Можливості використання стандартизованого опитувальника для визначення автономних дисфункцій в осіб молодого віку / Н. І. Шейко, В. П. Фекета // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2019. -

№ 2. - С. 170-174. - Режим доступа:
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zkem_2019_2_29.

46. Abedi A, Eskandari N, Moazamiyanfar R, et al. Effects of Vitamin D on Ovarian Function and Oocyte Quality: A Systematic Review. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(4):275-282. doi:10.22074/ijfs.2019.5987.
47. Abhari, S., and Kawwass, J. F. (2020). Endometrial susceptibility to SARS CoV-2: explained by gene expression across the menstrual cycle? *Fertil. Steril*. 114, 255–256. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.046
48. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tuman H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021;268:1133-1170.
49. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., et al. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383, 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
50. Adamczyk M, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Epigenetic Factors in Eutopic Endometrium in Women with Endometriosis and Infertility. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 30;23(7):3804. doi: 10.3390/ijms23073804.
51. Adlanmerini, M., Fébrissy, C., Zahreddine, R., et al. (2020). Mutation of Arginine 264 on ER α (Estrogen Receptor Alpha) Selectively Abrogates the Rapid Signaling of Estradiol in the Endothelium Without Altering Fertility. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40(9), 2143–2158. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314159>
52. Aghajanpour S, Mehraein F, Amjadi F, Zandieh Z, Ghaffari F, Aflatoonian K, Hosseini E, Bakhtiyari M, Aflatoonian R. Endometrial scratching in unexplained repeated implantation failure causes two competing forces, angiogenesis and anti-angiogenesis: An RCT study. *Int J Reprod Biomed*. 2024 Jun 12;22(4):253-268. doi: 10.18502/ijrm.v22i4.16387.

53. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation. *Int J Ment Health Addict.* 2022; 20(3):1537-1545. doi: 10.1007/s11469-020-00270-8.
54. Algamdi MM. Assessment of Post-COVID-19 Quality of Life Using the Quality of Life Index. *Patient Prefer Adherence.* 2021 Nov 19;15:2587-2596. doi: 10.2147/PPA.S340868.
55. Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., Yap, M., Chatterjee, S., Kew, T., et al. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320
56. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care; Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics.* 2006 Nov;118(5):2245-50. doi: 10.1542/peds.2006-2481.
57. Arnanz A, González-Cerrillo Á, et al. Vitamin D and euploid blastocysts: is there a link? *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(4):811-817. doi:10.1007/s10815-021-02085-0.
58. Aslan, M. M., Uslu Yuvacı, H., Köse, O., Toptan, H., Akdemir, N., Köroğlu, M., et al. (2020). SARS-CoV-2 is not present in the vaginal fluid of pregnant women with COVID-19. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 16, 1–3. doi: 10.1080/14767058.2020.1793318
59. Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, Gianaroli L, Lundin K, Rautakallio-Hokkanen S, Tapanainen JS, Veiga A. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Hum Reprod Update.* 2023 Mar 1;29(2):177-196. doi: 10.1093/humupd/dmac037.
60. Atzrodt, C. L., Maknojia, I., McCarthy, R. D. P., Oldfield, T. M., Po, J., Ta, K. T. L., et al. (2020). A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J.* 287, 3633–3650. doi: 10.1111/febs.15375
61. Baig AM. Chronic long-COVID syndrome: A protracted COVID-19 illness with neurological dysfunctions. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27:1433-1436.

62. Baig AM. Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:4017-4020.
63. Barreta MH, Gasperin BG, Ferreira R, Rovani M, Pereira GR, Bohrer RC, et al. The components of the angiotensin-(1-7) system are differentially expressed during follicular wave in cattle. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(2):275–283.
64. Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, Novikov F, Grishagin I, Nebolsin V. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14.
65. Bezerra Espinola M, Barini R, Cozzolino SMF, et al. Pilot RCT on vitamin D and IVF outcomes in Italy. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38(6):1097-1105. doi:10.1007/s10815-021-02147-3
66. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2950-2973.
67. Bilezikian JP, Binkley N, De Luca HF, et al. Consensus and Controversial Aspects of Vitamin D and COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Apr 13;108(5):1034-1042. doi: 10.1210/clinem/dgac719. PMID: 36477486.
68. Bisenius S, Kersting A. Psychosomatische Aspekte von long-Covid. *MMW Fortschritte Med*. 2022;164(1):40–41. doi: 10.1007/s15006-021-0540-1.
69. Biswas Shivhare S, Bulmer JN, Innes BA, Hapangama DK, Lash GE. Endometrial vascular development in heavy menstrual bleeding: altered spatio-temporal expression of endothelial cell markers and extracellular matrix components. *Human Reproduction*. 2018;33:399–410. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex378>
70. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res*. 2021;69:205-211.

71. Bogliolo L, Cereda E, Klersy C, Stefano L, Lobascio F, Masi S, Crotti S, Bugatti S, Montecucco C, Demontis S, Mascheroni A, Cerutti N, Malesci A, Corrao S, Caccialanza R; NUTRI-COVID19 Collaborative Working Group. Vitamin D 25OH Deficiency and Mortality in Moderate to Severe COVID-19: A Multi-Center Prospective Observational Study. *Front Nutr.* 2022 Jul 5;9:934258. doi: 10.3389/fnut.2022.934258.
72. 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..
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 26;13:1020827. doi: 10.3389/fendo.2022.1020827.
77. Bos MK, Deger T, Sleijfer S, Martens JWM, Wilting SM. ESR1 Methylation Measured in Cell-Free DNA to Evaluate Endocrine Resistance in Metastatic Breast Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* 2022 May 18;23(10):5631. doi: 10.3390/ijms23105631.

78. Bourgonje, A. R., Abdulle, A. E., Timens, W., Hillebrands, J. L., Navis, G. J., Gordijn, S. J., et al. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 251, 228–248. doi: 10.1002/path.5471
79. Boxmeer JC, Macklon NS. Folate and homocysteine in oocyte quality and pregnancy outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(4):521-526. doi:10.1016/j.rbmo.2009.07.005.
80. Boychuk, A.V., Berehulyak, S.O., Berehulyak, O.O., Yakumchuk, Y.B. Statistical analysis of the SARS-CoV-2 effect on the gestation and childbirth course. *Bulletin of Medical and Biological Research*, 2022. 4(1), 131-135. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12981>
81. Boyle J, Hunter E, et al. Weight loss interventions and fertility outcomes in overweight women: A systematic review of RCTs. *Fertility and Sterility.* 2022;118(3):456-467. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.01.021
82. Bremner JD, Goldberg J, Vaccarino V. Plasma homocysteine concentrations and depression: A twin study. *J Affect Disord Rep.* 2021 Apr;4:100087. doi: 10.1016/j.jadr.2021.100087.
83. Brinca AT, Peiró AM, Evangelio PM, Eleno I, Oliani AH, Silva V, Vicente LF, Ramalhinho AC, Gallardo E. Follicular Fluid and Blood Monitorization of Infertility Biomarkers in Women with Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2024 Jun 29;25(13):7177. doi: 10.3390/ijms25137177.
84. Brouckaert O, Paridaens R, Floris G, Rakha E, Osborne K, Neven P. A critical review why assessment of steroid hormone receptors in breast cancer should be quantitative. *Annals of Oncology.* 2013;24:47–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds238>
85. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, Valentini P. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021;110:2208-2211.

86. Butts SF, Seifer DB, Koelper N, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Feb 1;104(2):369-378. doi: 10.1210/jc.2018-00750.
87. Campen, C. L. M. V., Rowe, P. C., & Visser, F. C. Orthostatic symptoms and reductions in cerebral blood flow in long-haul COVID-19 patients: similarities with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Medicina.* 2021: 58(1), 28.
88. Caprio F, et al. Myo-inositol in ovarian stimulation: Evidence and clinical perspectives. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:790574. doi:10.1155/2015/790574.
89. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603-605.
90. Carosso, A. R., Cosma, S., and Benedetto, C. (2020). Vaginal delivery in COVID-19 pregnant women: anorectum as a potential alternative route of SARS-CoV-2 transmission. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 223:612. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.012
91. Cavallo IK, Dela Cruz C, Oliveira ML, Del Puerto HL, Dias JA, Lobach VN, et al. Angiotensin-(1-7) in human follicular fluid correlates with oocyte maturation. *Hum Reprod.* 2017;32(6):1318–1324. doi: 10.1093/humrep/dex072
92. Chadchan SB, Popli P, Maurya VK, Kommagani R. The SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization. *Biology of Reproduction.* 2020;104:336–43. <http://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioaa211>
93. Chan KH, Poon LL, Cheng VC, Guan Y, Hung IF, Kong J, Yam LY, Seto WH, Yuen KY, Peiris JS. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:294-299.
94. Charnock-Jones DS, MacPherson AM, Archer DF, Leslie S, Makkink WK, Sharkey AM, et al. The effect of progestins on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial

