DOI 10.11603/24116-4944.2024.2.15096
УДК 618.188:611.664+616.98:578.834.1-06(048.8)

©І. С. Головчак, О. Г. Бойчук, В. М. Мацькевич, І. М. Купчак
Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

МОЖЛИВОСТІ ВИВЧЕННЯ СТАНУ СТРОМАЛЬНОГО ТА СУДИННОГО КОМПОНЕНТІВ ЕНДОМЕТРІЮ У ЖІНОК З НЕПЛІДДЯМ ТА АНАМНЕЗОМ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ

Мета дослідження – оптимізація дослідження судин та строми біоптатів ендометрія в жінок із неплідддям та анамнезом коронавірусної хвороби-2019 затяжного характеру.

Матеріали та методи. Впродовж 2022–2024 років було проведено дослідження, до якого увійшли 80 жінок репродуктивного віку, які перенесли COVID-19, та 40 жінок без анамнезу коронавірусної хвороби-2019. Для обох груп для включення до вибірок дослідницькою вимогою був установлений діагноз неплідддя. Методи дослідження включали ультразвукове дослідження органів малого таза та подальшу біопсію змінених тканин ендометрія, взяту під час офісної гістероскопії у секреторній фазі з подальшим дослідженням зразків, зокрема, з акцентом на вивченні стромального та судинного компонентів.

Результати дослідження та їх обговорення. Гістологічні зразки ендометрія обох груп були гомогенними в середній стадії секреторної фази щодо гіперплазії слизової оболонки матки без атипії (p=0,382). Просвіт залоз був неоднаковий – від звуженого до розширеного в перерізі на проаналізованих скельцях. Судинний компонент зі слабо розвинутими спіральними артеріями, подекуди розширеними венулами. Групи були однорідними за дисхронозом менструального циклу (p=0,188). Набряк строми був незначним, місцями виявляли неоднорідність строми, порушення децидуалізації відзначали у 23 (57,5 %) жінок контрольної групи та у 62 (77,5 %) пацієнток дослідної групи (p=0,033). Атрофія залоз та слабка секреторна активність відзначалась у 17 (42,5 %) осіб з контрольної групи і у 33 (41,3 %) осіб з обтяженим анамнезом ПКС (p=0,022). Групи відрізнялись між собою за показником виявлених плазматичних клітин у полі зору (p=0,029).

Висновки. У жінок з неплідддям та анамнезом коронавірусної хвороби-2019 затяжного характеру при аналізі стромального та судинного компонентів слизової оболонки матки в середній стадії секреторної фази частіше виявляють ознаки слабко розвиненої та фіброзованої строми з плазмоцитами на фоні зниженої секреторної активності залоз.

Ключові слова: неплідддя; SARS-CoV-2 вірус4 ендометрій; постковідний синдром; коронавірусна хвороба-2019; морфологічне дослідження; репродуктивне здоров'я.

I. S. Golovchak, O. H. Boychuk, V. M. Matskevych, I. M. Kupchak
Ivano-Frankivsk National Medical University

POSSIBILITIES OF STUDYING THE STROMAL AND VASCULAR COMPONENTS OF THE ENDOMETRIUM IN WOMEN WITH INFERTILITY AND A HISTORY OF POST-COVID SYNDROME

The aim of the study – to optimize vascular and stromal components investigations of endometrial biopsies in women with infertility and a history of long-term COVID-19.

Materials and Methods. A study was conducted between 2022 and 2024, and it included 80 women of reproductive age with COVID-19 and 40 women without a history of COVID-19. For both groups, the requirements for inclusion in the samples were: an established infertility diagnosis. The study methods included ultrasound examination of the pelvic organs and subsequent biopsy of changed endometrial tissue taken during office hysteroscopy in the secretory phase with a detailed study of the samples, particularly emphasizing the study of stromal and vascular components.

Results and Discussion. Histological endometrial samples of both groups were homogeneous in the middle stage of the secretory phase, according to hyperplasia of the uterine mucosa without atypia (p=0.382). The lumen of the glands varied from narrowed to dilated in cross-sectional view on the analyzed slides. The vascular component had poorly developed spiral arteries and sometimes dilated venules. The groups were homogeneous, according to dyschronosis of the menstrual cycle (p=0.188). Stromal edema was insignificant; there was heterogeneity of the stromal tissue, and decidualization disorders were noted in 23 (57.5 %) women in the control group and 62 (77.5 %) patients in the study group (p=0.033). Gland atrophy and weak secretory activity were noted in 17 (42.5 %) women from the control group and in 33 (41.3 %) women with a severe history of post-covid syndrome (PCOS, p=0.022). The groups differed among themselves regarding the detected plasma cells in the field of view (p=0.029).

