

М.-М. О. СТЕЦЕВИЧ, Л. М. МАЛАНЧУК

## ОЦІНКА ЗМІН ПАРАМЕТРІВ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НА ФОНІ COVID-19 ТА ВПЛИВУ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
м. Тернопіль, Україна

**Мета:** провести аналіз сучасної літератури щодо змін параметрів менструальної функції на фоні перенесеного COVID-19 та подальшого впливу на репродуктивну функцію.

**Матеріали і методи.** Для написання даного огляду літератури використовували бібліосемантичний та аналітичний методи аналізу сучасної літератури.

**Результати.** Проведений аналіз даних літератури довів те, що обрана тема дослідження є актуальною на даний момент, оскільки підтверджено вплив COVID-19 на жіночу репродуктивну функцію. Патогенез полягає в проникненні вірусу SARS CoV-2 в органи репродуктивної системи за допомогою рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2), який експресується на клітинах цих органів, і виникненні змін параметрів менструального циклу та гормонів статеві системи. Встановлено роль мелатоніну як регулятора циркадних ритмів сну, а також відповідального за функціонування менструального циклу. Оскільки згідно із зібраними даними COVID-19 сприяє виникненню розладів менструального циклу, а також змін процесів сну, порушення менструального циклу можуть бути прямо або опосередковано зумовлені відхиленнями концентрацій мелатоніну в організмі. Результатом цього є негативні наслідки для жіночої репродуктивної функції.

**Висновки.** COVID-19 викликає порушення менструального циклу, що відображається на жіночій репродуктивній системі. Враховуючи поширеність даної проблеми, вона є актуальною та вимагає поглибленого вивчення з метою дослідження подальших наслідків на жіночий організм.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** менструальний цикл; мелатонін; COVID-19; ACE2; порушення сну; гормони; репродуктивна функція; безпліддя.

Менструальний цикл – це основа жіночого репродуктивного здоров'я. Впродовж останніх десятиліть проблема порушень менструальної функції набула великого значення, вона значно погіршує якість життя та залишається актуальною як для практикуючих лікарів, так і для науковців. З появою та стрімкою поширеністю пандемії COVID-19 з'явилося чимало досліджень щодо негативних наслідків його впливу на жіночу репродуктивну систему.

**Мета роботи:** провести аналіз сучасної літератури щодо змін параметрів менструальної функції на фоні перенесеного COVID-19 та подальшого впливу на репродуктивну функцію.

**Матеріали і методи.** Для написання даного огляду літератури використовували бібліосемантичний та аналітичний методи аналізу сучасної літератури.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При проведенні аналізу на сайті Державної служби статистики України встановлено, що протягом 2010–2017 рр. з-поміж жінок репродуктивного віку частота порушень менструального циклу складала в середньому 16 %, зокрема в Тернопільській області – приблизно 9,1 % [2]. Одне з недавніх європейських опитувань показало, що з 4500 респонденток у 27 % виявлено аномальні маткові кровотечі. Якщо проаналізувати пошире-

ність порушень менструального циклу серед країн Азії, один мета-аналіз показує, що порушення частоти та тривалості менструального циклу виявлено у 30 % жінок, зміна об'єму менструальних виділень є в 18 %, болючі менструації спостерігаються у 73 % [33].

Менструальний цикл – це комплекс складних біологічних процесів, які циклічно відбуваються в організмі жінки, що характеризується змінами переважно в репродуктивній системі і призначений для забезпечення зачаття і розвитку вагітності. Нейрогуморальна регуляція менструального циклу здійснюється за допомогою зворотного взаємозв'язку п'яти рівнів: кори головного мозку, гіпоталамуса, гіпофіза, яєчників та матки. Нормальне його функціонування відбувається шляхом виділення відповідних гормонів. У відповідь на інформацію із зовнішнього та внутрішнього середовища нейрони кори головного мозку перетворюють її у нейрогормональні сигнали, і вони через систему нейротрансмітерів потрапляють у нейросекреторні ядра гіпоталамуса, тим самим стимулюють секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ). ГнРГ, потрапляючи в аденогіпофіз через кровеносну систему, стимулює викид гонадотропінів. Вони, у свою чергу, впливають на функціонування четвертої ланки – яєчників. Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) стимулює ріст та дозрівання фолікула, лютеїнізуючий гормон

(ЛГ) і пролактин (ПРЛ) – утворення та діяльність жовтого тіла. Яєчники під впливом цих гормонів виділяють естрогени і прогестерон, які зумовлюють циклічні перетворення в матці та інших органах-мішенях [1]. За участю адекватного функціонування всіх рівнів відбувається гармонійна діяльність репродуктивної системи.

