

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В. И. КУЛАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЕРМАКОВА ДАРЬЯ МИХАЙЛОВНА

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
У ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

3.1.4. – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

д.м.н., проф. Долгушина Н.В.

д.м.н. Менжинская И.В.

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы исследования и степень ее разработанности	4
Цель исследования	6
Задачи исследования	6
Научная новизна исследования	7
Теоретическая и практическая значимость работы.....	8
Методология и методы исследования	8
Положения, выносимые на защиту	9
Степень достоверности и апробация материалов диссертации	10
Внедрение результатов исследования в практику	11
Объем и структура диссертации.....	11
Личный вклад автора	11
Соответствие диссертации паспорту научной специальности	12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-CoV-2	13
1.2. Влияние COVID-19 на репродуктивную функцию у женщин	17
1.3. Влияние COVID-19 на эффективность программ ВРТ	23
1.4. Аутоиммунный генез нарушения репродуктивной функции у женщин, перенесших COVID-19	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	56
2.1. Материал исследования	56
2.2. Методы исследования	60
2.2.1. Общеклинические методы обследования	63
2.2.2. Лабораторные методы обследования.....	64
2.2.2.1. Исследование уровня противовирусных антител	64
2.2.2.2. Гормональное обследование	65
2.2.2.3. Исследование эякулята.....	66
2.2.2.4. Исследование антифосфолипидных антител	67
2.2.2.5. Исследование других аутоиммунных антител	69
2.2.3. Ультразвуковое исследование матки и придатков.....	77
2.2.4. Обследование пациенток в программах ВРТ	78
2.2.4.1.Овариальная стимуляция и трансвагинальная пункция фолликулов яичников	78
2.2.4.2. Морфологическая оценка ооцитов и оплодотворение	78

2.2.4.3. Морфологическая оценка эмбрионов	80
2.2.4.4. Перенос эмбрионов в полость матки и ведение посттрансферного периода	81
2.2.5. Статистическая обработка полученных данных	81
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	83
3.1 Клинико-anamнестические факторы риска заболевания COVID-19 у пациенток программ ВРТ, включенных в исследование	83
3.2 Клинические проявления COVID-19 у пациенток программ ВРТ, включенных в исследование.....	89
3.3. Изменение овариального резерва и менструальной функции у пациенток под влиянием COVID-19	91
3.4. Исходы программ ВРТ.....	99
3.5. Уровень антифосфолипидных антител у пациенток программ ВРТ, включенных в исследование.....	107
3.6. Уровень других аутоиммунных антител у пациенток программ ВРТ, включенных в исследование.....	110
3.7. Клинико-лабораторное сравнение пациенток программ ВРТ с состоявшейся беременностью	116
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	118
ВЫВОДЫ	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	135
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Индивидуальная регистрационная карта	181
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Корреляционные связи между разными видами аутоантител и параметрами оогенеза и эмбриогенеза	184
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Алгоритм ведения пациенток, планирующих беременность, в условиях пандемии COVID-19	186

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

О возникновении новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2), стало известно в четвёртой декаде 2019 года [1]. С того момента данная инфекция стремительно распространилась по всему миру, а заболевание достигло масштаба пандемии [2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на настоящий момент зарегистрировано более 600 млн. случаев заражения SARS-CoV-2 и более 6,5 млн. летальных исходов от COVID-19 по всему миру [3]. Кроме того, с течением пандемии возникают новые штаммы и субварианты SARS-CoV-2.

Считается, что инфицирование клеток человека данным вирусом обеспечивается, главным образом, путем взаимодействия его спайкового белка (S) с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) на поверхности клеток [4–8] при участии трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) [9, 10] или с мембранным белком басигином [11].

Обнаружен достаточно высокий уровень экспрессии генов вышеупомянутых рецепторов во многих структурах женской репродуктивной системы [12], а именно в ткани яичников [13], ооцитах [14], матке и влагалище [13, 15], плаценте [16, 17]. Однако исследования, направленные на выявление рибонуклеиновых кислот (РНК) SARS-CoV-2 и вирусных частиц в тканях и секретах органов женской репродуктивной системы [18–21], на настоящий момент малочисленны, а полученные в них данные разноречивы.

Тем не менее, женская репродуктивная система считается потенциальной мишенью для воздействия SARS-CoV-2 [22]. Результаты некоторых исследований демонстрируют изменения менструального цикла по

типу олигоменореи или опсоменореи [23], а также снижение овариального резерва [24] у женщин после COVID-19.

Согласно имеющейся на настоящий момент научной информации, постковидный синдром (long-covid) ассоциируется со многими патологическими состояниями [25]. Так, одним из его проявлений может быть нарушение репродуктивной функции [22]. Описаны единичные случаи развития преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) [26], а также бесплодия у пациенток с COVID-19 в анамнезе [27].

Вопрос о влиянии данного заболевания на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) изучен мало и требует проведения дальнейших исследований [28–31]. Высказана гипотеза о зависимости результатов программ ВРТ от времени, прошедшего с момента заболевания COVID-19 [32].

Кроме того, у женщин, инфицированных SARS-CoV-2, отмечается повышение риска акушерских осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш и преждевременные роды [33–35].

Показана способность SARS-CoV-2 к чрезмерной активации иммунной системы и индукции аутоиммунных процессов, вызывающих функциональные нарушения органов и систем [36–38], с возможным развитием мультиорганного аутоиммунного поражения [39]. В ряде исследований демонстрируется высокая распространённость некоторых видов аутоантител у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а также с постковидным синдромом, а именно антинуклеарных антител (АНА), антител к кардиолипину (анти-КЛ), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антител к β 2-гликопротеину-I (анти- β 2-ГП-I), антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) [40–42].

Кроме того, повышенная выработка цитокинов, вызванная COVID-19, и развитие в некоторых случаях цитокинового шторма также оказывают негативное воздействие на организм человека и, в частности, на

репродуктивную систему [43].

В настоящее время известна ассоциация аутоантител разной специфичности с развитием гинекологических заболеваний, таких как ПНЯ, эндометриоз, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), а также акушерских осложнений, в частности, преэклампсии и привычного выкидыша (ПВ) [44–48]. Кроме того, рассматривается потенциальная возможность негативного воздействия аутоиммунных процессов на репродуктивные исходы программ ВРТ [49, 50].

В связи с вышесказанным является актуальным и представляет большой научный и практический интерес изучение влияния COVID-19 и возможных индуцированных инфекцией аутоиммунных процессов на репродуктивную систему женщин и реализацию программ ВРТ.

Цель исследования

Изучить влияние перенесённого COVID-19 разной степени тяжести на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста.

Задачи исследования

1. Представить клинико-anamнестическую характеристику пациенток, перенесших COVID-19 разной степени тяжести, и выявить факторы риска, предрасполагающие к развитию заболевания COVID-19.
2. Определить и сравнить параметры овариального резерва и менструальной функции у женщин репродуктивного возраста до (ретроспективно) и после (проспективно) COVID-19 с учётом тяжести перенесённого заболевания.
3. Оценить исходы программ ВРТ (ЭКО, ИКСИ) (число полученных ооцит-кумулюсных комплексов, число зрелых ооцитов (МII), частоту

фертилизации ооцитов, параметры раннего эмбриогенеза, частоту наступления беременности, родов живым ребенком, самопроизвольного выкидыша) у пациенток, перенесших COVID-19 разной степени тяжести.

4. Определить и сравнить титр и частоту выявления аутоантител различной специфичности у пациенток, перенесших COVID-19 разной степени тяжести.

5. Оценить связь аутоантител разных видов с параметрами оогенеза и эмбриогенеза, клиническими исходами программ ВРТ и ранними осложнениями беременности.

6. Разработать практические рекомендации по подготовке пациенток к программам ВРТ, а также их проведению с учётом возможного негативного влияния COVID-19 и аутоиммунного фактора на репродуктивную функцию женщин.

Научная новизна исследования

У пациенток репродуктивного возраста определены факторы риска заболевания COVID-19 и прогноза тяжести его течения.

У пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста оценено влияние COVID-19 разной степени тяжести на параметры овариального резерва и менструального цикла.

Исследованы параметры оогенеза, эмбриогенеза и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток, перенесших COVID-19 разной степени тяжести, изучен широкий спектр аутоантител разной специфичности, оценено влияние COVID-19 и аутоантител, персистирующих в постковидном периоде, на репродуктивные исходы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложена модель предикции тяжести заболевания COVID-19 для пациенток репродуктивного возраста.

Выявлен высокий риск снижения овариального резерва у пациенток позднего репродуктивного возраста, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме, в связи с чем рекомендуется сохранение генетического материала путём банкирования ооцитов или эмбрионов в ситуации отложенного материнства.

Выявлены возможные нарушения оогенеза и эмбриогенеза, осложнения течения беременности на ранних сроках у женщин, перенесших COVID-19 разной степени тяжести, с различным интервалом времени от заболевания до вступления в цикл ВРТ и определены виды аутоантител, способные повлиять на их развитие.

Разработаны практические рекомендации по планированию беременности с учётом степени тяжести и давности перенесённого COVID-19 и участия аутоиммунного фактора в развитии нарушений фертильности и осложнений беременности на ранних сроках, а также алгоритм ведения пациенток, планирующих беременность и имеющих в анамнезе COVID-19.

Методология и методы исследования

Исследование было проведено на базе лаборатории клинической иммунологии (заведующая – д.м.н. Л.В. Кречетова), ведение пациентов осуществлялось на базе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова института репродуктивной медицины (заведующая – д.м.н., профессор Е.А. Калинина) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих). В исследование было включено 240 пациенток,

проходивших лечение с помощью программ ВРТ в период с сентября 2020 года по декабрь 2021 года, а также 41 женщина, не страдающая бесплодием.

Оценка параметров овариального резерва (гормональное исследование и подсчёт количества антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании), исследование уровня аутоантител (антифосфолипидных, антител к ядерным антигенам, компоненту комплемента C1q, ACE2, антигенам щитовидной железы, яичников, трофобласта, гормонам) у пациенток, страдающих бесплодием, проводилось не более чем за 1 месяц до вступления в программу ВРТ. У данных пациенток были оценены исходы программ ВРТ, и частота развития осложнений беременности, частота живорождения.

У женщин, не страдающих бесплодием, с известными характеристиками овариального резерва и менструальной функции до COVID-19 данные параметры были определены повторно после COVID-19 с последующей оценкой их динамики.

Положения, выносимые на защиту

1. Заболевание COVID-19 может оказывать негативное влияние на овариальный резерв у женщин, наиболее выраженное у пациенток позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет), перенесших COVID-19 в более тяжёлой форме.

2. COVID-19, перенесенный менее чем за 12 месяцев до вступления в программу ВРТ, в среднетяжёлой форме, может оказывать негативное влияние на число и качество полученных эмбрионов и репродуктивные исходы, увеличивая риск самопроизвольного прерывания беременности в сроке до 12 недель в 4,8 раза.

3. В развитие нарушений оогенеза, эмбриогенеза и осложнений беременности после перенесенного COVID-19 может вовлекаться

аутоиммунный механизм. В постковидном периоде выявляется повышение сывороточного уровня некоторых антифосфолипидных антител, которое коррелирует со снижением числа полученных ооцитов и зигот и ассоциируется с ранним самопроизвольным выкидышем. У женщин с повышением выше референсных значений уровня 3-х и более видов аутоантител одновременно отмечается снижение частоты наступления беременности и живорождения.

Степень достоверности и апробация материалов диссертации

Исследование проведено на достаточной выборке пациенток (в соответствии с рассчитанным объемом выборки). Лабораторная часть исследования выполнена в лаборатории клинической иммунологии и клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с использованием современного лабораторного оборудования и новых диагностических тест-систем. Статистическая обработка данных проведена с помощью таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы «Statistica V10» (StatSoft Inc., США) с применением адекватных статистических методов.

Материалы диссертации представлены на 3-м Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии», г. Санкт-Петербург, 21.10.2021 г.; Российском научно-практическом конгрессе «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте», г. Москва, 13.11.2021 г.; онлайн конференции «Сложный пациент программ ВРТ: неординарные решения», 26.11.2021 г.; 16-м Международном конгрессе по репродуктивной медицине, г. Москва, 18.02.2022 г.; XXVIII Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно–поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», г. Москва, 07.04.2022 г.; XV Региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» и Пленуме Правления РОАГ, г. Санкт-

Петербург, 28.06.2022 г.; XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя», г. Москва, 28.09.2022 г.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работы, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Работа обсуждена на межклинической конференции 12.10.2022 г. и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 10 от 24.10.2022 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 186 страницах печатного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 7 рисунками. Список литературы включает 410 источников, из них 40 работ отечественных и 370 - зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, разработке дизайна, анализировал данные научной литературы по теме исследования. Автор лично осуществлял ведение пациенток, забор и подготовку биологического материала к лабораторным исследованиям. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, сформирована

база клинико-лабораторных данных, выполнена статистическая обработка полученных результатов и подготовка их к опубликованию.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта специальности «акушерство и гинекология».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-CoV-2

Заболевание COVID-19, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 [1], впервые было зарегистрировано в четвёртой декаде 2019 года [51], а уже к марту 2020 года достигло масштаба пандемии [2, 52], представляющей собой и по сей день серьезную угрозу здоровью населению всего мира.

Способность коронавирусов вызывать инфекционные заболевания у людей известна с 1960-х годов. Однако информация о том, что эти вирусы могут вызывать смертельные эпидемии, появилась только в последние два десятилетия. COVID-19 - третья крупная вспышка респираторных заболеваний, вызванных коронавирусами, значительно пошатнувшая социально-экономический баланс всего мира [53]. Смертность от COVID-19 в 10-15 раз выше по сравнению с другими заболеваниями, вызываемыми коронавирусами человека [54–56], а во время пандемии COVID-19 зарегистрировано наибольшее количество умерших, наблюдаемое за период более 100 лет [57].

SARS-CoV-2 принадлежит к семейству *Coronaviridae*, относящемуся к отряду *Nidovirales* [58]. Выделяют несколько специфичных для *Nidovirales* черт: они (1) обладают крупным с точки зрения РНК-вирусов геномом; (2) имеют высокую способность к репликации ввиду консервативной геномной организации; (3) проявляют несколько уникальных ферментативных свойств; (4) способны к значительным сдвигам рибосомальных рамок считывания в связи с присутствием в их геноме многочисленных неструктурных генов. Семейство *Coronaviridae* состоит из двух подсемейств: *Coronavirinae* и *Torovirinae* [59]. Подсемейство *Coronavirinae* в свою очередь подразделяется на четыре рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus* [60]. Ранее род *Betacoronavirus* был разделен на линии А, В,

С и D. В настоящий момент данные линии классифицированы как подроды *Betacoronavirus*: *Embecovirus* (линия А) (HCoV-OC43, HCoV-NKU1), *Sarbecovirus* (линия В) (SARS-CoV, SARS-CoV-2), *Merbecovirus* (линия С) (MERS-CoV), *Nobecovirus* (линия D), а также *Hibecovirus*, выделенный совершенно недавно [61]. Вирус SARS-CoV-2 относится к роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus* [62]. Два представителя *Alphacoronavirus* (HCoV-229E и HCoV-NL63) и два представителя *Betacoronavirus* (HCoV-OC43 и HCoV-KHU1) являются этиологическими агентами респираторных вирусных инфекции (ОРВИ) лёгкой или средней степени тяжести. При этом SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus), MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-related CoronaVirus) и SARS-CoV-2 способны вызывать заболевания, приводящие к летальному исходу [63].

SARS-CoV-2 является оболочечным несегментированным одноцепочечным РНК-вирусом [64], имеет форму эллипса, средняя его длина составляет $64,8 \pm 11,8$, $85,9 \pm 9,4$ и $96,6 \pm 11,8$ нм по короткой, средней и длинной оси соответственно [65, 66].

В структуре вирусного генома выделяют 5' и 3' терминальные участки. В области 3'-терминального участка содержится закодированная информация о четырех структурных белках, а именно поверхностном S (Spike) гликопротеине шиповидных отростков, оболочечном белке E (Envelope), мембранном белке M и нуклеокапсидном белке N [67]. S-протеин обеспечивает прикрепление вируса к мембране клетки человека и последующее слияние с ней [68–70], передачу вируса от инфицированных клеток соседним неинфицированным. N-протеин образует с РНК комплексы, которые принимают участие в процессах транскрипции и сборке вируса. M-протеин является доминирующим структурным белком, определяющим форму вирусного капсида. E-протеин представляет собой наименьший из основных структурных белков, активно экспрессируется в инфицированной

клетке во время цикла репликации вируса, однако является наименее изученным на данный момент [71].

Основная часть генома SARS-CoV-2 в области 5'-терминального участка содержит открытые рамки считывания, в которых кодируются 16 неструктурных белков (nsp1-16), ответственных за процессы репликации и транскрипции вируса [72, 73].

Также в геноме SARS-CoV-2 закодированы вспомогательные белки ORF (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c и 10), значение которых в патогенезе COVID-19 активно изучается на настоящий момент [74, 75]. Уже известно, что большинство этих вспомогательных белков связаны с механизмами уклонения от иммунного ответа, такими как ингибирование секреции цитокинов под влиянием ORF9c [76, 77] или препятствие действию интерферонов I типа (IFN I) при помощи ORF3b [78], ORF6 [79], ORF7a [80], ORF8 [81] или ORF9b [82, 83]. Также данные белки принимают участие в реализации других важных клеточных механизмов, таких как аутофагия или апоптоз, усиливающихся под воздействием ORF3a [84]. Кроме того, под влиянием ORF3d изменяется функциональная активность митохондрий [85], при участии ORF9b происходит активация инфламмасом [86].

Известно, что эндоцитоз SARS-CoV-2 клеткой человека происходит при взаимодействии входящего в структуру вируса спайкового белка S с ACE2 на поверхности клетки макроорганизма [4–8]. При этом SARS-CoV-2 связывается с ACE2 при помощи S-белка шиповидного отростка с более высокой степенью сродства (в 5-20 раз выше), чем другие коронавирусы, взаимодействующие с этим рецептором [87, 88]. Изучение ACE2 на данный момент представляет особый научный интерес ввиду того, что он, по всей видимости, является основным рецептором, необходимым для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки человека, а повышенная экспрессия данного рецептора на поверхности различных клеток может способствовать более активному проникновению вируса в них [89].

ACE2 является ключевым компонентом ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и представляет собой трансмембранную цинковую металлопептидазу. ACE2 содержит единичный каталитический домен, закодированный геном, локализованным на X-хромосоме [90]. Данная металлопептидаза реализует свои функции путём влияния на уровень экспрессии провоспалительных (ангиотензин I (Ang I) и II (Ang II)) и противовоспалительных (ангиотензин 1-7 (Ang (1-7)) и 1-9 (Ang (1-9))) компонентов РАС [91, 92]. В результате воздействия Ang II на рецепторы ангиотензина 1 типа происходит активация комплекса оксидазы нейтрофилов NADPH с выработкой супероксида, стимулирующего прооксидантные и провоспалительные реакции в клетках. Тем временем Ang1-7 посредством воздействия на рецептор маркер-ассоциированной селекции MASr активирует клеточные антиоксидантные и противовоспалительные реакции [93–95].

Имеются данные о воздействии вируса SARS-CoV-2 на все системы органов человека [54, 55, 96, 97], что, вероятно, связано с широким распространением рецептора ACE2 в тканях организма. Значимая экспрессия ACE2 отмечается в легких (в эпителиальных и эндотелиальных клетках), сердце (в эндотелиальных клетках) и тонком кишечнике (в эпителиальных клетках), эндокринных железах (щитовидной железе, надпочечниках) и жировой ткани [98, 99], что позволяет объяснить особенности клинической симптоматики COVID-19 [100–104]. В исследованиях на животных моделях продемонстрирована роль ACE2 в развитии неблагоприятных исходов острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [105]. Взаимодействие SARS-CoV-2 с ACE2 приводит к снижению содержания ACE2 на поверхности клеток и смещению баланса тканевой РАС в сторону активации провоспалительных реакций [106] с последующим развитием фиброза и прогрессированию тяжести заболевания [92, 107]. Также показана роль аутоантител к ACE2 в усилении провоспалительной активности РАС [108–110].

1.2. Влияние COVID-19 на репродуктивную функцию у женщин

РНК SARS-CoV-2 и вирусные частицы обнаружены в тканях репродуктивных органов у мужчин и женщин, а также в клетках плаценты и пуповины [111–113].

По данным, представленным в базе GeneCard [13], наиболее высокий уровень экспрессии ACE2 среди органов женской репродуктивной системы отмечается в яичниках. Достаточно выраженная экспрессия ACE2 в ооцитах продемонстрирована в базе Vgee [14]. Более того, транскрипты матричной РНК (мРНК) ACE2 были обнаружены в яичниках женщин репродуктивного возраста и женщин в постменопаузе. Также мРНК ACE2 у женщин была идентифицирована в матке [15]. Согласно имеющимся данным, мРНК ACE2 чаще выявляется в эпителиальных клетках, чем в стромальных, а ее экспрессия более высока в секреторной фазе менструального цикла по сравнению с пролиферативной [114]. Доказательства экспрессии ACE2 в эндометрии и влагалище также представлены в базе GeneCards [13]. Кроме того, отмечен высокий уровень экспрессии ACE2 в плаценте, с чем связано предположение о возможности внутриутробного инфицирования плода SARS-CoV-2 [16].

В норме Ang II в органах женской репродуктивной системы стимулирует синтез стероидных гормонов [115, 116], а также влияет на процессы фолликулогенеза [116, 117] и созревания ооцитов [118–120], способствует атрезии фолликулов [121–123], принимает участие в индукции овуляции [120, 124–126],[127–134], катализирует возобновление мейоза в ооците [113]. Ang II, ACE2 и Ang (1-7) модулируют ангиогенез в лютеиновую фазу менструального цикла, а также участвуют в процессе дегенерации жёлтого тела, влияют на циклические изменения эндометрия и развитие эмбриона. Ang II инициирует менструацию путём вазоконстрикции спиральных артерий [135–137], играет важную роль в регенерации сосудов и эндометрия. Изменение активности ACE2 может приводить к развитию аномальных

маточных кровотоков, ассоциированных с гиперпластическими процессами эндометрия [111]. Важно отметить, что баланс между Ang II и Ang (1-7) регулирует процессы регенерации эндометрия [15] и активность миометрия [114, 138]. Так, Ang II увеличивает пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток матки и усиливает фиброз эндометрия, что может быть ингибировано Ang (1-7) [139–141]. Имеются предположения о значении дисрегуляции PAC яичников, в том числе индуцированной COVID-19 [106], в патофизиологии синдрома поликистозных яичников и синдрома гиперстимуляции яичников [142].

Кроме того, доказано критическое значение расщепления белка S, опосредованного TMPRSS2, в трансформации вируса SARS-CoV-2, необходимой для слияния S-гликопротеина вируса и ACE2 на мембране клетки макроорганизма [7, 9, 10]. TMPRSS2 является членом семейства трансмембранных сериновых протеаз II типа [143, 144], которое включает в себя гепсин, матриптазу, трипсиноподобную протеазу дыхательных путей человека и корин, обладающих широким спектром физиологических функций [145–151]. Согласно современным научным данным, в эпителиальных клетках легких человека экспрессия TMPRSS2 усиливает активность SARS-CoV-2, тогда как ингибирование её экспрессии блокирует проникновение вируса в клетки [152, 153]. На животных моделях продемонстрировано снижение активности SARS-CoV-2 при отсутствии экспрессии TMPRSS2 [154], а также профилактическое и терапевтическое действие низкомолекулярного ингибитора TMPRSS2 при тяжёлом течении COVID-19 [155]. В исследовании Hoffmann *et al.* показано, что ингибирование TMPRSS2 предотвращает проникновение SARS-CoV-2 в клетки человека [70]. Важно, что экспрессия TMPRSS2 была обнаружена в тканях яичек, клетках эндометрия и плаценты [12].

Еще одним рецептором, необходимым для проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека, является гликозилированный белок плазматической

мембраны BSG, который служит центральным компонентом молекулярного взаимодействия в пределах клеточной мембраны и связывается с рядом других белков, имеющих критическое значение для осуществления процессов адгезии, клеточного метаболизма и ангиогенеза [17]. BSG выполняет множество физиологических функций, но наиболее известен своим участием в (1) ремоделировании тканей посредством регуляции матриксных металлопротеиназ (MMPs) [156]; (2) стимуляции ангиогенеза [157, 158]; (3) гликолитическом энергетическом метаболизме посредством транспорта переносчиков монокарбонилата к поверхности клеточной мембраны [159–163]; (4) активации лимфоцитов и макрофагов [164, 165]. Согласно данным базы GeneCards, его экспрессия в органах женской репродуктивной системы весьма высока, что подразумевает возможность реализации данного пути инфицирования клеток вирусом SARS-CoV-2 [166]. Обнаружена экспрессия BSG, а также остаточная протеолитическая активность катепсина (CTS) в отношении S-протеина в соматических клетках яичников [17]. Известно, что BSG экспрессируется в клетках гранулезы фолликулов всех стадий развития, поверхностном эпителии яичников, клетках теки и гранулезы желтых тел, что предполагает его участие в фолликулогенезе [167], в тканях матки, при этом показана зависимость уровня его экспрессии в эндометрии от фазы менструального цикла [168, 169], а также в плаценте [17]. Показано участие BSG в процессах имплантации эмбриона [170]. Так, отмечена ассоциация снижения уровня BSG с потерей взаимодействия трофобласта с клетками эндометрия и отсутствием цитотрофобластической инвазии [171]. Turgut A. *et al.* обнаружили более низкую экспрессию BSG у пациенток программ ВРТ с множественными неудачными переносами эмбрионов (ПЭ) в анамнезе по сравнению с пациентками, не страдающими бесплодием [172]. В исследовании Lindgren K. *et al.* была показана экспрессия BSG эмбрионами человека, причём она была выше у эмбрионов, образовавших бластоцисту (BL), по сравнению с остановившимися в развитии эмбрионами [173].

Предположительно, именно коэкспрессия указанных выше белков играет ключевую роль во внедрении вируса SARS-CoV-2 в клетки человека. В исследовании Henarejos-Castillo I. *et al.* изучена экспрессия генов ACE2, TMPRSS2, трансмембранной сериновой протеазы 4 (TMPRSS4), BSG, катепсина L (CTSL), катепсина В (CTSB), фермента, расщепляющего парные аминокислоты (FURIN) и белка устойчивости к миксовирусу 1 (MX1)), потенциально связанных с инфицированием SARS-Cov-2, в клетках эндометрия. Были определены и проанализированы уровни экспрессии данных генов на протяжении менструального цикла в пяти точках исследования у 112 пациенток без патологии эндометрия. Согласно полученным данным, наблюдалась высокая экспрессия генов TMPRSS4, CTSL, CTSB, FURIN, MX1 и BSG, экспрессия TMPRSS2 оказалась средней, а ACE2 низкой. Экспрессия ACE2, TMPRSS4, CTSB, CTSL и MX1 увеличивалась к периоду имплантации. Кроме того, отмечена положительная корреляция между уровнями экспрессии TMPRSS4 и ACE2, CTSB, CTSL, MX1 и FURIN на протяжении менструального цикла. Не наблюдалось статистически значимых колебаний уровня TMPRSS2 в разные фазы менструального цикла. Однако отмечена положительная корреляция между уровнем экспрессии ACE2, TMPRSS4, CTSB, CTSL, BSG и MX1 в первую фазу менструального цикла и возрастом пациенток. Кроме того, в исследуемой группе пациенток восприимчивость к вирусу увеличивалась с возрастом. На основании полученных данных авторами сделаны выводы о возможном влиянии коэкспрессии TMPRSS4 и BSG на проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки человека [11].

Согласно данным, полученным в исследовании Wu M. *et al.*, ACE2 и TMPRSS2 обнаружены в корковом и мозговом веществе яичников человека, при это наиболее высокая экспрессия отмечена в ооцитах всех стадий развития. Коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2 наблюдается преимущественно в ооцитах и частично в клетках гранулёзы, а также в жёлтых телах и

кровеносных сосудах. Однако не обнаружено значимых различий в экспрессии данных рецепторов между пациентками раннего (РРВ) и позднего репродуктивного возраста (ПРВ), а также с нормальным и сниженным овариальным резервом [174].