Conclusions. In women with infertility and a history of prolonged COVID-19, analysis of the stromal and vascular components of the uterine mucosa during the middle stage of the secretory phase frequently reveals poorly developed and fibrotic stroma, the presence of plasma cells, and reduced secretory activity of the glands.

Key words: infertility; SARS-CoV-2 virus; endometrium; post-covid syndrome; coronavirus disease-2019; morphological examination; reproductive health.

ВСТУП. Спалах коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) швидко поширився всією земною кулею та спричинив пандемію, причиною якої є коронавірус 2 гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2). Унаслідок цього захворювання померло понад сім мільйонів осіб, а нові штами цього вірусу хоча й викликають меншу смертність, але можуть спричиняти ускладнення, особливо у людей з хронічними захворюваннями [1, 2]. Дослідження впливу тривалого прозапального та прокоагуляційного стану на репродуктивну функцію чоловіків та жінок залишається

гостро актуальним [3], оскільки повідомлення про постковідний синдром (ПКС) з'явились пізніше і цей стан розвивається рідше та не завжди фіксується у медичній документації чи моніториться. Уже відомо, що механізм дії вірусу SARS-CoV-2 відрізняється від відомих та вивчених раніше вірусу грипу А (H1N1) та коронавірусу Близькосхідного респіраторного синдрому [4]. Вплив тривалих наслідків ПКС на вісь «гіпоталамус-гіпофіз-яєчники», як і на ендотеліальну функцію судин, залишається не до кінця вивченим [5, 6]. Тому вивчення чинника ПКС при безплідді та змінах ендометрія є актуальною тематикою у вірусології, імунології, репродуктології та гістології.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оптимізація дослідження судин та строми біоптатів ендометрія у жінок з неплідддям та анамнезом коронавірусної хвороби-2019 затяжного характеру.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У 2022–2024 роках було проведене дослідження, до якого увійшло 80 жінок віком 25–42 років, які перенесли COVID-19, який було класифіковано, як постковідний синдром (код Міжнародної класифікації хвороб U.09.9). Критерієм відбору до групи дослідження було повне соматичне відновлення після ПКС на момент дослідження. У контрольну групу було відібрано 40 жінок аналогічного до групи дослідження віку, які не мали анамнезу коронавірусної хвороби-2019. Для обох груп дослідницькими вимогами для включення до вибірок були: встановлений діагноз неплідддя відповідно до Настанови 00567 «Безпліддя» від 2017 р., яка внесена до протоколів МОЗ України, що базуються на засадах доказової медицини [7], гомогенність груп щодо коморбідних станів та підписана інформована згода пацієнтки на участь у дослідженні. Всі медичні процедури для жінок обох когорт було виконано згідно з Наказом МОЗ України № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» від 09.09.2013 р. [8]. При обстеженні жінок групи дослідження керувались рекомендаціями, викладеними у Додатку 2 до Протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з COVID-19 та реконвалесцентам, згідно з Наказом МОЗ від 20.04.2021 р. № 771 [9]. Для цієї групи інтервал становив не менше 12 місяців після закінчення постковідного синдрому до моменту початку забору біопсії під час офісної гістероскопії. Базою проведення дослідження був Державний заклад «Прикарпатський Центр репродукції людини» МОЗ України, морфологічні етапи вивчення зразків виконували на базі відділення патологічної анатомії КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» та ТОВ «Гістологія». Перед проведенням офісної гістероскопії з біопсією було виконане сонографічне інтравагінальне обстеження органів малого таза із частотою ультразвукової хвилі 5–12 МГц з технічними функціями апарату Philips HD11 XE, що включає функцію кольорового доплерівського картування відповідно до Настанови 00551 «Гінекологічне ультразвукове дослідження» від 2015 р. [7]. У пацієнток з діагнозом хронічний ендометрит керувались Настановою 00547 «Запальні захворювання жіночих статевих органів» від 2017 р. [7]. У гістероскопічних протоколах використана термінологія, впроваджена Міжнародним Консенсусом щодо рекомендованої термінології, яка описує гістероскопічні процедури [10]. А із впровадженням Настанови для клінічної практики, заснованої на доказах – біопсія ендометрія: показання, методика та рекомендації, – керувались її вказівками щодо відповідних клінічних сценаріїв [11]. Для дослідної групи інтервал становив не менше 12 місяців після закінчення постковідного синдрому до моменту початку проведення обстеження. Дослідження стромального та судинного компонентів біоптатів слизової оболонки у середній стадії секреторної фази менструального циклу виконували за розробленим та поданим до патентування способами (заявка u202403063 та u202403410). Відбирали з біоптата один шматочок довільного розміру для гістологічного дослідження, з якого надалі виготовляли зрізи за загальноприйнятою методикою та фарбували гематоксиліном і еозином; вивчали загальну морфологію судин, відзначали наявність набряку строми, наявність / відсутність мітозів, інфільтрацію строми лейкоцитами у десяти полях зору великого збільшення, а також проводили датування ендометрія під світловим мікроскопом за Нойєром [12]. Під мікроскопом проводили заміри виявлених артерій, вен, капілярів у десяти полях зору при великому збільшенні, вибираючи зрізи судин, що потрапили 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 їх різницю, 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. Ідентифікацію полісахариду глікогену та мукосубстанцій у зразках виконували шляхом гістохімічної реакції з використанням альціанового синього pH 2,5 з проведенням PAS-реакції. Потім проводили імуногістохімічне дослідження, використовуючи ті ж парафінові блоки, з яких виготовляли зрізи 4 мкм та інкубували протягом години зі специфічними антитілами для експресії білків: ендотеліального фактора росту судин, тромбоцитарного фактора росту, трансформуючого фактора росту бета, CD31, CD34, CD36, CD105, за допомогою яких типували ендотеліальні клітини, що вистилають стінку судин ендометрія. Також визначали реакцію зі специфічними антитілами для експресії в стромі: лейкоз-інгібувального фактора, інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-12, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD68, CD138 та досліджували рецептивність строми щодо естрогену і прогестерону. Після завершення циклу технічних етапів виготовлення зрізів проводили визначення вираження експресії антитіл за допомогою напівкількісної шкали.