COVID-19 – захворювання, викликане новим вірусним патогеном – коронавірусом 2 гострого респіраторного синдрому (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS CoV-2). Пандемія стрімко охопила весь світ і стала серйозним випробуванням для системи охорони здоров'я та життя населення більшості країн. Є чимало даних про вплив даного захворювання на інші системи організму, зокрема від початку пандемії зросла кількість звернень жінок до амбулаторно-поліклінічних закладів щодо порушень менструального циклу. Також на даний момент є немало досліджень щодо негативних наслідків впливу COVID-19 на жіночу репродуктивну систему, тому дане питання вимагає детального вивчення.

Повідомляється про різноманітні шляхи передачі даного захворювання: повітряно-крапельний, контактний-побутовий. Також в одній зі статей було вказано, що аналіз сперми дав позитивний результат на SARS-CoV-2. Хоча це дослідження було обмежене невеликою вибіркою, не можна заперечувати наявність статевого шляху передачі [7, 29].

Для розуміння змін та наслідків можливого впливу COVID-19 для жіночої репродуктивної системи важливим є аналіз патогенетичних механізмів цього впливу. Початком розвитку інфекції SARS-CoV-2 є специфічна взаємодія вірусу та клітини-господаря. На оболонці коронавірусу розміщений S-білок (або шипоподібний білок). Він містить дві субодиниці: S1 – рецептор-зв'язуюча та S2 – мембранозв'язуюча субодиниця. RBD (receptor binding domain) – рецептор-зв'язуючий домен, який безпосередньо зв'язується з рецепторами ACE2 та знаходиться в S1. Субодиниця S2 виконує функцію злиття вірусної та клітинної мембрани. Для проникнення вірусу у клітину-господаря спочатку відбувається розщеплення білка S, що відбувається завдяки трансмембранній сериновій протеазі (TMPRSS2 – transmembrane protease serine 2) [20, 21], далі відбувається обробка TMPRSS2, як наслідок розщеплення ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) та зміни в білку спричиняють постійне злиття клітини хазяїна та клітинних мембран вірусу [23, 24].

Відомо що SARS-CoV-2 проникає в клітину через рецептори ACE2, який експресується на клітинах найбільшою мірою дихальної системи, але також і на клітинах органів репродуктивної системи [21]. Можна припустити, що ступінь ураження може залежати від ступеня експресії ACE2 на клітинах органа. Оцінку ступеня експресії ACE2 в тих чи інших органах можна здійснити шляхом пошуку в декількох базах даних. Після оцінки в системі Vgее (база даних для пошуку експресії

генів) [11] виявлено, що по шкалі від 0 до 100 рівень експресії ACE2 в матці – 50, в лівому яєчнику – 55, правому – 53, в ооцитах – 77, в піхві – 58. Також після оцінки в системах Gene Cards [3] і Human Proteome Map [32] було показано, що ACE2 значною мірою експресується в яєчниках. Це підтверджує дослідження, проведені Фернандо М. Рейсом та колегами, де досліджено, що в зразках тканини яєчників, отриманих шляхом оварієктомії за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, було виявлено наявність експресії ACE2 [6]. Наведені вище дані свідчать про те, що яєчники є достатньо сприятливими для ураження SARS-CoV-2.

Кейт Е. Стенлі провів дослідження, в якому він на прикладі приматів дослідив експресію ACE2 на різних стадіях фолікулогенезу. На кожній наступній стадії розвитку ступінь експресії ACE2 підвищувався. Премордальний (17,0 %), первинний (39,0 %), вторинний (25,0 %), і третинний (62,1 %) [9]. Найвищий рівень експресії в третинному фолікулі, тому можна зробити висновок, що вплив SARS-CoV-2 може бути недовгостроковим, а також те, що якщо найвища концентрація вірусу в організмі буде в ті періоди циклу, коли ступінь експресії ACE2 буде невисоким, то вплив може бути мінімальним. Також потрібно взяти до уваги, що одиницею даного дослідження були клітини яєчників приматів, і ми не можемо стверджувати ідентичність результатів. Також ACE2 впливає на овуляцію, розвиток фолікулів, сприяє атрезії фолікулів [9, 12, 20].

Беручи до уваги ступінь взаємозв'язку ACE2, який є рецептором для SARS-CoV-2 та органів репродуктивної системи, можна припустити, що SARS-CoV-2 може порушувати функцію яєчника, а отже, спричинити порушення менструального циклу і призводити до безпліддя [10].