В экспериментальном исследовании Stanley K. *et al.* изучалась экспрессия ACE2, TMPRSS2 и BSG в клетках кумулюса. Показано, что экспрессия ACE2 и BSG наблюдалась во всех 18 исследуемых образцах, экспрессия TMPRSS2 выявлялась всего лишь в 3 из 18 образцов и была слабо выражена. Авторы предполагают, что низкая экспрессия TMPRSS2 и, как следствие, отсутствие коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2 свидетельствуют об отсутствии опасности инфицирования соматических клеток яичника SARS-CoV-2. В этом же исследовании была изучена экспрессия вышеуказанных белков в ооцитах приматов. Была выявлена коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2, усиливающаяся по мере созревания фолликулов. Авторы предположили, что, несмотря на это, отсутствует возможность длительного воздействия вируса на женскую репродуктивную систему, так как в случае инфицирования на стадии примордиального фолликула ооцит атрезирован или созревает до доминантного, затем овулирует. Кроме того, низкая экспрессия TMPRSS2 в клетках кумулюса, и, как следствие, низкая вероятность их инфицирования, играют защитную роль для ооцитов [175].

В исследовании Sandeep. *et al.*, посвящённом изучению путём проведения количественного анализа полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией экспрессии мРНК и белков рецепторов ACE2, TMPRSS2 и CTSL в ооцитах, эмбрионах, а также кумулюсных и гранулёзных клетках человека, выявлено большее количество транскриптов гена ACE2 в зародышевых везикулах и зрелых ооцитах (МII) по сравнению с клетками кумулюса, гранулёзными клетками и BL. Белок ACE2 присутствовал только в ооцитах стадии МII и эмбрионах стадий 1С и BL, при этом мРНК ACE2 была обнаружена во всех образцах. Белок TMPRSS2 также присутствовал во всех

образцах, тогда как мРНК наблюдалась только в эмбрионах стадии BL. Все образцы были положительными в отношении экспрессии мРНК BSG и CTSL. Однако только в клетках кумулюса и гранулёзных клетках была обнаружена коэкспрессия BSG и CTSL в небольшом количестве. Авторы пришли к выводу, что потенциально наиболее восприимчивыми к вирусу SARS-CoV-2 структурами из изученных являются зрелые ооциты, зиготы и BL ввиду наличия в них коэкспрессии белков ACE2 и TMPRSS2. Клетки кумулюса и гранулёзные клетки отнесены авторами к наименее восприимчивым ввиду отсутствия в них необходимой комбинации рецепторов и протеаз в значимом количестве [176].

Из вышесказанного следует, что женская репродуктивная система является потенциальной мишенью для воздействия SARS-CoV-2. При этом накапливается всё больше данных о возможном негативном влиянии перенесённой инфекции COVID-19 на репродуктивную функцию женщин [22]. К основным вероятным изменениям в яичниках вследствие воздействия вируса отнесены (1) апоптоз герминальных клеток; (2) развитие интерстициального воспаления; (3) лейкоцитарная инфильтрация; (4) фиброз [177]. Показана возможность SARS-CoV-2 воздействовать на мембрану фолликулов, а также клетки гранулёзы, что может влиять на качество ооцитов и снижать репродуктивный потенциал [178].

Li K. *et al.* не выявили изменений овариального резерва под влиянием инфекции, однако отметили у женщин изменение менструального цикла в виде олигоменореи или опсоменореи [23]. В исследовании Ding T. *et al.* у пациенток, перенесших COVID-19, наблюдалось снижение овариального резерва (снижение уровня антимюллерова гормона (АМГ)), особенно в группе женщин позднего репродуктивного возраста [24]. Одним из механизмов такого влияния может быть психологический стресс, испытанный женщинами в период пандемии. В популяционном исследовании 46% респонденток отметили нарушение менструального цикла, а 53% опрошенных – усиление

предменструальных симптомов в период пандемии [179].

Известно, что постковидный синдром ассоциирован со многими осложнениями, включая сердечно-сосудистые риски, хроническую усталость, неврологические нарушения [25]. Одним из проявлений этого синдрома могут быть нарушения репродуктивной функции, проявляющиеся, в том числе, в снижении фертильности и невынашивании беременности [22]. Описаны отдельные случаи развития бесплодия или ПНЯ у фертильных пациенток молодого возраста после перенесенного COVID-19 [26, 27].

Показано, что заболеваемость COVID-19 среди беременных женщин выше, чем в общей популяции [180]. Вероятно, это связано с физиологическими изменениями в функционировании сердечно-сосудистой и дыхательной систем в период беременности, а также перестройкой иммунной системы, направленной на обеспечение вынашивания полуаллогенного плода [181, 182]. Известно, что COVID-19 увеличивает риск самопроизвольного выкидыша. Частота самопроизвольного выкидыша в 1-м триместре у беременных женщин с COVID-19 выше в 1,7 раза по сравнению с неинфицированными пациентками (95% ДИ=1,0-3,0) [35]. Кроме того, по данным мета-анализа, проведённого Conde-Agudelo A. и Romero R., заражение SARS-CoV-2 во время беременности связано с повышенной вероятностью развития тяжёлой формы преэклампсии и эклампсии [183]. На частоту осложнений (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды) также может оказывать влияние возраст женщин и тяжесть течения COVID-19 [184].

1.3. Влияние COVID-19 на эффективность программ ВРТ

В потоке информации о вероятности и способах влияния вируса SARS-CoV-2 на репродуктивную функцию женщин на настоящий момент имеется достаточно мало исследований, посвящённых влиянию COVID-19 на исходы программ ВРТ.

Данные научной литературы в большей степени свидетельствуют об отсутствии негативного влияния COVID-19 на исходы программ ВРТ [28–30, 185], что также подтверждается исследованиями, направленными на сравнение результатов программ ВРТ в доковидный и ковидный периоды [186, 187].

Так, в исследовании, проведенном в Израиле с участием 9 женщин после заболевания COVID-19 и после вакцинации, а также 14 женщин из контрольной группы без инфекции в анамнезе, не было выявлено различий между группами в отношении исходов лечения методами ВРТ, а именно в количестве и морфологической оценке качества полученных ооцитов [185].

В проспективном многоцентровом исследовании Goeckenjan M. *et al.* были обследованы 80 женщин, проходивших лечение в период с ноября 2020 года по апрель 2021 года в центрах ВРТ. В исследование включались только женщины без гинекологических заболеваний и с нормальным овариальным резервом. Всего 46 женщин прошли лечение в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) по стандартным протоколам в среднем через 4,5 (2-9) месяцев после подтвержденного заболевания COVID-19. Пациентки обеих групп не различались существенно по возрасту (33,1 против 33,4 года) и уровням эстрадиола (E2), прогестерона, пролактина и АМГ в сыворотке крови. В случаях выявления более высокого уровня специфических противовирусных антител как маркера выраженной воспалительной реакции количество полученных и зрелых ооцитов было значительно ниже, чем в группе сравнения с низким титром антител или при их отсутствии (7,0 против 11,1 в контрольной группе). Концентрации интерлейкина 1β (IL- 1β) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), но не интерлейкина 10 (IL-10) в фолликулярной жидкости, полученной при трансвагинальной пункции фолликулов (ТВП), были значительно ниже у женщин после COVID-19, чем у неинфицированных SARS-CoV-2 женщин. Белковая экспрессия в клетках

гранулезы после инкубации с фолликулярной жидкостью у инфицированных женщин также значительно отличалась по показателям стероидогенного регуляторного белка острой фазы (StAR), рецептора эстрогена β (ER- β), VEGF и маркера повреждения клеток γ H2AX. Проверка клеточных маркеров миграционного поведения эндотелиальных клеток не выявила каких-либо групповых различий. При анализе подгрупп в зависимости от уровня выявления антител отмечено усиление эффекта при высоком уровне антител в фолликулярной жидкости. Авторы предполагают, что изменения в фолликулярной жидкости и повышение уровня противовирусных специфических антител класса G после инфицирования SARS-CoV-2 могут негативно влиять на фертильность в долгосрочной перспективе из-за измененной регуляции созревания ооцитов [31].

В проспективном обсервационном исследовании Kolanska K. et al., проведенном в период с июня по декабрь 2020 года в отделении ВРТ больницы Тенон в Париже и включавшем женщин, проходивших лечение путем ЭКО/ИКСИ, переноса размороженных эмбрионов, проводилось определение концентрации АМГ и сравнение данного результата с уровнем АМГ, полученным не ранее чем за 12 месяцев до цикла ВРТ. Исследуемая группа состояла из 118 женщин, 11,9% из которых имели в анамнезе COVID-19, при этом ни у одной из обследованных женщин не было в анамнезе тяжелой инфекции COVID-19. Разница между начальной концентрацией АМГ и концентрацией АМГ, измеренной во время лечения методами ВРТ, существенно не отличалась между группой с положительным результатом и группой с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 (-1,33 нг/мл (от -0,35 до -1,61) по сравнению с -0,59 нг/мл (от -0,15 до -1,11), $p = 0,22$). Авторы пришли к выводу, что легкое течение инфекции COVID-19 в анамнезе, по видимому, не влияет на овариальный резерв, оцениваемый по концентрации АМГ [30].

В исследовании Wang M. et al., направленном на изучение влияния

бессимптомной или легкой формы инфекции COVID-19 на репродуктивную функцию женщин, а также на исходы программ ВРТ, приняли участие пациентки, проходившие лечение в Центре репродуктивной медицины больницы Тунцзи в Ухане с мая 2020 г. по февраль 2021 г. Семьдесят из них имели положительные антитела к SARS-CoV-2 классов G и/или M в сыворотке крови, а у 3973 пациентов результаты были отрицательными. Из данного числа пациенток были сформированы две группы: основная (65 пациенток) и контрольная (195 женщин). Овариальный резерв и ответ яичников на стимуляцию были сопоставимы в обеих группах. Соотношение числа зрелых ооцитов, незрелых ооцитов, оплодотворенных ооцитов, эмбрионов с нормальным дроблением, полученных бластоцист и бластоцист отличного качества также было одинаковым, несмотря на небольшое снижение скорости бластуляции в основной группе. Кроме того, не было значимых различий с точки зрения частоты биохимической беременности, частоты клинической беременности и частоты ранних выкидышей [28]. Однако в другом исследовании у пациенток, имевших в анамнезе заболевание COVID-19, наблюдалось снижение частоты наступления беременности (ЧНБ), особенно у выздоровевших менее чем за 60 дней до ПЭ, по сравнению с не болевшими COVID-19 пациентками [32]. Предполагается, что на число полученных ооцитов в программах ВРТ может влиять время, прошедшее с момента заболевания [188].

Таким образом, данные о влиянии заболевания COVID-19 на исходы программ ВРТ являются разноречивыми, а вопрос остаётся дискуссионным и требует проведения дальнейших исследований.

1.4. Аутоиммунный генез нарушения репродуктивной функции у женщин, перенесших COVID-19

Накапливается всё больше информации, свидетельствующей об

инициации вирусом SARS-CoV-2 чрезмерной активации иммунной системы [189], выработке аутоантител против различных антигенов человека, опосредующих специфические иммуновоспалительные реакции и приводящих к нарушению функциональной активности органов и систем [36–38]. В зависимости от характера иммунных механизмов, преобладающих при ответе на аутоантигены, проявления аутоиммунных заболеваний могут выражаться в виде клеточной реакции, заключающейся в формировании цитотоксических Т-лимфоцитов или Т-клеток, секретирующих провоспалительные цитокины и активирующих макрофаги [190], либо в виде гуморальной реакции, проявляющейся выработкой аутоантител, способных вовлекать клеточные (фагоциты) и гуморальные (комплемент) эффекторные факторы [191]. Имеются данные, указывающие на способность SARS-CoV-2 индуцировать аутоиммунные процессы у генетически предрасположенных людей [192]. В исследовании Матюшкиной Д. *et al.* продемонстрирована способность SARS-CoV-2 вызывать аутоиммунные реакции у людей с определенным гаплотипом главного комплекса гистосовместимости HLA [193].

Помимо частого развития ОРДС среди пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, имеются данные о возникновении гиперкоагуляции [194], васкулопатии [195, 196], а также сердечно-сосудистых нарушениях [197], в патогенезе которых отчётливо прослеживается активация аутоиммунных реакций и системы комплемента [198]. Показана способность инфекции COVID-19 приводит к развитию иммунотромбоза [199, 200]. У пациентов, перенесших COVID-19, описано возникновение таких иммуноопосредованных состояний, как иммунная тромбоцитопеническая пурпура, синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера [201].

Исследование Mohkhedkar M. *et al.*, посвященное гипотезе о роли аутоиммунитета при COVID-19, выявило 28 белков человека, в которых имеются гомологичные пептидам SARS-CoV-2 области, способные выступить

в роли аутоантигенов у пациентов с COVID-19, страдающих аутоиммунными заболеваниями. Интересно, что эти консервативные области входят в число экспериментально подтвержденных В-клеточных эпитопов белков SARS-CoV-2. Аутоантитела против этих областей найдены при типичных аутоиммунных состояниях, что может объяснить возникновение аутоиммунных заболеваний после COVID-19 у предрасположенных людей по механизму молекулярной мимикрии. Более того, широкое распространение предполагаемых аутоантигенов в тканях и органах может способствовать развитию мультиорганного аутоиммунного поражения [39].

Sacchi M. *et al.* исследовали наличие аутоиммунных антител у 40 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. При этом у 57,5% пациентов были найдены АНА, у 12,5% - анти-КЛ, у 25% - АНЦА, у 5% - анти- β 2-ГП-I. Таким образом, у пациентов с COVID-19 была обнаружена значительная распространенность аутоантител по сравнению со здоровыми людьми [40]. Другое исследование, проведенное Wang E. *et al.*, показало более высокую распространенность и реактивность аутоантител у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, что свидетельствует об их роли при данной патологии [41]. В исследовании Lui D. *et al.* было выявлено наличие анти-ТПО у пациентов с постковидным синдромом [42].

Известно, что инфекция, вызываемая SARS-CoV-2, сопровождается повышенной выработкой цитокинов, таких как интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли α (TNF- α), и в некоторых случаях приводит к развитию цитокинового шторма, что также негативно на состоянии многих органов и систем человека, в том числе и на репродуктивной системе [43]. Так, у мужчин показана способность цитокинов подавлять гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось, приводя к гипогонадизму и, следовательно, снижению уровня тестостерона, а также к развитию орхита вследствие системного васкулита [202]. В исследовании Xu J. *et al.* продемонстрирован аутоиммунный генез развития орхита вследствие инфицирования коронавирусом [203].

У женщин возможен аналогичный аутоиммунный механизм поражения яичников под воздействием вирусной инфекции. Известно, что активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы находится под контролем большого числа гипоталамических и внегипоталамических регуляторов, и активность каждого из них непосредственным образом влияет на функциональное состояние всей оси [204, 205]. К настоящему времени установлена роль аутоиммунных реакций, опосредованных аутоантителами разной специфичности, в патофизиологии многих гинекологических заболеваний, таких как ПНЯ, эндометриоз, СПКЯ, а также в развитии преэклампсии и ПВ [44–48].

Более того, активация аутоиммунных реакций рассматривается как одна из причин репродуктивных неудач, а влияние аутоантител различной специфичности на исходы программ ВРТ обсуждается практически в течение трёх десятилетий [49, 50].

Известно, что наиболее подвержены аутоиммунным заболеваниям женщины репродуктивного возраста, что связано с вкладом генов Х-хромосомы в иммунный ответ, а также иммуностимулирующим влиянием женских половых гормонов и преобладанием у женщин гуморального иммунного ответа [206, 207].

Антитела к антигенам яичника и трофобласта

Антиовариальные антитела (анти-ОВ) представляют собой гетерогенную группу антител, в которую включены антитела против ооплазмы, блестящей оболочки (*zona pellucida*, ZP), клеток гранулёзы, а также тека- и лютеиновых клеток [208].

С клинической точки зрения, антиовариальный аутоиммунитет может быть направлен против соматического (в основном против клеток гранулёзы и тека-клеток) или зародышевого компонента фолликула яичника (ооплазмы

или блестящей оболочки) и может быть связан или не связан с системными аутоиммунными нарушениями [45, 209].

Vallotton M. и Forbes A. в 1966 г. впервые показали наличие антител к ооплазме дифференцирующихся фолликулов яичников у пациенток с ПНЯ [210]. Затем было опубликовано множество исследований, касающихся наличия анти-ОВ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у пациенток с первичной и вторичной формой аменореи, при первичном и вторичном бесплодии, что подтвердило гипотезу о их важной роли в развитии нарушений репродуктивной функции у женщин [211–213], вытеснив предыдущие предположения о том, что яичник является иммунологически привилегированным органом. Доказательством того, что иммунные процессы происходят в фолликулах яичников, служит обнаружение иммунокомпетентных клеток, а также различных цитокинов в фолликулярной жидкости.

Более 30 лет назад Barbarino-Monnier P. *et al.* продемонстрировали корреляцию между снижением числа полученных эмбрионов, а также неэффективными циклами ЭКО и обнаружением антиовариальных антител класса М в сыворотке крови у пациенток, проходящих лечение методами ВРТ. Следует отметить, что анти-ОВ обнаруживались у пациенток с программами ВРТ в анамнезе статистически значимо чаще, чем у пациенток, не проходивших ранее лечение данными методами [214].

ZP млекопитающих представляет собой внеклеточный матрикс, который окружает плазматическую мембрану ооцитов и эмбрионов в преимплантационный период. ZP имеет большое значение в процессах оплодотворения, обеспечивая видоспецифическое распознавание сперматозоидов, а также индукцию акросомальной реакции, обеспечивает защиту эмбриона во время его прохождения по маточной трубе в преимплантационный период [215, 216]. Взаимодействие между соматическими и половыми клетками в период фолликулогенеза крайне важно

для процессов роста и созревания ооцита [217]. Правильное функционирование двунаправленной паракринной связи на границе между ооцитом и клетками гранулезы необходимо для завершения роста доминантного фолликула [218–220]. ZP является физическим барьером между соматическим и зародышевым компонентами, при этом исследования, проведённые на мышах, показали, что взаимодействие между ними в растущем фолликуле поддерживается посредством отростков клеток гранулезы, которые проникают через ZP и вступают в контакт с ооцитом [209, 221].

В 1977 г. Shivers С. и Dunbar В. впервые продемонстрировали частое выявление антител к ZP (анти-ZP) в высоком титре в сыворотке крови женщин, страдающих бесплодием, и выдвинули предположение о негативном влиянии данного вида антител на процессы оплодотворения [222]. Во многих последующих исследованиях была продемонстрирована высокая иммуногенность ZP, позволяющая рассматривать ZP в качестве антигенной мишени при аутоиммунных процессах в яичниках [223–225]. При этом в 1979 г. Sacco А. и Moghissi К. обнаружили анти-ZP как у пациенток, страдающих бесплодием, так и у фертильных женщин и заключили, что высокая распространённость анти-ZP у женщин с бесплодием могла быть неспецифической реакцией [226]. Имеется ряд исследований, подтверждающих данные результаты [227, 228].

Чтобы прояснить эти противоречивые данные, в дальнейшем было проведено много исследований, направленных на изучение связи анти-ZP с нарушениями фертильности [229–231]. Исследования на животных моделях с культивированием преантральных фолликулов мышей с анти-ZP показали, что фолликулы имели меньший диаметр по сравнению с контрольной группой. Кроме того, анти-ZP уменьшали количество образованных антральных фолликулов, а также зрелых ооцитов, частоту оплодотворения. Морфологически толщина ZP, а также количество

микроворсинчатых отростков гранулёзных клеток были ниже в группе культивирования с анти-ZP. Авторами было высказано предположение, что анти-ZP могут являться причиной развития синдрома преждевременной недостаточности яичников, поскольку они нарушают щелевые соединения между яйцеклеткой и гранулёзными клетками и, как следствие, повреждают двунаправленную связь, необходимую для нормального фолликулогенеза [232]. В исследовании Takamizawa S. *et al.* показан более высокий уровень анти-ZP у пациенток с ПНЯ по сравнению с женщинами контрольной группы и мужчинами [233]. Кроме того, анти-ZP считаются причиной бесплодия из-за их блокирующего действия на связывание сперматозоидов с ZP. Так, Al-Daghistani H. и Fram K. показали, что значительно большее число женщин с бесплодием имели анти-ZP и антиспермальные антитела в цервикальной слизи (16,4% и 8,2% соответственно) по сравнению с фертильными женщинами (9,4% и 0%), без связи с этиологией бесплодия [234]. Отмечено, что анти-ZP выявляются чаще у пациенток более старшего возраста (26-40 лет), а также у женщин, страдающих бесплодием в течение длительного периода (свыше 6 лет). В исследование Huo Y. *et al.* было включено 1305 мужчин и 1711 женщин с первичным бесплодием, 1100 женщин с вторичным бесплодием, а также 627 здоровых женщин контрольной группы. Показано, что у всех пациентов с первичным бесплодием наблюдался значительно более высокий уровень анти-ZP по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уровень антител у женщин с первичным бесплодием был значимо выше, чем у женщин с вторичным бесплодием [235].

Norejsi J. *et al.* провели исследование корреляции уровня анти-ОВ и некоторых цитокинов (интерферон γ (IFN- γ), IL-1 β и фактор некроза опухоли β (TNF- β)) в фолликулярной жидкости 90 пациенток, проходящих лечение методами ВРТ, с исходами данного лечения. Пациентки (средний возраст 31,7 \pm 4,3 года) были разделены на четыре подгруппы в соответствии с качеством ооцитов, частотой оплодотворения, дробления и ПЭ следующим

образом: (1) успешная беременность ($n=27$) после ПЭ; (2) отсутствие успешного дробления эмбрионов ($n=40$); (3) неудачное оплодотворение ($n=15$); (4) отсутствие получения ооцитов ($n=8$) во время ТВП. В первой группе антитела к ооплазме были обнаружены у 3,7%, антитела к клеткам гранулёзы - у 18,5%, к тека-клеткам - у 37%, к лютеиновым клеткам (LC-Ab) - у 70,4%, анти-ZP не были выявлены; уровни IL-1 β были повышены в 29,6% случаев; TNF- β найден в 25,93% случаев. Во второй группе распространенность антител к ооплазме составила 25%, к ZP - 2,5%, клеткам гранулёзы - 17,5%, тека-клеткам - 88%. Антитела к лютеиновым клеткам были обнаружены у 100% пациентов. Положительные результаты IL-1 β были выявлены у 77,5% пациентов, а TNF- β был идентифицирован у 45% женщин данной группы. В третьей группе повышение IL-1 β было обнаружено у 60% пациентов, а TNF- β - у 66,7%. Анти-ОВ присутствовали в следующем процентном соотношении: у 40% обнаруживались антитела к ооплазме, у 20% анти-ZP, у 66,7% к гранулёзным клеткам, у 73,3% к тека-клеткам и у 80% к лютеиновым клеткам. В четвертой группе у 87,5% пациенток в аспирированной фолликулярной жидкости были обнаружены цитокины IL-1 β и TNF- β . Анти-ОВ выявлялись таким образом: антитела к ооплазме у 50%; к ZP у 13%, к клеткам гранулёзы у 25%, к тека-клеткам и лютеиновым клеткам у 87,5%. Результаты исследования подтвердили неблагоприятное воздействие антител к ооплазме в фолликулярной жидкости на последующее возникновение беременности. Анти-ZP отрицательно действовали на скорость оплодотворения получаемых ооцитов. Антитела к тека-клеткам и лютеиновым клеткам могут быть связаны с нарушениями в период лютеиновой фазой, что важно для процессов имплантации. Наибольшая частота выявления антител к клеткам гранулёзы в подгруппе с неудачным оплодотворением ооцитов поддерживает гипотезу о том, что связывание этих антител с клетками ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК) может приводить к нарушению процессов оплодотворения [236].

Однако, несмотря на многочисленные исследования, демонстрирующие влияние анти-ZP на фертильность, согласно данным систематического обзора, представленного Hasegawa A. *et al.*, связь анти-ZP с идиопатическим бесплодием нельзя считать достоверной, и решение данного вопроса требует дальнейших исследований [237].

Антитела к трофобласту (анти-ТБ). Трофобласт представляет собой внешний клеточный слой эмбриона, необходимый для осуществления процессов его имплантации, а также принимает непосредственное участие в формировании эктодермальной части плаценты. При наличии анти-ТБ в сыворотке крови женщины имеет место развитие комплемент-опосредованных, а также клеточноопосредованных цитотоксических реакций [238]. В исследовании von Schönfeldt V. *et al.* продемонстрировано влияние анти-ТБ на развитие ранних осложнений беременности путём снижения продукции хорионического гонадотропина (ХГ) и прогестерона тканями хориона [239]. Показано вовлечение анти-ТБ в развитие аутоиммунных процессов, участвующих в патогенезе привычного невынашивания беременности (ПНБ) [240]. Согласно данным, полученным Zou S.-H. *et al.* при изучении аутоиммунных нарушений у пациенток программ ВРТ, отмечено значимое увеличение частоты выкидышей и снижение частоты живорождения у пациенток с повышенными сывороточными уровнями антифосфолипидных антител (АФА), анти-ТБ и антител к ХГ (анти-ХГ) по сравнению с контрольной группой [241].

Антитела к гипофизарным гонадотропинам

Как известно, гипофизарные гликопротеиновые гонадотропины (ГТ), к которым относятся лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны, а также ХГ, состоят из двух субъединиц. α -субъединицы их идентичны по первичной структуре, однако различны по степени гликозилирования и локализации олигосахаридных цепей, что вносит

существенный вклад в специфичность образования ими гетеродимерных комплексов с β -субъединицами, определяя тем самым специфическую биологическую активность ГТ [242, 243]. β -субъединицы строго специфичны для каждого из вышеперечисленных гормонов и определяют их видовую принадлежность [205].

Изучение аутоиммунных реакций, специфически вовлекающих ГТ, продолжается уже более 30 лет. В 1984 г. при изучении синдрома резистентных яичников было отмечено присутствие в сыворотке крови обследуемых пациенток антител, нейтрализующих эффект экзогенных ГТ [244]. Антитела, направленные к гонадотропным клеткам и ГТ, обнаруживаются у пациентов, страдающих крипторхизмом, гипогонадотропным гипогонадизмом, синдромом Каллмана, лимфоцитарным гипопизитом с изолированной гонадотропной недостаточностью, аутоиммунным полиэндокринным синдромом и многими другими клиническими состояниями, в патофизиологию которых вовлечена гипоталамо-гипофизарная ось [245]. Кроме того, по данным некоторых авторов, присутствие аутоантител к ГТ в крови женщин ассоциировано с бесплодием и неудачами в циклах ЭКО [246]. В исследовании Meyer W. *et al.* у пациенток с неудовлетворительным ответом на введение человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) обнаружены антитела к ФСГ (89%), ЛГ (65%), а также к ткани яичников (77%), что позволило авторам выдвинуть предположение о возможном негативном влиянии антител к ГТ на ответ на овариальную стимуляцию, а также о их взаимосвязи с анти-ОВ [247]. При этом у пациенток с бесплодием неясного генеза антитела к ГТ могут обособленно являться маркером овариального аутоиммунитета [248].