Наукова робота виконана згідно з положеннями Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Поточне дослідження є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології імені І. Д. Ланового «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), а пропоновані у ній обстеження на пацієнтах затверджено Етичною

Комісією Івано-Франківського національного медичного університету (Протокол № 131/22 від 24.11.2022 року). Усі дані було опрацьовано на умовах конфіденційності.

Оскільки отримані дані не підпорядковувались нормальному розподілу згідно з критерієм Шапіро-Вілка, було використано непараметричні методи статистичної обробки інформації. Дані, представлені в абсолютних показниках, додатково відображені у відсотках, p-значення вірогідності вирахувано за допомогою точного тесту Фішера. Візуалізація матеріалу представлена фотографіями гістологічних мікропрепаратів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Обидві групи виявилися гомогенними при аналізі гістологічних зразків ендометрія в середній стадії секреторної фази щодо гіперплазії слизової оболонки матки без атипії (p=0,382). Відповідними ознаками були подовжені гіперхроматичні ядра, гетерогенної форми та розмірів залози, окремі з них – кістозно розширені. Просвіт залоз був неоднаковий – від звуженого до розширеного в перерізі на проаналізованих скельцях. Судинний компонент зі слабо розвинутими спіральними артеріями, подекуди розширеними венулами.

Наступною ознакою, відповідно до якої групи виявились однорідними, була невідповідність дню менструального циклу згідно з гістологічними ознаками щодо календарного розрахунку (p=0,188). Набряк строми був незначним, місцями виявлена неоднорідність строми, відзначалось порушення децидуалізації у 23 (57,5 %) жінок контрольної групи та у 62 (77,5 %) пацієнток дослідної групи. Рання псевдодецидуальна реакція у період вікна імплантації спостерігалась у 1 (2,5 %) жінки з контрольної групи та у 3 (3,8 %) жінок групи дослідження. Стінки судин морфометрично були потовщені, оточені атрофічно зміненою стромою у 62 (77,5 %) пацієнток контрольної групи та у 23 (57,5 %) пацієнток групи дослідження. Атрофія залоз та візуально слабка секреторна активність відзначались у 17 (42,5 %) осіб з контрольної групи і у 33 (41,3 %) осіб з обтяженим анамнезом ПКС (p=0,022), що було на наступних етапах підтверджено гістохімічним методом з застосуванням реактиву Шиффа.