Два експерименти мали на меті перевірити сприятливість ендометрія до SARS-CoV-2, показали значну експресію ACE2 в клітинах ендометрія, це свідчить про їх чутливість для проникнення SARS-CoV-2 [26], та як наслідок може призводити до порушень імплантації ембріона [14, 34]. Чимало досліджень показало, що експресія ACE2 змінюється впродовж менструального циклу, і це ініціює його регулярність. Також компоненти ренін-ангіотензинової системи беруть участь у регуляції менструального циклу. Взаємодія Ang II і Ang-(1-7) впливає на регенерацію та проліферацію ендометрія. Ang II впливає на регулярність менструальних циклів. Тому інфікування SARS-CoV-2 може порушити нормальний менструальний цикл. Також, беручи до уваги вибірку жінок 23–50 років, одне з досліджень показало, що експресія ACE2 збільшується з віком, з чого можна зробити висновок, що ступінь порушень функції репродуктивної системи, а отже, можливість реалізації репродуктивних планів ще значніше знижуватиметься з віком.

Вчені за допомогою різних методик намагалися довести наявність наслідків від COVID-19 для репродуктивної системи. Дослідження Herrera та

інших брало до уваги 46 пацієнток, які в середньому 4–5 місяців тому перенесли COVID-19 та проходили протоколи допоміжних репродуктивних технологій. За допомогою ІФА вимірювали рівні IgG до SARS-CoV-2 в зразках фолікулярної рідини. Понад 90 % дали різною мірою позитивний результат. Було проаналізовано, що, залежно від кількості антитіл, кількість вилучених ооцитів у даних пацієнток була меншою. Фолікулярна рідина – це суміш речовин, яка є важливим елементом у розвитку яйцеклітини. Оскільки антитіла були знайдені у фолікулярній рідині, можна припустити, що це може вплинути на розвиток чи якість фолікулів і як наслідок на репродуктивні плани жінки [25]. Метою чималої кількості досліджень було довести наявність вірусу на органах репродуктивної системи. Зокрема, після розтину жінок із COVID-19 вірус виявили у матці, яєчниках та плаценті. Також було проведено декілька досліджень жінок із підтвердженим COVID-19 на наявність вірусу у вагінальному мазку і всі зразки дали негативний результат шляхом ПЛР. І знайдене лише одне дослідження з позитивним результатом на SARS-CoV-2 у вагінальному мазку на 7 і 20 дні захворювання. Внаслідок невеликої вибірки жінок ми не можемо судити про достовірність результатів [8, 27, 28].

Концентрації статевих гормонів, таких, як ФСГ (фолікулостимулюючий гормон), ЛГ (лютеїнізуючий гормон), тестостерон, прогестерон, естрадіол, оцінювали у легко хворих, важко хворих пацієнтів, а також контрольної групи, гормони були незначно підвищені як у легко хворих, так і у важко хворих, проте це не становило суттєвої різниці від контрольної групи. Оцінка оваріального резерву яєчників показала відсутність різниці між пацієнтами з COVID-19 та контрольною групою [5]. Інше дослідження з групою 65 жінок підтвердило ці результати, між рівнями АМГ (антимюлерів гормон) та ФСГ, досліджених на 2 та 3 дні менструації, не було відмінностей у досліджуваній та контрольній групах [13]. Однак результати дослідження Ting Ding та інших, де у групі із 78 жінок, котрі перенесли COVID-19, мали значно нижчі рівні АМГ, порівняно з контрольною групою, що може свідчити про знижений оваріальний резерв яєчників, а також незначно вищі рівні ФСГ [4, 31]. Наведені вище дані вказують на суперечливі результати зміни жіночих гормонів як наслідок перенесеного COVID-19, обмежені невеликими вибірками та вимагають детальнішого дослідження.

В США було проведено суб'єктивну оцінку впливу COVID-19 на менструальний цикл. Шляхом опитувальника оцінили результати 12 000 жінок, та виявили, що зміни в менструальному циклі відмічали 36 % опитуваних [16]. Інше опитування підтвердило дані щодо порушень менструального циклу, серед опитаних пацієнток із легким та важким перебігом COVID-19 у 25 % були зміни об'єму менструальної крововтрати, у 28 % зміни тривалості циклу та вони незначно відрізнялися у двох групах жінок. В цій же когорті

провели опитування через 2 місяці після виписки зі стаціонару і дослідили, що в приблизно 90 % осіб менструальний цикл прийшов у норму. Такі дані можуть свідчити про оборотність порушень менструальної функції, однак для більш точного висновку необхідне глибше вивчення даного питання.

Аналізуючи всі вищенаведені дані попередніх досліджень, можна оцінити, що COVID-19 проникає в органи репродуктивної системи та викликає зміни менструального циклу, проте недостатньо інформації, щоб судити щодо їх оборотності. Попри чималу кількість досліджень, потенційний вплив на жіночу репродуктивну систему залишається невідомим.

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) – це один з основних гормонів епіфіза, або шишкоподібної залози (pineal gland), виявлений у 1958 р. А. Б. Лернером, є регулятором циркадних ритмів сну та синтезується пінеалоцитами. Також він є потужним антиоксидантом і регулятором ендокринних функцій, зокрема відповідає за функціонування менструального циклу. Цікавим є детальніше розібрати його роль у репродуктивній фізіології для оцінки його значення в порушеннях менструального циклу.