Антитела к фолликулостимулирующему гормону (анти-ФСГ). ФСГ необходим для роста фолликулов, а также созревания ооцитов. Рецепторы к ФСГ обнаруживаются на клетках гранулёзы яичников. При проведении иммуноблотинга с экстрактами ткани яичника человека было показано, что

ФСГ может являться аутоантигеном, распознаваемым аутоантителами, ассоциированными с бесплодием [249]. Отмечено повышение уровня анти-ФСГ у пациенток, страдающих бесплодием, при этом уровень антител класса М был выше у тех женщин, которые ранее уже проходили лечение методами ВРТ [250]. Установлено, что повышенные уровни сывороточных анти-ФСГ классов G и A в сыворотке крови пациенток, проходящих лечение методами ВРТ, в день ТВП ассоциируются с меньшим числом полученных ооцитов [251]. Предполагается, что анти-ФСГ аккумулируются в растущем фолликуле, проникая в фолликулярную жидкость из сыворотки крови путём диффузии. Вероятно, анти-ФСГ способны ингибировать активность эндо- либо экзогенного ФСГ путём образования иммунных комплексов с ним, повышая клиренс гормона и препятствуя связыванию ФСГ с рецепторами на поверхности клеток [252]. Последовательность с 78 по 93 аминокислоту β -цепи ФСГ (домен V14D) является иммунодоминантной, определяет специфичность связывания с рецептором ФСГ и считается одним из его основных эпитопов, с которым взаимодействуют анти-ОВ [249, 253]. Существуют предположения о способности антител, направленных к домену V14D (анти-V14D), различных классов влиять на распознавание и связывание ФСГ со специфическими рецепторами и таким образом участвовать в патофизиологии бесплодия. Более того, выявлена ассоциация эндометриоза и СПКЯ с повышенными уровнями анти-ФСГ IgA и анти-V14D IgA, а также ассоциация эндометриоза с анти-V14D IgG [250].

Следует отметить, что более высокие уровни анти-ФСГ наблюдаются при осложненном течении беременности по сравнению с беременностью, протекающей без осложнений [254].

Антитела к стероидным гормонам

В 2006 году Roby R. *et al.* впервые показали возможность продукции поликлональных антител различных классов к стероидам у женщин с астмой,

мигренью и суставными болями, ассоциированными с предменструальным синдромом [255]. Вероятно, несмотря на малый размер молекул, прогестерон, эстрогены и их метаболиты, связываясь с тканевыми или плазменными белками, могут выступать в роли антигенов, индуцируя аутоиммунные реакции посредством выработки Th2 лимфоцитов.

Антитела к прогестерону (анти-ПГ). Прогестерон является основным стероидным гормоном, который наряду с эстрогенами контролирует функциональное состояние женской репродуктивной системы. Так, совместная локализация рецепторов к прогестерону и эстрогенам в кисспептиновых нейронах позволяет предположить согласованное действие данных гормонов на регуляцию кисспептиновой системы [205]. Кисспептин, важнейший регулятор пульсирующего выброса гонадолиберина-I (ГнРГ-I), стимулирует выработку ГТ путём усиления образования ГнРГ-I, а также способствует продукции ЛГ и ФСГ путём непосредственного воздействия на гонадотрофы передней доли гипофиза и регуляции высвобождения ими ГТ [256–258]. Предполагается связывание прогестерона и эстрогенов с эстрогеновыми рецепторами типа α на кисспептин-продуцирующих нейронах с последующим ингибированием высвобождения кисспептина, что оказывает негативное влияние на секрецию ГнРГ-I [259, 260]. Кроме того, эстрогены и прогестерон через механизм активации эстрогеновых рецепторов подавляют экспрессию рецептора гонадолиберина (рГнРГ) в гипофизе и негипофизарных тканях [261]. На животных моделях было продемонстрировано, что низкие (пиколярные) концентрации данных гормонов через эстрогеновые рецепторы типа α путём запуска отрицательных обратных связей подавляют секрецию ГнРГ-I. Более высокие (нанолярные) их концентрации действуют через рецепторы типа β , усиливая выброс ГнРГ-I [262]. Известно, что у женщин репродуктивного возраста вне беременности и в первые 8 недель беременности основная доля прогестерона вырабатывается желтым телом яичников, а после 8-ой недели беременности – плацентой. Прогестерон играет

ключевую роль в наступлении и нормальном протекании беременности на ранних сроках за счет обеспечения рецептивности эндометрия в период окна имплантации, децидуализации эндометрия, регулирования процессов инвазии трофобласта, подавления сократительной активности миометрия и улучшения маточно-плацентарной циркуляции [263]. Прогестерон обеспечивает поддержание иммунной толерантности организма матери к антигенам плода, в частности за счёт сдвига баланса между цитокинами Т-хелперов 1 (Th1) и 2 (Th2) типов в сторону Th2-цитокинового профиля и продукции активированными лимфоцитами прогестерон-индуцированного блокирующего фактора [264].

Влияние анти-ПГ на наступление и протекание беременности изучалось на животных моделях. Установлено влияние анти-ПГ на уменьшение объёма матки, отсутствие наступления беременности. Введение высоко аффинных анти-ПГ беременным лабораторным животным приводило к прерыванию данной беременности [265–269]. У пациенток с ПНБ была обнаружена высокая распространённость анти-ПГ классов М и G (42%) [270]. Также более высокие уровни и частота встречаемости анти-ПГ отмечены у пациенток с патологическим течением беременности, а именно угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью, анэмбрионией, абортom в ходу по сравнению с физиологической беременностью [271].

Антитела к антигенам щитовидной железы

Поражение щитовидной железы является одной из наиболее часто встречающихся эндокринных патологий среди женщин репродуктивного возраста [272]. Основной причиной дисфункции щитовидной железы является её аутоиммунное поражение [273], которое диагностируется по наличию в сыворотке крови антитиреоидных антител (АТА), в частности анти-ТПО и/или антител к тиреоглобулину (анти-ТГ) [274]. Частота встречаемости аутоиммунных заболеваний щитовидной железы среди женщин

репродуктивного возраста составляет от 5 до 20% [275]. Данные заболевания, согласно имеющейся на настоящий момент информации, ассоциированы с отклонениями в функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и, как следствие, развитием широкого спектра нарушений репродуктивного здоровья [276–278]. Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции менструального цикла, поскольку они влияют на действие ФСГ и ЛГ на биосинтез стероидов в яичниках [279]. Имеется информация о связи аутоиммунного поражения щитовидной железы с неблагоприятными исходами беременности, такими как преждевременные роды и невынашивание беременности, а также с бесплодием [280]. Наиболее распространенными видами обнаруживаемых антител к щитовидной железе, ассоциированных с невынашиванием беременности, являются анти-ТПО и анти-ТГ [281]. Тиреоглобулин (ТГ) является предшественником тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), синтезируемым фолликулярными клетками щитовидной железы. Тиреопероксидаза (ТПО) - фермент, имеющий ключевое значение в синтезе тиреоидных гормонов [282].

Согласно полученным научным данным, АТА могут оказывать влияние на репродуктивные исходы, проникая в фолликулярную жидкость овуляторных ооцитов, а также представляют серьезную опасность потери беременности и даже развития привычного выкидыша путем изменения гормонального баланса [281, 283].

Особый интерес представляет изучение влияния аутоиммунных процессов, связанных с щитовидной железой, на эффективность проведения программ ВРТ. По данным Zhong Y. *et al.*, распространенность аутоиммунного поражения щитовидной железы была статистически значимо выше в группе женщин с бесплодием по сравнению с контрольной группой фертильных женщин. Частота нормального оплодотворения, имплантации и живорождения в результате проведения программ ВРТ была значимо ниже у пациенток с АТА по сравнению с контрольной группой (64.3% против 74.6%,

17.8% против 27.1% and 33.3% против 46.7%, соответственно), а частота выкидышей была значимо выше (26.9% против 11.8%). [284]. Частота бесплодия у пациенток с наличием в сыворотке крови антител к антигенам щитовидной железы крайне высока и достигает по современным данным 50% [285], особенно в случае сочетания бесплодия с эндометриозом или СПКЯ [286]. По данным Monteleoni P. *et al.*, у женщин с наличием АТА в сыворотке крови значительно снижена частота оплодотворения, меньше эмбрионов отличного качества, снижена ЧНБ и выше риск самопроизвольного выкидыша по сравнению с женщинами контрольной группы. Кроме того, АТА могут обнаруживаться в фолликулярной жидкости, а их титр коррелирует с таковым в сыворотке крови [283].

Помимо вышесказанного, имеются доказательства способности антител к рецептору ТТГ (анти-рТТГ) к трансплацентарному проникновению от матери к плоду с риском развития гипо- или гипертиреоза у плода [287].

Как известно, тиреотропный гормон (ТТГ) наряду с ЛГ, ФСГ и ХГ относится к гипофизарным гликопротеиновым гормонам и имеет в своей структуре α -субъединицу, идентичную таковой в их структуре [205]. Существует предположение о возможности ингибирующего действия анти-рТТГ на рецепторы ХГ в жёлтом теле в связи с вероятным перекрёстным взаимодействием этих антител с рецепторами ТТГ и ХГ, что потенциально может привести к снижению выработки прогестерона и эстрогена и последующему развитию угрозы прерывания беременности [288].

Важнейшим компонентом, определяющим функциональную активность генов, регулируемых тиреоидными гормонами, главным образом, трийодтиронином, является рецептор ретиноида X, который также вносит значительный вклад в транскрипцию гена гонадолиберина-II (ГнРГ-II) [289]. ГнРГ-II - декапептид, продуцируемый в различных тканях, и лишь в незначительной степени экспрессирующийся в ЦНС, является основным структурным аналогом ГнРГ-I, функционирующим как гипоталамический

регулятор гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, однако имеющим отличные от ГнРГ-I функции [205]. Таким образом, возможно предположить наличие функциональной взаимосвязи между тиреоидной системой и ГнРГ-II-зависимыми физиологическими ответами на уровне транскрипции гена, кодирующего ГрНГ-II [289].

В исследование Lui D.T.W. et al. был включен 191 пациент с COVID-19, не имевший в анамнезе заболеваний щитовидной железы. Средний возраст пациентов составил $53,5 \pm 17,2$ года, 48,2 % из них были женского пола. Нарушение функции щитовидной железы наблюдалось у 13,1% пациентов. У десяти пациентов был зарегистрирован изолированный низкий уровень ТТГ, что указывало на развитие субклинического тиреотоксикоза в результате тиреоидита, хотя у некоторых из них предполагалось участие аутоиммунных процессов в развитии дисфункции щитовидной железы. Более низкие значения порогового цикла при обнаружении вируса SARS-Cov-2 методом ПЦР и повышенный уровень С-реактивного белка ассоциировались с выявлением низкого уровня ТТГ ($p = 0,030$) и низкого уровня свободного Т3 ($p = 0,007$), соответственно. Была обнаружена тенденция к снижению свободного Т3 при повышении тяжести COVID-19 ($p = 0,032$). У пациентов с низким уровнем свободного Т3 были выявлены более тяжёлые исходы COVID-19. Авторы предположили вероятность прямого влияния SARS-CoV-2 на функцию щитовидной железы, приводящего к обострению ранее существовавшего аутоиммунного заболевания щитовидной железы [290].

Pizzocaro A. et al. провели оценку функции щитовидной железы в постковидном периоде у пациентов с тиреотоксикозом, индуцированным COVID-19. У значительной доли пациентов при отсутствии в сыворотке крови анти-ТТГ, анти-рТТГ, анти-ТПО было выявлено снижение экзогенности щитовидной железы при проведении ультразвукового исследования, что требовало дальнейшего динамического наблюдения ввиду возможного последующего развития дисфункции щитовидной железы [291].

В исследовании Lui D.T.W. также отмечена связь более тяжёлого течения COVID-19 ($p = 0,018$), повышенного уровня С-реактивного белка в период заболевания ($p = 0,033$) и более высокого исходного титра анти-ТПО ($p = 0,005$) со значительным увеличением уровня анти-ТПО в постковидном периоде [292].

Антифосфолипидные антитела

АФА представляют собой группу гетерологичных антител против мембранных фосфолипидов и фосфолипид-связывающих белков, включающую в себя критериальные антитела, относящиеся к лабораторным критериям диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС) (волчаночный антикоагулянт (ВА), анти-КЛ, анти- $\beta 2$ -ГП-I), а также некритериальные антитела: антитела к анионным фосфолипидам (фосфатидилсерину (анти-ФС), фосфатидилинозитолу (анти-ФИ), фосфатидной кислоте (анти-ФК) и др.), нейтральному фосфолипиду фосфатидилэтаноламину (анти-ФЭ), фосфолипид-связывающим протеинам плазмы (аннексину V (анти-АнV), протромбину (анти-ПТ), протеинам С и S, кининогенам, прекалликреину, тромбомодулину) и их комплексам с фосфолипидами, компонентам комплемента, факторам свертывания крови [293–295].

Показано, что в результате воздействия АФА происходит активация тромбоцитов, моноцитов и эндотелиальных клеток, возникает дисбаланс между тромбоксаном А2 тромбоцитов и простаглицлином, вырабатываемым эндотелиальными клетками [296, 297]. Кроме этого, происходит нарушение функции естественных антикоагулянтов, а именно системы протеина С, протеина S, а также антитромбина III, ингибируется фибринолиз, индуцируется коагуляция [298].

Хорошо известно, что для физиологического протекания беременности необходимо правильное функционирование клеток трофобласта и плаценты, участвующих в создании материнско-плодового интерфейса [299, 300].

Плацентация является комплексным динамическим процессом, характеризующимся чёткой регуляцией взаимодействия молекул сигнальных систем. В результате данного процесса происходит выработка MMPs, неоангиогенез и трансформация спиральных артерий [301].

По данным систематического обзора, проведённого Viall С. и Chamley L. [302], для беременных пациенток с положительным уровнем АФА характерны следующие патологические изменения: (а) нарушение ремоделирования маточных спиральных артерий; (б) увеличение синцитиальных узлов в синцитиотрофобласте; (в) уменьшение сосудисто-синцитиальных мембран; г) инфаркты плаценты [303]; д) воспаление децидуальной оболочки [302].

Патологическое влияние АФА на плаценту может проявляться на каждой стадии беременности, но механизмы воздействия АФА на клетки трофобласта изучены наиболее детально [304–306]. Так, АФА могут ингибировать миграцию трофобласта путем связывания с Toll-like рецептором 4 [307]. Кроме того, аполипопротеин-Е рецептор 2 и АФА также могут связываться напрямую, ингибируя инвазию трофобласта [308], на молекулярном уровне влияя на репертуар клеточной адгезии [301], приводя к нарушению нормального клеточного воздействия между маткой и трофобластом [309].

Помимо опосредованного АФА состояния гиперкоагуляции, существуют доказательства воспалительного генеза АФС: активация системы комплемента, приводящая к активации нейтрофилов и моноцитов с выделением реактивной формы кислорода, TNF- α , антиангиогенных и тканевых факторов, что в свою очередь негативно влияет на течение беременности, вызывая плацентарную недостаточность [310, 311].

Кроме того, исследования показали, что АФА способны ингибировать пролиферацию и дифференцировку вневорсинчатых структур трофобласта [312] и, таким образом, вызывать неадекватную инвазию спиральных артерий, приводя к нарушению перфузии, окислительному стрессу и ишемическому повреждению плаценты. Все эти механизмы могут способствовать ранней

потере беременности, мертворождению, развитию преэклампсии и задержке роста плода [313]. Более того, продемонстрирована возможность прямого воздействия АФА на клетки трофобласта с последующим нарушением его способности к пролиферации и инвазии, а также индукцией апоптоза [314].

С ПВ и неблагоприятными исходами беременности в первую очередь ассоциированы анти-КЛ и ВА [315–317]. В общей акушерской популяции распространенность анти-КЛ по разным данным равна 1-5% [318], при этом она составляет от 20% до 40% среди пациенток с отягощенным акушерским анамнезом [317, 319].

Помимо анти-КЛ и ВА у женщин с ПВ в анамнезе отмечено повышение анти-ФЭ [320], которые, по данным некоторых исследований, являются наиболее значимыми с точки зрения ранних потерь беременностей из всех видов АФА [321–324]. Следует упомянуть о частом обнаружении резистентности к антикоагулянтной активности Ан V при АФС, являющейся одним из возможных механизмов потери беременности [325]. Ан V является естественным антикоагулянтом, его действие осуществляется путем связывания с фосфолипидами на отрицательно заряженной фосфолипидной поверхности эндотелия и трофобласта, что способствует предотвращению образования прокоагулянтных комплексов. Продемонстрирована способность АФА индуцировать тромбоз в сосудах плаценты и сосудистом русле путем разрушения антикоагулянтного барьера, образованного молекулами Ан V, над потенциально тромбогенными мембранными поверхностями трофобласта и эндотелия [326].

АФА, в частности анти- $\beta 2$ -ГП-I, взаимодействуют кроме трофобласта со стромальными децидуальными клетками человека. Продемонстрировано влияние АФА на трансформацию спиральных артерий материнской части плаценты, а также на созревание клеток эндометрия и их дифференцировку в децидуальные клетки [314]. При взаимодействии с монослоем стромальных децидуальных клеток $\beta 2$ -ГП-I-зависимые АФА активируют в них

провоспалительный фенотип, усиливая экспрессию молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 и секрецию TNF- α [298].

Как известно, в норме молекулы β 2-ГП-I представлены на мембране клеток трофобласта и обеспечивают прямую реактивность АФА с клетками трофобласта. Во время плацентации происходит ремоделирование ткани, при котором клетки трофобласта экспонируют анионные фосфолипиды на наружной поверхности клеточной мембраны, в частности фосфатидилсерин (ФС), а синтезируемый клетками β 2-ГП-I связывается с фосфолипидами на поверхности клеток трофобласта. Показано, что анти- β 2-ГП-I способны оказывать ингибирующее воздействие на дифференцировку вневорсинчатого трофобласта [327, 328].

По данным Akimoto T. *et al.*, присутствует строгая специфическая ассоциация между разными типами анти-ПТ и грозными осложнениями беременности, а именно, тяжелой преэклампсией и спонтанным прерыванием беременности [329]. Высоким диагностическим значением также обладают антитела к ФС/ПТ (анти-ФС/ПТ), особенно класса G [330]. Bertolaccini M. *et al.* в своём исследовании продемонстрировали взаимосвязь анти-ФС/ПТ и анти-ПТ с гибелью морфологически нормального плода на сроке беременности более 10 недель гестации неустановленной этиологии [331]. Данные, полученные Marozio L. *et al.* [332] и Vlagea A. *et al.* [333], также указывают на клиническое значение анти-ПТ и анти-ФС/ПТ в возникновении неблагоприятных исходов беременности. Žigon P. *et al.* продемонстрировали ассоциацию анти-ФС/ПТ с развитием ПВ на ранних сроках беременности, поздних осложнений беременности и преждевременных родов, а также корреляцию анти-КЛ с поздними осложнениями беременности и преждевременными родами [334]. Показано, что анти-ФС/ПТ являются более строгим, чем ВА, анти-КЛ и анти- β 2-ГП-I независимым фактором риска развития акушерских осложнений [335].

Более того, особого внимания заслуживает роль анти-ФЭ в развитии

различных осложнений беременности. В одном из своих исследований Sugi T. *et al.* показали более сильную по сравнению с анти-КЛ, ВА и антителами к анионным ФЛ ассоциацию анти-ФЭ с ранней потерей беременности [321]. В другом, более позднем исследовании продемонстрировано, что анти-ФЭ являются более значимым фактором риска ПНБ по сравнению с анти-КЛ и анти-β2-ГП-I [323]. Имеются данные о выраженной ассоциации анти-ФЭ с ПНБ, при этом, по данным исследователей, более чем в 90% случаев анти-ФЭ класса G являются кининоген-зависимыми, а участие их в развитии ПНБ связано с нарушением нормальных антитромботических эффектов кининогенов [336]. Velayutharabhu S. *et al.* на животной модели показали роль анти-ФЭ в патогенезе различных осложнений беременности, а именно в индуцировании тромбоза и кровоизлияния в плаценте, а также плацентарного апоптоза. Кроме того, было отмечено незначительное повышение резорбции плодов [324]. Таким образом, анти-ФЭ способны приводить к ранней потере беременности, при этом они являются более значимым фактором риска ПНБ, чем анти-КЛ и анти-β2-ГП-I.

Согласно данным литературы, антитела к фосфолипидам широко распространены среди пациенток с бесплодием [337]. В ряде исследований показана связь уровня АФА с имплантацией, ЧНБ и невынашиванием беременности у пациенток, проходящих лечение методами ВРТ. Для женщин с неудачами в программах ВРТ характерна более высокая частота выявления АФА по сравнению с пациентками с успешными программами ЭКО/ИКСИ и ПЭ. Кроме того, у женщин, серопозитивных на АФА, отмечается более высокая частота выкидышей [50, 338–344].

В современной литературе имеется немало данных о выявлении различных АФА у пациентов, перенесших COVID-19.

Обнаружение тромбоза глубоких вен нижних конечностей, инсульта, диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и других сосудистых осложнений при инфекции COVID-19 первоначально связывали с наличием

АФА [201]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, были описаны АФА, ассоциированные с тромбозом [228]. Сообщалось о случае тромбоза яичников у беременной женщины с инфекцией COVID-19 [51]. Однако позже другие исследования показали, что АФА при COVID-19 не всегда являются тромбогенными антителами.

Были опубликованы данные о развитии на фоне COVID-19 такого осложнения беременности, как HELLP-синдром, клиническими симптомами которого являются гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и снижение количества тромбоцитов [201].

В исследовании Pascolini S. *et al.* продемонстрировано присутствие анти-КЛ (IgG и / или IgM) у 8 (24%) у пациентов, и анти- β 2-ГП I (IgG и / или IgM) у 3-х (9%) человек с подтверждённым диагнозом COVID-19 [345]. Gazzaruso C. *et al.* продемонстрировали наличие ВА у 5 (11,1%) пациентов с установленным диагнозом COVID-19 [346]. Исследование профиля АФА, проведенное у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19, показало, что у 10 из 19 больных (52,6%) в сыворотке крови присутствовали анти-КЛ и/или анти- β 2-ГП I, при этом у 7 пациентов имелись несколько изотипов АФА. Наличие этих антител вместе с повышением уровня VIII фактора свёртывающей системы (FVIII) было ассоциировано с гиперкоагуляцией у данных пациентов и тяжёлым течением инфекционного процесса.

В исследовании Zuo Y. *et al.* определялись восемь типов АФА, а именно анти-КЛ и анти- β 2-ГП I классов G, M и A, а также анти-ФС/ПТ классов G и M в сыворотках 172 пациентов, госпитализированных по поводу тяжёлого течения COVID-19 IgG- и IgM-антитела к ФС/ПТ были обнаружены в 24% и 18% случаев соответственно, анти-КЛ класса M - у 23% обследованных пациентов. Как и у пациентов с длительно протекающим АФС, фракция АФА класса G, выделенная у пациентов с COVID-19, способствовала гиперактивности нейтрофилов, в том числе приводящей к нетозу. Кроме того, инъекция фракции антител, полученной у пациентов с COVID-19, мышам

усугубляла активность процессов, приводящих к венозному тромбозу. Взятые вместе, эти данные показали, что значительная доля пациентов с COVID-19 становится хотя бы временно серопозитивной на АФА, что сопряжено с повышением риска развития венозного тромбоза у данной группы пациентов [347].

Антинуклеарные АТ

АНА представляют собой большую группу аутоантител, реагирующих с различными антигенами клеточного ядра [348–353] и связанных с развитием различных системных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, полимиозит, узелковый периартериит. АНА подразделяются на две основные группы: 1) аутоантитела к дидоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) и гистонам; 2) аутоантитела к экстрагируемым ядерным антигенам (Smith-антигену (SM), рибонуклеопротеинам (RNP), цитоплазматическим антигенам (SS-A/Ro, SS-B/La), негистоновому хромосомному белку SCL-70, гистидил-t-РНК-синтетазе Jo-1 и трансмембранному протеину 11 (TMEM11, PM1).

Влияние АНА на репродуктивное здоровье женщин изучается в течение практически пяти десятилетий. Так, в 1975 году Wilson C. *et al.* впервые показали более высокую распространённость АНА в группе пациенток с ПНЯ по сравнению со здоровыми фертильными пациентками (20% и 3% соответственно, $p < 0,05$) [354].

На сегодняшний день результаты подавляющего числа исследований согласуются с выводом о том, что позитивность на АНА коррелирует с более низкими показателями ЧНБ и более высокими показателями выкидышей. По результатам крупного когортного исследования, наличие АНА отрицательно коррелирует с паритетом [48, 355].

Во многих исследованиях сообщается, что высокий титр АНА в

сыворотке крови коррелирует с такими исходами беременности как ПВ, бесплодие и неэффективные попытки ЭКО/ИКСИ и ПЭ, что указывает на значительное негативное влияние АНА на процесс имплантации эмбриона [356–360].

Ticconi C. *et al.* обнаружили АНА у 50% женщин с ПВ в анамнезе и заключили, что наличие АНА является предиктором ПВ даже у женщин без диагностированных ранее аутоиммунных заболеваний [356].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что женщины с высоким уровнем АНА в сыворотке крови также имеют повышенный уровень АНА в фолликулярной жидкости. Документально подтверждено, что эти уровни отрицательно коррелируют с количеством эмбрионов хорошего качества, полученных в циклах ЭКО/ИКСИ [361]. Присутствие АНА в сыворотке крови и фолликулярной жидкости может оказывать негативное влияние на процесс созревания ооцитов, снижать частоту оплодотворения яйцеклеток, наступления клинической беременности, повышать вероятность ранних выкидышей [359, 361–364]. Т.е. присутствие АНА может ухудшить скорость оплодотворения и снизить количество эмбрионов хорошего качества и, таким образом, может привести к неудаче ЭКО/ИКСИ.

В 2022 году Wu S. *et al.* провели исследование, целью которого стало определение влияния АНА, присутствующих в фолликулярной жидкости пациенток, на исходы циклов ЭКО с ПЭ, а также на развитие эмбрионов. Было показано, что у пациенток с выявленными АНА статистически значимо ниже число полученных ооцитов, доля зрелых ооцитов (МII), а также нормально оплодотворившихся ооцитов, отмечено снижение частоты имплантации и наступления клинической беременности, увеличение частоты ранних выкидышей. Авторы отметили, что присутствие АНА в фолликулярной жидкости может негативно влиять на развитие эмбриона, способствуя апоптозу клеток трофобласта, а также ингибируя их пролиферацию [365].

Показана способность АНА проникать в клетки и оказывать влияние на

перестройку хроматина, процессы мейоза и митоза. Shirota K. *et al.* показали, что антицентромерные антитела (АЦА), являющиеся одним из типов АНА, влияют на процесс созревания ооцитов от стадии МI до стадии МII у женщин, страдающих бесплодием, а также на процент получаемых зрелых ооцитов, процесс дробления эмбриона [364]. Эти наблюдения привели исследователей к выводу, что АНА могут напрямую мешать созреванию ооцитов и эмбриону, приводя в конечном итоге к бесплодию [366]. Наличие АЦА может быть важным маркером снижения качества ооцитов и развития эмбрионов у женщин с бесплодием, подвергающихся лечению с помощью ИКСИ [358].

Особое место занимают исследования влияния антител к двухспиральной ДНК (анти-дсДНК) на репродуктивные исходы в связи с их способностью к проникновению внутрь ядра и подавлению синтеза белка с развитием клеточной дисфункции [367, 368]. Так, Gleicher N. *et al.* показали повышенную распространенность анти-дсДНК у пациенток с бесплодием неясного генеза и невынашиванием беременности в анамнезе до 18,4% и 29,2%, соответственно [369]. Fan J. *et al.* обнаружили, что у женщин с высоким титром анти-дсДНК, проходящих лечение методами ВРТ, было ниже среднее число аспирированных ооцитов, частота бластуляции, количество полученных эмбрионов хорошего качества. Также у них наблюдалась более низкая частота имплантации и наступления клинической беременности, кроме того, была зарегистрирована более высокая частота прерывания беременности по сравнению с женщинами контрольной группы, у которых титр антител не выходил за рамки референсных значений (РЗ). Авторы делают предположение, что причиной данных явлений служит индуцируемый анти-дсДНК апоптоз ооцитов и эмбриональных клеток [358].

Кроме того, особого внимания заслуживают исследования, изучающие повышение титра анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B в сыворотке крови матери, ввиду их способности к трансплацентарному проникновению к плоду с развитием у него аутоиммунной врожденной блокады сердечной

проводимости [370, 371], что, вероятнее всего, связано с ингибирующей перекрестной реактивностью анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B с Ca²⁺-каналами L- и T-типа проводящей системы кардиомиоцитов [372, 373], а также с развитием фиброза, кальцификации миокарда и проводящей системы сердца плода как исхода иммунного воспаления [374].