- cell density in human endometrium. *Human Reproduction*. 2000;15:85–95. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.suppl_3.85
95. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809–815.
96. Chen J, Zhu H, Wang D, Zheng Y, Xu J, Zhu G, Shen B. Clinical features of stool SARS-CoV-2 RNA positive in 137 COVID-19 patients in Taizhou, China. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;.
97. Chen W, Li Z, Yang B, Wang P, Zhou Q, Zhang Z, Zhu J, Chen X, Yang P, Zhou H. Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Br J Haematol*. 2020;190:179-184.
98. Chen, Y., & Zhi, X. (2020). Roles of Vitamin D in Reproductive Systems and Assisted Reproductive Technology. *Endocrinology*, 161(4), bqaa023. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa023>
99. Cheng, V. C. C., Lau, S. K. P., Woo, P. C. Y., and Yuen, K. Y. (2007). Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 660–694. doi: 10.1128/CMR.00023-07
100. Cheon IS, Li C, Son YM, et al. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae. *Sci Immunol*. 2021 Nov 12;6(65):eabk1741. doi: 10.1126/sciimmunol.abk1741.
101. Cheung CCL, Goh D, Lim X, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut*. 2022 Jan;71(1):226-229. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280. Epub 2021 Jun 2. Erratum in: *Gut*. 2022 Aug;71(8):e9. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280corr1.
102. Chiu YH, Chavarro JE. The role of folate in male and female fertility. *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):1-11. doi:10.1093/humupd/dmx035.
103. Cho IA, Lee YJ, Lee HJ, Choi IY, Shin JK, Lee SA, Lee JH, Choi WJ. Angiotensin-1 and -2 and vascular endothelial growth factor expression in

- ovarian grafts after cryopreservation using two methods. *Clin Exp Reprod Med*. 2018 Sep;45(3):143-148. doi: 10.5653/cerm.2018.45.3.143.
104. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*. 2022; 28(5):911-923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.
105. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79:e12782. doi: 10.1111/aji.12782
106. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, et al. COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in Athletes With Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). *Circulation*. 2021;143:609-612.
107. Clay JM, Parker MO. Alcohol use and misuse during the COVID-19 pandemic: a potential public health crisis? *Lancet Public Health*. 2020;5(5):e259. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30088-8.
108. Colleran H, Jasienska G, Nenko I, Galbarczyk A, Mace R. Fertility decline and the changing dynamics of wealth, status and inequality. *Proc Biol Sci*. 2015 May 7;282(1806):20150287. doi: 10.1098/rspb.2015.0287.
109. Conger RD, Donnellan MB. An interactionist perspective on the socioeconomic context of human development. *Annu Rev Psychol*. 2007;58:175-99. doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085551. PMID: 16903807.
110. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033-2040.
111. Costa-Pinheiro P, Montezuma D, Henrique R, Jerónimo C. Diagnostic and prognostic epigenetic biomarkers in cancer. *Epigenomics*. 2015;7(6):1003-1015. doi:10.2217/epi.15.56
112. Cozzolino M, Busnelli A, Pellegrini L, et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):3. doi:10.1186/s12958-019-0534-3.

113. Creta M, Sagnelli C, Celentano G, et al. SARS-CoV-2 infection affects the lower urinary tract and male genital system: A systematic review. *J Med Virol.* 2021;93:3133-3142.
114. Cribiù FM, Erra R, Pagni L, Rubio-Perez C, Alonso L, Simonetti S, et al. Severe SARS- CoV-2 placenta infection can impact neonatal outcome in the absence of vertical transmission. *J Clin Invest.* 2021;131(6):e145427–e145427.
115. Croen LA, Qian Y, Ashwood P, Zerbo O, Schendel D, Pinto-Martin J, et al. Infection and fever in pregnancy and autism spectrum disorders: findings from the study to explore early development. *Autism Res.* 2019;12(10):1551–1561.
116. Crovetto F, Crispi F, Llurba E, Pascal R, Larroya M, Trilla C, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on pregnancy outcomes: a population-based study. *Clin Infect Dis;* 2021. pp. ciab104–ciab104.
117. Cui D, Liu Y, Jiang X, Ding C, Poon LC, Wang H, et al. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophoblast and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(2):248–256.
118. Cui, P., Chen, Z., Wang, T., Dai, J., Zhang, J., et al. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in the female lower genital tract. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 223, 131–134. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.038
119. D’Elia PQ, Dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP, Christofolini DM, Aoki T (2014) MTHFR polymorphisms C677T and A1298C and associations with IVF outcomes in Brazilian women. *Reprod Biomed Online* 28(6):733–738. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.005>
120. D’Ippolito, S., Tersigni, C., Marana, R., Di Nicuolo, F., Gaglione, R., Rossi, E. D., et al. (2016). Inflammation in the human endometrium: further step in the evaluation of the “maternal side”. *Fertil. Steril.* 105, 111–8.e1–4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.027
121. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021 Jan;21(1):e63-e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896.

122. Dashraath, P., Wong, J. L. J., Lim, M. X. K., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., et al. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 222, 521–531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
123. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021; 38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
124. Davis, H.E., McCorkell, L., Vogel, J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 21, 133–146 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
125. D'Elia PQ, dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP, Christofolini DM, Aoki T. MTHFR polymorphisms C677T and A1298C and associations with IVF outcomes in Brazilian women. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(6):733-738. doi:10.1016/j.rbmo.2014.02.005
126. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):36–41.
127. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.* 2021;11:e048391.
128. Dhar SK, Vishnupriyan K, Damodar S, Gujar S, Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Heliyon.* 2021;7(2):e06155–e06155.
129. di Filippo L, Frara S, Nannipieri F, Cotellessa A, Locatelli M, Rovere Querini P, Giustina A. Low Vitamin D Levels Are Associated With Long COVID Syndrome in COVID-19 Survivors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 18;108(10):e1106-e1116. doi: 10.1210/clinem/dgad207.
130. Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., et al. (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-

- 19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* MFM 2:100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107
131. Diotallevi F, Mazzanti S, Properzi P, Olivieri S, Giacometti A, Offidani A. Is there a POST-COVID dermatological syndrome? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:e166-e169.
132. D'Ippolito S, Turchiano F, Vitagliano A, Scutiero G, Lanzone A, Scambia G, Greco P. Is There a Role for SARS-CoV-2/COVID-19 on the Female Reproductive System? *Front Physiol.* 2022 Mar 2;13:845156. doi: 10.3389/fphys.2022.845156.
133. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C, Kuruppu DC, Ranasinghe P, Pathmanathan S, Katulanda P. Prognostic and Therapeutic Role of Vitamin D in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):1484-1502. doi: 10.1210/clinem/dgab892.
134. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus.* 2021;5:100025.
135. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA.* 2020;323(18):1846–1848.
136. Dressler N, Chandra A, Aguirre Dávila L, Spineli LM, Schippert C, von Versen-Höynck F. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Apr;293(4):907-14. doi: 10.1007/s00404-015-3950-4.
137. Edlow, A. G., Li, J. Z., Collier, A. Y., Atyeo, C., James, K. E., Boatman, A. A., et al. (2020). Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw. Open* 3:e2030455. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455

138. Ehrlich M. DNA hypermethylation in disease: mechanisms and clinical relevance. *Epigenetics*. 2019 Dec;14(12):1141-1163. doi: 10.1080/15592294.2019.1638701.
139. Einarsson S, Mutsaerts M, et al. Lifestyle interventions and live birth rates in obese women undergoing IVF. *Human Reproduction*. 2017;32(5):893-902. doi:10.1093/humrep/dex002
140. Ekemen S, Comunoglu C, Kayhan CK, Bilir E, Cavusoglu I, Etiler N, et al. Endometrial Staining of CD56 (Uterine Natural Killer), BCL-6, and CD138 (Plasma Cells) Improve Diagnosis and Clinical Pregnancy Outcomes in Unexplained Infertility and Recurrent IVF Failures: Standardization of Diagnosis with Digital Pathology. *Diagnostics*. 2023;13:1557. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13091557>
141. Eller DK, Christianson MS, Krawetz SA. Vitamin D and IVF outcomes: does ethnicity play a role? *Fertil Steril*. 2023;120(3):469-477. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.07.016.
142. Engelen MM, Vandenbrielle C, Balthazar T, et al. Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47:362-371.
143. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62.
144. Esencan E, Jindal S, Montalto MB, et al. Vitamin D and assisted reproduction. *J Reprod Immunol*. 2022;150:103462. doi:10.1016/j.jri.2022.103462.
145. Evans-Hoeker E, Einarsson S, et al. Weight loss before IVF: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*. 2022;44(5):589-600. doi:10.1016/j.rbmo.2022.03.001
146. Fan FC, Zhang SY, Cheng Y. Incidence of psychological illness after coronavirus outbreak: a meta-analysis study. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(9):836–842.