Отримано статистично достовірну різницю між групою дослідження та контрольною в аналізі слабо розвиненої, фіброзованої строми (p=0,033) та наявністю плазматичних клітин у полі зору (p=0,029) в середній стадії секреторної фази, що представлено на рисунках 1, 2.

На рисунку 1, а, б візуалізовано фрагменти слизової оболонки матки, архітектоніка збережена, залози різнокаліберного розміру на перерізі із схильністю до округлої

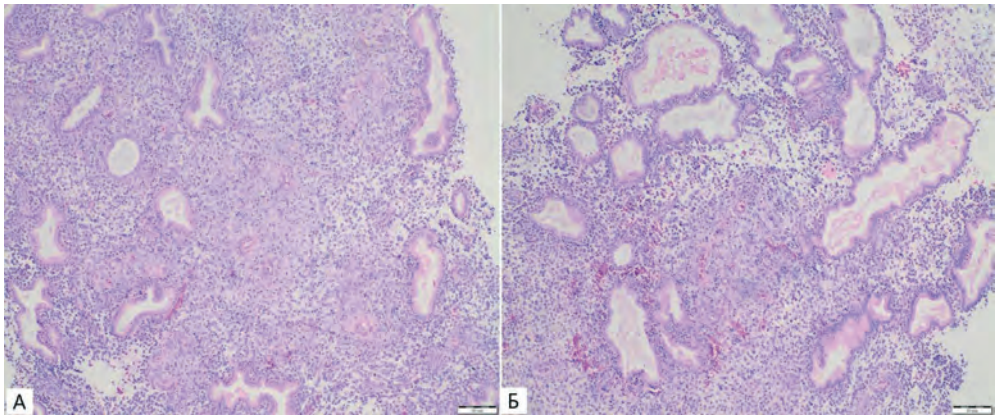

Рис. 1. Гістологічні зрізи слизової оболонки ендометрія в середній стадії секреторної фази: а – склерозовані судини в пласті ендометрія; б – склерозовані скупчення судин, вогнищево фіброзно змінена строма.

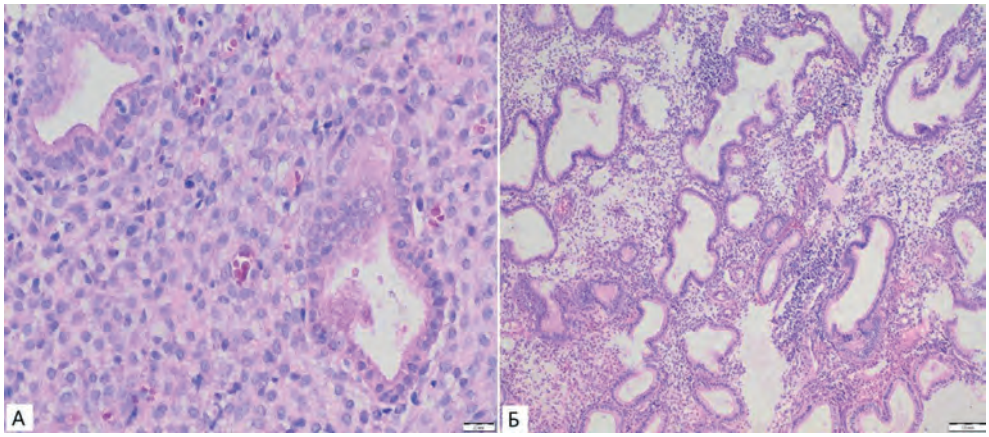

Рис. 2. Гістологічні зрізи слизової оболонки ендометрія в середній стадії секреторної фази: а – лімфоплазмоцитарна інфільтрація; б – слабко розвинена строма.

форми. Судини формують конгломерати із вираженими склеротичними явищами. Строма слабко розвинена, із фіброзними змінами.

На рисунку 2, а, б представлено виражену лімфоплазмоцитарну інфільтрацію, невиразні ознаки децидуальної трансформації та фіброзно змінений слабо розвинений стромальний компонент. Судини склерозовані, розширені, з потовщеними стінками.