Таким образом, присутствие АНА в сыворотке крови либо фолликулярной жидкости может оказывать негативное влияние на наступление и течение беременности, а также непосредственно на плод.

Были проведены исследования, в которых АНА были выявлены у пациентов, переболевших COVID-19. Так, в исследовании Gazzaruso C. *et al.* АНА были найдены у 16 (35,6%) из 45 обследованных пациентов, поступивших в клинику с диагнозом пневмония, вызванная вирусом SARS-CoV-2 [346]. В проспективном исследовании Pascolini S. *et al.* продемонстрировано наличие АНА у 33% пациентов с COVID-19 [345].

Активация системы комплемента при COVID-19

Система комплемента является одним из ведущих эффекторных механизмов врождённого иммунитета. Она представляет собой каскад плазменных энзимов, которые, в случае активации по классическому либо альтернативному пути, достигают высокой амплификации и эффективно уничтожают чужеродные агенты [375]. Однако на фоне некоторых патологических состояний иммунные реакции могут быть направлены против компонентов комплемента и происходит индукция аутоиммунных процессов [376].

В исследованиях, посвящённых обнаружению продуктов активации системы комплемента в тканях пациентов, умерших от осложнений COVID-19, показано отложение в легочных капиллярах, межальвеолярных перегородках, на альвеоцитах компонентов C1q, C4, C3 и C5b-9. Анализ образцов почек и печени показал схожие результаты, однако данные о

присутствии компонентов комплемента в других органах и тканях пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, ограничены [377].

Особого внимания, с нашей точки зрения, заслуживает гликопротеин C1q, являющийся первым компонентом классического пути активации системы комплемента. Вместе с ферментативно активными компонентами C1r и C1s C1q формирует комплекс C1, основная физиологическая функция которого состоит в клиренсе иммунных комплексов и апоптотических тел из организма [378, 379]. Кроме того, C1q способствует элиминации аутоантигенов, предотвращая стимуляцию иммунной системы [379]. Однако, при длительной персистенции либо избыточном образовании антигенов, индуцирующих работу ассоциированных с C1q молекул, возможна активация образования антител к C1q (анти-C1q), которые обнаруживаются, по данным исследований последних лет, при ряде аутоиммунных и инфекционных заболеваний [380].

Анти-C1q сами по себе не активируют комплемент, однако их связывание с C1q может усиливать активацию комплемента за счет увеличения количества связанного IgG по принципу порочного круга.

Также анти-C1q истощают запасы C1q в различных жидкостях организма, вызывая персистенцию иммунных комплексов и апоптотических тел, экспрессирующих аутоантигены на своей поверхности, что приводит к индукции аутоиммунных процессов [381, 382]. Кроме того, анти-C1q могут нарушать клиренс апоптотических клеток, нарушая функцию C1q, что приводит к усугублению аутоиммунных реакций [383, 384].

В исследовании Trouw L. *et al.* показано, что анти-C1q действуют как приобретённый механизм усиления классического пути активации комплемента, предположительно путём выработки дополнительного C3 [376]. Кроме того, анти-C1q могут провоцировать выработку антител к ДНК (анти-ДНК) и других антиядерных антител, воздействующих на клубочковый аппарат почек, путём снижения количества свободного C1q, способного к эффективному клиренсу антигенов [383, 385].

Широко известно, что физиологическая беременность протекает на фоне системной активации комплемента [386] ввиду того, что фетальная ткань является наполовину аллогенной и служит потенциальной мишенью для комплемент-опосредованной иммунной атаки [387]. Продукты активности системы комплемента обнаруживаются в тканях плаценты [388], а также материнской крови межворсинчатого пространства [389], что является необходимым для осуществления контроля и регуляции аллореактивности и плацентарного воспаления [181].

Однако неконтролируемая активация системы комплемента, и, в частности выработка анти-C1q, может спровоцировать нежелательные последствия. Так, дефицит C1q ассоциирован с нарушением инвазии трофобласта, ремоделирования спиральных артерий и нормальной плацентации [390], а также повышенным риском гибели плода, приводя к выкидышам, преждевременным родам и развитию преэклампсии [390, 391]

C1q продуцируется децидуальными клетками, соединяющими эндovasкулярный трофобласт и эндотелиальные клетки, что необходимо для нормальной плацентации, а также инвазии трофобласта, ремоделирования сосудов во время беременности [388, 391, 392]. Кроме того, это усиливает адгезию и миграцию трофобласта за счет индукции выработки митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [391]. Недавно было показано, что транскрипционный фактор PU.1, может быть связан с экспрессией C1q в трофобласте и в стромальных клетках. PU.1 ассоциирован с развитием основной гематopoэтической миелоидной линии иммунных клеток [393]. Таким образом, наличие PU.1 и C1q на уровне плодово-материнского взаимодействия, скорее всего, вовлечено в регуляцию миграции клеток трофобласта, в процессы имплантации и плацентации [394].

Более высокая концентрация анти-C1q и более высокий уровень интерлейкина 15 (IL-15) наблюдались у пациенток с внематочной или неразвивающейся беременностью, а также ПВ по сравнению с

неосложненным течением беременности [395].

Была создана мышьяная модель невынашивания беременности, вызванного анти-C1q, с использованием моноклональных антител против C1q мыши (JL-1). У мышей, получавших JL-1, наблюдалась высокая частота невынашивания беременности и задержки роста плода, а также происходила чрезмерная активация системы комплемента. Кроме того, у мышей с недостатком C1q обнаруживалось нарушение клиренса апоптотических клеток с последующим развитием гломерулонефрита [379]. Это исследование показало, что дефицит C1q может быть ответственным за накопление апоптотических клеток трофобласта в патогенезе поражения почек, потенциально являясь фактором риска развития преэклампсии. Недавно была показана связь отсутствия или низкого уровня C1q у пациенток с развитием преэклампсии [391]. Последующие исследования подтвердили, что у мышей с дефицитом C1q развиваются симптомы, сходные с преэклампсией; эти особенности включают гипертонию, альбуминурию, эндотелиоз, снижение плацентарного VEGF, увеличение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), повышение окислительного стресса, снижение кровотока, повышение риска гибели плодов, уменьшение размера помета, аномальную инвазию трофобластов и увеличение уровня ингибитора миграции трофобласта STAT-8 [390].

Однако чрезмерная неконтролируемая активация системы комплемента может спровоцировать нежелательные последствия, приводящие к повреждению тканей плода. Таким образом, для успешной беременности необходимо правильное регулирование активности комплемента.

Антитела к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (ACE2) у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2

Как уже было сказано, ACE2 является неотъемлемым компонентом патофизиологии COVID-19. Выявлена положительная корреляция между

уровнем экспрессии ACE2 в тканях и выраженностью иммунного ответа на инфицирование SARS-CoV-2 [99]. Изучение ACE2 вызывает особый интерес, поскольку, являясь рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека [4], ACE2 может выступать в роли потенциального аутоантигена при COVID-19. Важно отметить, что ACE2 также существует в растворимой форме (sACE2) во внеклеточной жидкости и в крови и действует как белок-инактиватор вирусов, в том числе и SARS-CoV-2. В результате высокого сродства между спайковым белком SARS-CoV-2 и ACE2 происходит образование комплекса SARS-CoV-2-sACE2, который потенциально может вызывать образование аутоантител против ACE2.

В исследовании Casciola-Rosen L. *et al.* продемонстрирована выработка аутоантител класса M, распознающих ACE2, у 18 (27%) из 66 пациентов с тяжелой формой COVID-19 и у 2 (3,8%) из 52 госпитализированных пациентов, которым проведение искусственной вентиляции легких не потребовалось. Антитела класса M были обнаружены на эндотелии кровеносных сосудов умерших пациентов, после чего было выдвинуто предположение, что экспрессия ACE2 в сосудистом эндотелии фокусирует все патогенные эффекты этих аутоантител в области кровеносных сосудов и способствует развитию патологических процессов преимущественно в зоне сосудистого русла [396]. IgM-аутоантитела, распознающие ACE2, связаны с тяжелым течением заболевания COVID-19.

Таким образом, приведённый литературный обзор демонстрирует ограниченные и при этом противоречивые данные по теме диссертационной работы, которые требуют уточнения и проведения дополнительных исследований, что подтверждает актуальность и своевременность настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материал исследования

Исследование было проведено на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Обследование и ведение пациенток осуществлялось в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова института репродуктивной медицины (заведующий – д.м.н., профессор Е.А. Калинина). Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории клинической иммунологии (заведующий – д.м.н. Л.В. Кречетова). Проведение исследования было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Набор пациенток в исследование проводился в период с сентября 2020 г. по декабрь 2021 г. Всего в данное проспективное обсервационное исследование были включены 240 пациенток. Пациентки были стратифицированы на 2 группы в зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе: группа 1 - пациентки, не болевшие ранее COVID-19 (n=105), группа 2 - пациентки, перенесшие COVID-19 (n=135) менее чем за 12 месяцев до вступления в программу ВРТ. Группа 2 была дополнительно стратифицирована на 2 подгруппы: подгруппа 2а - пациентки, перенесшие COVID-19 в легкой форме (n=85), подгруппа 2б - пациентки, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой форме (n=50).

Критерии включения:

- Подписанное информированное добровольное согласие (ИДС) на участие в исследовании;
- Возраст 18-40 лет;

- Нормальные параметры овариального резерва (АМГ $\geq 1,2$ нг/мл, ФСГ < 12 мМЕ/мл, количество антральных фолликулов (КАФ) ≥ 5 в обоих яичниках);

- Для пациенток группы 2 - перенесенный COVID-19 менее чем за 12 месяцев до вступления в программу ВРТ.

Критерии невключения:

- Отказ от участия в исследовании;
- Вакцинация от COVID-19 в анамнезе;
- Противопоказания к ВРТ;
- Морбидное ожирение (ИМТ $\geq 40,0$ кг/м²);
- Донорские программы;
- Программа суррогатного материнства;
- Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ);
- Системные заболевания соединительной ткани;
- Ревматические болезни;
- Онкологические заболевания любой этиологии.

Критерии исключения:

- Осложнения программ ВРТ.

Также была сформирована группа 3 (n=41) из женщин, переболевших COVID-19, не страдающих бесплодием, у которых имелись данные об овариальном резерве до перенесенной инфекции.

Критериями включения в данную часть исследования были:

- Подписанное ИДС на участие в исследовании;
- Возраст 18-45 лет;
- Сохраненная менструальная функция;
- Наличие данных о гормональном статусе (АМГ, ФСГ) и КАФ накануне дебюта заболевания (не более 6 месяцев до дебюта заболевания).

Критериями невключения в данную часть исследования были:

- Отказ от участия в исследовании;

- Снижение овариального резерва до дебюта COVID-19 (АМГ <1,2 нг/мл, КАФ <5);
- Вакцинация от COVID-19 в анамнезе;
- Период беременности и лактации;
- Тяжелые соматические и инфекционные заболевания, влияющие на овариальный резерв.

Данные о перенесенном COVID-19 получали со слов пациенток, подтверждали информацией о внесении в систему ЕГИСЗ (Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения), и дополнительно подтверждали определением уровня IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови выше индекса позитивности (ИП). Критериями легкой формы COVID-19 были следующие клинические проявления: температура не выше субфебрильной (<38°C) и отсутствие критериев тяжелого и среднетяжелого течения инфекции. Критериями среднетяжелой формы заболевания были следующие клинические проявления: температура выше субфебрильной ($\geq 38^\circ\text{C}$), одышка при физических нагрузках, наличие пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) с минимальным или средним объемом поражения легких (КТ 1-2), отсутствие критериев тяжелого течения инфекции [397].

Расчет объема выборки был осуществлён с использованием программы STATISTICA 10 (США) и основан на имеющихся в литературе данных о вероятности снижения овариального резерва при наличии аутоиммунной патологии (выявлении анти-овариальных антител (анти-ОВ) и/или антител к ФСГ). На основании данных литературы: [251] при наличии IgG анти-ФСГ >1,0 AU бедный ответ яичников при овариальной стимуляции развивается у 31,3%, нормальный ответ - у 9,1% женщин; [398] при наличии анти-ОВ беременность наступает у 4,8% женщин, при отсутствии анти-ОВ – у 25% женщин; принятии уровня альфа 0,05, уровня достоверности исследования 90%, в исследование необходимо включить 65 женщин при условии того,

что у всех переболевших пациенток развивается патологический аутоиммунный процесс. Однако согласно данным литературы о риске развития аутоиммунной патологии под влиянием вирусов: [399] наличие вирусной инфекции увеличивает риск персистенции антифосфолипидных антител в 2,87 раз; приняты уровни альфа 0,05, уровня достоверности исследования 90%, в исследование необходимо включить минимум 75 пациенток для выявления статистически значимой разницы в выявлении аутоиммунной патологии под влиянием вирусов.

Таким образом, в исследование суммарно необходимо включить 140 пациенток, переболевших COVID-19, и 140 пациенток, не переболевших COVID-19, всего - 280 человек.

Первичные конечные точки:

- Скорректированное отношение шансов ($OШ_{кор}$) заболевания COVID-19 в зависимости от клинико-anamnestических факторов риска;

- $OШ_{кор}$ снижения овариального резерва в зависимости от заболевания COVID-19, с учетом его тяжести и других клинико-anamnestических факторов риска;

- $OШ_{кор}$ наступления беременности и живорождения в программах ВРТ в зависимости от заболевания COVID-19 с учетом его тяжести и других клинико-anamnestических факторов риска.

Вторичные конечные точки:

- Средние значения параметров овариального резерва у пациенток, переболевших COVID-19, до и после заболевания, с учетом тяжести заболевания, в сравнительном аспекте;

- Средние значения параметров оогенеза и раннего эмбриогенеза у пациенток, переболевших и не переболевших COVID-19, с учетом его тяжести, в сравнительном аспекте;

•Средние значения уровня аутоиммунных антител у пациенток, переболевших и не переболевших COVID-19, с учетом его тяжести, в сравнительном аспекте.

2.2. Методы исследования

Все пациентки программ ВРТ были обследованы в соответствии клиническими рекомендациями «Женское бесплодие» (2021 г.) [400] (Таблица 1).

Таблица 1. Схема обследования пациенток программ ВРТ.

Параметры	За не более чем 6 мес. до программы ВРТ	За не более чем 1 мес. до программы ВРТ	ТВП	2 недели после ПЭ	3 недели после ПЭ
Оценка соответствия критериям включения и невключения в исследование		X			
Оценка овариального резерва (ФСГ, АМГ, КАФ)	X	X			
Обследование согласно клиническим рекомендациям перед программой ВРТ		X			
IgG к SARS-CoV-2		X			
Определение аутоантител		X			
XГ				X	
УЗИ					X

Перечень обследований:

Обязательное обследование:

- сбор жалоб и анамнеза (анкетирование);
- общий осмотр;
- измерение массы тела, роста, индекса массы тела (ИМТ) (кг/м²);
- гинекологический осмотр;
- микроскопическое исследование влагалищных мазков;

- молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудители инфекций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) (вместе с партнером);
- цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (мазка с поверхности шейки матки и цервикального канала);
- исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к ВИЧ-1/2 и антигена р24 (*Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24*) в крови (вместе с партнером);
- определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови или определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови (вместе с партнером);
- определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови (вместе с партнером);
- определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови (вместе с партнером);
- определение антител класса G (IgG) и класса М (IgM) к вирусу краснухи (*Rubella virus*) в крови;
- определение основных групп по системе АВ0 и антигена D системы Резус (резус-фактор);
- общий (клинический) анализ крови;
- биохимический общетерапевтический анализ крови;
- коагулограмма;
- общий (клинический) анализ мочи;
- исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови на 2-5 день менструального цикла, АМГ в крови;
- спермограмма для партнера пациентки;

- ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и придатков в раннюю фолликулярную фазу цикла с определением количества антральных фолликулов (КАФ);

- флюорография легких;
- электрокардиограмма (ЭКГ);
- УЗИ молочных желез в 1-й фазе менструального цикла;
- заключение врача-терапевта о состоянии здоровья.

Обследование по показаниям:

- исследование уровня ЛГ, ТТГ, пролактина, E2, T4_{св}, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-прогестерона), кортизола, тестостерона в сыворотке крови на 2-5 день менструального цикла;

- консультация врача-генетика;
- консультации других врачей-специалистов.

Специальные методы исследования:

- определение содержания АФА классов М и G в сыворотке крови: анти-КЛ, анти-β2-ГП-1, анти-Ан V, анти-ФС, анти-ФЭ, анти-ФС/ПТ;

- определение антител класса G к антигенам щитовидной железы в сыворотке крови: анти-рТТГ, анти-ТГ, анти-ТПО;

- определение антител классов М и G к гонадотропным и стероидным гормонам в сыворотке крови: анти-ФСГ, анти-ПГ

- определение содержания органоспецифичных антител класса G в крови: анти-ОВ, анти-ZP, анти-ТБ;

- определение содержания антител класса G к ядерным антигенам в крови: АНА, анти-дсДНК, анти-RNP-70, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B;

- определение содержания антител класса G к компоненту комплемента C1q в сыворотке крови;

- определение содержания антител классов М и G к ACE2 в сыворотке крови;

- определение антител класса IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови;

У женщин с известными параметрами овариального резерва и менструальной функции до COVID-19 проводилось следующее обследование:

- сбор жалоб и анамнеза (анкетирование);
- общий осмотр;
- измерение массы тела, роста, ИМТ (кг/м²);
- гинекологический осмотр;
- исследование уровня ФСГ и АМГ в сыворотке крови на 2-5 день менструального цикла;

• УЗИ матки и придатков в раннюю фолликулярную фазу цикла с определением КАФ.

Интервал между измерениями до и после COVID-19 не превышал 12 месяцев.

2.2.1. Общеклинические методы обследования

Был фиксирован возраст пациенток, также были измерены показатели роста и массы тела, вычислен ИМТ. Проводился сбор анамнеза: вредные привычки, группа крови, резус-фактор, прием лекарственных препаратов, перенесенные инфекционные заболевания, хронические соматические заболевания, в частности, артериальная гипертензия, сахарный диабет, а также оперативные вмешательства и травмы (Приложение А). Изучался акушерско-гинекологический анамнез: особенности менструальной функции, число родов в анамнезе с учетом срока и способа родоразрешения, наличие в анамнезе прерываний беременности – самопроизвольных и искусственных, особенности течения предыдущих беременностей и родов, фиксировалось наличие в анамнезе гинекологических заболеваний и операций на органах малого таза. Уточнялись данные о продолжительности бесплодия, наличии в анамнезе лечебных и диагностических мероприятий, включая программы

ВРТ, об их особенностях (тип протокола контролируемой овариальной стимуляции, применяемые препараты и их дозировки, число полученных ооцитов и эмбрионов, их качество, исход программы).

При гинекологическом обследовании проводился наружный осмотр половых органов, осмотр влагалища и шейки матки. Проводилось бимануальное исследование с оценкой формы, размеров, консистенции и подвижности матки, болезненности при пальпации, наличие объёмных образований в области малого таза.

2.2.2. Лабораторные методы обследования

2.2.2.1. Исследование уровня противовирусных антител

Исследование антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови осуществлялось в лаборатории клинической иммунологии (заведующий – д.м.н. Л.В. Кречетова).

Проводилась оценка уровня антител класса G к SARS-CoV-2 с помощью «Набора реагентов для выявления антител класса G к spike белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа» («ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G(S)») производства НПО «Диагностические системы» (Россия), который предназначен для проведения качественного анализа на выявление в сыворотке (плазме) крови человека антител класса G к spike белку SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, методом иммуноферментного анализа (ИФА).

В основе данного исследования лежит методика непрямого двухстадийного ИФА. Рекомбинантные антигены с последовательностью SARS-CoV-2, включающей рецептор-связывающий домен (RBD) поверхностного гликопротеина S, иммобилизованы в лунках полистиролового микропланшета. При наличии в образцах сыворотки крови специфических антител класса G к SARS-CoV-2 образуется иммунный комплекс антиген-антитело (стадия 1), детектируемый с помощью конъюгата антител к IgG

человека с пероксидазой хрена (стадия 2). При добавлении субстратной смеси в лунки планшета происходит окрашивание раствора в синий цвет. Реакция останавливается путём добавления стоп-реактива, происходит смена цвета раствора с синего на желтый. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации антител к SARS-CoV-2 в образце.

Для учёта результатов был использован спектрофотометр Infinite F50 (ТЕКАН, Австрия) при длине волны 450 нм. Согласно информации, содержащейся в инструкции компании-производителя, тест предназначен для качественного и полуколичественного определения антител с оценкой результата анализа по индексу позитивности (ИП), рассчитываемому по формуле: $ИП = ОП \text{ образца} / Cut-off$, где ОП образца - величина оптической плотности образца. При $ИП > 1,2$ результат считали положительным, при $ИП < 0,8$ – отрицательным. Результат был расценен как сомнительный (неопределённый) при значении ИП в диапазоне от 0,8 до 1,2. При сомнительном результате анализа был проведён повторный забор крови для исследования через 1-2 дня с целью уточнения результата.

2.2.2.2. Гормональное обследование

Гормональное исследование осуществлялось в клиничко-диагностической лаборатории (заведующий – д.м.н. Т.Ю. Иванец). На 2-5-й день менструального цикла проводилось исследование уровня ФСГ, АМГ и Е2 в сыворотке крови методом электрохемилюминесцентного анализа на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов данного производителя. Концентрации ТТГ в сыворотке крови была определена иммунохемилюминесцентным методом с использованием автоматического иммунохимического анализатора «IMMULITE®2000» (Siemens, США). Нормальное содержание гормонов в сыворотке крови в фолликулиновую фазу менструального цикла соответствует показателям,

представленным в таблице 2.

Таблица 2. Нормальный диапазон концентрации гормонов в сыворотке крови у женщин в фолликулярную фазу.

Показатель	Референсные значения, единицы измерения
ФСГ	2,0 – 10,0 МЕ/л
Е2	150,0 – 450,0 пмоль/л
ТТГ	0,4 – 3,5 мМЕ/л
АМГ	1,0 – 10,6 нг/мл
Пролактин	120,0 – 500,0 мМЕ/л
ЛГ	2,3 – 15,0 МЕ/л
Тестостерон общ.	0,52 – 2,5 нмоль/л
ДГЭАС	0,9 – 11,7 мкмоль/л
17-ОН-прогестерон	0,3 – 2,4 нмоль/л
Кортизол	200,0 – 550,0 нмоль/л
Т4 св.	10,0 – 25,0 пмоль/л

2.2.2.3. Исследование эякулята

Перед вступлением в программу ВРТ всем пациентам был проведён анализ эякулята, собранного в стерильный пластмассовый контейнер для сбора эякулята путем мастурбации после трех- четырехдневного периода полового воздержания. Определялись такие характеристики клеточных элементов как: концентрация сперматозоидов, их подвижность, наличие морфологических изменений сперматозоидов, количество лейкоцитов, количество и типы незрелых клеток сперматогенеза. Оценивался объем спермы, цвет, время разжижения и вязкость эякулята, рН (Таблица 3).

Таблица 3. Нормативные показатели спермограммы (ВОЗ, 2010).

Показатель	Норматив, единицы измерения
Общий объем эякулята	≥1,5 мл
рН	≥7,2
Концентрация сперматозоидов	≥15 млн/мл
Общее количество сперматозоидов	≥39 млн

Показатель	Норматив, единицы измерения
Время разжижения	<60 минут
Подвижность сперматозоидов	≥40%
Сперматозоиды с прогрессивным движением	≥32%
Морфология	≥4 % нормальных форм
Жизнеспособность сперматозоидов	≥58% живых сперматозоидов
Концентрация лейкоцитов	<1 млн/мл
Антиспермальные антитела (АСАТ)	<50% сперматозоидов, ассоциированных с АСАТ

Оценка патологии эякулята основывалась на следующих критериях:

- аспермия - отсутствие эякулята;
- азооспермия - отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
- олигозооспермия - снижение концентрации сперматозоидов <15 млн/мл;
- астенозооспермия - снижение подвижности сперматозоидов ниже нормальных значений (общая подвижность <40%, сперматозоиды с прогрессивным движением <32%);
- тератозооспермия - повышение количества сперматозоидов с аномальной морфологией (>96%).

2.2.2.4. Исследование антифосфолипидных антител

Исследование АФА осуществлялось в лаборатории клинической иммунологии (заведующий – д.м.н. Л.В. Кречетова) с помощью ИФА с применением наборов фирмы «ORGENTEC Diagnostika GmbH» (Германия). Референсные диапазоны содержания антител в крови составляли: анти-КЛ класса М - <7 MPL-Ед/мл, анти-КЛ класса G - <10 GPL-Ед/мл; анти-β2-ГП-1 класса М и G - <5 Ед/мл; анти-АнV класса М и G - <8 Ед/млз; анти-ФС класса М и G - <10 Ед/мл.

Количественное определение уровня анти-КЛ, анти-β2-ГП-1, анти-АнV и анти-ФС проводилось согласно инструкции по применению фирмы-производителя, прилагаемой к набору. В лунки микропланшета, покрытые

иммобилизованным фосфолипидом или фосфолипид-связывающим протеином, вносились: 6 калибраторов, отрицательный и положительный контроли, образцы сыворотки крови, разведенные 1:100 в буфере для разведения. Связывание присутствующих в образцах антител с иммобилизованным антигеном осуществлялось в течение 30 минут при температурном режиме $20\pm 2^\circ\text{C}$. Затем проводилось 3-х-кратное промывание планшета с последующим добавлением в лунки конъюгата антител против IgG или IgM человека с пероксидазой хрена в рабочем разведении и инкубация при $20\pm 2^\circ\text{C}$ продолжительностью 15 минут. Избыток конъюгатов удалялся, осуществлялось 3-х-кратное промывание, в лунки вносили раствор хромогенного субстрата, содержащий 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМБ), проводили инкубацию при $20\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 15 минут, наблюдалось изменение цвета раствора на голубой. Для остановки ферментативной реакции добавлялся стоп-раствор, содержащий серную кислоту, в соотношении 1:1, при этом цвет раствора изменялся на желтый. ОП измерялась на микропланшетном фотометре MULTISCAN EX (Thermo Electron (Shanghai) Instrument Co., Китай) либо на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan, Австрия) при длине волны 450 нм. Концентрация антител в исследуемом образце определялась по 4-параметрической калибровочной кривой зависимости ОП от концентрации антител, построенной в линейно-логарифмических координатах.

Определение уровня анти-ФЭ и анти-ФС/ПТ IgM и IgG проводилось с помощью иммуноферментных наборов AESKU Diagnostics (Германия) для отдельного количественного определения IgM- и IgG-антител к ФЭ или ФС/ПТ в сыворотке крови человека.

Образцы сывороток крови разводили в 101 раз и инкубировали в лунках микропланшета, покрытых специфическими антигенами. Наблюдалось связывание антител, присутствующих в образцах сывороток пациентов, с иммобилизованным антигеном. Затем проводилась промывка плашета с целью

удаления не связавшихся компонентов сыворотки крови и добавление в лунки конъюгатов антител к иммуноглобулинам (М или G) человека с пероксидазой хрена, взаимодействующих с комплексом антиген-антитело, образовавшимся на поверхности лунок микропланшета. Не связавшиеся конъюгаты удаляли путем промывания лунок. При внесении субстрата наблюдалась ферментная реакция с голубым окрашиванием, которую останавливали путём добавления концентрированной кислоты, при этом происходило изменение цвета на желтый. Интенсивность окрашивания пропорциональна исходной концентрации соответствующих антител в образцах пациентов. Количественную оценку результатов проводили с помощью 4-х параметрической калибровочной кривой. Как для антител к ФЭ, так и для антител к ФС/ПТ нормальный диапазон концентраций соответствует <12 Ед/мл, пограничный – 12-18 Ед/мл, положительный – >18 Ед/мл.

Количественное определение антител к С1q класса G в сыворотке крови проводили с использованием иммуноферментного набора фирмы «ORGENTEC Diagnostika GmbH» (Германия) по методике, аналогичной методике определения других антифосфолипидных антител. Референсный диапазон содержания антител в крови составлял <10 Ед/мл.