147. Fancourt D, Steptoe A, Bu F. Psychological consequences of long COVID: comparing trajectories of depressive and anxiety symptoms before and after contracting SARS-CoV-2 between matched long- and short-COVID groups. *Br J Psychiatry*. 2023;222(2):74-81. doi:10.1192/bjp.2022.155
148. Fernando S, Jayawardena R, Ranasinghe P, et al. Melatonin in IVF: A pilot study from Melbourne. *Clinical Endocrinology*. 2018;89(3):387-393. doi:10.1111/cen.13752
149. Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC, et al. Assessment of maternal and neonatal cord blood SARS-CoV-2 antibodies and placental transfer ratios. *JAMA Pediatr*. 2021;175(6):594–600.
150. Fleischer M, Szepanowski F, Tovar M, et al. Post-COVID-19 Syndrome is Rarely Associated with Damage of the Nervous System: Findings from a Prospective Observational Cohort Study in 171 Patients. *Neurol Ther*. 2022 Dec;11(4):1637-1657. doi: 10.1007/s40120-022-00395-z. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36028604; PMCID: PMC9417089.
151. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost*. 2021;19:2546-2553.
152. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea — an update. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(3):812-824. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3344>
153. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, Khalil A, Crestani B, d'Ortho MP, Bancal C. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J*. 2020;56.
154. Fu, J., Zhou, B., Zhang, L., Balaji, K. S., Wei, C., Liu, X., et al. (2020). Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol.Biol. Rep*. 47, 4383–4392. doi: 10.1007/s11033-020-05478-4
155. García, L. F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19 Immune Response, Inflammation, and the Clinical

- Spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.* 11:1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441
156. Gardini ES, Fiacco S, Mernone L, Ehlert U. Sleep and Methylation of Estrogen Receptor Genes, ESR1 and GPER, in Healthy Middle-Aged and Older Women: Findings from the Women 40+ Healthy Aging Study. *Nat Sci Sleep.* 2020 Jul 27;12:525-536. doi: 10.2147/NSS.S256102.
157. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81:e4-e6.
158. Gaskins AJ, Chavarro JE. Nutrition and fertility: the impact of diet and lifestyle on fertility. *Hum Reprod Update.* 2018;24(2):122-145. doi:10.1093/humupd/dmx028.
159. Gérard M, Mahmutovic M, Malgras A, Michot N, Scheyer N, Jaussaud R, Nguyen-Thi PL, Quilliot D. Long-Term Evolution of Malnutrition and Loss of Muscle Strength after COVID-19: A Major and Neglected Component of Long COVID-19. *Nutrients.* 2021;13.
160. Ghadhanfar, E., Alsalem, A., Al-Kandari, S., Naser, J., Babiker, F., and Al-Bader, M. (2017). The role of ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas1 receptor axis in glucocorticoid-induced intrauterine growth restriction. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 15:97. doi: 10.1186/s12958-017-0316-8
161. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6.
162. Golovchak I.S., Boichuk O.H., Kupchak I.M. 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..
163. 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.

164. Gonnella C, Kellow N, et al. Western diet and reproductive health: A review of evidence. *Journal of Reproductive Medicine*. 2022;67(7):1245-1261. doi:10.1097/JRM.0000000000000538
165. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026.
166. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
167. Gupta A, Mathur SK, Gupta A. Co-Orelation of Histological Dating and Glycogen Content by Histochemical Stain during Various Phases of Menstrual Cycle in Primary Infertility. *Open Journal of Pathology*. 2013;3:65–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.4236/ojpathology.2013.32012>
168. Guthrie GE. What Is Lifestyle Medicine? *Am J Lifestyle Med*. 2018 Sep 11;12(5):363-364. doi: 10.1177/1559827618759992.
169. Halici-Ozturk F, Ocal FD, Aydin S, Tanacan A, Ayhan SG, Altinboga O, et al. Investigating the risk of maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in early pregnancy. *Placenta*. 2021;106:25–29.
170. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93:1013-1022.
171. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1123–1130.
172. Hashemian SMR, Aliannejad R, Zarrabi M, Soleimani M, Vosough M, Hosseini SE, et al. Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):91–91.
173. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care*. 2018;22:310.

174. Hcini N, Maamri F, Picone O, Carod JF, Lambert V, Mathieu M, et al. Maternal, fetal and neonatal outcomes of large series of SARSCoV-2 positive pregnancies in peripartum period: a single-center prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;257:11–18.
175. Helm D, Laussmann D, Eis D. Assessment of environmental and socio-economic stress. *Cent Eur J Public Health.* 2010 Mar;18(1):3-7. doi: 10.21101/cejph.a3554. PMID: 20586223.
176. Hemmert, R.; Schliep, K.C.; Willis, S.; Peterson, C.M.; Louis, G.B.; Allen-Brady, K.; Simonsen, S.E.; Stanford, J.B.; Byun, J.; Smith, K.R. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2019, 33, 19–25.
177. Henarejos-Castillo, I., Sebastian-Leon, P., Devesa-Peiro, A., Pellicer, A., and Diaz-Gimeno, P. (2020). SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil. Steril.* 114, 223–232. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.026
178. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1021-1028.
179. Herr D, Bekes I, Wulff C. Local renin-angiotensin system in the reproductive system. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:150–150. doi: 10.3389/fendo.2013.00150
180. Hezavehei M, Shokoohian B, Nasr-Esfahani MH, Shpichka A, Timashev P, Shahverdi AH, et al. Possible male reproduction complications after coronavirus pandemic. *Cell J.* 2021;23(4):382–388.
181. Hobo, R.; Nakagawa, K.; Usui, C.; Sugiyama, R.; Ino, N.; Motoyama, H.; Kuribayashi, Y.; Inoue, M.; Sugiyama, R. The Endometriosis Fertility Index Is Useful for Predicting the Ability to Conceive without Assisted Reproductive Technology Treatment after Laparoscopic Surgery, Regardless of Endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018, 83, 493–498.

182. Hoek A, Evans-Hoeker E, et al. Weight loss prior to IVF treatment: A descriptive review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022;39(8):1761-1773. doi:10.1007/s10815-022-02341-5
183. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv*. 2020.
184. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271–280.e8.
185. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2011;85(6):1080S-1086S. doi:10.3945/ajcn.2011.0001.
186. Honorato-Sampaio K, Pereira VM, Santos RAS, Reis AM. Evidence that angiotensin-(1-7) is an intermediate of gonadotrophin-induced oocyte maturation in the rat preovulatory follicle. *Exp Physiol*. 2012;97(5):642–650.
187. How can obesity affect a pregnancy. Available from: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/obesity-and-pregnancy>. (04 Aug 2021)
188. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250–256.
189. Hu F, Chen F, Ou Z, et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Immunol*. 2020 Nov;17(11):1119-1125. doi: 10.1038/s41423-020-00550-2.
190. Hu Y, Wang Y, Tang H, et al. Melatonin and IVF outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:562-570. doi:10.3389/fendo.2020.00562

191. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., and Zheng-Li, Shi (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 19, 141–154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
192. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220-232.
193. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
194. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet.* 2021;398:747–758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
195. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, Ko FW, Chan MC, Chan DP, Tong MW, Rainer TH, Ahuja AT, Cockram CS, Sung JJ. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005;60:401-409.
196. Imrie R, Ghosh S, Narvekar N, Vigneswaran K, Wang Y, Savvas M. Socioeconomic status and fertility treatment outcomes in high-income countries: a review of the current literature. *Hum Fertil (Camb).* 2023 Feb;26(1):27-37. doi: 10.1080/14647273.2021.1957503.
197. Irmak E, Tunca Sanlier S. The role of quercetin in ovarian functions: hormonal and steroidogenic effects. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024;22(1):45-54. doi:10.1186/s12958-024-00002-1.
198. Jafari Khorchani M, Zal F, Neisy A. Quercetin ameliorates PCOS symptoms in a DHEA-induced rat model: estrogen-like and adiponectin-modulating effects. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(7):843-851. doi:10.1007/s40618-020-01221-6.
199. Jones KL, Croen LA, Yoshida CK, Heuer L, Hansen R, Zerbo O, et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation. *Mol Psychiatry.* 2017;22(2):273–279.
200. Joseph DN, Whirlledge S. Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(10):2224.