У секреторній фазі в обох когортах відзначено гіперпластичні зміни та дисхроноз менструального циклу. Для дослідної групи відмінними ознаками були слабо розвинена строма, знижена секреторна активність залоз та наявність плазматичних клітин у полі зору. Окрім зміни стромального та судинного компонентів у жінок з неплідддям відомо також про зміну секреції глікогену залозами ендометрія, вивчення якої часто потребує додаткових гістохімічних методик забарвлення [13, 14]. Вплив вірусного захворювання та каскаду реакцій цитокінового шторму може негативно впливати на виявлені процеси. Описаний позитивний ефект антивірусної терапії ацикловіром при лікуванні гіперпластичних процесів у жінок, але у випадках з відносно новим типом вірусу SARS-CoV-2 такі дані ще потребують вивчення [15, 16]. Слід також враховувати, що артеріальна гіпертензія та цукровий діабет можуть бути тими коморбідними патологіями, які за умов неоптимізованої фармакологічної корекції погіршують перебіг вагітностей та можуть впливати на перинатальні втрати. B. Hanson також спостерігає і зворотний зв'язок, коли в жінок з неплідддям вірогідніше розвиваються метаболічні розлади, зокрема цукровий діабет та серцево-судинні захворювання, ніж у жінок без порушень фертильності [17]. Також відзначається потенційний вплив вірусу SARS-CoV-2 не лише на легені, а й на сечовидільну систему вагітних жінок, особливо з анамнезом захворювань нирок у поєднанні з артеріальною гіпертензією чи тяжкому або затяжному перебігу COVID-19, що теж може бути фактором ризику перинатальної втрати [18, 19]. У жінок з неплідддям чинники і прозапального тривалого фону, і можливого розвитку автоімунних процесів, поруч із порушенням естрогеново-прогестеронового балансу [20] та гіперпластичних і хронічних запальних процесів ендометрія [21], створюють додаткове навантаження, яке в сумі може негативно впливати на результати лікування.

ВИСНОВКИ. У жінок з неплідддям та анамнезом коронавірусної хвороби-2019 затяжного характеру при аналізі стромального та судинного компонентів слизової оболонки матки в середній стадії секреторної фази частіше наявні ознаки слабко розвиненої та фіброзованої строми з виявленими плазмоцитами на фоні зниженої секреторної активності залоз.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Вивчення морфологічних змін тканини плаценти жінок з перинатальними втратами та анамнезом постковідного синдрому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases [Electronic resource] / E. O. Kindrativ [et al.] // Fiziolohichnyĭ zhurnal. – 2021. – Vol. 67, No. 4. – P. 76–85. – Mode of access: https://doi.org/10.15407/fz67.04.076

2. Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19: Ukrainian experience [Electronic resource] / Viktoriya Matskevych [et al.] // Pathology - research and practice. – 2023. – Vol. 245. – P. 154471. – Mode of access: https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154471_

3. Mytsyk Y. 2019-ncov pandemic: impact on reproductive health [Electronic resource] / Yulian Mytsyk // Proceedings of the Shevchenko scientific society. medical sciences. – 2020. – Vol. 59, No. 1. – Mode of access: https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.13_

4. Influenza A (H1N1) and COVID-19: features of adrenal lesions [Electronic resource] / S. G. Gychka [et al.] // Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. – 2020. – No. 2. – P. 79–85. – Mode of access: http://dx.doi.org/10.30978/CEES-2020-2-79

5. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective [Electronic resource] / Gaber El-Saber Batiha [et al.] // Virology journal. – 2022. – Vol. 19, no. 1. – Mode of access: https://doi.org/10.1186/s12985-022-01891-2

6. Rates of ICD-10 code U09.9 documentation and clinical characteristics of VA patients with post–covid-19 condition [Electronic resource] / Pandora L. Wander [et al.] // JAMA network open. – 2023. – Vol. 6, no. 12. – P. e2346783. – Mode of access: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46783

7. Нові клінічні протоколи [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 29.12.2016 р. № 1422. – Режим доступу: https://guidelines.moz.gov.ua/?fbclid=IwAR3Lz_a3yd8Y0r9a-HVVb7M33U1emjSh_VJ9gFcpl7BUCgAinIuSSEPTie0

8. Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні : Наказ МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787. – Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text

9. Протокол надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з COVID-19 та реконвалесцентам [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 20.04.2021 р. № 771. – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_771_covid19_rehabilit.pdf

10. International Consensus Statement for Recommended Terminology Describing Hysteroscopic Procedures [Electronic resource] / Jose Carugno [et al.] // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2022. – Vol. 29, No. 3. – P. 385–391. – Mode of access: https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.10.004