2.2.2.5. Исследование других аутоиммунных антител

Определение уровня аутоиммунных антител другой специфичности осуществлялось в лаборатории клинической иммунологии (заведующий – д.м.н. Л.В. Кречетова).

Определение антинуклеарных антител, антител к dsДНК и экстрагируемым ядерным антигенам.

Проводилось исследование сывороточного уровня антинуклеарных антител с использованием иммуноферментного набора ANA-Detect (ORGENTEC Diagnostika, Германия) для качественного определения IgG-антител к 26 ядерным антигенам в сыворотке и плазме крови человека: SS-A

60, SS-A 52, SS-B, RNP-70, Sm, RNP/Sm, Scl-70, RNP-A, RNP-C, Sm-BB, Sm-D, Sm-E, Sm-F, Sm-G, Scl-70, Jo-1, dsDNA, ssDNA, центромере В, полинуклеосомам, монопнуклеосомам, гистонам H1, H2A, H2B, H3, H4. Каждая лунка микропланшета покрыта смесью высокоочищенных антигенов человека, что позволяет точно определять аутоантитела к ним. В случае положительного результата теста ANA-Detect осуществляется дальнейшая дифференциация аутоантител по специфичности с использованием соответствующих тестов ORGENTEC, основанных на использовании индивидуальных антигенов.

В основе определения АНА лежит метод непрямого твердофазного ИФА с использованием конъюгата антител против иммуноглобулинов человека, связанного с ферментом (пероксидазой хрена), включающий несколько этапов. На поверхность лунок микропланшета наложена смесь 26 очищенных ядерных антигенов SS-A 60, SS-A 52, SS-B, RNP-70, Sm, RNP/Sm, Scl-70, центромеры В и Jo- 1, полинуклеосом, монопнуклеосом и гистонов. Сначала специфические антитела, присутствующие в образце сыворотки (плазмы) крови пациента, предварительно разведенном 1:100, связываются во время инкубации в течение 30 минут с антигенами, иммобилизованными на поверхности реакционных лунок. Затем с целью удаления не связавшихся и неспецифически связанных компонентов сыворотки или плазмы крови производят промывку лунок. После этого в лунки добавляют ферментный конъюгат, связывающийся с иммобилизованным на твердой фазе комплексом антиген-антитело во время инкубации в течение 15 минут. Проводят промывание лунок для удаления избытка не связавшегося ферментного конъюгата. В результате добавления субстратного раствора фермент конъюгата, связанного с иммунными комплексами, гидролизует субстрат при инкубации в течение 15 минут с образованием продукта синего цвета. Ферментная реакция останавливается при добавлении стоп-раствора, образуется конечный продукт желтого цвета. Интенсивность желтого

окрашивания коррелирует с концентрацией исследуемых антител в образце и измеряется при длине волны 450 нм на фотометре Multiskan EX (Thermo Electron (Shanghai) Instrument Co, Китай).

В состав набора входят три контроля: отрицательный (контроль А), не содержащий АНА, положительный (контроль С), содержащий АНА в высоком титре, и контроль В, содержащий АНА на уровне «cut-off» Для качественных результатов значение ОП анализируемых образцов сравнивают с ОП контроля В («cut-off»).

Отрицательные результаты:

ОП анализируемого образца < ОП контроля В.

Положительные результаты:

ОП анализируемого образца \geq ОП контроля В.

Для более детального представления результатов ОП анализируемого образца выражается в значениях индекса позитивности:

Индекс = ОП образца / ОП контроля В

Значения индекса:

Отрицательный - <1; пограничный – 1,0-1,2; позитивный - \geq 1,2.

Аа подразделяются на две основные группы:

- 1) аутоантитела к ДНК и гистонам;
- 2) аутоантитела к экстрагируемым ядерным антигенам: SM, рибонуклеопротеины (RNP), SS-A/Ro, SS-B/La, SCL-70, Jo-1 и PM1.

Кроме АНА, у пациенток были определены антитела к дсДНК и антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (SS-A/Ro, SS-B/La, RNP-70).

В исследовании применялся тест «Anti-dsDNA» (ORGENTEC Diagnostika, Германия), предназначенный для количественного определения антител класса G к дсДНК в сыворотке или плазме крови человека методом непрямого твердофазного ИФА. Лунки микропланшета покрыты высоко очищенной дсДНК. Анализ выполняется аналогично описанной выше методике определения АНА. Аналитическая чувствительность определения

IgG-антител к дсДНК составляет 1 МЕ/мл, измеряемый диапазон – 1-200 МЕ/мл, референсный диапазон значений анти-дсДНК - <20 МЕ/мл.

Количественное определение IgG-антител к антигену SS-A (60 кДа) в образцах сыворотки или плазмы крови человека проводилось методом непрямого ИФА с помощью набора Anti-SS-A (Ro) (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Аналитическая чувствительность тест-системы составляет 0,5 Ед/мл, диапазон измерения – 0,5-200 Ед/мл. Интерпретация результатов: отрицательные - <15 МЕ/мл; пограничные – 15-25 МЕ/мл; положительные - \geq 25 МЕ/мл.

В исследовании также был использован набор «Anti-SS-B» (ORGENTEC Diagnostika, Германия), предназначенный для количественного определения IgG-антител к белкам SS-B (La) в образцах сыворотки или плазмы крови человека методом ИФА. Аналитическая чувствительность тест-системы составляла 1,0 Ед/мл, диапазон измерения – 1,0-200 Ед/мл. Интерпретация результатов: отрицательные - <15 МЕ/мл; пограничные – 15-25 МЕ/мл; положительные - \geq 25 МЕ/мл.

Аутоантитела класса G к RNP-70 в сыворотке и плазме крови исследовались методом ИФА с помощью наборов «Anti-RNP-70» (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Данный метод калиброван в относительных арбитражных единицах, измеряемый диапазон - 0-200 Ед/мл, диапазон РЗ - <25 Ед/мл.

Определение антиовариальных и антитрофобластических антител, антител к зоне пеллюцида

Кроме того, в исследовании оценивались органоспецифические аутоантитела, а именно анти-ОВ, анти-ТБ и анти-ZP. Антиовариальные антитела определяли с использованием иммуноферментных наборов фирмы DRG Instruments GmbH (Германия), предназначенных для количественного измерения антител против ооцитов в сыворотке человека.

Тест на анти-ОВ является непрямым ИФА «сэндвич» типа. На

поверхности лунок микропланшета иммобилизована смесь белков ооцитов. При инкубации в течение 60 минут при 37°C антитела из образцов сыворотки крови пациентов, разведенных 1:100, связываются с иммобилизованными на поверхности лунок антигенами. Не связавшиеся компоненты образца удаляются на этапе промывания. Добавленный ферментный конъюгат, содержащий антитела к иммуноглобулинам человека, меченные пероксидазой хрена, связывается с иммобилизованными комплексами антиген-антитело при инкубации при 37°C в течение 60 минут. Производится промывание и удаление избытка конъюгата, затем твердая фаза инкубируется с субстратным раствором в течение 30 минут при комнатной температуре. Колориметрическая реакция останавливается добавлением «стоп» - раствора, измеряется ОП раствора, приобретающего желтое окрашивание за счет образования конечного продукта реакции. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации исследуемых антител в образце.

ОП измеряется при 450 нм на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan, Австрия). Определение концентрации антител в исследуемых образцах производится с использованием стандартной кривой, построенной по значениям ОП, полученным при разных концентрациях стандартов. Референсный диапазон составлял ≤ 10 Ед/мл, положительные значения - > 10 Ед/мл.

Определение антител к зоне пеллюцида и антитрофобластических антител осуществлялось при помощи иммуноферментных наборов (QAYEE-BIO for Life Science, Китай), предназначенных для количественного определения антител к зоне пеллюцида или трофобласту человека с помощью одностадийного иммуноферментного метода типа «сэндвич» с использованием двух антител. В данном методе стандарты, образцы и антитела к зоне пеллюцида или трофобласту человека, меченные пероксидазой хрена, вносят в лунки микропланшета, покрытые соответствующими антигенами. Производят инкубацию с последующим

удалением не связавшихся компонентов образца и меченных ферментом антител из лунок микропланшета путем промывания. В лунки вносят раствор хромогена А и В. При этом развивается голубое окрашивание, которое меняется на желтое при добавлении кислоты. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации антител в исследуемых образцах. Концентрацию антител в неизвестных образцах определяли с помощью калибровочной кривой. Нормальный диапазон концентраций, определенный при исследовании сывороток крови здоровых фертильных женщин (n=30), составлял, соответственно, <250 нг/мл и <150 нг/мл.

Исследование аутоантител к антигенам щитовидной железы

Диагностика аутоиммунных заболеваний щитовидной железы осуществлялась путем определения аутоантител, направленных против антигенов клеток щитовидной железы, а именно анти-ТГ, анти-ТПО и анти-рТТГ. Данные наборы предназначены для количественного определения аутоантител класса G в сыворотке и плазме крови человека.

Количественное определение антител к ТГ и ТПО проводилось с использованием иммуноферментных наборов фирмы ORGENTEC Diagnostika (Германия) в несколько этапов. Присутствующие в образце пациента специфические антитела связываются с иммобилизованными на поверхности реакционных лунок микропланшета антигенами. Производится инкубация и промывка лунок для удаления не связавшихся антител или неспецифически связанных компонентов, присутствующих в сыворотке или плазме. Затем вносится ферментный конъюгат, который связывается с комплексом антиген-антитело. После инкубации на этапе промывки избыток конъюгата удаляется, а в лунки добавляется субстрат, гидролизуемый ферментом, содержащимся в связанном конъюгате, конечный продукт окрашивается в синий цвет. Ферментную реакцию останавливают внесением раствора кислоты, цвет окрашивания изменяется на желтый, интенсивность окрашивания коррелирует с концентрацией антител в образце, ОП может быть измерена на

фотометре при длине волны 450 нм. Концентрация антител в образце определяется с помощью 4-х параметрической калибровочной кривой.

Измеряемый диапазон при определении антител к ТГ составлял 0-9000 МЕ/мл, отрицательные результаты <100 МЕ/мл, пограничные 100-150 МЕ/мл, положительные >150 МЕ/мл. При определении антител к ТПО измеряемый диапазон составлял 0-3000 МЕ/мл, отрицательные результаты - <50 МЕ/мл, пограничные - 50-75 МЕ/мл, положительные - >75 МЕ/мл.

Количественное определение специфических антител к рецептору ТТГ в сыворотке человека проводилось с помощью иммуноферментного набора «Medizym T.R.A. human» (Medipan GmbH, Германия). Данные антитела играют важную роль при проведении дифференциальной диагностики гипертиреоза, диагностики болезни Грейвса, обусловленной наличием аутоантител к рецептору ТТГ. Этот вид аутоантител способен имитировать эффекты ТТГ на тиреоидные клетки, вызывая повышение титра Т4 и Т3 в крови. Методика представляет собой конкурентный ИФА с несколькими последовательными инкубациями. Во время первой инкубации специфические антитела из образцов сыворотки крови и стандартов связываются с иммобилизованным в лунках планшета рецептором. Во время второй инкубации меченные биотином антитела к рецептору ТТГ связываются со свободными эпитопами иммобилизованного рецептора. Чем больше антител присутствует в образце, тем в меньшей степени биотинилированные антитела связываются с иммобилизованными рецепторами ТТГ. Промывка осуществляется для удаления не связавшегося биотинового конъюгата. Связанный биотин специфически реагирует с конъюгатом стрептавидин-пероксидаза. При этом ОП субстратного раствора при 450 нм обратно пропорциональна количеству связавшихся специфических антител. Концентрацию аутоантител к рТТГ в образце определяют по стандартной кривой. Результаты анализа ≤ 1 МЕ/л оцениваются как отрицательные, 1-1,5 МЕ/л - пограничные, >1,5 МЕ/л - положительные.

Определение аутоантител к гонадотропным и стероидным гормонам

Для определения антител к гормонам использовалась методика непрямого твердофазного ИФА с применением высокоочищенного препарата ФСГ (Sigma Aldrich, США) и конъюгата прогестерона с бычьим сывороточным альбумином (БСА) (Progesterone 3-(O-carboxymethyl) oxime: BSA (ООО «ХЕМА», Россия), полистирольных микропланшетов с повышенной сорбционной емкостью, мышиных моноклональных антител к иммуноглобулинам человека классов М и G, меченных пероксидазой хрена, расходных реагентов и буферных растворов для ИФА ООО «ХЕМА». В лунки микропланшетов вносили по 50 мкл растворов ФСГ (2,5 мкг/мл) или ПГ-БСА (6,8 мкг/мл) в фосфатно-солевом буферном растворе, инкубация осуществлялась при $20\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 16 ± 2 часа. После промывания отмывочным буфером планшет обрабатывали блокирующим буфером, содержащим 1% БСА, в течение 1,5 часов. Исследуемые образцы сыворотки крови, положительные и отрицательные контрольные сыворотки исследовали в дублях в разведении 1:100, инкубацию проводили на встряхивателе при $20\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. Конъюгаты с пероксидазой хрена к IgM и IgG человека вносили в лунки в рабочих разведениях, инкубировали на встряхивателе при $20\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. Субстратный раствор добавлялся в лунки после промывания планшетов, инкубация осуществлялась в течение 10-20 минут при $20\pm 2^\circ\text{C}$. Ферментную реакцию останавливали добавлением равного объема «стоп»-реагента. ОП измеряли на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan, Австрия) при 450 нм. Результат анализа оценивали, как положительный, если среднее значение ОП образца превышало ОП отрицательного контроля в 2 раза и более и составляло более 0,4 ед. ОП.

Определение антител к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (ACE2)

Определение антител (M, G) к ACE2 проводили по модификации

методики непрямого твердофазного ИФА, приведенной выше для определения антител к гормонам, с использованием препарата рекомбинантного АСЕ2 человека, предоставленного фирмой ООО «ХЕМА» (Россия), моноклональных антител против IgM и IgG человека, меченных пероксидазой хрена, реагентов и буферных растворов для ИФА производства ООО «ХЕМА». АСЕ2 иммобилизовали на полистирольные микропланшеты MaxiSorp (Thermo Scientific Nunc, Дания) в концентрации 2,5 мкг/мл, образцы сыворотки крови исследовали в разведении 1:100. Измерение ОП выполняли на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan, Австрия) при 450 нм. Результат анализа оценивали, как положительный при ОП образца более 0,4 ед. ОП.

2.2.3. Ультразвуковое исследование матки и придатков

УЗИ матки и придатков выполнялось в отделении функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (заведующий - д.м.н., К.В. Костюков). На 5-8-й день менструального цикла были оценены толщина и структурные особенности эндометрия, а также объем яичников и КАФ.

Ультразвуковой мониторинг фолликулогенеза и роста эндометрия проводили на 2-3 день менструального цикла, у пациенток программ ВРТ - в день начала овариальной стимуляции, на 6-й день овариальной стимуляции и затем – каждые 2-3 дня до назначения триггера овуляции. В зависимости от динамики фолликулогенеза проводили определение дня назначения триггера овуляции, а при необходимости - корректировку дозировки ГТ.

В дальнейшем УЗИ органов малого таза выполняли на 21-й день после ПЭ в полость матки при наличии положительного результата β -ХГ с целью определения плодного яйца в полости матки и через 5-6 недель после ПЭ в полость матки с целью визуализации сердцебиения эмбриона.

2.2.4. Обследование пациенток в программах ВРТ

2.2.4.1. Овариальная стимуляция и трансвагинальная пункция фолликулов яичников

Программы ВРТ осуществлялись в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова Института репродуктивной медицины (заведующий – д.м.н., профессор Е.А. Калинина). Овариальную стимуляцию проводили по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ) препаратами рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и/или препаратами, содержащими ЛГ-компонент: чМГ или комбинированным препаратом, содержащим рФСГ/рЛГ (рекомбинантный ЛГ). Всем пациенткам, переболевшим COVID-19, овариальную стимуляцию осуществляли после заболевания (в среднем через 6 месяцев, от 2-х до 9 месяцев). Доза гонадотропинов подбиралась индивидуально на основании возраста, анамнеза и параметров овариального резерва. ГТ вводились со 2-3-го дня менструального цикла. Введение ант-ГнРГ осуществлялось по достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм ежедневно до дня введения триггера овуляции (включительно). Триггер овуляции вводился при достижении лидирующим фолликулом диаметра 19 мм. В качестве триггера овуляции использовался ХГ однократно в дозе 8000 - 10000 МЕ или комбинацию ХГ с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ). ТВП фолликулов проводилась под ультразвуковым контролем через 36 часов после введения триггера овуляции. Для пункции использовались однопросветные пункционные иглы.

2.2.4.2. Морфологическая оценка ооцитов и оплодотворение

Просмотр аспирированной фолликулярной жидкости осуществлялся эмбриологом под контролем стереомикроскопа. Определялось число

полученных ОКК, после чего ооциты отмывались от фолликулярной жидкости и крови, а затем помещались в стерильные планшеты с культуральной средой для периода предварительной инкубации в течение 2-3 часов.

После окончания предварительной инкубации производилось денудирование ооцитов, то есть механическое и энзимное удаление клеток кумулюса из препарата. Вначале ОКК помещались на 20 секунд в раствор гиалуронидазы, затем отмывались от фермента в буферной среде и оставлялись на 30 минут в исходной культуральной среде. Оставшиеся клетки кумулюса удалялись механическим путем. После энзимной и механической обработки ооцитов оценивалась степень зрелости клеток:

- если в цитоплазме клетки визуализировалось ядро и отсутствовало полярное тельце - ооцит находился на стадии зародышевого пузырька (germinal vesicle, GV), что соответствовало профазе первого мейотического деления;
- если в цитоплазме клетки отсутствовало ядро и полярное тельце - ооцит находился на стадии метафазы первого мейотического деления (M1);
- наличие полярного тельца в перивителлиновом пространстве свидетельствовало о завершении процессов созревания ооцита и достижения второго мейотического деления (MII).

Параллельно с очисткой ооцитов производилось центрифугирование, флотирование и обработка спермы партнера. Все зрелые ооциты подвергались оплодотворению методом ЭКО или ИКСИ.

Нормальное оплодотворение регистрировалось при наличии двух симметричных по размеру пронуклеусов в цитоплазме через 16-18 часов после оплодотворения. В случае наличия одного или трех и более пронуклеусов в цитоплазме оплодотворение расценивалось как аномальное. При отсутствии пронуклеусов в цитоплазме ооцита ооцит считался не оплодотворившимся. Этап культивирования был произведен с использованием сред культивирования СООК (Австралия). После проведения оплодотворения

зиготы переносились в культуральную среду для дальнейшего культивирования.

Показаниями к ИКСИ у наблюдаемых пациентов были:

1. субфертильная сперма у партнера;
2. низкая частота оплодотворения в предыдущей программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

2.2.4.3. Морфологическая оценка эмбрионов

Морфологическая оценка эмбрионов проводилась через 120-122 часа (на 5-е сутки) культивирования. Учитывались морфологические характеристики эмбрионов по классификации Гарднера (степень зрелости бластоцист, качество трофэктодермы (ТФЭ) и внутриклеточной массы (ВКМ) [401].

Степень зрелости бластоцисты классифицировалась следующим образом:

1. ранняя бластоциста - полость бластоцисты занимает менее половины объема эмбриона;
2. полость бластоцисты больше половины объема эмбриона;
3. полная бластоциста - полость занимает весь объем эмбриона;
4. расширенная бластоциста - полость бластоцисты становится больше, начинается истончение блестящей оболочки;
5. ТФЭ начинает проникать через блестящую оболочку;
6. бластоциста покинула блестящую оболочку.

ВКМ классифицировалась следующим образом:

- A. плотная упаковка большого числа клеток легко визуализируемой ВКМ;
- B. свободная упаковка среднего числа клеток легко визуализируемой ВКМ;
- C. незначительное число клеток ВКМ.

ТФЭ классифицировался следующим образом:

- A. большое число клеток формируют единый эпителиальный слой;
- B. небольшое число клеток формируют неплотный эпителиальный слой;

С. незначительное число клеток ТФЭ.

К эмбрионам отличного качества относились бластоцисты 4-5 класса с ВКМ категории А и качеством ТФЭ категории А.

2.2.4.4. Перенос эмбрионов в полость матки и ведение посттрансферного периода

ПЭ одного или 2-х эмбрионов в полость матки осуществляли на 5-е сутки культивирования в цикле овариальной стимуляции при помощи «мягкого» катетера Wallace (Германия) или Cook (Австралия). С целью поддержки посттрансферного периода применялся микронизированный прогестерон для вагинального введения в дозировке 600 мг в день или дидрогестерон для перорального приема в дозировке 30 мг в день.

Для определения факта наступления беременности проводилось определение уровня ХГ в сыворотке крови через 14 дней после проведения ПЭ в полость матки. Тест на беременность считали положительным, в том случае, если уровень ХГ превышал 20 МЕ/л. Клиническая беременность регистрировалась при визуализации плодного яйца в полости матки по данным УЗИ через 21 день после ПЭ.

2.2.5. Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы «Statistica V10» (США). Для оценки качественных данных вычислялись доли (%). Для сравнения категориальных данных в двух и более группах, а также для оценки значимых различий между ними использовался тест χ^2 . Для сравнения бинарных данных мерой сравнения явилось ОШ с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Метод логистической регрессии использовался при расчете ОШ_{кор} для контроля конфаундеров. Для сравнения

связанных бинарных данных в одной группе пациентов до и после COVID-19 использовался критерий Мак-Немара.

Для анализа количественных данных в группах сравнения определялся вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ данных). Так как данные были распределены ненормально, то применялись методы непараметрической статистики: определялись медианы с интерквартильным размахом ($Me(Q25-Q75)$), критерий знаков (Sign тест) для сравнения непараметрических данных в связанных совокупностях, тест Манна-Уитни/тест Краскела-Уоллиса для сравнения непараметрических данных в несвязанных совокупностях.

Зависимые данные оценивались с помощью коэффициента корреляции. Наличие корреляционной зависимости между переменными оценивали с применением непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Различия между статистическими величинами считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-анамнестические факторы риска заболевания COVID-19 у пациенток программ ВРТ, включенных в исследование

240 пациенток были разделены на 2 группы в зависимости от наличия у них COVID-19 в анамнезе: группа 1 – пациентки, не болевшие COVID-19 (n=105), группа 2 – пациентки, перенесшие COVID-19 (n=135) за 12 и менее месяцев до вступления в программу ВРТ. Группа 2 была дополнительно стратифицирована на 2 подгруппы: подгруппа 2а – пациентки, перенесшие COVID-19 в легкой форме (n=85), подгруппа 2б – пациентки, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой форме (n=50). Клинико-анамнестические данные пациенток, включенных в исследование, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Клинико-анамнестические данные пациенток программ ВРТ.

Параметр	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		p1 (для 2-х групп) p2 (для 3-х групп)
		Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
Возраст и антропометрические данные				
Возраст, лет*	34 (30-36)	34 (31-37)		0,396
		35 (32-37)	33 (30-36)	0,088
Возраст >35 лет**	31(29,5%)	48(35,6%)		0,320
		33(38,8%)	15(30,0%)	0,298
Возраст мужа, лет*	36 (32-39)	36 (32-40)		0,566
		36 (33-40)	35 (31-39)	0,397
Рост, м*	1,66 (1,62-1,68)	1,66 (1,63-1,72)		0,086
		1,65 (1,62-1,72)	1,68 (1,64-1,72)	0,181
Масса тела, кг*	60 (55-67)	63 (58-72,5)		0,001
		63 (57-70)	64,5 (61-78)	0,001
ИМТ, кг/м ² *	21,9 (20,0-24,5)	22,9 (20,4-25,5)		0,009
		22,4 (20,1-25,3)	23,4 (21,2-26,4)	0,003
ИМТ ≥ 25 кг/м ² **	20 (19%)	41 (30,4%)		0,045
		24 (28,2%)	17 (34%)	0,102
ИМТ ≥ 30 кг/м ² **	5 (4,7%)	11 (8,1%)		0,296
		4 (4,7%)	7 (14%)	0,065
ИМТ <18,5 кг/м ² **	5 (4,7%)	4 (2,9%)		0,466

Параметр	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		p1 (для 2-х групп)
		Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	p2 (для 3-х групп)
		4 (4,7%)	0	0,292
Вредные привычки				
Курение **	7 (6,7%)	7 (5,2%)		0,627
		5 (5,9%)	2 (4%)	0,802
Прием алкоголя **	3 (2,9%)	13 (9,6%)		0,036
		8 (9,4%)	5 (10%)	0,112
Группа крови и резус фактор				
Группа крови 0(I)**	38 (36,2%)	43 (31,9%)		0,706 0,330
		31 (36,5%)	12 (24%)	
Группа крови A(II)**	33 (31,4%)	52 (38,5%)		
		27 (31,7%)	25 (50%)	
Группа крови B(III)**	24 (22,9%)	27 (20%)		
		17 (20%)	10 (20%)	
Группа крови AB(IV)**	10 (9,5%)	13 (9,6%)		
		10 (11,8%)	3 (6%)	
Резус-фактор (+)**	87 (82,8%)	113 (83,7%)		0,861
		70 (82,3%)	43 (86%)	0,847
Репродуктивная функция				
Менархе, лет*	13 (12-14)	13 (12-14)		0,197
		13 (12-14)	13 (12-14)	0,406
Длина менструального цикла, дней*	28 (28-29)	28 (28-30)		0,007
		28 (28-29)	29 (28-30)	0,002
Длительность менструации, дней*	5 (5-5)	5 (5-6)		0,028
		5 (5-6)	5 (5-6)	0,090
Дебют половой жизни, лет*	19 (18-21)	19 (18-21)		0,976
		19 (18-21)	18 (18-20)	0,467
Число беременностей***	0 (0-6)	0 (0-5)		0,752
		0 (0-5)	0 (0-5)	0,656
Число родов***	0 (0-2)	0 (0-3)		0,992
		0 (0-3)	0 (0-3)	0,988
Число выкидышей***	0 (0-4)	0 (0-4)		0,865
		0 (0-4)	0 (0-2)	0,359
Привычный выкидыш**	3 (2,8%)	10 (7,4%)		0,122
		8 (9,4%)	2 (4%)	0,123
Число абортсв***	0 (0-3)	0 (0-2)		0,864
		0 (0-2)	0 (0-1)	0,418
Гинекологическая заболеваемость				
Эндометриоз**	25 (23,8%)	38 (28,1%)		0,448
		27 (31,7%)	11 (22%)	0,345
Аденомиоз**	14 (13,3%)	6 (4,4%)		0,013
		3 (3,5%)	3 (6%)	0,041
Миома матки**	21 (20%)	33 (24,4%)		0,413

Параметр	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		p1 (для 2-х групп) p2 (для 3-х групп)
		Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
		25 (29,4%)	8 (16%)	0,141
Миомэктомия в анамнезе**	8 (7,6%)	11 (8,1%)		0,880
		10 (11,7%)	1 (2%)	0,126
Хронический эндометрит**	11 (10,5%)	8 (5,6%)		0,195
		5 (5,9%)	3 (6%)	0,432
Хронический сальпингоофорит**	13 (12,4%)	15 (11,1%)		0,761
		8 (9,4%)	7 (14%)	0,692
Тубэктомия в анамнезе**	16 (15,2%)	21 (15,6%)		0,946
		11 (12,9%)	10 (20%)	0,546
СПКЯ**	9 (8,6%)	6 (4,4%)		0,190
		3 (3,5%)	3 (6%)	0,359
ИППП в анамнезе**	15 (14,3%)	17 (12,6%)		0,701
		11 (12,9%)	6 (12%)	0,918
Бесплодие первичное**	61 (58,1%)	79 (58,5%)		0,947
		49 (57,6%)	30 (60%)	0,962
Длительность бесплодия, лет*	4 (3-6,5)	5 (3-6)		0,631
		5 (3-6)	5 (2-6)	0,839
Число попыток ЭКО в анамнезе***	1 (1-5)	1 (1-8)		0,370
		1 (1-8)	1 (1-4)	0,429
Соматическая заболеваемость				
Сердечно-сосудистые заболевания**	7 (6,7%)	6 (4,4%)		0,450
		2 (2,3%)	4 (8%)	0,282
Хронические заболевания ЖКТ**	18 (17,1%)	20 (14,8%)		0,624
		11 (12,9%)	9 (18%)	0,655
Хронические урологические заболевания**	14 (13,3%)	11 (8,1%)		0,192
		6 (7%)	5 (10%)	0,369
ЛОР-заболевания**	9 (8,6%)	24 (17,8%)		0,039
		15 (17,6%)	9 (18%)	0,120
Эндокринные заболевания**	31 (29,5%)	27 (20%)		0,087
		17 (20%)	10 (20%)	0,231
Аллергические заболевания**	9 (8,6%)	23 (17%)		0,050
		11 (12,9%)	12 (24%)	0,030

Примечание: *Me(Q25-Q75), ***Me(min-max), тест Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса, **abc (%), χ^2 -тест, ИМТ – индекс массы тела, СПКЯ – синдром поликистозных яичников, ИППП – инфекции, передающиеся половым путем, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

Средний возраст пациенток составил 34 года. 1/3 пациенток находилась в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет).