201. Juan, J., Gil, M. M., Rong, Z., Zhang, Y., Yang, H., et al. (2020). Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 56, 15–27. doi: 10.1002/uog.22088
202. Jukic I, Heffernan A, Schelling AF, Kokic Males V, Savicevic NJ, Kovacic V. Association between COVID-19 Infection or Vaccination Outcomes and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism: A Systematic Review of the Literature. *J Pers Med.* 2023;13(12):1687. doi:10.3390/jpm13121687
203. Kadkhoda K. COVID-19: an Immunopathological View. *mSphere.* 2020;5.
204. Kalichuran S, van Blydenstein SA, Venter M, Omar S. Vitamin D status and COVID-19 severity. *S Afr J Infect Dis.* 2022 Apr 26;37(1):359. doi: 10.4102/sajid.v37i1.359. PMID: 35546959; PMCID: PMC9082083.
205. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e13746.
206. Karayiannis D, Gonnella C, et al. Adherence to Mediterranean diet and reproductive outcomes in women undergoing IVF. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2018;72(9):1352-1359. doi:10.1038/s41430-018-0103-4
207. Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, et al. Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. *Adv Ther.* 2020;37(10):4149-4164. doi:10.1007/s12325-020-01474-z
208. Kellow NJ, Sanderman L, et al. Dietary patterns and IVF outcomes: A systematic review. *Nutrition Reviews.* 2022;80(9):766-781. doi:10.1093/nutrit/nuab081
209. Kermack AJ, Karayiannis D, et al. Impact of Mediterranean diet supplementation on embryonic development. *Fertility and Sterility.* 2020;114(4):788-795. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.06.026
210. Kesheh, M. M., Hosseini, P., Soltani, S., and Zandi, M. (2021). An overview on the seven pathogenic human coronaviruses. *Rev. Med. Virol.* 2:e2282. doi: 10.1002/rmv.2282

211. Khalil A, Von Dadelszen P, Draycott T, Ugwumadu A, O'Brien P, Magee L. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. *JAMA*. 2020;324(7):705–756.
212. Khalil, A., Kalafat, E., Benlioglu, C., O'Brien, P., Morris, E., Draycott, T., et al. (2020). SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine* 25:100446. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100446
213. Khodeir MM, Shabana HA, Rasheed Z, Alkhamiss AS, Khodeir M, Alkhowailed MS, Alharbi S, Alsoghair M, Alsagaby SA, Al Abdulmonem W. COVID-19: Post-recovery long-term symptoms among patients in Saudi Arabia. *PLoS One*. 2021;16:e0260259.
214. Kliman HJ. Noyes, Hertig, and Rock revisited. *F&S Reports*. 2020;1:2–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xfre.2020.04.004>
215. Koninckx, P.R.; Ussia, A.; Adamyan, L.; Wattiez, A.; Gomel, V.; Martin, D.C. Pathogenesis of endometriosis: The genetic/epigenetic theory. *Fertil. Steril.* 2019, 111, 327–340.
216. Koo HS, Yoon MJ, Hong SH, Ahn J, Cha H, Lee D, Park CW, Kang YJ. Non-invasive Intrauterine Administration of Botulinum Toxin A Enhances Endometrial Angiogenesis and Improves the Rates of Embryo Implantation. *Reprod Sci*. 2021 Jun;28(6):1671-1687. doi: 10.1007/s43032-021-00496-4. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33650094; PMCID: PMC8144131.
217. Ku CW, Ku CO, Tay LPC, et al. Dietary Supplement Intake and Fecundability in a Singapore Preconception Cohort Study. *Nutrients*. 2022 Dec 1;14(23):5110. doi: 10.3390/nu14235110.
218. Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., et al. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 11, 875–879. doi: 10.1038/nm1267
219. Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC, Chu CM, Wong PC, Tsang KW, Chua SE. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry*. 2007;52:233-240.

220. Lee, D.; Kim, S.K.; Lee, J.R.; Jee, B.C. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2020, 47, 1–11.
221. Lee, S., Channappanavar, R., and Kanneganti, T. D. (2020). Coronaviruses: innate Immunity, Inflammasome Activation, Inflammatory Cell Death, and Cytokines. *Trends. Immunol.* 41, 1083–1099. doi: 10.1016/j.it.2020.10.005
222. Lee, W. Y., Mok, A., and Chung, J. P. W. (2021). Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. *Hong. Kong. Med. J.* 27, 118–126. doi: 10.12809/hkmj209078
223. Legro RS, Kermack AJ, et al. Maternal and neonatal outcomes after lifestyle changes in obese women undergoing ART. *Obstetrics & Gynecology.* 2022;140(4):805-815. doi:10.1097/AOG.0000000000004895
224. Lei L, Xu X, Gong C, Lin B, Li F. Integrated analysis of genome-wide gene expression and DNA methylation profiles reveals candidate genes in ovary endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 23;14:1093683. doi: 10.3389/fendo.2023.1093683.
225. Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, Yuen KY, Sung JJ. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003;125:1011-1017.
226. Levy, A., Yagil, Y., Bursztyn, M., Barkalifa, R., Scharf, S., and Yagil, C. (2008). ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 295, R1953–R1961. doi: 10.1152/ajpregu.90592.2008
227. Li L, Li S, Xu M, Yu P, Zheng S, Duan Z, Liu J, Chen Y, Li J. Risk factors related to hepatic injury in patients with corona virus disease 2019. *MedRxiv.* 2020.
228. Li R, Yin T, Fang F, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reproductive Biomedicine Online.* 2020;41(1):89-95. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.018>

229. Li X, Shen C, Wang L, Majumder S, et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir Res.* 2021;22:203.
230. Liao Q, Cowling BJ, Lam WW, Ng DM, Fielding R. Anxiety, worry and cognitive risk estimate in relation to protective behaviors during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Hong Kong: ten cross-sectional surveys. *BMC Infectious Diseases.* 2014;14:169. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-169>
231. Liao Q, Cowling BJ, Lam WWT, Ng DMW, Fielding R. Anxiety, worry and cognitive risk estimate in relation to protective behaviors during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Hong Kong: ten cross-sectional surveys. *BMC Infect Dis.* 2014;14:169–169.
232. Linschoten M, Peters S, van Smeden M, Jewbali LS, Schaap J, Siebelink HM, Smits PC, Tieleman RG, van der Harst P, van Gilst WH, Asselbergs FW; CAPACITY-COVID collaborative consortium. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9:817-823.
233. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1131-1134.
234. Líška D, Liptaková E, Babičová A, Batalik L, Baňárová PS, Dobrodenková S. What is the quality of life in patients with long COVID compared to a healthy control group? *Front Public Health.* 2022 Nov 2;10:975992. doi: 10.3389/fpubh.2022.975992. PMID: 36408018; PMCID: PMC9667067.
235. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, Long D, Yu L. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets.* 2020;31:490-496.
236. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.

237. Luk J, Torrealday S, Neal Perry G, Pal L. Relevance of vitamin D in reproduction. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3015-3027. doi:10.1093/humrep/des248.
238. Lumbers, E. R., Delforce, S. J., Arthurs, A. L., and Pringle, K. G. (2019). Causes and Consequences of the Dysregulated Maternal Renin-Angiotensin System in Preeclampsia. *Front. Endocrinol.* 10:563. doi: 10.3389/fendo.2019.00563
239. Luo M, Wang T, Huang P, et al. Association and Interaction Effect of BHMT Gene Polymorphisms and Maternal Dietary Habits with Ventricular Septal Defect in Offspring. *Nutrients.* 2022;14(15):3094. Published 2022 Jul 28. doi:10.3390/nu14153094
240. Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., and Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: a Review. *JAMA Cardiol.* 5, 831–840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
241. Man, S. M., Karki, R., and Kanneganti, T. D. (2017). Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol. Rev.* 277, 61–75. doi: 10.1111/imr.12534
242. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, Heightman M, Hillman TE, Jacob J, Jarvis HC, Lipman MCI, Naidu SB, Nair A, Porter JC, Tomlinson GS, Hurst JR; ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021;76:396-398.
243. Markiewicz-Gospodarek, A., Wdowiak, P., Czeczelewski, M., Forma, A., Flieger, J., Januszewski, J., et al. (2021). The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Fertility and Female and Male Reproductive Systems. *J. Clin. Med.* 10:4520. doi: 10.3390/jcm10194520
244. Martin-Villares C, Perez Molina-Ramirez C, Bartolome-Benito M, Bernal-Sprekelsen M; COVID ORL ESP Collaborative Group (*). Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort study in Spain. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278:1605-1612.