11. Endometrial Biopsy: Indications, Techniques and Recommendations. An Evidence-Based Guideline for Clinical Practice [Electronic resource] / Salvatore Giovanni Vitale [et al.] // Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. – 2023. – P. 102588. – Mode of access: https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2023.102588

12. Kliman H. J. Noyes, Hertig, and Rock revisited [Electronic resource] / H. J. Kliman // F&S Reports. – 2020. – Vol. 1, No. 1. – P. 2–4. – Mode of access: https://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.04.004

13. Study of the endometrial glandular component in women with fertility and post-COVID syndrome in anamnesis

[Electronic resource] / I. S. Golovchak [et al.] // Art of Medicine. – 2024. – P. 51–57. – Mode of access: https://doi.org/10.21802/artm.2024.3.31.51

14. Mishyna K. M. Morphological manifestation of glycogen synthesis in the uterus as one of the target markers of reproductive success. [Electronic resource] / K. M. Mishyna, S. G. Gychka, P. V. Kuzyk // Ukrainian Medical Journal. – 2020. – Vol. 136, No. 2. – Mode of access: http://dx.doi.org/10.32471/umj.1680-3051.136.176080

15. The effectiveness of antiviral therapy in patients with hyperplastic processes of the endometrium of childbearing age [Electronic resource] / Tetiana Vereshchahina [et al.] // Letters in Applied NanoBioScience. – 2020. – Vol. 9, No. 4. – P. 1494–1501. – Mode of access: https://doi.org/10.33263/LIANBS94.14941501

16. COVID-19: systemic pathology and its implications for therapy [Electronic resource] / Qi Shen [et al.] // International Journal of Biological Sciences. – 2022. – Vol. 18, no. 1. – P. 386–408. – Mode of access: https://doi.org/10.7150/ijbs.65911

17. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review [Electronic resource] / Brent Hanson [et al.] // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2016. – Vol. 34, No. 2. – P. 167–177. – Mode of access: https://doi.org/10.1007/s10815-016-0836-8

18. Сонографічні ознаки змін легень та нирок при новій коронавірусній хворобі-2019 у вагітних з фетоплацентарною недостатністю [Електронний ресурс] / Христина Ільницька [та ін.] // Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС. – 2023. – № 19 (67). – С. 19–27. – Режим доступу: https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-19(67)-16-22

19. Особливості перебігу нової коронавірусної хвороби-2019 у вагітних з гідронефрозом: дослідження серії випадків [Електронний ресурс] / Х. М. Ільницька [та ін.] // Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС. – 2023. – № 20. – С. 16–27. – Режим доступу: https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-20(70)-16-27

20. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system [Electronic resource] / Yan Jing [et al.] // Molecular human reproduction. – 2020. – Vol. 26, No. 6. – P. 367–373. – Mode of access: https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030

21. Lee W. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: A review [Electronic resource] / Wy Lee, A. Mok, Jacqueline Pw Chung // Hong Kong Medical Journal. – 2021. – Mode of access: https://doi.org/10.12809/hkmj209078

REFERENCES

1. Kindrativ, E.O., Vasylyk, V.M., & Voronych, V.O. (2021). Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Fiziolohichnyi Zhurnal (Physiology Journal)*, 67(4), 76–85. https://doi.org/10.15407/fz67.04.076

2. Matskevych, V., Kamyshnyi, O., & Lushchak, O. (2023). Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19: Ukrainian experience. *Pathology – Research and Practice*, 245, 154471. https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154471

3. Mytsyk, Y. (2020). 2019-nCoV pandemic: impact on reproductive health. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*, 59(1). https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.13

4. Gychka, S.G., Horoshchak, A.Y., Nikolaienko, S.I., Dibrova, V.A., Dibrova, Y.V., Kuzyk, P.V., & Tovkai, O.A. (2020). Influenza A (H1N1) and COVID-19: Features of adrenal lesions. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 2, 79–85. https://doi.org/10.30978/CEES-2020-2-79

5. Batiha, G.E.-S., Al-Kuraishy, H.M., & Welson, N.N. (2022). Pathophysiology of post-COVID syndromes: A new perspective. *Virology Journal*, 19(1). https://doi.org/10.1186/s12985-022-01891-2

6. Wander, P.L., Baraff, A., Fox, A., Cho, K., Maripuri, M., Honerlaw, J.P., et al. (2023). Rates of ICD-10 code U09.9 documentation and clinical characteristics of VA patients with post-COVID-19 condition. *JAMA Network Open*, 6(12), e2346783. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46783

7. Novi klinichni protokoly [New Clinical Protocols]. (2016). *Nakaz Ministerstva Okhorony Zdorovia Ukrainy No. 1422* [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1422]. Retrieved from: https://guidelines.moz.gov.ua/ [in Ukrainian].