Рівень мелатоніну починає зростати о 21:00, 22:00, пікові значення концентрації мелатоніну в організмі людини припадають на 03:00, 04:00, та зменшуються до мінімальних вже до 9:00 години ранку [22]. Також він у різних концентраціях виявляється в різних рідинах організму: слині, сечі, молоці, спермі та амніотичній рідині, куди проникає за допомогою дифузії через клітинні мембрани. На даний момент існує чимало методів визначення концентрації мелатоніну в біологічних рідинах. Імуноферментний аналіз (ELISA), який є найбільш поширеним, радіоімунологічний аналіз (RIA), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ).

Найбільш значущий вплив мелатонін здійснює на жіночу репродуктивну систему завдяки своїм антиоксидантним властивостям. АФК (активні форми кисню) виробляються в процесі овуляції, їх надлишок може призвести до окиснювального стресу, тобто нездатності клітини подолати збільшення виділення АФК, та як наслідок запобігти пошкодженню клітинних структур. Окиснювальний стрес повинен бути обмежений, для нормального перебігу генеративної функції. Він відіграє важливу роль у патогенезі жіночого безпліддя. Відомо, що мелатонін як антиоксидант здійснює поглинання вільних радикалів, тим самим запобігає окиснювальному стресу. Вважається, що мелатонін здійснює контроль над регуляцією функції яєчників шляхом регуляції виділення гонадотропінів у системі гіпоталамус – гіпофіз. Він тісно пов'язаний із жіночими статевими гормонами і здійснює вплив на ритми сну та температуру тіла впродовж менструального циклу. Це відбувається внаслідок наявності спільної локалізації рецепторів мелатоніну з рецепторами естрогену та прогестерону по всьому

мозку і периферії. Доведено наявність мелатоніну у фолікулярній рідині. Концентрація мелатоніну у фолікулярній рідині в рази перевищувала рівні в крові. Також інше дослідження встановило вищий рівень мелатоніну в преовуляторному фолікулі, порівняно з попередніми стадіями фолікулогенезу. Експеримент, проведений із використанням фолікулів кіз *in vitro*, встановив, що мелатонін бере участь у процесі фолікулогенезу, сприяючи росту фолікулів. Інше дослідження підтвердило ці дані: жінки з безпліддям, котрі отримували мелатонін, мали вищий відсоток успішного запліднення, порівняно з іншою групою. Ці дані свідчать про те, що препарати мелатоніну підвищують концентрацію його у фолікулі, тим самим зменшує окиснювальний стрес, і як наслідок підвищує кількість позитивних результатів запліднення [17, 19].

Два незалежні дослідження вимірювали концентрацію мелатоніну протягом менструального циклу в жінок, які мали звичайні ритми сну – неспання, та дійшли висновку, що рівні мелатоніну в організмі напряму залежать від періоду менструального циклу. В одному з досліджень вимірювали концентрацію в сироватці крові протягом усього циклу з інтервалом у 3 дні, а в іншому – тільки у 2 дні циклу, один з яких був у фолікулярній фазі, інший – у лютеїновій, протягом 24 год з інтервалом у 4 год. Було виявлено, що концентрація мелатоніну значно вища під час лютеїнової фази, ніж фолікулярної [35]. Інший дослід теж показав найвищі рівні мелатоніну наприкінці лютеїнової фази, хоча істотної різниці в показниках не було. Так само є відомості, що мелатонін стимулює вироблення прогестерону [18, 30].

З наведених вище даних можна зробити висновки, що мелатонін бере участь у дозріванні ооцитів, а також розвитку ембріона, таким чином безпосередньо впливає на жіночу репродуктивну

функцію. Також встановлено те, що періоди менструального циклу і рівні мелатоніну в організмі знаходяться в прямій залежності одні від інших. Існує чимало статей про наявність різних видів порушення сну, як наслідок COVID-19. Часто розлади менструального циклу бувають у поєднанні з порушеннями сну.

#### Висновки

Аналіз даних літератури свідчить про те, що поширеність пандемії COVID-19 призводить до негативних наслідків для жіночої репродуктивної системи. Патогенетичний механізм полягає в проникненні вірусу SARS CoV-2 в органи репродуктивної системи за допомогою ACE2, який експресується на клітинах цих органів. Виявлені зміни параметрів менструального циклу та жіночих статевих гормонів як наслідок перенесеного COVID-19. Проте дослідження обмежені невеликими вибірками та вимагають детальнішого вивчення.