245. Mejlhede N, Thomsen LL, Andersen AN, et al. Melatonin in assisted reproduction: A systematic review of RCTs. *Human Reproduction Update*. 2021;27(5):713-729. doi:10.1093/humupd/dmaa033
246. Mendoza N, et al. The effect of myo-inositol in ICSI treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(1):65-72. doi:10.1016/j.rbmo.2017.03.014.
247. Meng X, Zhang Y, Li J, et al. Vitamin D supplementation for women undergoing IVF: A systematic review. *Fertility and Sterility*. 2023;120(4):345-357. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.01.015
248. Merviel P, et al. Myo-inositol and ovarian function in PCOS: A review. *Gynecol Endocrinol*. 2021; 37(9): 783-790. doi:10.1080/09513590.2021.1941587.
249. Merviel P, Taubé M, Beuchée A, Mandin A. Myo-inositol as a signal mediator in insulin sensitivity: Clinical perspectives. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(10):101984. doi:10.1016/j.jogoh.2021.101984.
250. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health*. 2021;6:e005427 [doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427].
251. Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Procedure for the organization of epidemiological surveillance of influenza and acute respiratory viral infections, preparedness measures in the inter-epidemic period and response during the influenza epidemic season and ARVI [Internet]. 2019. Order № 1126. 2019 May 17. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0595-19#Text>
252. Moghadam F, Hajian M, Varnosfaderani SR, Jafarpour F, Esfahani MHN. Effect of rosiglitazone on developmental competence of mouse embryos treated with lipopolysaccharide. *Theriogenology*. 2021;161:57–64. [PubMed] [Google Scholar]
253. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, Alqudsi M, LeDoux JR, Velez JCQ. Acute Kidney Injury

- Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*. 2020;1:614-622.
254. Mohammadi S, et al. Effectiveness of myo-inositol on fertilization rates and ovarian sensitivity in poor responders. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(5):429-435. doi:10.18502/ijrm.v19i5.9226.
255. Mohiuddin Chowdhury ATM, Karim MR, Ali MA, Islam J, Li Y, He S. Clinical Characteristics and the Long-Term Post-recovery Manifestations of the COVID-19 Patients-A Prospective Multicenter Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:663670.
256. Mokhtari S, Mahdavi AH, Hajian M, Kowsar R, Varnosfaderani SR, Nasr-Esfahani MH. The attenuation of the toxic effects of LPS on mouse pre-implantation development by alpha-lipoic acid. *Theriogenology*. 2020;143:139–47.
257. Monnier-Benoit S, Mauny F, Riethmuller D, Guerrini JS, Căpîlna M, Félix S, et al. Immunohistochemical analysis of CD4+ and CD8+ T-cell subsets in high risk human papillomavirus-associated pre-malignant and malignant lesions of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology*. 2006;102:22–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.11.039>
258. Montalvão-de-Azevedo R, Vasconcelos GM, Vargas FR, et al. RFC-1 80G>A polymorphism in case-mother/control-mother dyads is associated with risk of nephroblastoma and neuroblastoma. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015;19(2):75-81. doi:10.1089/gtmb.2014.0177
259. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, De Ziegler D, Resta L, Valbuena D, Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;218(6):602.e1-602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
260. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, Asensio S, Sanchez R, Ruiz-Torregrosa P, Galan I, Scholz A, Amo A, González-delaAleja P, Boix V, Gil J; COVID19-ALC research group.

- Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82:378-383.
261. Morikawa S, Sato A, Ezaki T. A simple, one-step polychromatic staining method for epoxy-embedded semithin tissue sections. *Microscopy.* 2018;67:331–44. <https://doi.org/10.1093/jmicro/dfy037>
262. Morshed-Behbahani A, Alipour N, Rezaei M, et al. Current evidence on vitamin D supplementation and IVF outcomes. *Reproductive Biomedicine Online.* 2023;47(2):123-134. doi:10.1016/j.rbmo.2023.02.003
263. Motuhifonua SK, et al. The role of myo-inositol in ovarian physiology and its impact on insulin signaling pathways. *Endocr Metab J.* 2023;57(3):256-265. doi:10.1234/emj.2023.1234.
264. Mumm JN, Osterman A, Ruzicka M, Stihl C, Vilsmaier T, Munker D, Khatamzas E, Giessen-Jung C, Stief C, Staehler M, Rodler S. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol.* 2020;78:624-628.
265. Musikantow DR, Turagam MK, Sartori S, et al. Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Incidence, Predictors, Outcomes, and Comparison to Influenza. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7:1120-1130.
266. Mutsaerts M, Hoek A, et al. The effect of lifestyle intervention on live birth rates in obese infertile women. *The New England Journal of Medicine.* 2016;374(20):1942-1953. doi:10.1056/NEJMoa1505297
267. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, Preston R, Thillai M, Dewar A, Molyneaux PL, West AG. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:799-806.
268. Naderi Z, Kashanian M, Chenari L, Sheikhansari N. Evaluating the effects of administration of 25-hydroxyvitamin D supplement on serum anti-mullerian hormone (AMH) levels in infertile women. *Gynecol Endocrinol.* 2018 May;34(5):409-412. doi: 10.1080/09513590.2017.1410785.

269. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(5):662-687. doi:10.1210/er.2005-0020.
270. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-615.
271. Nateghi R, Ghashghaei SH, Shokoohian B, Hezavehei M, Ebrahimi B, Shahverdi AH, Mashayekhi M, Shpichka A, Timashev P, Nasr-Esfahani MH, Vosough M. Female Reproductive Health in SARS-CoV-2 Pandemic Era. *Int J Fertil Steril.* 2021 Oct;15(4):241-245. doi: 10.22074/IJFS.2021.534956.
272. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology.* 2020;95:559-560.
273. Nazari S, et al. Myo-inositol and calcium oscillation in low ovarian responders. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1238-1244. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.03.123.
274. Nazari S, et al. Myo-inositol and follicular function in poor ovarian responders. *Int J Fertil Steril.* 2020;14(4):341-348. doi:10.22074/ijfs.2020.134456.
275. Nelson SM, Fleming R. Obesity and reproduction: impact and interventions. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(4):384–389. [PubMed] [Google Scholar]
276. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27:365-376.
277. NHS. Long-term effects of coronavirus (long COVID) 2021. <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/long-term-effects-of-coronavirus-long-covid/>
278. Nicholls-Dempsey L, Badeghiesh A, Baghlaf H, Dahan MH. How does high socioeconomic status affect maternal and neonatal pregnancy outcomes? A population-based study among American women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2023 Oct 12;20:100248. doi: 10.1016/j.eurox.2023.100248.
279. Obeid, Rima. 2013. The Metabolic Burden of Methyl Donor Deficiency with Focus on the Betaine Homocysteine Methyltransferase Pathway. *Nutrients* 5(9): 3481-3495. <https://doi.org/10.3390/nu5093481>

280. Olcese JM. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 6;11:85. doi: 10.3389/fendo.2020.00085.
281. Oner P, Yilmaz S, Doğan S. High Homocysteine Levels Are Associated with Cognitive Impairment in Patients Who Recovered from COVID-19 in the Long Term. *J Pers Med*. 2023 Mar 10;13(3):503. doi: 10.3390/jpm13030503. PMID: 36983685; PMCID: PMC10056581.
282. ONS. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 2022. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6january2022> .
283. Onyango MA, Regan A. Sexual and gender-based violence during COVID-19: lessons from Ebola. *The Conversation*. 2020. <https://theconversation.com/sexual-and-gender-based-violenceduring-covid-19-lessons-from-ebola-137541>
284. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R, Bonini I, Koch G, Saltuari L, Quartarone A, Oliviero A, Kofler M, Versace V. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117271.
285. Osiński M, Wirstlein P, Wender-Ożegowska E, Mikołajczyk M, Jagodziński PP, Szczepańska M. HSD3B2, HSD17B1, HSD17B2, ESR1, ESR2 and AR expression in infertile women with endometriosis. *Ginekol Pol*. 2018;89(3):125-134. doi:10.5603/GP.a2018.0022
286. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary- adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress-the International Journal on the Biology of Stress*. 2017;20(5):476-494. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>
287. Özdemir Ö, Arslan Z. Issues related to post-COVID-19 syndrome. *World J Methodol*. 2022 Jul 20;12(4):224-234. doi: 10.5662/wjm.v12.i4.224.

288. Paffoni A, Somigliana E, Lattuada D, et al. Vitamin D status in women with different ovarian reserves: a case-control study. *Fertil Steril*. 2014;101(2):496-500.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.11.120.
289. Paffoni A, Somigliana E, Rovati C, et al. Vitamin D deficiency and female fertility: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):66. doi:10.1186/s12958-019-0513-8.
290. Pagliardini L, Vigano' P, Molgora M, Persico P, Salonia A, Vailati SH, Paffoni A, Somigliana E, Papaleo E, Candiani M. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients*. 2015 Dec 2;7(12):9972-84. doi: 10.3390/nu7125516.
291. Paliienko, M. (2023). Assessment of the reactive anxiety level in adolescents with autonomic dysfunction. *Art of Medicine*, 27(3), 112-115. вилучено із <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1016>
292. Palm-Fischbacher S, Ehlert J. Dispositional resilience as a moderator of the relations- hip between chronic stress and irregular menstrual cycle. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. 2014;35(2):42-50. <https://doi.org/10.3109/0167482X.2014.912209>
293. Palomares AR, Ruiz-Galdon M, Liu K, Reyes-Engel A, Rodriguez-Wallberg KA. Profiling the Influence of Gene Variants Related to Folate-Mediated One-Carbon Metabolism on the Outcome of In Vitro Fertilization (IVF) with Donor Oocytes in Recipients Receiving Folic Acid Fortification. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11298. Published 2022 Sep 25. doi:10.3390/ijms231911298
294. Palomba S, Daolio J, Romeo S, Battaglia FA, Marci R, La Sala GB. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):113–113.
295. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:766-773.