8. Pro zatverdzhennia Poriadku zastosuvannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii v Ukraini [On the approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine]. (2013). *Nakaz Ministerstva Okhorony Zdorovia Ukrainy No. 787* [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 787]. Retrieved from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text [in Ukrainian].

9. Protokol nadannia reabilitatsiinoi dopomohy patsiientam z COVID-19 ta rekonvalestsentam [Protocol for providing rehabilitation care to patients with COVID-19 and convalescents]. (2021). *Nakaz Ministerstva Okhorony Zdorovia Ukrainy No. 771* [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 771]. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_771_covid19_rehabilit.pdf [in Ukrainian].

10. Carugno, J., Grimbizis, G., Franchini, M., Alonso, L., Bradley, L., Campo, R., et al. (2022). International Consensus Statement for Recommended Terminology Describing Hysteroscopic Procedures. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 29(3), 385–391. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.10.004

11. Vitale, S.G., Buzzaccarini, G., Riemma, G., Pacheco, L.A., Di Spiezio Sardo, A., Carugno, J., et al. (2023). Endometrial biopsy: Indications, techniques and recommendations. An evidence-based guideline for clinical practice. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 52(6), 102588. https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2023.102588

12. Kliman, H.J. (2020). Noyes, Hertig, and Rock revisited. *F&S Reports*, 1(1), 2–4. https://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.04.004

13. Golovchak, I.S., Boychuk, O.H., Matskevych, V.M., & Kupchak, I.M. (2024). Study of the endometrial glandular component in women with infertility and post-COVID syndrome

in anamnesis. *Art of Medicine*, 3(31), 51–57. https://doi.org/10.21802/artm.2024.3.31.51

14. Mishyna, K.M., Gychka, S.G., & Kuzyk, P.V. (2020). Morphological manifestation of glycogen synthesis in the uterus as one of the target markers of reproductive success. *Ukrainian Medical Journal*, 136(2). https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.136.176080

15. Vereshchahina, T., Boychuk, A., & Onyskiv, B. (2020). The effectiveness of antiviral therapy in patients with hyperplastic processes of the endometrium of childbearing age. *Letters in Applied NanoBioScience*, 9(4), 1494–1501. https://doi.org/10.33263/LIANBS94.14941501

16. Shen, Q., Li, J., Zhang, Z., Guo, S., Wang, Q., An, X., & Chang, H. (2022). COVID-19: Systemic pathology and its implications for therapy. *International Journal of Biological Sciences*, 18(1), 386–408. https://doi.org/10.7150/ijbs.65911

17. Hanson, B., Johnstone, E., & Hotaling, J. (2017). Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: A review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34(2), 167–177. https://doi.org/10.1007/s10815-016-0836-8

18. Ilnytska, Kh.M., Tsaruk, O.Ya., & Hlushko, L.V. (2023). Sonographic signs of changes in the lungs and kidneys with the new coronavirus disease-2019 in pregnant women with placental insufficiency. *Prykarpatskyi Visnyk Naukovoho Tovarystva imeni Shevchenka. Puls*, 19(67), 97–107. https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-19(67)-97-107

19. Ilnytska, Kh.M., Tsaruk, O.Ya., & Lenchuk, T.L. (2023). Features of the new coronavirus disease-2019 course in pregnant women with hydronephrosis: A case series study. *Prykarpatskyi Visnyk Naukovoho Tovarystva imeni Shevchenka. Puls*, 20(70), 16–27. https://doi.org/10.21802/2304-7437-2023-20(70)-16-27

20. Jing, Y., Run-Qian, L., & Fei, C. (2020). Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*, 26(6), 367–373. https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030

21. Lee, W., Mok, A., & Chung, J.P. (2021). Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: A review. *Hong Kong Medical Journal*. https://doi.org/10.12809/hkmj209078

Отримано 10.09.2024
Прийнято до друку 27.09.2024
Електронна адреса для спілкування: l.bojchuk@gmail.com