Мелатонін, який завдяки антиоксидантним властивостям відіграє важливу роль у регуляції менструальної функції, є насамперед регулятором процесів сну. COVID-19, згідно з зібраними даними, викликає порушення менструального циклу, а також розлади процесів сну. Отже, можна припустити, що порушення менструального циклу можуть бути прямо або опосередковано зумовлені відхиленнями концентрацій мелатоніну в організмі. Цікавим залишається питання патогенезу, наслідків порушень менструальної функції та ролі мелатоніну в даних процесах.

**Перспективи подальших досліджень.** Для якісної діагностики, профілактики та корекції розладів менструального циклу у постковідний період необхідно детальніше дослідити взаємозв'язок, види, причини порушень, а також подальший вплив на жіночий організм.

#### Список літератури

1. Ляхачов В. К. Гінекологія : підручник / В. К. Ляхачов. – 2-ге вид., оновл. – Вінниця : Нова книга, 2021. – С. 132–135.
2. Порушення менструальної функції: ситуація в світі і в Україні – у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія / Н. Є. Горбань, І. Б. Вовк, Н. Г. Гойда, О. В. Линчак // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2019. – № 3. – С. 77–83. DOI 10.11603/1681-2786.2019.3.10596.
3. ACE2 Gene - Angiotensin Converting Enzyme 2. GeneCards: The Human Gene Database. – Access mode : [https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein\\_expression](https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein_expression).
4. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in wuhan, china: an observational study / T. Ding, T. Wang, J. Zhang [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2021. – Vol. 8. DOI 10.3389/fmed.2021.635255.
5. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age / K. Li, G. Chen, H. Hou [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2020. – Vol. 42, No. 1. – P. 260–267. DOI 10.1016/j.rbmo.2020.09.020.
6. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary / F. M. Reis, D. R. Bouissou, V. M. Pereira [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2011. – Vol. 95, No. 1. – P. 176–181. DOI 10.1016/j.fertnstert.2010.06.060.
7. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019 / D. Li, M. Jin, P. Bao [et al.] // *JAMA network open*. – 2020. – Vol. 3, No. 5. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
8. Comment on the potential risks of sexual and vertical transmission of COVID-19 / L. Scorzolini, A. Corpolongo, C. Castilletti [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, No. 16. – P. 2298. DOI 10.1093/cid/ciaa445.
9. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues / K. E. Stanley, E. Thomas, M. Leaver [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2020. – Vol. 114, No. 1. – P. 33–43. DOI 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001.
10. Effect of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) on reproductive system / N. Wang, L. Qin, L. Ma [et al.] // *Stem cell research*. – 2021. – Vol. 52. DOI 10.1016/j.scr.2021.102189.