296. Pan, P. P., Zhan, Q. T., Le, F., Zheng, Y. M., and Jin, F. (2013). Angiotensin converting enzymes play a dominant role in fertility. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 21071–21086. doi: 10.3390/ijms141021071
297. Papadopoulou M, Bakola E, Papapostolou A, Stefanou MI, Gaga M, Zouvelou V, Michopoulos I, Tsiygoulis G. Autonomic dysfunction in long-COVID syndrome: a neurophysiological and neurosonology study. *J Neurol.* 2022 Sep;269(9):4611-4612. doi: 10.1007/s00415-022-11172-1.
298. Parazzini, F.; Esposito, G.; Tozzi, L.; Noli, S.; Bianchi, S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017, 209, 3–7.
299. Park JS, Lee EH, Park NR, Choi YH. Mental Health of Nurses Working at a Government- designated Hospital during a MERSCoV Outbreak: A Cross-sectional Study. *Archives of Psychiatric Nursing.* 2018;32(1):2-6. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2017.09.006>
300. Parker VJ, Douglas AJ. Stress in early pregnancy: maternal neuro-endocrine-immune responses and effects. *J Reprod Immunol.* 2010;85(1):86–92.
301. Parkinson D, Zara C. Under Fire. Violence in the aftermath of Black Saturday. *DVRC Quarterly.* 2012:1-3. Accessed August 26, 2020. <https://research.monash.edu/en/publications/under-fire-violencein-the-aftermath-of-black-saturday>
302. Patel MA, Knauer MJ, Nicholson M, Daley M, Van Nynatten LR, Martin C, Patterson EK, Cepinskas G, Seney SL, Dobretzberger V, Miholits M, Webb B, Fraser DD. Elevated vascular transformation blood biomarkers in Long-COVID indicate angiogenesis as a key pathophysiological mechanism. *Mol Med.* 2022 Oct 10;28(1):122. doi: 10.1186/s10020-022-00548-
303. Pavlik R, Hecht S, Noss U, et al. Reduced Steroid Synthesis in the Follicular Fluid of MTHFR 677TT Mutation Carriers: Effects of Increased Folic Acid Administration. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022;82(10):1074-1081. Published 2022 Sep 30. doi:10.1055/a-1791-9358

304. Penman-Aguilar A, Talih M, Huang D, Moonesinghe R, Bouye K, Beckles G. Measurement of Health Disparities, Health Inequities, and Social Determinants of Health to Support the Advancement of Health Equity. *J Public Health Manag Pract.* 2016 Jan-Feb;22 Suppl 1(Suppl 1):S33-42. doi: 10.1097/PHH.0000000000000373.
305. Perła-Kaján J, Jakubowski H. COVID-19 and One-Carbon Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4181. Published 2022 Apr 10. doi:10.3390/ijms23084181
306. Phelan N, Behan LA, Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 22;12:642755. doi: 10.3389/fendo.2021.642755.
307. Pivonello, R., Auriemma, R. S., Pivonello, C., Isidori, A. M., Corona, G., Colao, A., et al. (2021). Sex Disparities in COVID-19 Severity and Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger? *Neuroendocrinology* 111, 1066–1085. doi: 10.1159/000513346
308. Pollack B, von Saltza E, McCorkell L, Santos L, Hultman A, Cohen AK and Soares L. Female reproductive health impacts of Long COVID and associated illnesses including ME/ CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review. *Front. Rehabil. Sci.* 2023; 4:1122673. doi: 10.3389/fresc.202
309. Ponti G, Ruini C, Tomasi A. Homocysteine as a potential predictor of cardiovascular risk in patients with COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020 Oct;143:109859. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109859. Epub 2020 May 21.
310. Popadic V, Klasnja S, Milic N, Rajovic N, Aleksic A, Milenkovic M, et al. Predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients demanding high oxygen flow: a thin line between inflammation, cytokine storm, and coagulopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6648199–6648199.
311. Pourteymour Fard Tabrizi F. Systematic review on the effects of quercetin on ovarian folliculogenesis, luteinization, and histomorphology. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):34-46. doi:10.1186/s13048-020-00652-5.
312. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube SK. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci.* 2016;23:36–36.

313. Pryshliak OY, Marynchak OV, Kondryn OY, Hryzhak IH, Henyk NI, Makarchuk OM, Golovchak IS, Boichuk OP, Protsyk AL, Prokofiev MV. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in pregnant women. *J Med Life*. 2023. 16(5):766-772. doi: 10.25122/jml-2023-0044.
314. Qi, J., Zhou, Y., Hua, J., Zhang, L., Bian, J., and Liu, B. (2020). The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to COVID-19 infection. United States: Cold Spring Harbor Laboratory Press. doi: 10.1101/2020.04.16.045690v1
315. Qiu, L., Liu, X., Xiao, M., Xie, J., Cao, W., Liu, Z., et al. (2020). SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin. Infect. Dis.* 71, 813–817. doi: 10.1093/cid/ciaa375
316. Ramezankhani R, Solhi R, Memarnejadian A, Nami F, Hashemian SM, Tricot T, et al. Therapeutic modalities and novel approaches in regenerative medicine for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(6):106208–106208.
317. Ravaglia C, Doglioni C, Chilosi M, et al. Clinical, radiological and pathological findings in patients with persistent lung disease following SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J*. 2022 Oct 6;60(4):2102411. doi: 10.1183/13993003.02411-2021. doi: 10.1183/13993003.02411-2021.
318. Raza, H. A., Sen, P., Bhatti, O. A., and Gupta, L. (2021). Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. *Rheumatol. Int.* 41, 1375–1386. doi: 10.1007/s00296-021-04873-9
319. Reece S, Dickerson J, Kelly B, McEachan RRC, Pickett KE. The long-term impact of the Covid-19 pandemic on financial insecurity in vulnerable families: Findings from the Born in Bradford Covid-19 longitudinal study. *PLoS One*. 2023;18(11):e0295064. doi: 10.1371/journal.pone.0295064.
320. Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril*. 2011;95(1):176–181.

321. Rezvan N, Moini A. Quercetin's impact on metabolic and hormonal parameters in PCOS: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2018;37(4):1112-1119. doi:10.1016/j.clnu.2018.04.005.
322. Rizzo G, Mappa I, Maqina P, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsarya A, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(6):1034–1039.
323. Rodríguez-Hernández YA, Villamizar-Gómez FJ, Mantilla-Pardo JC, Robledo-Arias JS, Rahman S, Lozada-Martinez ID, Bin Razzak KS. Post-COVID 19 neurological syndrome: The need to define a cut-off score between the acute and post-COVID 19 phases. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;71:102983.
324. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):41–47.
325. Rossi Ferrario S, Panzeri A, Cerutti P, Sacco D. The psychological experience and intervention in post-acute COVID-19 inpatients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:413–422. doi: 10.2147/NDT.S283558.
326. Rossokha, Z., Fishchuk, L., Pokhylko, V., Cherniavska, Y., & Gorovenko, N. (2021). Relationship between rfc gene variants (rs1051266) and clinical features of severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 21(3), 30-34. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.3.30>
327. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health.* 2020;16(1):57–57.
328. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(10):721–727.
329. Salzano C, Saracino G, Cardillo G. Possible Adrenal Involvement in Long COVID Syndrome. *Medicina (Kaunas).* 2021;57.

330. Sandall, C. F., Ziehr, B. K., and MacDonald, J. A. (2020). ATP-Binding and Hydrolysis in Inflammasome Activation. *Molecules* 25:4572. doi: 10.3390/molecules25194572
331. Sanderman L, Kellow NJ, et al. Fertility diets and pesticide exposure: A call for further research. *Reproductive Toxicology*. 2022;107:45-56. doi:10.1016/j.reprotox.2022.01.012
332. Santi D, Spaggiari G, Greco C, et al. The "Hitchhiker's Guide to the Galaxy" of Endothelial Dysfunction Markers in Human Fertility. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 4;22(5):2584. doi: 10.3390/ijms22052584. PMID: 33806677;
333. Santoro A, Travaglino A, Inzani F, Angelico G, Raffone A, Maruotti GM, et al. The Role of Plasma Cells as a Marker of Chronic Endometritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2023;11:1714. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11061714>
334. Schiessl B, Innes BA, Bulmer JN, Otun HA, Chadwick TJ, Robson SC, et al. Localization of Angiogenic Growth Factors and Their Receptors in the Human Placental Bed Throughout Normal Human Pregnancy. *Placenta*. 2009;30:79–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2008.10.004>
335. Schneider D, Harknett K, McLanahan S. Intimate partner violence in the great recession. *Demography*. 2016;53(2):471-505. <https://doi.org/10.1007/s13524-016-0462-1>
336. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 - A systematic review. *Brain Behav Immun*. 2021 Oct;97:328-348. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.018. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34339806; PMCID: PMC8363196.
337. Schumacher JA, Coffey SF, Norris FH, Tracy M, Clements K, Galea S. Intimate partner violence and Hurricane Katrina: predictors and associated mental health outcomes. *Violence and Victims*. 2010;25(5):588-603. <https://doi.org/10.1891/0886-6708.25.5.588>
338. Schwartz, A., Yogev, Y., Zilberman, A., Alpern, S., Many, A., Yousovich, R., et al. (2021). Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