Пациентки, перенесшие COVID-19, отличались от неболевших пациенток большей массой тела, а также более высоким ИМТ. При этом пациенток с избыточной массой тела также было значимо больше в группе 2 по сравнению с группой 1. Как известно, избыточная масса тела и ожирение являются фактором риска более тяжелых форм COVID-19. ОШ заболевания COVID-19 в зависимости от наличия избыточной массы тела в данной когорте пациенток составило 1,8 (95% ДИ=1,01; 3,4, $p=0,047$).

В группе переболевших пациенток было значимо больше пациенток, регулярно потребляющих алкоголь (1 раз в неделю и чаще по 2 стакана вина и больше). ОШгр заболевания COVID-19 в зависимости от приема алкоголя в данной когорте пациенток составило 3,6 (95% ДИ=1,07;16,2, $p=0,049$). Известно, что алкоголь оказывает негативное влияние на течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2, путём увеличения фиброза гепатоцитов, усиления клеточного метаболизма, а также течения воспалительных реакций вследствие увеличения активности ключевых медиаторов, включая провоспалительные цитокины [402].

Представленность групп крови и положительного резус-фактора соответствовала популяционным. Не было выявлено значимой разницы между группами, хотя обращает на себя внимание большее число женщин с A(II) группой крови в подгруппе 2б (50%) по сравнению с группой 1 и подгруппой 2а (31%).

У всех пациенток отмечался сохраненный регулярный менструальный цикл средней продолжительностью 28 дней. При этом у пациенток подгруппы 2б отмечалась большая длительность менструального цикла и менструального кровотечения, что, по всей видимости, не имело клинического значения в отношении риска заболевания COVID-19, тяжести его течения, а также исходов программ ВРТ, так как в этой подгруппе не отмечено увеличение гинекологической заболеваемости.

Гравидарность и паритет были одинаково низкими в группе 1,

подгруппах 2а и 2б.

Гинекологическая заболеваемость была выше в группе 1, что может являться фактором, влияющим на наступление беременности, у пациенток данной группы. Пациентки группы 1 чаще болели аденомиозом (в 3 раза чаще по сравнению с группой 2), и хроническим эндометритом (в 2 раза чаще по сравнению с группой 2), т.е. у них чаще отмечался маточный фактор бесплодия. Длительность бесплодия и число попыток ЭКО в анамнезе, достигающее 5 в группе 1 и 8 в группе 2, были одинакова во всех группах.

Соматическая заболеваемость была представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (различные виды сердечных аритмий, артериальная гипертензия), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастрит, язва желудка/12-перстной кишки), хроническими урологическими заболеваниями (хронический пиелонефрит, хронический цистит), ЛОР-заболеваниями (хронический тонзиллит, гайморит, ларингит), аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, поллиноз, вазомоторный ринит), эндокринными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит). Более высокая заболеваемость отмечалась в группе 2. Так, ЛОР-заболевания встречались в 2 раза чаще в группе 2 по сравнению с группой 1 ($OШ_{гр}=2,3$, 95% ДИ=1,04; 5,4, $p=0,044$), а аллергические заболевания – в 2 раза чаще в группе 2 по сравнению с группой 1, и в 3 раза чаще в подгруппе 2б по сравнению с группой 1 ($OШ_{гр}=3,4$, 95% ДИ=1,3; 8,9, $p=0,012$).

Таким образом, пациентки, перенесшие COVID-19, отличались от не болевших пациенток более высокой массой тела и ИМТ, более частым приемом алкоголя, большей распространенностью ЛОР и аллергических заболеваний. Пациентки, перенесшие COVID-19 в более тяжелой форме, имели больший ИМТ и чаще страдали аллергическими заболеваниями. Данные факторы риска были учтены в создании модели прогноза заболеваемости COVID-19 (Рисунок 1).

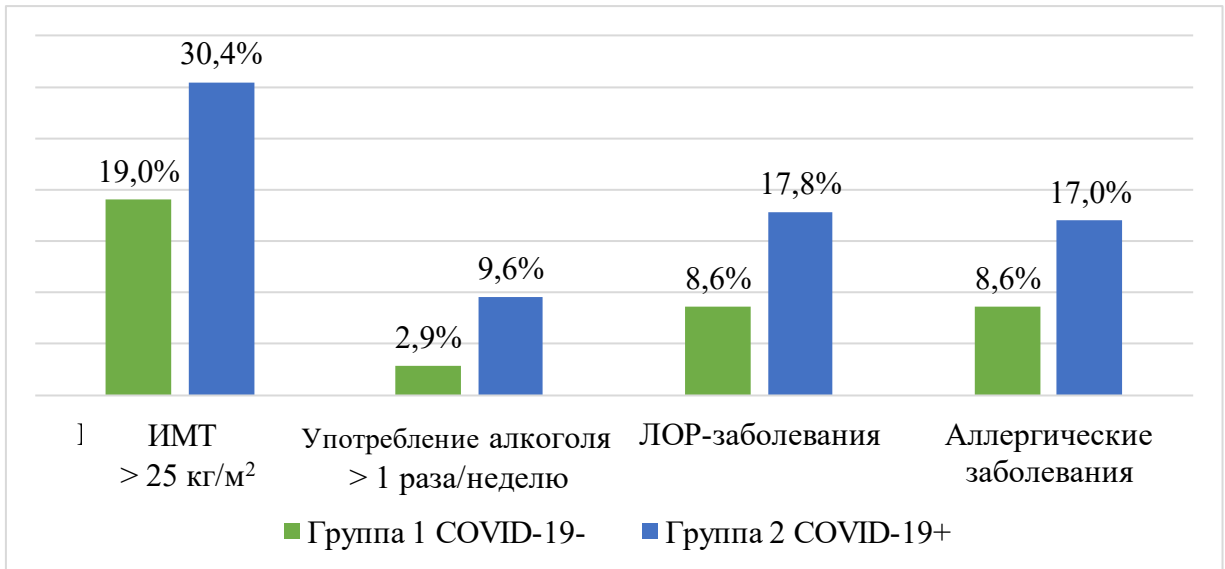


Рисунок 1. Факторы риска заболевания COVID-19, $p < 0,05$.

Также пациентки группы 1 в отличие от пациенток группы 2 чаще имели маточный фактор бесплодия в виде аденомиоза и хронического эндометрита, что следует учитывать в качестве вмешивающегося фактора при расчете ОШ наступления беременности в программах ВРТ в зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе.

Был проведен многофакторный анализ для оценки $OШ_{кор}$ заболеваемости COVID-19 с учетом выявленных конфаундеров – ИМТ, приема алкоголя, заболеваемости ЛОР и аллергическими заболеваниями. Была получена следующая формула прогноза вероятности заболевания COVID-19:

(1)

$$P(3) = \left(\frac{\text{Exp} [-1,56 + 0,07 * \text{ИМТ} + 1,22 * \text{Алк} + 0,73 * \text{ЛОР} + 0,71 * \text{Алл}]}{1 + \text{Exp} [-1,56 + 0,07 * \text{ИМТ} + 1,22 * \text{Алк} + 0,73 * \text{ЛОР} + 0,71 * \text{Алл}]} \right) * 100\%$$

где $P(3)$ – вероятность заболевания;

Exp – экспонента;

ИМТ – индекс массы тела в $\text{кг}/\text{м}^2$;

Алк – факт потребления алкоголя чаще чем раз в неделю в дозе более 2-х бокалов вина в день;

ЛОР – наличие хронического ЛОР-заболевания;

Алл – наличие хронического аллергического заболевания.

Площадь под кривой (AUC) составила 63,5%. Чувствительность модели составила 45,9%, специфичность – 95,5%.

Например, пациентка с ИМТ=20 кг/м², не употребляющая алкоголь, без ЛОР и аллергических заболеваний, имеет вероятность заболеть COVID-19 при контакте с инфекцией 46%, т.е. 50 на 50 (обычная теория вероятности); а пациентка с ИМТ=30 кг/м², употребляющая алкоголь, имеющая хронические ЛОР и аллергические заболевания, имеет вероятность заболеть COVID-19 при контакте с инфекцией 93%, т.е. почти 100%.

3.2 Клинические проявления COVID-19 у пациенток программ ВРТ, включенных в исследование

Длительность клинических проявлений COVID-19 в среднем составила 10 (6-14) дней (от одного до 60 дней). При этом длительность клинических проявлений в подгруппе 2а составила 10 (5-14) дней, а в подгруппе 2б – 10 (7-14) дней (p=0,142).

Среди клинических проявлений преобладали (в порядке убывания): лихорадка – у 104 (77%), снижение обоняния - у 100 (74,1%), общая слабость - у 90 (66,7%), головная боль - у 51 (37,8%), миалгия - у 49 (36,3%), кашель - у 48 (35,5%), насморк – у 39 (28,9%), боли в горле – у 34 (25,2%), одышка - у 20 (14,8%), диарея – у 15 (11,1%), тошнота – у 9 (6,7%). Пневмония по данным компьютерной томографии (КТ-1 или КТ-2) была диагностирована у 15 пациенток (Рисунок 2).

Все пациентки находились на амбулаторном лечении и получали тот или иной вид терапии. Наиболее часто назначались антибиотики широкого спектра действия (56 (41,5%) пациенткам). Также пациенткам назначались:

индукторы интерферона (25 (18,5%) пациенткам), препараты интерферонов (19 (14,1%) пациенткам), гидроксихлорихин (5 (3,7%) пациенткам), глюкокортикостероиды (5 (3,7%) пациенткам), препараты низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах (5 (3,7%) пациенткам).

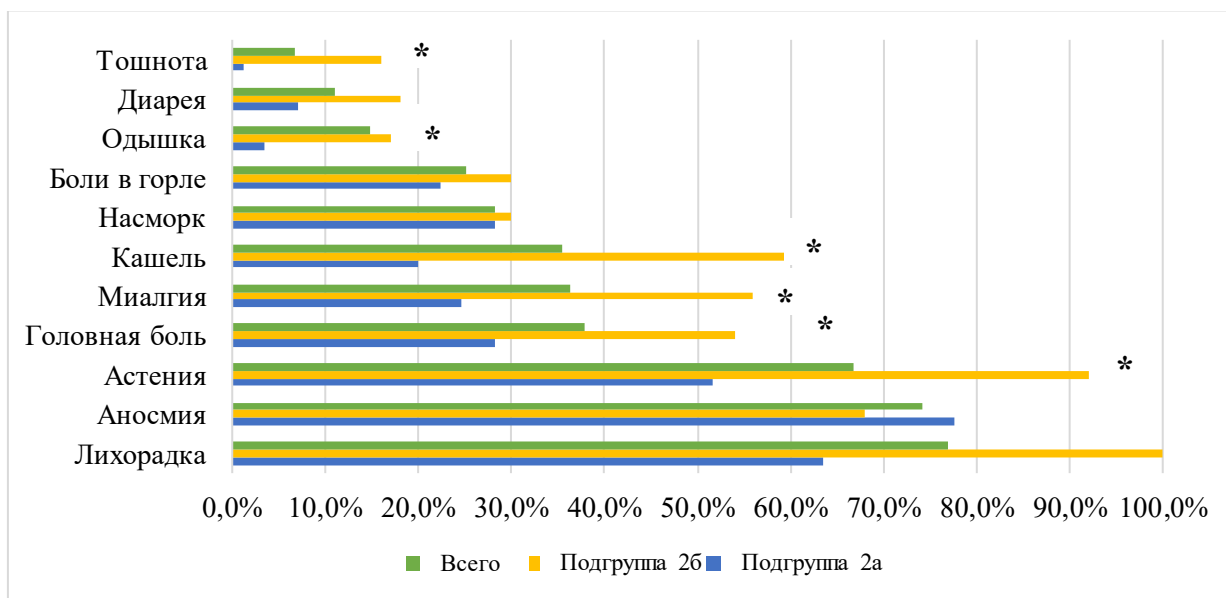


Рисунок 2. Клинические симптомы COVID-19 у пациенток в зависимости от тяжести его течения (* $p < 0,05$).

Был также оценен средний уровень специфических противовирусных антител у пациенток после COVID-19. Специфические противовирусные антитела не выявлялись у пациенток в группе 1. Средний показатель ИП антител в группе 2 составил - 6,08 (2,80-10,79) ($p < 0,0001$), в подгруппе 2а – 6,06 (2,88-10,53), в подгруппе 2б – 6,39 (2,80-11,43) ($p > 0,05$ при сравнении подгрупп 2а и 2б). Таким образом, уровень специфических противовирусных антител не отличался у пациенток, переболевших COVID-19 разной степени тяжести.

3.3. Изменение овариального резерва и менструальной функции у пациенток под влиянием COVID-19

Параметры овариального резерва и характеристики менструального цикла были проанализированы дважды - до и после заболевания COVID-19 у 41 пациентки (группа 3). Интервал между измерениями не превышал 12 месяцев. У 31 пациентки COVID-19 протекал в легкой форме (подгруппа 3а), у 10 - в среднетяжелой форме (подгруппа 3б). Клинико-anamнестические данные пациенток представлены в таблице 5.

Таблица 5. Клинико-anamнестические данные пациенток с известными параметрами овариального резерва до и после COVID-19.

Параметр	Подгруппа 3а n=31	Подгруппа 3б, n=10	Значение P
Возраст и антропометрические данные			
Возраст, лет*	32 (27-41)	42 (35-44)	0,038
Возраст >35 лет**	14 (45,2%)	6 (60%)	0,414
Рост, м*	1,65 (1,60-1,68)	1,64 (1,60-1,72)	0,512
Масса тела, кг*	59 (53-65)	80,5 (70-83)	0,001
ИМТ, кг/м ² *	21,9 (19,8-24,2)	28,5 (24,5-30,5)	0,005
ИМТ≥25 кг/м ² **	7 (22,6%)	7 (70%)	0,020
Вредные привычки			
Курение **	3 (9,6%)	1 (10%)	0,976
Употребление алкоголя**	3 (9,6%)	0	0,306
Группа крови и резус-фактор			
Группа крови 0(I)**	5 (16,1%)	1 (10%)	0,667
Группа крови А(II)**	15 (48,4%)	7 (70%)	
Группа крови В(III)**	10 (32,3%)	2 (20%)	
Группа крови АВ(IV)**	1 (3,2%)	0	
Резус-фактор+**	29 (93,5%)	9 (90%)	0,707
Заболеваемость			
Гинекологические заболевания	3 (9,7%)	2 (20%)	0,385
Сердечно-сосудистые заболевания**	0	1 (10%)	0,074
Хронические заболевания легких**	0	2 (20%)	0,010
Хронические заболевания ЖКТ**	2 (6,4%)	1 (10%)	0,707
ЛОР-заболевания**	6 (19,3%)	1 (10%)	0,494
Аллергические заболевания**	5 (16,3%)	0	0,175

Примечание: *Me(Q25-Q75), тест Манна-Уитни, **abc (%), χ^2 -тест, ИМТ – индекс массы тела, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Пациентки, перенесшие COVID-19 в более тяжелой форме, были старше, имели более высокий ИМТ, чаще страдали избыточной массой тела и ожирением, имели А(II) группу крови и более высокую соматическую заболеваемость.

Распространенность различных заболеваний у пациенток в целом была низкая. Гинекологические заболевания были представлены миомой матки, наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом. Среди заболеваний легких встречались бронхиальная астма и хронический бронхит. Из заболеваний ЖКТ были диагностированы хронический гастрит и язва желудка/12-перстной кишки. ЛОР-заболевания были самыми распространенными и были представлены хроническим тонзиллитом, гайморитом и ларингитом. Сердечно-сосудистые заболевания были представлены артериальной гипертензией. Из аллергических заболеваний отмечались атопический дерматит, поллиноз и вазомоторный ринит. Хронические заболевания легких и сердечно-сосудистые заболевания чаще встречались у пациенток подгруппы 3б.

Таким образом, возраст, высокий ИМТ, и соматическая заболеваемость явились возможными предикторами более тяжелой формы COVID-19 в данной группе пациенток.

Оценка изменения овариального резерва и менструальной функции у женщин в зависимости от перенесенного COVID-19 была проведена в несколько этапов. Сначала с помощью статистики для связанных совокупностей была проанализирована динамика параметров овариального резерва и менструальной функции для всех пациенток (n=41) (Таблица 6).

Таблица 6. Параметры овариального резерва и менструальной функции у пациенток до и после COVID-19 (n=41).

Параметр	До заболевания	После заболевания	Значение р
ФСГ, МЕ/л*	6,8 (4,7-8,1)	8,3 (5,1-10,5)	<0,0001
Число женщин с ФСГ \geq 12 МЕ/л**	0	10 (24,4%)	-
	<i>ДаДа</i> 2 0	<i>НетДа</i> 10 (24,4%)	
	<i>ДаНет</i> 0	<i>НетНет</i> 31 (75,6%)	
АМГ, нг/мл*	2,7 (1,9-3,5)	2,1 (1,1-2,8)	0,010
Число женщин с АМГ < 1,2 нг/мл**	2 (4,8%)	11 (26,8%)	0,016
	<i>ДаДа</i> 2 (4,9%)	<i>НетДа</i> 9 (21,9%)	
	<i>ДаНет</i> 0	<i>НетНет</i> 30 (73,2%)	
КАФ*	10 (7-12)	8 (6-10)	<0,0001
Число женщин с КАФ < 5**	4 (9,7%)	10 (24,4%)	0,0002
	<i>ДаДа</i> 4 (9,7%)	<i>НетДа</i> 6 (14,7%)	
	<i>ДаНет</i> 0	<i>НетНет</i> 31 (75,6%)	
Длина менструального цикла, дней*	27 (30-33)	27 (29-31)	0,498
Продолжительность менструации, дней*	4 (5-5)	4 (5-6)	0,256

Примечание: *Ме(Q25-Q75), Sign тест, ** абс (%), критерий Мак-Немара, ДаДа – параметр вне РЗ был до и есть после COVID-19, ДаНет – параметр вне РЗ был до и отсутствует после COVID-19, НетДа - параметр вне РЗ отсутствовал до COVID-19 и появился после COVID-19, НетНет - параметр вне РЗ отсутствовал до и после COVID-19

Затем оценка была проведена отдельно для пациенток раннего (\leq 35 лет, n=21) и позднего ($>$ 35 лет, n=20) репродуктивного возраста (Таблица 7, 8).

Таблица 7. Параметры овариального резерва и менструальной функции у пациенток РРВ до и после COVID-19 (n=21).

Параметр	До заболевания	После заболевания	Значение р
ФСГ, МЕ/л*	4,7 (3,1-6,4)	5,1 (3,9-6,9)	0,190
Число женщин с ФСГ \geq 12 МЕ/л**	0	0	1,00
АМГ, нг/мл*	3,3 (2,7-5,3)	2,8 (2,1-5,1)	0,662
Число женщин с АМГ < 1,2 нг/мл**	0	0	1,00
КАФ*	12 (10-15)	10 (1-12)	0,133
Число женщин с КАФ < 5**	0	0	1,00
Длина менструального цикла,	30 (27-31)	29 (27-31)	1,00

Параметр	До заболевания	После заболевания	Значение р
дней*			
Продолжительность менструации, дней*	4 (4-5)	4 (4-6)	0,121

Примечание: *Ме(Q25-Q75), Sign тест, ** абс (%), критерий Мак-Немара, ДаДа – параметр вне РЗ был до и есть после COVID-19, ДаНет – параметр вне РЗ был до и отсутствует после COVID-19, НетДа - параметр вне РЗ отсутствовал до COVID-19 и появился после COVID-19, НетНет - параметр вне РЗ отсутствовал до и после COVID-19

Таблица 8. Параметры овариального резерва и менструальной функции у пациенток ПРВ до и после COVID-19 (n=20).

Параметр	До заболевания	После заболевания	Значение р
ФСГ, МЕ/л*	8,2 (7,1-8,7)	11,5 (10,2-13,7)	<0,0001
Число женщин с ФСГ \geq 12 МЕ/л**	0	10 (50%)	-
	<i>ДаДа</i> 0	<i>НетДа</i> 10 (50%)	
	<i>ДаНет</i> 0	<i>НетНет</i> 10 (50%)	
АМГ, нг/мл*	1,9 (1,4-2,7)	1,1 (0,4-1,8)	0,002
Число женщин с АМГ < 1,2 нг/мл**	2 (10%)	11 (55%)	0,077
	<i>ДаДа</i> 2 (10%)	<i>НетДа</i> 9 (45%)	
	<i>ДаНет</i> 0	<i>НетНет</i> 9 (45%)	
КАФ*	6,5 (6-8)	5 (3-6)	0,0005
Число женщин с КАФ < 5**	4 (20%)	10 (50%)	0,025
	<i>ДаДа</i> 4 (20%)	<i>НетДа</i> 6 (30%)	
	<i>ДаНет</i> 0	<i>НетНет</i> 4 (20%)	
Длина менструального цикла, дней*	32 (27,5-33,5)	28 (27-32)	0,479
Продолжительность менструации, дней*	5 (4-6)	5 (4-5)	0,646

Примечание: *Ме(Q25-Q75), Sign тест, ** абс (%), критерий Мак-Немара, ДаДа – параметр вне РЗ был до и есть после COVID-19, ДаНет – параметр вне РЗ был до и отсутствует после COVID-19, НетДа - параметр вне РЗ отсутствовал до COVID-19 и появился после COVID-19, НетНет - параметр вне РЗ отсутствовал до и после COVID-19

При этом не было отмечено изменений характеристик менструального цикла (длина, продолжительность менструального кровотечения) как в общей группе, так и в подгруппах пациенток РРВ и ПРВ. Что касается изменения параметров овариального резерва, обнаружено значимое повышение ФСГ, снижение АМГ и КАФ в общей группе женщин. Также отмечалось значимое

увеличение числа пациенток с повышением ФСГ, снижением АМГ и КАФ по сравнению с диапазонами значений, соответствующими нормальному овариальному резерву. При стратификации пациенток по возрасту было выявлено, что данные изменения присутствуют только в подгруппе пациенток ПРВ. Таким образом, после перенесенного COVID-19 отмечалось изменение параметров овариального резерва, значимо выраженное у пациенток ПРВ.

Далее проводился сравнительный анализ изучаемых параметров в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19. До заболевания параметры овариального резерва и менструального цикла не отличались между подгруппами несмотря на то, что пациентки подгруппы 3б были старше (Таблица 9). При этом возраст пациенток позитивно или негативно коррелировал с параметрами овариального резерва: с ФСГ ($r=0,71$, $p<0,0001$), с АМГ ($r=-0,64$, $p<0,0001$), с КАФ ($r=-0,70$, $p<0,0001$). Т.е., чем старше были женщины, тем выше был их уровень ФСГ, и ниже - АМГ и КАФ.

Таблица 9. Исходные параметры овариального резерва и менструальной функции у пациенток до заболевания COVID-19.

Параметры	Подгруппа 3а, n = 31	Подгруппа 3б, n = 10	Значение p
АМГ, нг/мл	2,76 (2,20-3,34)	2,46 (1,20-5,28)	0,670
ФСГ, мЕд/мл	6,67 (3,35-8,12)	7,06 (5,45-8,76)	0,354
КАФ	10 (8-12)	8,5 (6-10)	0,248
Длина цикла, дней	30 (27-33)	30,5 (27-34)	0,533
Длительность менструации, дней	5 (4-5)	4 (4-5)	0,533

Примечание: Me (Q25-Q75), тест Манна-Уитни

Отмечено, что после COVID-19 наблюдались более низкие значения АМГ и КАФ, и более высокие значения ФСГ в подгруппе 3б по сравнению с подгруппой 3а (Таблица 10). Обнаруживалась аналогичная корреляционная зависимость между возрастом пациенток и параметрами овариального резерва: ФСГ ($r=0,85$, $p<0,0001$), АМГ ($r=-0,72$, $p<0,0001$), КАФ ($r=-0,80$, $p<0,0001$). Таким образом, подтверждалась выявленная ранее закономерность,

чем старше были женщины, тем выше у них был уровень ФСГ в крови, и ниже содержание АМГ и КАФ.

Таблица 10. Параметры овариального резерва и менструальной функции у пациенток после заболевания COVID-19 с учетом тяжести его течения.

Параметры	Подгруппа 3а, n=31	Подгруппа 3б, n=10	Значение p
АМГ, нг/мл	2,11 (1,50-2,84)	0,49 (0,20-5,32)	0,117
ФСГ, мЕд/мл	8,34 (5,54-10,23)	13,49 (6,98-14,56)	0,057
КАФ	8 (6-12)	3 (2-10)	0,036
Длина цикла, дней	29 (27-31)	29,5 (27-33)	0,574
Длительность менструации, дней	5 (4-6)	5 (4-5)	0,616

Примечание: Me (Q25-Q75), тест Манна-Уитни

Далее мы проанализировали степень снижения овариального резерва и изменения менструального цикла в зависимости от тяжести COVID-19 (Таблица 11). Были заданы дельты (Δ) данных параметров. Причем положительное значение Δ всегда свидетельствовало о негативном тренде, так, $\Delta\text{АМГ}=\text{АМГ1}-\text{АМГ2}$, $\Delta\text{ФСГ}=\text{ФСГ2}-\text{ФСГ1}$, $\Delta\text{КАФ}=\text{КАФ1}-\text{КАФ2}$. У пациенток с более тяжелой формой COVID-19 отмечалось более выраженное снижение КАФ, тогда как менструальный цикл не изменился.

Таблица 11. Изменение параметров овариального резерва и менструальной функции у пациенток до и после заболевания COVID-19 с учетом тяжести его течения.

Параметры	Подгруппа 3а, n=31	Подгруппа 3б, n=10	Значение p
$\Delta\text{АМГ}$, нг/мл	0,18 (-0,11-1,20)	0,94 (0,01-1,09)	0,230
$\Delta\text{ФСГ}$, мЕд/мл	2,11 (1,01-2,79)	4,89 (0,79-7,11)	0,092
$\Delta\text{КАФ}$	0 (0-2)	2 (0-4)	0,045
Δ Длина цикла, дней	0 (-5-2)	-0,5 (-5-1)	0,915
Δ Длительность менструации, дней	1 (-1-1)	1 (-1-1)	0,533

Примечание: Me (Q25-Q75), тест Манна-Уитни

При одновременной оценке влияния тяжести инфекции и возраста на

овариальный резерв было выявлено, что у пациенток ПРВ с более тяжелой формой инфекции отмечалось максимальное снижение овариального резерва. Менструальный цикл значимо не менялся (Таблица 12, Рисунок 3).

Таблица 12. Изменение параметров овариального резерва и менструальной функции у пациенток до и после заболевания COVID-19 с учетом тяжести его течения и возраста пациенток.