11. *Gene: ACE2 - ENSG00000130234 - Homo sapiens (human)*. Bgee logo gene expression data in animals. – Access mode : <https://bgee.org/gene/ENSG00000130234>.
12. *Herr D. Local renin-angiotensin system in the reproductive system / D. Herr, I. Bekes, C. Wulff // Frontiers in endocrinology. – 2013. – Vol. 4. DOI 10.3389/fendo.2013.00150.*
13. *Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and in vitro fertilization outcomes: a retrospective cohort study / M. Wang, Q. Yang, X. Ren [et al.] // EClinical Medicine. – 2021. – Vol. 38. DOI 10.1016/j.eclinm.2021.101013.*
14. *Lee W. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review / W. Lee, A. Mok, J. P. Chung // Hong Kong medical journal. – 2021. – Vol. 27, No. 2. – P. 118–126. DOI 10.12809/hkmj209078.*
15. *Madjankov M. A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective / M. Madjankov, M. Dviri, C. Librach // Journal of ovarian research. – 2020. – Vol. 13, No. 1. DOI 10.1186/s13048-020-00737-1.*
16. *Malloy S. M. The relationship between perceived stress during the COVID-19 pandemic and menstrual cycles and symptoms / S. M. Malloy, D. E. Bradley // Fertility and sterility. – 2021. – Vol. 116, No. 3. – P. e72. DOI 10.1016/j.fertnstert.2021.07.202.*
17. *Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle [Review] / H. Tamura, A. Takasaki, T. Taketani [et al.] // Endocrine journal. – 2013. – Vol. 60, No. 1. – P. 1–13. DOI 10.1507/endocrj.ej12-0263.*
18. *Melatonin effects on ovarian follicular cells: a systematic review / I. P. Minguini, C. M. Luquetti, M. C. P. Baracat [et al.] // Revista da associação médica brasileira. – 2019. – Vol. 65, No. 8. DOI 10.1590/1806-9282.65.8.1122.*
19. *Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate / H. Tamura, A. Takasaki, I. Miwa [et al.] // Journal of pineal research. – 2008. – Vol. 44, No. 3. – P. 280–287. DOI 10.1111/j.1600-079x.2007.00524.x.*
20. *Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system / Y. Jing, L. Run-Qian, W. Hao-Ran [et al.] // Molecular human reproduction. – 2020. – Vol. 26, No. 6. – P. 367–373. DOI 10.1093/molehr/gaaa030.*
21. *Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19 / W. Ni, X. Yang, D. Yang [et al.] // Critical care. – 2020. – Vol. 24, No. 1. DOI 10.1186/s13054-020-03120-0.*
22. *Rzepka-Migut B. Melatonin-Measurement methods and the factors modifying the results. A systematic review of the literature / B. Rzepka-Migut, J. Paprocka // International journal of environmental research and public health. – 2020. – Vol. 17, No. 6. DOI 10.3390/ijerph17061916.*
23. *SARS-CoV-2 and the reproductive system: known and the unknown...! / I. Sharma, P. Kumari, A. Sharma, S. C. Saha // Middle east fertility society journal. – 2021. – Vol. 26, No. 1. DOI 10.1186/s43043-020-00046-z.*
24. *SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181, No. 2. – P. 271–280.e8. DOI 10.1016/j.cell.2020.02.052.*
25. *SARS-CoV-2 infection negatively affects ovarian function in ART patients / Y. Herrero, N. Pasucali, C. Velásquez [et al.] // Biochimica et biophysica acta (BBA) - molecular basis of disease. – 2022. – Vol. 1868, No. 1. DOI 10.1016/j.bbdis.2021.166295.*
26. *SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle / I. Henarejos-Castillo, P. Sebastian-Leon, L. Devesa-Peiro [et al.] // Fertility and sterility. – 2020. – Vol. 114, No. 2. – P. 223–232. DOI 10.1016/j.fertnstert.2020.06.026.*
27. *SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection / L. Qiu, X. Liu, M. Xiao [et al.] // Clinical infectious diseases. – 2020. – Vol. 71, No. 15. – P. 813–817. DOI 10.1093/cid/ciaa375.*
28. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) is not detected in the vagina: a prospective study / O. Takmaz, E. Kaya, B. Erdi [et al.] // PlosOne. – 2021. – Vol. 16, No. 9. DOI 10.1371/journal.pone.0253072.*
29. *Sharun K. SARS-CoV-2 in semen: Potential for sexual transmission in COVID-19 / K. Sharun, R. Tiwari, K. Dhama // International journal of surgery. – 2020. – Vol. 84. – P. 156–158. DOI 10.1016/j.ijso.2020.11.011.*
30. *Shechter A. Sleep, hormones, and circadian rhythms throughout the menstrual cycle in healthy women and women with premenstrual dysphoric disorder / A. Shechter, D. B. Boivin // International journal of endocrinology. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–17. DOI 10.1155/2010/259345.*
31. *The effects of sars-cov-2 infection on female fertility: a review of the literature / A. Carp-Veliscu, C. Mehedintu, F. Frincu [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2022. – Vol. 19, No. 2. DOI 10.3390/ijerph19020984.*
32. *The human protein atlas. – Access mode : <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>.*
33. *The prevalence of menstrual disorders in iran: a systematic review and meta-analysis / R. O. Samani, A. Almasi Hashiani, M. Razavi [et al.] // International journal of reproductive biomedicine. – 2018. – Vol. 16, No. 11. – P. 665–678. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350848/>.*
34. *Undetectable viral RNA from SARS-CoV-2 in endometrial biopsies from women with COVID-19: a preliminary study / L. de Miguel-Gómez, M. Romeu, J. Castells-Ballester [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2022. – Vol. 226, No. 3. – P. 434–437. DOI 10.1016/j.ajog.2021.10.019.*
35. *Webley G. E. The circadian pattern of melatonin and its positive relationship with progesterone in women / G. E. Webley, F. Leidenberger // The journal of clinical endocrinology & metabolism. – 1986. – Vol. 63, No. 2. DOI 10.1210/jcem-63-2-323.*