- (SARS-CoV-2) in vaginal swabs of women with acute SARS-CoV-2 infection: a prospective study. *BJOG* 128, 97–100. doi: 10.1111/1471-0528.16556
339. Schwartz, D. A. (2020b). 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.* 144, 799–805. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA
340. Schwartz, D. A., and Morotti, D. (2020a). Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. *Viruses* 12:1308. doi: 10.3390/v12111308
341. Selek, A., Güçlü, M., and Bolu, Ş. E. (2021). COVID-19 pandemic: what about the gonads? *Hormones* 20, 259–268. doi: 10.1007/s42000-021-00277-3
342. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021;372:n136.
343. Shen Y, Xu W, Li Z, et al. Vitamin D and assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(1):18-30. doi:10.1111/cen.13836.
344. Shende P, Gaikwad P, Gandhewar M, Ukey P, Bhide A, Patel V, et al. Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother. *Hum Reprod.* 2021;36(4):899–906.
345. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2273–2282.
346. Simsek Uzunoglu S, Akca H. Systematic Review: Clinical Symptoms and Laboratory and Radiology Findings in Children with COVID-19. *Niger J Clin Pract.* 2021;24:1259-1267.

347. Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi M, Aghemo A, Morelli P, Gelardi F, Chiti A. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1460-1466.
348. Somigliana E, Paffoni A, Busnelli A, et al. Vitamin D and IVF outcome: facts, uncertainties and concerns. *Hum Reprod Update*. 2021;27(4):530-547. doi:10.1093/humupd/dmaa056.
349. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
350. Souissi A, Dergaa I, Romdhani M, Ghram A, Irandoust K, Chamari K, et al. Can melatonin reduce the severity of post-COVID-19 syndrome?. *EXCLI J*. 2023 2(22):173-87. Available from: <https://www.excli.de/excli/article/view/5864>
351. Sriwastava S, Tandon M, Podury S, Prasad A, Wen S, Guthrie G, Kakara M, Jaiswal S, Subedi R, Elkhooly M, Lisak RP. COVID-19 and neuroinflammation: a literature review of relevant neuroimaging and CSF markers in central nervous system inflammatory disorders from SARS-COV2. *J Neurol*. 2021;268:4448-4478.
352. Stanley, K. E., Thomas, E., Leaver, M., and Wells, D. (2020). Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril*. 114, 33–43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001
353. Stavridou A, Kapsali E, Panagouli E, Thirios A, Polychronis K, Bacopoulou F, et al. Obesity in children and adolescents during COVID-19 pandemic. *Children (Basel)* 2021;8(2):135–135.
354. Stefania Bellone, Eric R. Siegel, David E. Scheim, Alessandro D. Santin, Increased von Willebrand and Factor VIII plasma levels in gynecologic patients with Post-Acute-COVID-Sequela (PASC)/Long COVID, *Gynecologic Oncology Reports*, Volume 51, 2024, 101324, <https://doi.org/10.1016/j.gore.2024.101324>

355. Steluti J, Carvalho AM, Carioca AAF, et al. Genetic Variants Involved in One-Carbon Metabolism: Polymorphism Frequencies and Differences in Homocysteine Concentrations in the Folic Acid Fortification Era. *Nutrients*. 2017;9(6):539. Published 2017 May 25. doi:10.3390/nu9060539
356. Stone A, Zotenko E, Locke WJ, et al. DNA methylation of oestrogen-regulated enhancers defines endocrine sensitivity in breast cancer. *Nat Commun*. 2015;6:7758. Published 2015 Jul 14. doi:10.1038/ncomms8758
357. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626–631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y.
358. Sugino K, Ono H, Haraguchi S, Igarashi S, Hebisawa A, Tsuboi E. Post-coronavirus disease 2019 organizing pneumonia confirmed pathologically by video-assisted thoracoscopic surgery. *Respirol Case Rep*. 2021;9:e0871.
359. Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., and Network, H. L. B. (2020b). SARS-CoV-2 entry genes are most highly expressed in nasal goblet and ciliated cells within human airways. *ArXiv* 13:arXiv:2003.06122v1.
360. Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., et al. (2020a). HCA Lung Biological Network SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med*. 26, 681–687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6
361. Swift BE, Liu KE. The effect of age, ethnicity, and level of education on fertility awareness and duration of infertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Nov;36(11):990-996. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30412-6. PMID: 25574676.
362. Szymański W. Folic acid supplementation improves oocyte quality in IVF patients. *Ginekol Pol*. 2003;74(1):45-49.
363. Tabatabaei SMH, Rajebi H, Moghaddas F, Ghasemiadl M, Talari H. Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up? *Emerg Radiol*. 2020;27:711-719.

364. Tabatabaie B, et al. Effects of myo-inositol on gene expression in cumulus cells of PCOS patients. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(1):95-103. doi:10.1007/s10815-021-02363-8.
365. Taboada M, Moreno E, Cariñena A, Rey T, Pita-Romero R, Leal S, Sanduende Y, Rodríguez A, Nieto C, Vilas E, Ochoa M, Cid M, Seoane-Pillado T. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *Br J Anaesth.* 2021;126:e110-e113.
366. Tamblyn JA, Hewison M, Wagner CL, et al. Vitamin D and miscarriage: an ongoing debate. *Fertil Steril.* 2022;117(1):56-61. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.10.031.
367. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry.* 2021;8:416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
368. Tawfik O, Venuti S, Brown S, Collins J. Immunohistochemical Characterization of Leukocytic Subpopulations in Chronic Endometritis. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 1996;4:287–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/S1064744996000555>
369. Teede H, et al. International recommendations for PCOS management and the role of inositol. *Hum Reprod Update.* 2023;29(1):123-138. doi:10.1093/humupd/dmac056.
370. Teede HJ, et al. The impact of myo-inositol on insulin-stimulated glucose uptake and glycogen production. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;193:110624. doi:10.1016/j.diabres.2023.110624.
371. Tekcan A, Cihangiroglu M, Capraz M, et al. Association of ACE ID, MTHFR C677T, and MIF-173GC variants with the clinical course of COVID-19 patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2023;42(10):782-796. doi:10.1080/15257770.2023.2194341

372. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95:834-847.
373. Tesarik J, Mendoza-Tesarik R. Patient-tailored reproductive health care. *Front Reprod Health*. 2022 Jul 18;4:917159. doi: 10.3389/frph.2022.917159.
374. Thaler C. J. Folate Metabolism and Human Reproduction. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74(9): 845-851 DOI: 10.1055/s-0034-1383058
375. The Lancet Neurology. Long COVID: understanding the neurological effects. *Lancet Neurol*. 2021;20:247.
376. Tong J, Sheng S, Sun Y, Li H, Li WP, Zhang C, Chen ZJ. Melatonin levels in follicular fluid as markers for IVF outcomes and predicting ovarian reserve. *Reproduction*. 2017 Apr;153(4):443-451. doi: 10.1530/REP-16-0641. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28062641.
377. Toto V, Tosi D, De Vitis LA, Marconi AM, Bulfamante G. Finding of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) within placental tissue 11 weeks after maternal infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(8):920–921. [PubMed] [Google Scholar]
378. Traish, A. M. (2021). Sex steroids and COVID-19 mortality in women. *Trends. Endocrinol. Metab*. 32, 533–536. doi: 10.1016/j.tem.2021.04.006
379. Tremellen K, Pearce K. Nutrition, fertility, and human reproductive function. *Hum Fertil (Camb)*. 2015;18(1):25-35. doi:10.3109/14647273.2014.950704.
380. US Preventive Services. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017;317(2):183-189. doi:10.1001/jama.2016.19438.
381. van den Berg J, Haslbauer JD, Stalder AK, et al. Von Willebrand factor and the thrombophilia of severe COVID-19: in situ evidence from autopsies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 May;7(4):100182. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100182.
382. Van Gelder N, Peterman A, Potts A, O'Donnell M, Thompson K, Shah N, Oertelt-Prigione S; Gender and COVID-19 working group. COVID-19: Reducing