Параметры	Подгруппа ПРВ, легкое течение, n=17	Подгруппа ПРВ, легкое течение, n=14	Подгруппа ПРВ, тяжелое течение, n=4	Подгруппа ПРВ, тяжелое течение, n=6	Значение p
ΔАМГ, нг/мл	0,16 (-0,17-0,65)	0,59 (0,00-1,54)	-0,01 (-0,05-1,06)	1,04 (0,89-1,09)	0,066
ΔФСГ, мЕд/мл	1,01 (0,53-2,19)	2,19 (2,11-3,56)	0,66 (0,15-1,41)	6,44 (5,39-7,18)	<0,0001
ΔКАФ	0 (0-0)	1 (0-2)	0 (0-1)	4 (2-5)	0,002
ΔДлина цикла, дней	0 (-2-3)	-2 (-6-0)	-2,5 (-4,5-(-)0,5)	1 (-5-6)	0,140
ΔДлительность менструации, дней	1 (0-2)	-1 (-2-1)	1 (1-1)	0 (-1-2)	0,213

Примечание: Me (Q25-Q75), тест Краскела-Уоллиса

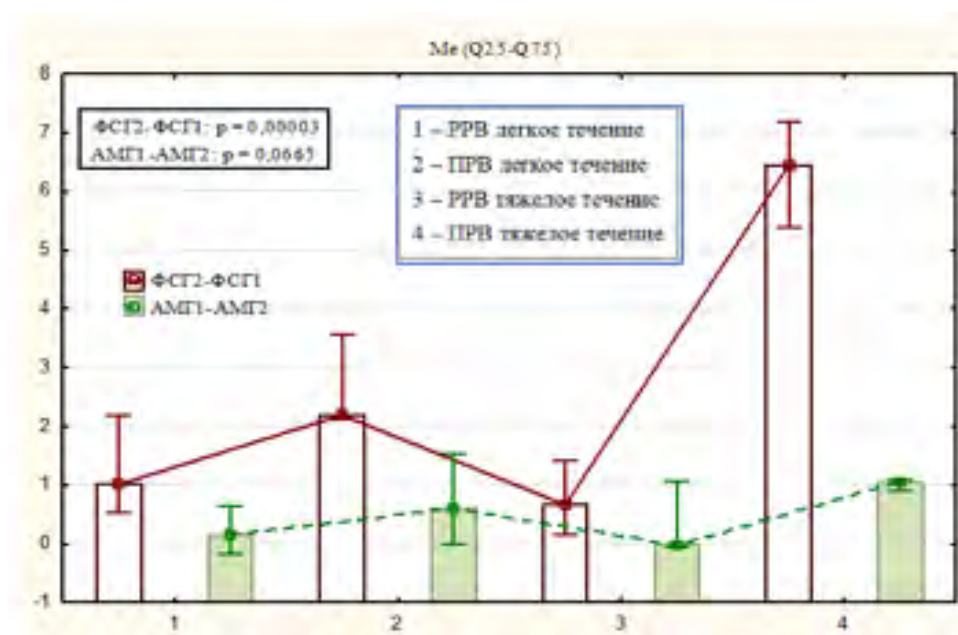


Рисунок 3. Изменение параметров овариального резерва у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста после COVID-19 разной степени тяжести.

Таким образом, выявленные изменения отражают влияние как возраста, так и тяжести COVID-19 на снижение овариального резерва у женщин. Мы проводили оценку овариального резерва с разницей в 6-12 месяцев. У женщин ПРВ снижение овариального резерва может происходить спонтанно, и такая разница во времени может быть весьма существенной. Поэтому нельзя точно утверждать, что снижение овариального резерва произошло вследствие перенесенного заболевания. Однако выявленная зависимость степени снижения овариального резерва от тяжести течения инфекции позволяет предполагать негативное влияние SARS-CoV-2 на овариальную функцию женщин.

Далее были сформированы подгруппы в зависимости от значений уровня ΔФСГ, ΔАМГ и ΔКАФ выше и ниже медианы и присвоением баллов каждому из уровней, где 0 – ниже медианы, 1 - выше медианы, и дальнейшего суммирования баллов. Суммы баллов были также распределены с разделением по уровню медианы. Подгруппу 3.1 составили пациентки с суммой баллов ниже медианы (n=20) (нормальный резерв), подгруппу 3.2 - пациентки с суммой баллов выше медианы (n=21) (сниженный резерв). Показано, что на снижение овариального резерва помимо тяжести COVID-19 оказывали влияние более старший возраст пациенток и более высокий ИМТ (Таблица 13).

Таблица 13. Параметры, оказывающие влияние на снижение овариального резерва у пациенток, перенесших COVID-19.

Параметры	Подгруппа 3.1, n=20	Подгруппа 3.2, n=21	Значение p
Возраст, лет*	30 (25-35)	42 (41-44)	<0,0001
ИМТ, кг/м ² *	21,4 (19,1-23,3)	25,4 (21,9-28,7)	0,009
Среднетяжелое течение COVID-19, абс (%) **	2 (10%)	8 (38,1%)	0,036

Примечание: *Me (Q25-Q75), тест Манна-Уитни; ** χ^2 -тест.

ОШ снижения овариального резерва в зависимости от тяжести COVID-19 и клинико-лабораторных данных пациенток было рассчитано с

использованием многофакторного анализа. ОШ_{гр} снижения овариального резерва без учета возраста и ИМТ составило 5,5 (95% ДИ = 1,03;34,1). При проведении регрессионного анализа только возраст оказался статистически значимым фактором, влияющим на овариальный резерв.

ОШ_{кор} снижения овариального резерва в зависимости от возраста с учетом выявленных факторов риска составило 5,7 (95% ДИ = 1,2;27,3, p<0,05). Таким образом, можно констатировать, что у пациенток ПРВ со среднетяжелым течением COVID-19 шансы снижения овариального резерва повышаются в 5,7 раз по сравнению с более молодыми пациентками, перенесшими COVID-19 в более легкой форме.

3.4. Исходы программ ВРТ

Были проанализированы данные лабораторных и инструментальных обследований всех пациенток. Различий в группах сравнения выявлено не было (Таблица 14).

Таблица 14. Гормональный профиль пациенток программ ВРТ.

Параметр	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		P1 (для 2-х групп) P2 (для 3-х групп)
		Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
ФСГ, мЕд/мл	6,1 (5,2-7,8)	6,7 (5,4-8,5)		0,088
		6,7 (5,6-8,6)	6,1 (5,1-8,3)	0,116
ЛГ, мЕд/мл	5,0 (3,6-6,7)	5,5 (3,6-7,2)		0,711
		4,3 (3,5-7,0)	6,5 (4,4-7,4)	0,153
ТТГ, мЕд/л	1,6 (1,2-2,1)	1,8 (1,2-2,5)		0,259
		1,6 (1,0-2,3)	1,9 (1,4-2,6)	0,120
Пролактин, мЕд/л	315,1 (179,9-414,0)	293,5 (206,4-465,5)		0,674
		288,5 (193,2-485,4)	300,5 (222,6-438,9)	0,904
АМГ, нг/мл	2,7 (1,8-4,9)	2,5 (1,6-4,7)		0,487
		2,5 (1,6-4,0)	2,7 (1,4-5,7)	0,476
Е2, пмоль/л	106,4 (80,0-137,0)	113,6 (73,9-145,5)		0,915
		117,5 (83,2-146,0)	108,8 (71,9-128,0)	0,610

Параметр	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		P1 (для 2-х групп) P2 (для 3-х групп)
		Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
Т, нмоль/л	1,0 (0,5-1,3)	0,9 (1,4-1,3)		0,827
		0,9 (0,5-1,3)	0,8 (0,4-1,4)	0,969
ДГЭА-С, ммоль/л	4,9 (4,1-7,0)	5,3 (3,7-7,8)		0,690
		5,5 (4,5-7,9)	5,2 (3,4-7,6)	0,836
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	2,1 (1,0-2,9)	2,5 (1,1-2,9)		0,469
		2,2 (1,1-2,8)	2,8 (2,2-2,9)	0,587
Кортизол, нмоль/л	295,2 (255,0-390,0)	363,4 (256,6-452,5)		0,303
		381,0 (256,6-455,0)	335,3 (257,4-391,3)	0,500
Т4 _{св} , пмоль/л	13,2 (1,9-15,1)	13,2 (12,0-14,7)		0,582
		13,2 (12,1-13,9)	13,1 (11,4-15,4)	0,830

Примечание: Me (Q25-Q75), тест Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса.

Уровень гормонов соответствовал возрасту пациенток. Хотя средний возраст пациенток значимо не различался в исследуемых группах, однако он был выше в подгруппе 2а. Соответственно этому у пациенток подгруппы 2а уровень ФСГ был немного выше, а уровень АМГ – ниже, чем у пациенток группы 1 и подгруппы 2б.

Всем пациенткам овариальная стимуляция была проведена по протоколу с ант-ГнРГ с использованием препаратов рФСГ или чМГ, рФСГ/рЛГ. Принципиальных различий в схеме применения препаратов для овариальной стимуляции не было выявлено, однако пациенткам подгруппы 2а препараты, содержащие ЛГ-компонент, назначались несколько чаще, что, по-видимому, обусловлено более старшим возрастом пациенток этой группы и ожидаемым более низким ответом на овариальную стимуляцию. Суммарная доза назначаемых препаратов ГТ была также значимо выше в группе 2 пациенток. Длительность овариальной стимуляции не отличалась в группах сравнения (Таблица 15).

Таблица 15. Особенности овариальной стимуляции пациенток программ ВРТ

Параметр	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		P1 (для 2-х групп) P2 (для 3-х групп)
		Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
Вид гонадотропина				
рФСГ**	47 (44,7%)	46 (34,1%)		0,091
		27 (31,7%)	19 (38%)	0,186
чМГ или рФСГ/рЛГ**	58 (55,3%)	89 (65,9%)		0,091
		58 (68,3%)	31 (62%)	0,186
Особенности овариальной стимуляции				
Длительность, дней*	9 (8-10)	9 (8-11)		0,409
		9 (8-10)	9 (9-11)	0,494
Суммарная доза ГТ, МЕ*	1500 (1200-1950)	1650 (1275-2400)		0,012
		1650 (1275-2325)	1687,5 (1275-2550)	0,033
Триггер овуляции				
ХГ**	57 (54,3%)	75 (55,5%)		0,844
		50 (58,8%)	25 (50%)	0,597
ХГ+а-ГнРГ**	48 (45,7%)	60 (44,5%)		0,844
		35 (41,2%)	25 (50%)	0,597

Примечание: *Ме(Q25-Q75), тест Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса, *abc (%), χ^2 -тест.

Данные сперматогенеза, оогенеза и раннего эмбриогенеза представлены в таблице 16.

Таблица 16. Особенности гаметогенеза и эмбриогенеза у пациентов программ ВРТ.

Параметр	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		P1 (для 2-х групп) P2 (для 3-х групп)
		Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
Нормозооспермия**	33 (31,4%)	49 (36,3%)		0,430
		30 (35,3%)	19 (38%)	0,696
Число ОКК *	10 (6-13)	9 (6-14)		0,366
		8 (5-14)	10 (6-16)	0,334
Число зрелых ооцитов*	8 (5-11)	7 (4-11)		0,262
		7 (4-10)	7 (5-12)	0,367
Отношение числа	0,83	0,82 (0,7-0,95)		0,518

Параметр	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		P1 (для 2-х групп) P2 (для 3-х групп)
		Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
зрелых к общему числу ооцитов*	(0,7-1,0)	0,82 (0,71-1,0)	0,80 (0,70-0,87)	0,265
ИКСИ**	91 (86,7%)	124 (91,8%)		0,192
		78 (91,7%)	46 (92%)	0,426
Число зигот*	6 (4-9)	6 (4-10)		0,375
		6 (4-9)	6 (4-10)	0,443
Уровень фертилизации*	0,90 (0,75-1,0)	0,92 (0,80-1,0)		0,391
		0,90 (0,80-1,0)	1,0 (0,83-1,0)	0,501
Число бластоцист*	3 (1-5)	3 (1-5)		0,324
		3 (1-5)	3 (1-6)	0,513
Уровень бластуляции*	0,50 (0,33-0,66)	0,50 (0,25-0,71)		0,980
		0,50 (0,25-0,75)	0,54 (0,30-0,66)	0,948
Число бластоцист отличного качества*	1 (0-3)	1 (0-2)		0,188
		1 (0-2)	1 (0-2)	0,235
Отношение числа бластоцист отличного качества к общему числу бластоцист*	0,40 (0,0-0,67)	0,33 (0,0-0,67)		0,336
		0,33 (0,0-0,67)	0,33 (0,0-0,67)	0,572
Число бластоцист плохого качества	1 (0-2)	1 (0-2)		0,994
		1 (0-2)	1 (0-2)	0,999
Отношение числа бластоцист плохого качества к общему числу бластоцист*	0,33 (0,0-0,50)	0,33 (0,0-0,67)		0,468
		0,33 (0,0-0,67)	0,29 (0,0-0,55)	0,530

Примечание: *Me(Q25-Q75), тест Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса, *abc (%), χ^2 -тест, ОКК – ооцит-кумулюсный комплексы.

Не было выявлено разницы в доле пациентов с любыми формами патоспермии. Параметры оогенеза и эмбриогенеза были сопоставимы в 2-х и в 3-х группах пациентов, как абсолютные, так и относительные, однако визуально отмечались более высокие значения полученных зрелых ооцитов и отношения зрелых ооцитов к общему числу ооцитов в группе 1. Доля ИКСИ была высокой во всех группах, что было обусловлено большим числом пар с патоспермией у партнеров.

Была проанализирована корреляционная связь между уровнем

специфических противовирусных антител и параметрами оогенеза и эмбриогенеза у пациенток (Таблица 17). Была выявлена значимая отрицательная корреляционная связь слабой силы между уровнем антител и числом полученных ооцитов, зрелых ооцитов, зигот и бластоцист. Т.е. чем выше уровень антител, тем меньше число полученных ооцитов и эмбрионов.

Таблица 17. Корреляционная связь между уровнем специфических противовирусных антител к SARS-CoV-2 и параметрами оогенеза и эмбриогенеза.

Параметр	Коэффициент корреляции	Значение р
Число ОКК	-0,14	0,030
Число зрелых ооцитов	-0,16	0,015
Отношение числа зрелых к общему числу ооцитов	0,01	0,823
Число зигот	-0,14	0,035
Уровень фертилизации	0,04	0,500
Число бластоцист	-0,12	0,057
Уровень бластуляции	-0,10	0,128

Примечание: ОКК – ооцит-кумулюсный комплексы.

Также у пациенток, перенесших COVID-19, был проведен анализ связи интервала времени, прошедшего с момента COVID-19 до ТВП, и параметров оогенеза и эмбриогенеза. Для этого пациентки были подразделены с учётом временного показателя: 180 дней и менее (n=85) и более 180 дней (n=50). Подгруппа пациенток с интервалом между заболеванием и ТВП 180 дней и менее была дополнительно подразделена на подгруппы: подгруппа пациенток с интервалом 60 дней и менее (n=20) и подгруппа пациенток с интервалом 61-180 дней (n=65).

Отмечено, что параметр отношения числа бластоцист плохого качества (категория С) к общему числу бластоцист был значимо выше у пациенток,

перенесших COVID-19 менее чем за 6 месяцев до проведения ТВП, по сравнению с пациентками, имевшими больший по длительности интервал между заболеванием и ТВП (Таблица 18). Между этими показателями была выявлена значимая обратная корреляционная связь ($r = -0,22$, $p = 0,011$).

Таблица 18. Особенности гаметогенеза и эмбриогенеза у пациенток программ ВРТ с учётом интервала времени, прошедшего с момента COVID-19 до ТВП.

Параметр	Подгруппа >180 дней, n=50	Подгруппа ≤180 дней, n=85		P1 (для 2-х групп) P2 (для 3-х групп)
		Подгруппа 61-180 дней, n=65	Подгруппа ≤60 дней, n=20	
Число ОКК *	9,5 (6-11)	8 (6-15)		0,749
		10 (6-16)	8 (6-14)	0,937
Число зрелых ооцитов*	6,5 (4-9)	7 (5-11)		0,338
		7 (5-12)	6,5 (5-10)	0,629
Отношение числа зрелых к общему числу ооцитов*	0,75 (0,60-1,0)	0,83 (0,71-0,92)		0,249
		0,83 (0,72-0,92)	0,79 (0,71-0,94)	0,434
Число зигот*	5,5 (3-9)	6 (4-10)		0,194
		6 (4-10)	6 (4-9)	0,422
Уровень фертилизации*	0,9 (0,77-1,0)	1 (0,8-1,0)		0,349
		1 (0,80-1,0)	0,96 (0,80-1,0)	0,607
Число бластоцист*	3 (1-5)	3 (1-5)		0,456
		3 (1-6)	3 (1-4)	0,535
Уровень бластуляции*	0,50 (0,25-0,68)	0,54 (0,30-0,71)		0,655
		0,58 (0,33-0,70)	0,40 (0,25-0,75)	0,830
Число бластоцист отличного качества*	1 (0-2)	1 (0-2)		0,665
		1 (0-2)	1 (0-2)	0,894
Отношение бластоцист отличного качества к общему числу бластоцист*	0,32 (0,0-0,66)	0,33 (0,0-0,60)		0,998
		0,33 (0,0-0,60)	0,50 (0,0-0,66)	0,598
Число бластоцист плохого качества	1 (0-2)	1 (1-2)		0,075
		1 (1-2)	1 (0,5-1,5)	0,118
Отношение бластоцист плохого качества к общему числу бластоцист*	0,18 (0,0-0,4)	0,37 (0,14-0,71)		0,006
		0,37 (0,14-0,71)	0,35 (0,10-0,70)	0,021

Примечание: **Me(Q25-Q75), тест Манна-Уитни или Крускала-Уоллиса, *abc (%), χ^2 -тест, ОКК – ооцит-кумулюсный комплекс.

Далее были проанализированы исходы программ ВРТ (Таблица 19,

Рисунок 4).

Таблица 19. Исходы программ ВРТ у пациенток в исследуемых группах.

Параметр	Группа 1, n=105	Группа 2 COVID, n=135		P1 (для 2-х групп) P2 (для 3-х групп)
		Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
Биохимическая беременность	32 (30,5%)	39 (28,9%)		0,789
		22 (25,8%)	17 (34%)	0,586
Клиническая беременность	30 (28,6%)	39 (28,9%)		0,957
		22 (25,8%)	17 (34%)	0,602
Беременность двойней	0	4 (2,9%)		0,134
		2 (2,3%)	2 (4%)	0,158
Роды	27 (25,7%)	30 (22,2%)		0,528
		19 (22,3%)	11 (22%)	0,217
Самопроизвольный выкидыш	3 (2,9%) 10% от числа беременностей	9 (6,7%)		0,179
		3 (3,5%) 13,6% от числа беременностей	6 (12%) 35,3% от числа беременностей	0,037 0,792 (1vs2) 0,024 (1vs3) 0,056 (2vs3)

Примечание: абс (%), χ^2 -тест.

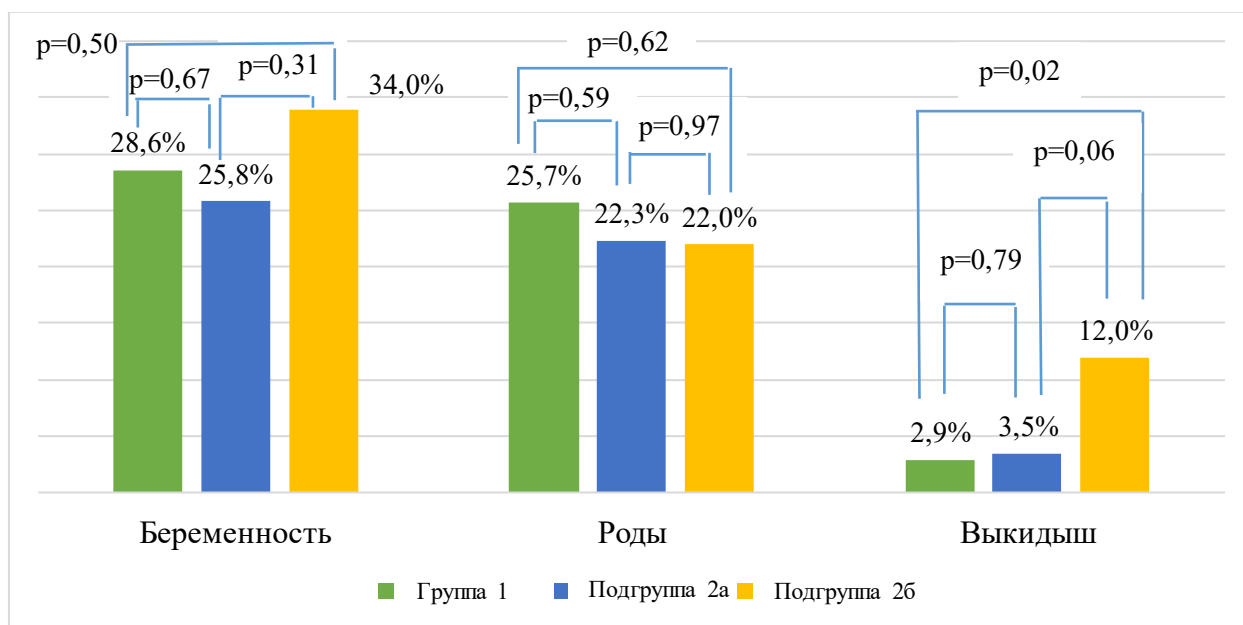


Рисунок 4. Результаты программ ВРТ в исследуемых группах.

Было выявлено, что ЧНБ была одинаковой в 3-х группах наблюдения, хотя самое низкое значение отмечалось в подгруппе 2а. Это можно объяснить тем, что несмотря на отсутствие значимой статистической разницы, пациентки

подгруппы 2а были старше и чаще имели такие заболевания как эндометриоз и миому матки по сравнению с группой 1 и подгруппой 2б.

Как было отмечено выше, у пациенток группы 1 значимо чаще диагностировался аденомиоз и отмечалась высокая частота хронического эндометрита, что могло повлиять на наступление беременности в данной группе. При этом частота родов не отличалась в группах сравнения.

Важным наблюдением явилось то, что в подгруппе 2б отмечалась самая высокая частота самопроизвольных прерываний беременности до 12 недель. При этом все выкидыши в подгруппе 2б произошли от одноплодных беременностей, в подгруппе 2а один выкидыш был после беременности двойней и 2 – после одноплодной беременности. ОШ выкидыша в подгруппе 2б по сравнению с группой 1 составило 4,6 (95% ДИ=1,09;19,60, p=0,029).

При учете патологии матки в качестве конфаундеров (аденомиоз, хронический эндометрит) ОШ выкидыша в подгруппе 2б по сравнению с группой 1 составило 4,8 (95% ДИ=1,10;20,52, p=0,031).

Было также учтено число женщин с привычным выкидышем в анамнезе, которое не различалось значимо в группах сравнения, и было максимальным в подгруппе 2а (9,4%).

В подгруппе 2б, в которой отмечалось максимальное число потерь наблюдаемой беременности, число пациенток с привычным выкидышем соответствовало таковому в группе 1 (4% и 2,9% соответственно), т.е. привычный выкидыш в данном случае не был конфаундером (Таблица 4).

Всего был рожден 61 ребенок, 27 детей от пациенток, не болевших COVID-19 до проведения ВРТ, и 34 ребенка от пациенток, переболевших COVID-19 до проведения ВРТ (8 – из двоен), из них 17 – от пациенток, переболевших COVID-19 в среднетяжелой форме.

3.5. Уровень антифосфолипидных антител у пациенток программ ВРТ, включенных в исследование

Нами было проведено сравнение сывороточного уровня АФА у пациенток в исследуемых группах. При этом были выявлены разнонаправленные тенденции.

Так, средний уровень с интерквартильными размахами таких антител как анти- β 2-ГП-I IgG, анти-АнV IgM и анти-ФС/ПТ IgG был выше в группе 1 по сравнению с группой 2, при этом средний уровень с интерквартильным размахом анти-ФЭ IgG и анти-ФС/ПТ IgM оказался выше в группе 2, чем в группе 1. Отмечался несколько более высокий уровень IgG-антител к Ан V в группе 2 по сравнению с группой 1 (Таблица 20).

Таблица 20. Средний уровень антифосфолипидных антител в сыворотке крови у пациенток в исследуемых группах.

Параметр	Референсные значения	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		Значение P
			Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
анти-КЛ IgM, MPL-Ед/мл	<7 Ед/мл	3,03 (1,94 – 4,05)	2,52 (1,59 – 3,91)		0,137*
			2,43 (1,59-1,04)	3,04 (1,50-3,83)	0,303* *
анти-КЛ IgG, GPL-Ед/мл	<10 Ед/мл	1,87 (1,41 – 2,56)	2,10 (1,59 – 3,01)		0,063
			2,01 (1,50-2,86)	2,14 (1,68-3,31)	0,083
анти- β 2-ГП-I IgM, Ед/мл	<5 Ед/мл	1,51 (0,81 – 2,43)	1,41 (0,98 – 2,17)		0,871
			1,41 (0,95-2,38)	1,42 (1,06-2,07)	0,957
анти- β 2-ГП-I IgG, Ед/мл	<5 Ед/мл	2,98 (2,12 – 3,59)	2,37 (1,21 – 3,26)		0,001
			2,09 (0,94-2,30)	2,52 (1,94-3,54)	0,0004
анти-АнV IgM, Ед/мл	<5 Ед/мл	2,52 (1,76 – 3,52)	2,22 (1,23 – 3,22)		0,030
			2,22 (1,26-3,18)	2,25 (1,45-3,35)	0,068
анти-АнV IgG, Ед/мл	<5 Ед/мл	2,88 (2,26 – 3,94)	3,37 (2,13 – 4,65)		0,190
			3,37 (2,20-4,95)	3,23 (2,00-4,58)	0,253
анти-ФС IgM, Ед/мл	<10 Ед/мл	2,53 (1,56 – 3,76)	2,54 (1,25 – 4,01)		0,642
			2,31	2,95	0,333

Параметр	Референсные значения	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		Значение P
			Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
			(1,11-3,78)	(1,50-4,14)	
анти-ФС IgG, Ед/мл	<10 Ед/мл	1,76 (1,41 – 2,15)	1,69 (1,32 – 2,16)		0,759
			1,67 (1,27-2,10)	1,73 (1,51-2,23)	0,319
анти-ФЭ IgM, Ед/мл	<12 Ед/мл	12,23 (8,70 – 16,98)	11,85 (8,67 – 15,58)		0,544
			11,93 (7,78-15,2)	11,61 (9,09-7,89)	0,513
анти-ФЭ IgG, Ед/мл	<12 Ед/мл	3,63 (2,96 – 4,80)	4,78 (3,27 – 6,82)		0,0005
			4,39 (3,20-5,89)	5,20 (3,74-7,93)	0,0007
анти-ФС/ПТ IgM, Ед/мл	<12 Ед/мл	1,72 (1,10 – 3,28)	2,39 (1,47 – 3,58)		0,009
			2,39 (1,53-3,73)	2,33 (1,28-3,55)	0,027
анти-ФС/ПТ IgG, Ед/мл	<12 Ед/мл	4,24 (3,00 – 5,36)	3,38 (2,28 – 5,31)		0,027
			3,43 (2,32-5,48)	3,02 (2,24-5,11)	0,057

Примечание: Me (Q25-Q75), тест Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса; * - при сравнении двух групп, **при сравнении группы 1 и подгрупп 2а и 2б.

Определено, что средние уровни с интерквартильными размахами всех исследованных антител находились в пределах референсных значений (P3). Повышение содержания хотя бы одного вида АФА отмечено у 66 (62,9%) пациенток в группе 1 и у 81 (60%) пациентки в группе 2 ($p=0,65$), повышение уровня нескольких АФА наблюдалось у 18 (17,1%) и у 33 (24,4%) пациенток соответственно ($p=0,17$). В обеих группах пациенток чаще всего наблюдалось повышение уровня антител к ФЭ (у 55 (52,4%) и 66 (48,9%) пациенток в 1 и 2 группе соответственно), реже отмечалось повышение уровня антител к Ан V, соответственно, у 20 (19%) и 37 (27,4%) пациенток ($p<0,001$). Что касается антител другой специфичности, повышение их уровня отмечалось реже, чем антител к Ан V: антител к β 2-ГП-I, соответственно, у 6 (5,7%) и 8 (5,9%), к комплексу ФС/ПТ у 6 (5,7%) и у 6 (4,4%), к КЛ у 2 (1,9%) и у 4 (3,0%), к ФС только в группе 1 у 1 (0,95%) пациентки ($p<0,001$). При этом частота повышения уровня IgG-антител к ФЭ и Ан V в группе 2 была значимо выше по сравнению с группой 1. Сравнительный анализ частоты выявления

повышенного уровня других типов АФА классов М и G в исследуемых группах не выявил статистически значимых различий (Таблица 21).