## References

1. Likhachov, V.K. (2021). *Hinekolohiia [Gynecology]*. Vinnytsia: Nova knyha [in Ukrainian].
2. Gorban, N.Y., Vovk, I.B., Hoida, N.H., & Linchak, O.V. (2019). Porushennia menstrualnoi funktsii: sytuatsiia v sviti i v Ukraini - u zhinok reproduktyvnoho viku ta z neatypovoiu hiperproliferatyvnoiu patolohiieiu endometriia [Disorders of menstrual function: the situation in the world and in Ukraine - in women of reproductive age and with atypical hyperproliferative pathology of the endometrium]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Healthcare Organizations of Ukraine*, 3, 77-83. DOI 10.11603/1681-2786.2019.3.10596 [in Ukrainian].
3. ACE2 Gene - Angiotensin Converting Enzyme 2. GeneCards: The Human Gene Database. Retrieved from: [https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein\\_expression](https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein_expression).
4. Ding, T., Wang, T., Zhang, J., Cui, P., Chen, Z., Zhou, S., ... Wang, S. (2021). Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Frontiers in medicine*, 8. DOI 10.3389/fmed.2021.635255.
5. Li, K., Chen, G., Hou, H., Liao, Q., Chen, J., Bai, H., ... Ai, J. (2021). Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reproductive biomedicine online*, 42(1), 260-267. DOI 10.1016/j.rbmo.2020.09.020.
6. Reis, F.M., Bouissou, D.R., Pereira, V.M., Camargos, A.F., dos Reis, A.M., & Santos, R.A. (2011). Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertility and Sterility*, 95(1), 176-181. DOI 10.1016/j.fertnstert.2010.06.060.
7. Li, D., Jin, M., Bao, P., Zhao, W., & Zhang, S. (2020). Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA network open*, 3(5). DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
8. Scorzolini, L., Corpolongo, A., Castilletti, C., Lalle, E., Mariano, A., & Nicastri, E. (2020). Comment on the Potential Risks of Sexual and Vertical Transmission of COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(16), 2298. DOI 10.1093/cid/ciaa445.
9. Stanley, K. E., Thomas, E., Leaver, M., & Wells, D. (2020). Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertility and Sterility*, 114(1), 33-43. DOI 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001.
10. Wang, N., Qin, L., Ma, L., & Yan, H. (2021). Effect of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) on reproductive system. *Stem cell research*, 52. DOI 10.1016/j.scr.2021.102189.
11. Gene: ACE2 - ENSG00000130234 - Homo sapiens (human). Bgee logo gene expression data in animals. Retrieved from: <https://bgee.org/gene/ENSG00000130234>.
12. Herr, D., Bekes, I., & Wulff, C. (2013). Local Renin-Angiotensin system in the reproductive system. *Frontiers in endocrinology*, 4. DOI 10.3389/fendo.2013.00150.
13. Wang, M., Yang, Q., Ren, X., Hu, J., Li, Z., Long, R., ... Jin, L. (2021). Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and in vitro fertilization outcomes: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*, 38. DOI 10.1016/j.eclinm.2021.101013.
14. Lee, W.Y., Mok, A., & 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 medical journal = Xianggang yi xue za zhi*, 27(2), 118-126. DOI 10.12809/hkmj209078.
15. Madjunkov, M., Dviri, M., & Librach, C. (2020). A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *Journal of ovarian research*, 13(1), 140. DOI 10.1186/s13048-020-00737-1.
16. Malloy, S.M., & Bradley, D.E. (2021). The relationship between perceived stress during the COVID-19 pandemic and menstrual cycles and symptoms. *Fertility and Sterility*, 116(3), e72. DOI 10.1016/j.fertnstert.2021.07.202.
17. Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., Tanabe, M., Kizuka, F., Lee, L., ... Sugino, N. (2013). Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr. J.*, 60(1), 1-13. DOI 10.1507/endocrj.ej12-0263. Epub 2012 Dec 22. PMID: 23171705.
18. Minguini, I.P., Luquetti, C.M., Baracat, M.C.P., Maganhin, C.C., Nunes, C.O., Simões, R.S., ... Soares Junior, J.M. (2019). Melatonin effects on ovarian follicular cells: a systematic review. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 65(8). DOI 10.1590/1806-9282.65.8.1122.
19. Tamura, H., Takasaki, A., Miwa, I., Taniguchi, K., Maekawa, R., Asada, H., ... Sugino, N. (2008). Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *Journal of pineal research*, 44(3), 280-287. DOI 10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x.
20. Jing, Y., Run-Qian, L., Hao-Ran, W., Hao-Ran, C., Ya-Bin, L., Yang, G., & Fei, C. (2020). Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular human reproduction*, 26(6), 367-373. DOI 10.1093/molehr/gaaa030.
21. Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., ... Gao, Z. (2020). Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical care (London, England)*, 24(1), 422. DOI 10.1186/s13054-020-03120-0.
22. Rzepka-Migut, B., & Paprocka, J. (2020). Melatonin-Measurement Methods and the Factors Modifying the Results. A Systematic Review of the Literature. *International journal of environmental research and public health*, 17(6). DOI 10.3390/ijerph17061916.
23. Sharma, I., Kumari, P., Sharma, A., & Saha, S.C. (2021). SARS-CoV-2 and the reproductive system: known and the unknown.!! *Middle East Fertility Society journal*, 26(1), 1. DOI 10.1186/s43043-020-00046-z.
24. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. DOI 10.1016/j.cell.2020.02.052.
25. Herrero, Y., Pascuali, N., Velázquez, C., Oubiña, G., Hauk, V., de Zúñiga, I., ... Parborell, F. (2022). SARS-CoV-2 infection negatively affects ovarian function in ART patients. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1868(1). DOI 10.1016/j.bbdis.2021.166295.