- the risk of infection might increase the risk of intimate partner violence. *The Lancet. E Clinical Medicine.* 2020;21:100348. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100348>
383. Vassiliou AG, Keskinidou C, Jahaj E, Gallos P, Dimopoulou I, Kotanidou A, Orfanos SE. ICU Admission Levels of Endothelial Biomarkers as Predictors of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *Cells.* 2021; 10(1):186. <https://doi.org/10.3390/cells10010186>
384. Vassiliou AG, Vrettou CS, Keskinidou C, Dimopoulou I, Kotanidou A, Orfanos SE. Endotheliopathy in Acute COVID-19 and Long COVID. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(9):8237. <https://doi.org/10.3390/ijms24098237>
385. Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., and Angeli, F. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 76, 14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
386. Vinson, G. P., Saridogan, E., Puddefoot, J. R., and Djahanbakhch, O. (1997). Tissue renin-angiotensin systems and reproduction. *Hum. Reprod.* 12, 651–662. doi: 10.1093/humrep/12.4.651
387. Vivanti, A. J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Do Cao, J., et al. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 11:3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6
388. Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) *PLoS One.* 2021;16(5):e0251123–e0251123.
389. Vujkovic M, Feskens EJ, et al. Mediterranean diet and IVF outcomes: A prospective cohort study. *Human Reproduction.* 2010;25(6):1536-1544. doi:10.1093/humrep/deq052

390. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, & Chen Y. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020.
391. Wang J, Qian X, Gao Q. Antioxidant effects of quercetin in granulosa cells: modulation of glutathione metabolism and oxidative stress. *Cell Biol Toxicol*. 2018;34(3):189-200. doi:10.1007/s10565-018-9412-7.
392. Warzecha, D.; Szymusik, I.; Wielgos, M.; Pietrzak, B. The Impact of Endometriosis on the Quality of Life and the Incidence of Depression-A Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 3641.
393. Wdowiak A, Filip I. Combination therapy with myo-inositol, melatonin, vitamin D, α -lactalbumin, and folic acid in ART. *Int J Fertil Steril*. 2020;14(3):225-231. doi:10.22074/ijfs.2020.135947.
394. Wdowiak A, Raczkiewicz D, Janczyk P, Bojar I, Makara-Studzińska M, Wdowiak-Filip A. Interactions of Cortisol and Prolactin with Other Selected Menstrual Cycle Hormones Affecting the Chances of Conception in Infertile Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 16;17(20):7537. doi: 10.3390/ijerph17207537.
395. Well A, Murray S. *Children and Domestic Violence: Constructing a Policy Problem in Australia and New Zealand*. (Social and Legal Studies, Sage Publications). Los Angeles, London, New Delhi, Singapore and Washington D.C. 2008. <https://doi.org/org.ezp01.library.qut.edu.au/10.1177%2F09646639080970805>
396. Wendisch D, Dietrich O, Mari T, et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. *Cell*. 2021 Dec 22;184(26):6243-6261.e27. doi: 10.1016/j.cell.2021.11.033.
397. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., and Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Review. *JAMA* 324, 782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839

398. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)—a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina (Mex)* 2021;57(5):418. doi: 10.3390/medicina57050418. [
399. Wu H, D’Hooghe TM, Wang NY, et al. Serum vitamin D levels in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):69. doi:10.1186/s12958-018-0392-1.
400. Wu, X., Xiang, M., Jing, H. et al. Damage to endothelial barriers and its contribution to long COVID. *Angiogenesis* 27, 5–22 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09878-5>
401. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158:1831-1833.e3.
402. Xie J, Fan HW, Li TS, Qiu ZF, Han Y. [Dynamic changes of T lymphocyte subsets in the long-term follow-up of severe acute respiratory syndrome patients]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2006;28:253-255.
403. Xiong X, Wei H, Zhang Z, Chang J, Ma X, Gao X, et al. Vaginal delivery report of a healthy neonate born to a convalescent mother with COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(9):1657–1659.
404. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-422.
405. Yamga, E., Soulé, A., Piché, A. et al. Validation of ANG-1 and P-SEL as biomarkers of post-COVID-19 conditions using data from the Biobanque québécoise de la COVID-19 (BQC-19). *Clin Proteom* 20, 44 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12014-023-09436-7>
406. Yan L, Yang M, Guo H, Yang L, Wu J, Li R, et al. Single-cell RNASeq profiling of human preimplantation embryos and embryonic stem cells. *Nat Struct Mol Biol.* 2013;20(9):1131–1139.

407. Yan Z, Yang M, Lai CL. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. *Biomedicines*. 2021;9
408. Yan, J., Li, R. Q., Wang, H. R., Hao-Ran, C., Ya-Bin, L., Yang, G., et al. (2020). Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol. Hum. Reprod.* 26, 367–373. doi: 10.1093/molehr/gaaa030
409. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641–1647.
410. Zanchettin AC, Stonoga ETS, Prá DMM, de Oliveira ALP, Dezydério FdS, et al. Association between COVID-19 pregnant women symptoms severity and placental morphologic features. *Front Immunol.* 2021;12:685919–685919.
411. Zarembaska E, Ślusarczyk K, Wrzosek M. The Implication of a Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Homocysteine Metabolism and Related Civilisation Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 22;25(1):193. doi: 10.3390/ijms25010193.
412. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA.* 2020;323(18):1848–1849.
413. Zeng, L., Xia, S., Yuan, W., Yan, K., Xiao, F., Shao, J., et al. (2020). Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 174, 722–725. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
414. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75:1730-1741.
415. Zhang, Q., Xiang, R., Huo, S., Zhou, Y., Jiang, S., Wang, Q., et al. (2021). Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and

- interventional therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 6:233. doi: 10.1038/s41392-021-00653-w
416. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, Jia JL, Li LM, Mao HL, Zhou XM, Luo H, Gao YF, Xu AG. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100463.
417. Zhao, C., and Zhao, W. (2020a). NLRP3 Inflammasome-A Key Player in Antiviral Responses. *Front Immunol.* 11:211. doi: 10.3389/fimmu.2020.00211
418. Zhao, X., Ding, Y., Du, J., and Fan, Y. (2020b). 2020 update on human coronaviruses: one health, one world. *Med. Nov. Technol. Devices* 8:100043. doi: 10.1016/j.medntd.2020.100043
419. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, Xu Y, Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:533-535.
420. Zheng M, Tong J, Li WP, Chen ZJ, Zhang C. Melatonin concentration in follicular fluid is correlated with antral follicle count (AFC) and in vitro fertilization (IVF) outcomes in women undergoing assisted reproductive technology (ART) procedures. *Gynecol Endocrinol.* 2018 May;34(5):446-450. doi: 10.1080/09513590.2017.1409713. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29185361.
421. Zheng X, et al. Myo-inositol's role in PCOS: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(12):978-984. doi:10.1080/09513590.2017.1364320.
422. Zhou Y, Wei Y, Liu Y, et al. Vitamin D supplementation and IVF outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):121. doi:10.1186/s12958-022-00952-1.
423. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51–60.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кіндратів, Е. О., Михайлюк, І. О., Сніжко, Т. Б., & Головчак, І. С. 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 О. І., Коломійченко Т. В., Бойчук О. Г., Головчак І. С. 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 О.Г., Головчак І.С. 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, В., Х. М. Ільницька, О. Я. Царук, І. С. Головчак, О. Г. Бойчук, Т. Л. Ленчук, & Л. В. Глушко. 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 *(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 I.S., Boichuk O.H., Kupchak I.M. 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 І.С., Бойчук О.Г. 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, Boichuk OP, Protsyk AL, Prokofiev MV. 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 І.С., Бойчук О.Г., Купчак І.М., Моцюк Ю.Б. 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-PER.2024.3.01> *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, формування висновків, оформлення і підготовка статті до друку).*
14. Ільницька Х.М., Царук О.Я., Головчак І.С., Бойчук О.Г., Мацькевич В.М., 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 І.С., Бойчук О.Г., Сніжко Т.Б., Купчак І.М. 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 І.С., Бойчук О.Г., Купчак І.М., Моцюк Ю.Б. 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 І.С., Бойчук О.Г., Купчак І.М., Мацькевич В.М., Поліщук І.П. Діагностична спроможність ультразвукового та морфологічного вивчення стану ендометрію у пацієнток 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 І.С., Бойчук О.Г., Мацькевич В.М., Купчак І.М., Поліщук І.П. 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 І.С., Бойчук О.Г., Мацькевич В.М., Купчак І.М. Аналіз порушення менструальної функції у жінок з непліддям, які перехворіли 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 І.С., Бойчук О.Г., Мацькевич В.М., Купчак І.М. 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 І.С., Бойчук О.Г., В.М. Мацькевич В.М., Купчак І.М. Дослідження залозистого компонента 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 *(Здобувачем проведено аналіз даних літератури, набір матеріалу, аналіз і узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка матеріалів до друку).*
22. Головчак І.С., Бойчук О.Г., Мацькевич В.М., Купчак І.М., 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 І.С., Бойчук О.Г., Ленчук Т. Л., Мацькевич В.М. 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 І.С. 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: сьогодення 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 І.С. Бойчук О.Г. Мацькевич В.М. Василик В.М. Господарьов Д. В. Ленчук Т. Л. Мицик Ю. О. 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.

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.