26. Henarejos-Castillo, I., Sebastian-Leon, P., Devesa-Peiro, A., Pellicer, A., & Diaz-Gimeno, P. (2020). SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertility and sterility*, 114(2), 223-232. DOI 10.1016/j.fertnstert.2020.06.026.
27. Qiu, L., Liu, X., Xiao, M., Xie, J., Cao, W., Liu, Z., ... Zhu, L. (2020). SARS-CoV-2 Is Not Detectable in the Vaginal Fluid of Women With Severe COVID-19 Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 813-817. DOI 10.1093/cid/ciaa375.
28. Takmaz, O., Kaya, E., Erdi, B., Unsal, G., Sharifli, P., Agaoglu, N. B. ... Gungor, M. (2021). Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) is not detected in the vagina: A prospective study. *PLoS one*, 16(9). DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253072>.
29. Sharun, K., Tiwari, R., & Dhama, K. (2020). SARS-CoV-2 in semen: Potential for sexual transmission in COVID-19. *International Journal of Surgery (London, England)*, 84, 156-158. DOI 10.1016/j.ijssu.2020.11.011.
30. Shechter, A., & Boivin, D.B. (2010). Sleep, Hormones, and Circadian Rhythms throughout the Menstrual Cycle in Healthy Women and Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *International journal of endocrinology*, 2010, 1-17. DOI 10.1155/2010/259345.
31. Carp-Veliscu, A., Mehedintu, C., Frincu, F., Bratila, E., Rasu, S., Iordache, I., ... Braga, M. (2022). The Effects of SARS-CoV-2 Infection on Female Fertility: A Review of the Literature. *International journal of environmental research and public health*, 19(2). DOI 10.3390/ijerph19020984.
32. The human protein atlas. Retrieved from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>.
33. Omani Samani, R., Almasi Hashiani, A., Razavi, M., Vesali, S., Rezaeinejad, M., Maroufizadeh, S., & Sepidarkish, M. (2018). The prevalence of menstrual disorders in Iran: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 16(11), 665-678.
34. de Miguel-Gómez, L., Romeu, M., Castells-Ballester, J., Pellicer, N., Faus, A., Mullor, J. L., ... Cervelló, I. (2022). Undetectable viral RNA from SARS-CoV-2 in endometrial biopsies from women with COVID-19: a preliminary study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(3), 434-437. DOI 10.1016/j.ajog.2021.10.019.
35. Webley, G. E., & Leidenberger, F. (1986). The circadian pattern of melatonin and its positive relationship with progesterone in women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 63(2). DOI 10.1210/jcem-63-2-323.

#### EVALUATION OF CHANGES IN PARAMETERS OF MENSTRUAL FUNCTION AGAINST THE BACKGROUND OF COVID-19 AND THE IMPACT ON REPRODUCTIVE FUNCTION (literature review)

M.-M. O. Stetsevych, L. M. Malanchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

**Purpose:** to conduct an analysis of modern literature on changes in the parameters of menstrual function against the background of COVID-19 infection and its subsequent impact on reproductive function

**Materials and Methods.** Bibliosemantic and analytical methods of modern literature analysis were used to write this literature review.

**Results.** The analysis of literature data proved that the selected research topic is relevant at the moment, as the impact of COVID-19 on women's reproductive function has been confirmed. The pathogenesis consists in the penetration of the SARS CoV-2 virus into the organs of the female reproductive system with the help of receptors of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which is expressed on the cells of these organs, and the occurrence of changes in the parameters of the menstrual cycle and hormones of the reproductive system. Also, the role of melatonin as a regulator of circadian sleep rhythms that is also responsible for the functioning of the menstrual cycle has been established. Since, according to the collected data, COVID-19 contributes to the occurrence of menstrual cycle disorders, as well as changes in sleep processes, menstrual cycle disorders may be directly or indirectly caused by deviations in melatonin concentrations in the body. The result is negative consequences for female reproductive function.

**Conclusions.** COVID-19 causes disruption of the menstrual cycle, which is reflected in the female reproductive system. Given the prevalence of this problem, it is relevant and requires in-depth study in order to investigate further consequences on the female body.

**KEY WORDS:** menstrual cycle; melatonin; COVID-19; ACE2; sleep disorders; hormones; reproductive function; infertility.

Рукопис надійшов до редакції 18.11.2022 р.

#### Відомості про авторів:

**Стецевич Марта-Марія Олегівна** – аспірантка кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

**Маланчук Лариса Михайлівна** – доцентка медичних наук, професорка, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.