Таблица 21. Частота повышения сывороточного уровня антифосфолипидных антител выше референсных значений.

Параметр	Референсные значения	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		Значение P
			Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
анти-КЛ IgM, MPL-Ед/мл	<7 Ед/мл	2 (1,9%)	4 (2,9%)		0,602
			3 (5,2%)	1 (2,0%)	0,750
анти-КЛ IgG, GPL-Ед/мл	<10 Ед/мл	0 (0,0%)	0 (0,0%)		-
			0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
анти-β2-ГП-1 IgM, Ед/мл	<5 Ед/мл	3 (2,9%)	3 (2,2%)		0,755
			2 (2,4%)	1 (2,0%)	0,945
анти-β2-ГП-1 IgG, Ед/мл	<5 Ед/мл	4 (3,8%)	7 (5,2%)		0,613
			3 (3,5%)	4 (8%)	0,428
анти-АнV IgM, Ед/мл	<5 Ед/мл	9 (8,6%)	10 (7,4%)		0,740
			3 (3,5%)	7 (14%)	0,088
анти-АнV IgG, Ед/мл	<5 Ед/мл	10 (9,5%)	28 (20,7%)		0,018
			20 (23,5%)	8 (16%)	0,031
анти-ФС IgM, Ед/мл	<10 Ед/мл	1 (0,9%)	0 (0,0%)		0,257
			0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,524
анти-ФС IgG, Ед/мл	<10 Ед/мл	0 (0,0%)	0 (0,0%)		-
			0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
анти-ФЭ IgM, Ед/мл	<12 Ед/мл	23 (21,9%)	23 (17,0%)		0,343
			11 (12,9%)	12 (24,0%)	0,280
анти-ФЭ IgG, Ед/мл	<12 Ед/мл	1 (0,95%)	8 (5,9%)		0,045
			5 (5,9%)	3 (6%)	0,132
анти-ФС/ПТ IgM, Ед/мл	<12 Ед/мл	3 (2,9%)	2 (1,5%)		0,459
			2 (2,3%)	0 (0,0%)	0,496
анти-ФС/ПТ IgG, Ед/мл	<12 Ед/мл	4 (3,8%)	4 (2,9%)		0,717
			4 (4,7%)	0 (0,0%)	0,317

Примечание: абс (%), χ²-тест

На следующем этапе была проведена оценка связи уровня АФА и параметров оогенеза и эмбриогенеза (Приложение Б, Таблица Б.1).

Значимая отрицательная корреляционная связь слабой силы была выявлена между уровнем анти-ФЭ IgG и числом полученных зрелых ооцитов ($r=-0,129, p=0,045$), а также между уровнем анти-ФЭ IgG и числом полученных зигот ($r=-0,132, p=0,041$). При этом при оценке взаимосвязи АФА других видов

и параметров оогенеза и эмбриогенеза также была выявлена отрицательная корреляция, но она явилась статистически не значимой.

Таким образом, чем выше был уровень анти-ФЭ IgG, тем меньше было получено зрелых ооцитов и зигот. Следует отметить, что средний уровень анти-ФЭ IgG был значимо выше у пациенток группы 2, и особенно в подгруппе 2б, а также доля пациенток с повышенным уровнем анти-ФЭ IgG в группе 2 была выше более чем в 5 раз по сравнению с группой 1. Также у пациенток группы 2 наблюдалось значимое повышение уровня сывороточных антител к Ан V класса G по сравнению с пациентками группы 1. При этом число полученных зрелых ооцитов и зигот не различалось значимо между группами, однако число полученных ооцитов было несколько выше в группе 1 (8 (5-11)) по сравнению с группой 2 (7 (4-11)) (Таблица 16). Число зигот, было одинаковым в группах 1 и 2 (соответственно, 6 (4-9) и 6 (4-10)), но в группе 1 отмечалась более низкая фертилизация ооцитов, что можно объяснить более высокой долей мужчин с патоспермией (выше на 5% по сравнению с группой 2).

3.6. Уровень других аутоиммунных антител у пациенток программ ВРТ, включенных в исследование

Было проведено сравнение уровня аутоантител в группах пациенток (Таблица 22).

Таблица 22. Уровень аутоантител у пациенток программ ВРТ.

Параметр	Референсные значения	Группа 1, n=105	Группа 2 COVID, n=135		P1 (для 2-х групп) P2 (для 3-х групп)
			Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
анти-ZP IgG, нг/мл	<250 нг/мл	105,64 (67,53-130,80)	124,49 (75,11 – 147,50)		0,004
			124,49 (74,76-148,73)	124,39 (15,55-139,04)	0,015
анти-ТБ IgG,	<150 нг/мл	71,04	79,85 (57,89 – 92,33)		0,042

Параметр	Референсные значения	Группа 1, n=105	Группа 2 COVID, n=135		P1 (для 2-х групп) P2 (для 3-х групп)
			Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
нг/мл		(56,61 – 84,40)	81,19 (57,03 – 94,84)	77,08 (65,93 – 86,55)	0,110
анти-ОВ IgG, Ед/мл	≤10 Ед/мл	4,17 (3,19 – 5,03)	4,08 (3,09 – 5,43)		0,970
			3,97 (2,89 – 5,19)	4,48 (3,61 – 6,00)	0,076
анти-ПГ IgM, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	0,25 (0,20 – 0,30)	0,25 (0,20 – 0,29)		0,560
			0,25 (0,20 – 0,28)	0,24 (0,20 – 0,30)	0,780
анти-ПГ IgG, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	0,28 (0,23 – 0,35)	0,29 (0,23 – 0,37)		0,554
			0,27 (0,22 – 0,34)	0,32 (0,24 – 0,39)	0,119
анти-ФСГ IgM, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	0,23 (0,18 – 0,28)	0,23 (0,19 – 0,29)		0,454
анти-ФСГ IgG, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	0,30 (0,23 – 0,38)	0,30 (0,24 – 0,39)		0,334
			0,29 (0,21 – 0,37)	0,31 (0,25 – 0,40)	0,318
анти-ТПО IgG, МЕ/мл	<50 МЕ/мл	12,04 (5,31 – 16,44)	14,35 (5,91 – 20,07)		0,064
			14,35 (6,58 – 20,54)	14,51 (5,26 – 19,26)	0,162
анти-рТТГ IgG, МЕ/л	≤1 МЕ/л	0,49 (0,28 – 0,96)	0,76 (0,41 – 1,16)		0,002
			0,83 (0,43 – 1,21)	0,68 (0,37 – 1,02)	0,004
анти-ТГ IgG, МЕ/мл	<100 МЕ/мл	9,13 (4,13 – 27,22)	18,18 (6,84 – 36,98)		0,008
			20,6 (6,29 – 35,81)	17,85 (7,97 – 37,67)	0,026
АНА IgG, ИП	<1 ИП	0,30 (0,30 – 0,40)	0,30 (0,30 – 0,40)		0,505
			0,40 (0,30 – 0,40)	0,30 (0,30 – 0,40)	0,626
анти Ro/SS-A IgG, МЕ/мл	<15 МЕ/мл	1,81 (1,19 – 2,72)	1,73 (1,12 – 2,60)		0,471
			1,55 (1,12 – 2,42)	1,86 (1,10 – 2,75)	0,459
анти-La/SS-B IgG, МЕ/мл	<15 МЕ/мл	2,61 (1,74 – 7,34)	1,93 (1,12 – 7,66)		0,018
			1,81 (1,20 – 7,11)	2,54 (1,20 – 7,76)	0,036
анти-дсДНК IgG, МЕ/мл	<20 МЕ/мл	13,65 (10,24 – 16,77)	13,34 (10,34 – 16,23)		0,531
			12,33 (10,30 – 15,75)	14,06 (10,42 – 17,23)	0,467
анти-RNP-70 IgG, Ед/мл	<25 Ед/мл	3,27 (1,91 – 5,13)	3,63 (2,50 – 4,95)		0,428
			3,87 (2,75 – 5,43)	3,12 (1,92 – 4,77)	0,189
анти-C1q IgG, Ед/мл	<10 Ед/мл	6,18 (3,59-8,95)	6,49 (3,54-9,09)		0,967
			6,15 (3,39-8,80)	7,59 (4,31-9,55)	0,398
Анти-АСЕ2	<0,4 ед ОП	0,27	0,25 (0,21-0,33)		0,418

Параметр	Референсные значения	Группа 1, n=105	Группа 2 COVID, n=135		P1 (для 2-х групп) P2 (для 3-х групп)
			Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
IgM, ед ОП		(0,21-0,34)	0,26 (0,21-0,32)	0,24 (0,22-0,33)	0,719
Анти-АСЕ2 IgG, ед ОП	<0,4 ед ОП	0,29 (0,22 – 0,37)	0,32 (0,23 – 0,41)		0,107
			0,32 (0,23 – 0,41)	0,32 (0,24 – 0,40)	0,273

Примечание: Me (Q25-Q75), тест Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса.

Было обнаружено, что у пациенток группы 2 отмечался значимо более высокий средний уровень анти-ZP IgG, анти-pТТГ IgG и анти-ТГ IgG, а у пациенток группы 1 – более высокий средний уровень анти-La/SS-B IgG. При этом все средние уровни с интерквартильными размахами находились в пределах P3, за исключением анти-pТТГ IgG.

Поэтому мы провели сравнение групп по числу пациенток с уровнем аутоантител выше P3. Было выявлено, что в группе 2 значимо больше пациенток с повышенным уровнем анти-pТТГ IgG, а в подгруппе 2б несколько чаще отмечалось повышение анти-ПГ IgM (Таблица 23).

Таблица 23. Частота повышения сывороточного уровня антител различных видов выше референсных значений.

Параметр	Референсные значения	Группа 1, n=105	Группа 2 COVID, n=135		P1 (для 2 групп) P2 (для 3 групп)
			Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
анти-ZP IgG, нг/мл	<250 нг/мл	0 (0,0%)	1 (0,7%)		0,378
			1 (1,2%)	0 (0,0%)	0,400
анти-ТБ IgG, нг/мл	<150 нг/мл	0 (0,0%)	1 (0,7%)		0,378
			1 (1,2%)	0 (0,0%)	0,400
анти-ОВ IgG, Ед/мл	≤10 Ед/мл	0 (0,0%)	2 (1,5%)		0,211
			2 (2,3 %)	0 (0,0%)	0,159
анти-ПГ IgM, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	6 (5,7%)	8 (5,9%)		0,942
			2 (2,3%)	6 (12,0%)	0,069
анти-ПГ IgG,	<0,4 ед. ОП	16 (15,2%)	20 (14,8%)		0,932

Параметр	Референсные значения	Группа 1, n=105	Группа 2 COVID, n=135		P1 (для 2 групп) P2 (для 3 групп)
			Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
ед. ОП			9 (10,6%)	11 (22,0%)	0,199
анти-ФСГ IgM, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	6 (5,7%)	13 (9,6%)		0,265
			7 (8,2%)	6 (12,0%)	0,395
анти-ФСГ IgG, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	15 (14,3%)	30 (22,2%)		0,121
			17 (20,0%)	13 (26,0%)	0,203
анти-ТПО IgG, МЕ/мл	<50 МЕ/мл	5 (4,7%)	10 (7,4%)		0,401
			6 (7,1%)	4 (8,0%)	0,686
анти-рТТГ IgG, МЕ/л	≤1,0 МЕ/л	23 (21,9%)	48 (35,6%)		0,021
			34 (40%)	14 (28%)	0,023
анти-ТГ IgG, МЕ/мл	<100 МЕ/мл	4 (3,8%)	8 (5,9%)		0,455
			5 (5,9%)	3 (6,0%)	0,756
АНА IgG, ИП	<1 ИП	3 (2,9%)	0 (0,0%)		0,082
			0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,141
анти Ro/SS-A IgG, МЕ/мл	<15 МЕ/мл	1 (0,9%)	0 (0,0%)		0,257
			0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,524
анти-La/SS-B IgG, МЕ/мл	<15 МЕ/мл	0 (0,0%)	0 (0,0%)		-
			0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
анти-дсДНК IgG, МЕ/мл	<20 МЕ/мл	8 (7,6%)	7 (5,2%)		0,441
			3 (3,5%)	4 (8,0%)	0,433
анти-RNP-70 IgG, Ед/мл	<25 Ед/мл	0 (0,0%)	0 (0,0%)		-
			0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
анти-C1q IgG, Ед/мл	<10 Ед/мл	16 (15,3%)	25 (18,5%)		0,502
			13 (15,3%)	12 (24%)	0,344
Анти-АСЕ 2 IgM, ед ОП	<0,4 ед ОП	14 (13,3%)	17 (12,6%)		0,865
			8 (9,4%)	9 (18%)	0,351
Анти-АСЕ 2 IgG, ед ОП	<0,4 ед ОП	22 (20,9%)	38 (28,1%)		0,202
			23 (27,1%)	15 (30,0%)	0,411

Примечание: abc (%), χ^2 -тест

Мы оценили корреляционную связь между уровнями аутоантител и параметрами оогенеза и эмбриогенеза. Однако часто выявляемые негативные корреляционные связи не были статистически значимыми (Приложение Б, Таблица Б.2).

Таким образом, средний уровень анти-ZP, анти-рТТГ и анти-ТГ IgG-антител, а также частота повышения уровня анти-рТТГ IgG-антител были значимо больше в группе 2 по сравнению с группой 1. При этом данные показатели не коррелировали с параметрами оогенеза и эмбриогенеза.

Далее был проведен анализ возможного влияния комбинаций аутоантител, включая АФА, на репродуктивные исходы (Таблица 24).

Таблица 24. Суммарное число пациенток с повышенным уровнем аутоантител разной специфичности.

Параметр	Группа 1, n=105	Группа 2, n=135		P1 (для 2 групп) P2 (для 3 групп)
		Подгруппа 2а, n=85	Подгруппа 2б, n=50	
Наличие одного и более аутоантител	40 (38,1%)	57 (42,2%)		0,518
		31 (36,5%)	26 (52%)	0,167
Наличие двух и более аутоантител	29 (27,6%)	38 (28,1%)		0,927
		19 (22,3%)	19 (38%)	0,146
Наличие трех и более аутоантител	9 (8,6%)	22 (16,3%)		0,076
		9 (10,6%)	13 (26%)	0,007

Примечание: абс (%), χ^2 -тест.

Было показано, что частота выявления повышенного уровня 3-х и более видов аутоантител была максимальной в подгруппе 2б у пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме (Рисунок 5).

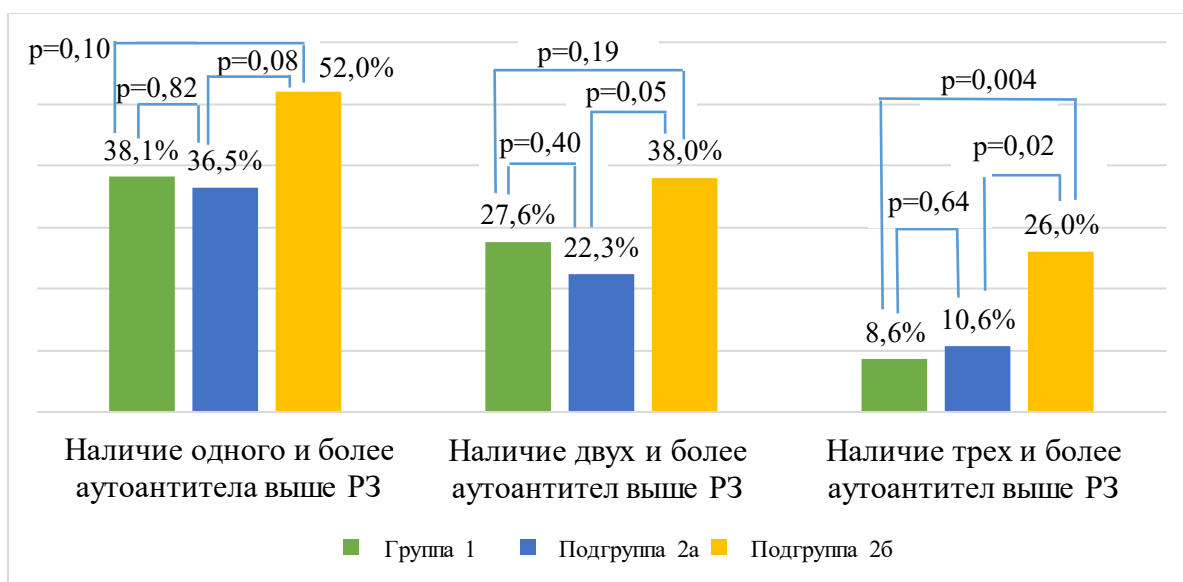


Рисунок 5. Доля пациенток с разными комбинациями аутоантител с уровнем выше референсных значений в исследуемых группах.

Затем нами была проанализирована связь исходов программ ВРТ у

женщин с разными комбинациями аутоантител с уровнем выше РЗ (Таблица 25). Показано, что вероятность наступления беременности у женщин с тремя и более аутоантителами была в 4,9 раза ниже (ОШ=4,9, 95% ДИ=1,48;16,5, $p=0,01$), а вероятность родов в 5,2 раза ниже (ОШ=5,2, 95% ДИ=1,35;19,63, $p=0,02$), чем у женщин без аутоантител.

Таблица 25. Частота наступления беременности и живорождения у пациенток программ ВРТ в зависимости от суммарного числа присутствующих аутоантител.

	Без антител, n=45	Наличие одного и более аутоантитела, n=97	Наличие двух и более аутоантител, n=67	Наличие трех и более аутоантител, n=31
Беременность				
<i>Да</i>	19 (42,2%)	28 (28,9%)	18 (26,9%)	4 (12,9%)
<i>Нет</i>	26 (57,8%)	69 (71,1%)	49 (73,1%)	27 (87,1%)
ОШ _б	-	1,8 (95%ДИ=0,86;3,76)	1,99 (95%ДИ=0,89;4,43)	4,93 (95%ДИ=1,48;16,46)
Значение Р _б	-	0,118	0,092	0,0095
Роды				
<i>Да</i>	16 (35,6%)	24 (24,7%)	14 (20,9%)	3 (9,7%)
<i>Нет</i>	29 (64,4%)	73 (75,3%)	53 (79,1%)	28 (90,3%)
ОШ _р	-	1,68 (95%ДИ=0,78;3,61)	2,1 (95%ДИ=0,89;4,88)	5,15 (95%ДИ=1,35;19,63)
Значение Р _р	-	0,185	0,089	0,016

Примечание: абс (%), χ^2 -тест, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ОШ наступления беременности или родов в группах с наличием антител по сравнению с группой с отсутствием антител

Таким образом, у пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме, наиболее часто выявляется комбинация из трех и более видов

аутоантител с уровнем выше РЗ, которая ассоциируется с меньшей ЧНБ и частотой живорождения.

3.7. Клинико-лабораторное сравнение пациенток программ ВРТ с состоявшейся беременностью

Мы провели отдельное сравнение пациенток с состоявшейся беременностью в программах ВРТ, потерявших и сохранивших беременность. Пациентки не отличались между собой по клиническим данным, результатам инструментально-лабораторных методов исследования, а также параметрам оогенеза и эмбриогенеза в программах ВРТ. Основные клинико-лабораторные данные пациенток представлены в таблице 26.

Таблица 26. Клинико-лабораторные данные пациенток программ ВРТ с состоявшейся беременностью.

Параметр	Беременность закончилась родами, n=57	Беременность закончилась выкидышем, n=12	Значение Р
Возраст, лет*	34 (31-36)	32,5 (30,5-35,5)	0,661
ИМТ, кг/м ² *	22,9 (20,4-25,7)	21,6 (20,5-24,9)	0,606
Число беременностей***	0 (0-1)	1 (0,5-1)	0,041
Привычный выкидыш**	1 (1,7%)	1 (8,3%)	0,216
Вторичное бесплодие**	24 (42,1)	9 (75%)	0,038
Число полученных зрелых ооцитов*	7 (5-10)	6,5 (4,5-10)	0,667
Число полученных зигот*	6 (4-10)	6 (4-9,5)	0,732
Число полученных бластоцист*	4 (2-6)	3 (2,5-6)	0,615
Число полученных бластоцист отличного качества*	2 (1-3)	1,5 (1-2)	0,230
COVID-19	30 (52,6%)	9 (75%)	0,155
COVID-19 среднетяжелой степени	11 (19,3%)	6 (50%)	0,044

Примечание: *Me(Q25-Q75), ***Me(min-max), тест Манна-Уитни, **абс (%), χ^2 -тест,

ИМТ – индекс массы тела

Единственным отличием было то, что пациентки с беременностью, окончившейся выкидышем, имели большее число беременностей в анамнезе и, как следствие, чаще страдали вторичным бесплодием. Следует отметить, что в данной группе выявлено значимо больше пациенток со среднетяжелой формой течения COVID-19 в анамнезе.

Таким образом, учитывая отсутствие конфаундеров, единственно значимым фактором, связанным с большей частотой случаев выкидыша, явилось заболевание COVID-19 в среднетяжелой форме в анамнезе.

На основании проведенного нами исследования был сформирован алгоритм ведения пациенток, планирующих беременность, в условиях пандемии COVID-19 (Приложение В, Рисунок В.1).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день нет точных данных о поражении клеток органов и тканей репродуктивной системы у женщин, инфицированных SARS-CoV-2 [64]. Согласно данным базы GeneCards экспрессия белков-рецепторов SARS-CoV-2, а именно, ACE2, TMPRSS2 и BSG высока в клетках гранулезы фолликулов всех стадий развития, поверхностном эпителии яичников, клетках теки и гранулезы желтых тел [13], что предполагает их роль в фолликулогенезе. Теоретически, существует вероятность проникновения SARS-CoV-2 посредством данных рецепторов в клетки ткани яичников и поражения ооцитов [64].

Проведенный анализ клинико-anamнестических данных пациенток, перенесших COVID-19 в более тяжелой форме, показал, что они были старше, чаще имели избыточную массу тела и более высокий ИМТ, часто страдали ожирением, имели А(II) группу крови и более высокую соматическую заболеваемость. Полученные данные согласуются с результатами уже проведенных исследований. Так, показано, что более старший возраст, избыточная масса тела, коморбидные состояния (сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания) и фармакологическая иммуносупрессия являются факторами риска неблагоприятного течения COVID-19 [403]. В мета-анализе 2020 года приводятся доказательства того, что избыточная масса тела и ожирение в 2,3 раза увеличивают шансы развития тяжелых форм инфекции [55]. Это связано с частым сочетанием соматических, эндокринных заболеваний, ожирения и других метаболических расстройств и иммунных нарушений [404].

При оценке распределения пациенток с разными группами крови и резус-фактором между исследуемыми группами не было выявлено статистически

значимых различий, однако число и доля пациенток со A(II) группой крови были максимальными в группе женщин со среднетяжелой формой инфекции в анамнезе. Полученные данные согласуются с результатами Zhao J. *et al.*, которые проанализировав большую когорту больных COVID-19 (2173 человека) также выявили повышенную заболеваемость у лиц с A или B фенотипом крови и низкую заболеваемость у людей с 0(I) группой крови [404]. Это можно объяснить тем, что антигены АВ0 могут влиять на врожденный иммунный ответ на инфекцию и выступать в роли рецепторов и/или корецепторов для микроорганизмов, включая вирусы [405]. Было высказано предположение о том, что некоторые вирусы способны связываться с АВ0-антигенами и, таким образом, распространяться в организме человека [406], в том числе SARS [407]. Guillon P. *et al.*, используя математическую клеточную модель, сделали предположение о том, что у людей с 0(I) группой крови защитную противовирусную функцию выполняют антигрупповые антитела [404].

Хронические заболевания легких также чаще встречались в анамнезе у пациенток подгруппы 2б с более тяжелым течением COVID-19, что согласуется с данными литературы, согласно которым более тяжелые формы COVID-19 развиваются чаще у людей с хроническими заболеваниями легких [408].

Средняя длительность стадии клинических проявлений COVID-19 в подгруппах пациенток с лёгким и среднетяжёлым течением инфекции не различалась и составляла 10 дней. У всех пациенток, инфицированных SARS-CoV-2, преобладающими симптомами являлись: лихорадка (77%), снижение обоняния (74%), астения (67%), головная боль (38%), миалгия (36%), кашель (36%), насморк (29%), боль в горле (25%), одышка (15%), диарея (11%), тошнота (7%). Пневмония была диагностирована методом компьютерной томографии у 11% пациенток. По данным Chen N. *et al.*, для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наиболее характерным является развитие

лихорадки (83%), кашля (82%), одышки (31%), мышечных болей (11%), спутанности сознания (9%), головной боли (8%), боли в горле (5%), насморка (4%), диареи (2%), тошноты и рвоты (1%). Пневмония была обнаружена у 75% исследуемых пациентов [55]. Таким образом, результаты этого исследования не противоречат полученным нами данным.

Появляется всё большее количество доказательств негативного воздействия вируса SARS-CoV-2 на женскую репродуктивную систему [22]. Исследуется возможность индукции данной инфекцией апоптоза герминальных клеток, развития интерстициального фиброза в органах репродуктивной системы в результате воспалительного процесса, а также влияние инфекции на качество ооцитов и снижение фертильности [177, 178], при этом полученные данные достаточно противоречивы. Так, имеется ряд исследований, в которых не отмечено ухудшение параметров овариального резерва и качества ооцитов у пациенток программ ВРТ [28, 185]. Li K. *et al.* также не продемонстрировали снижение овариального резерва у пациенток, перенесших COVID-19, но при этом обратили внимание на изменение у них менструального цикла по типу олигоменореи или опсоменории [23]. Однако в настоящем исследовании не обнаружено изменений характеристик менструального цикла в результате перенесенного COVID-19.

Полученные нами данные демонстрируют значимое снижение уровня АМГ и КАФ одновременно с повышением уровня ФСГ, отражающие снижение овариального резерва, у пациенток ПРВ после COVID-19. Ding T. *et al.* также отмечали снижение овариального резерва у пациенток с COVID-19 в анамнезе, особенно выраженное у женщин ПРВ [24]. При этом максимальное снижение овариального резерва нами было выявлено у пациенток ПРВ с более тяжелой формой течения инфекции. Так как повторная оценка овариального резерва проводилась по истечении значительного интервала времени (6-12 месяцев), можно только предположить, что именно перенесенная инфекция является фактором, приведшим к снижению данного показателя. Однако

степень снижения овариального резерва и связь с тяжестью течения заболевания свидетельствуют о возможном негативном влиянии COVID-19 на репродуктивную функцию у женщин.

Недавно установлена способность SARS-CoV-2 индуцировать аутоиммунные реакции [34]. Имеются научные публикации, демонстрирующие развитие аутоиммунной патологии у людей, перенесших COVID-19 [19]. Sacchi M. *et al.* обнаружили у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, аутоантитела различной специфичности: антинуклеарные антитела (57,5%), антител к цитоплазме нейтрофилов (25%), антитела к КЛ (12,5%), антитела к β 2-ГП-I (5%) [40]. Подобные данные продемонстрированы в исследовании Wang E. *et al.* [41].

В проведенном нами исследовании обнаружена высокая суммарная частота выявления АФА разной специфичности и классов в исследуемых группах. При этом средние уровни с интерквартильными размахами всех исследованных антител находились в пределах РЗ. Следует отметить, что у пациенток, не болевших ранее COVID-19, отмечались более высокие средние уровни анти- β 2-ГП-I и анти-ФС/ПТ IgG-антител и анти-АнV IgM-антител, тогда как у пациенток, перенесших COVID-19 до вступления в цикл ВРТ, наблюдались более высокие уровни анти-ФЭ IgG и анти-ФС/ПТ IgM и тенденция к повышению уровня анти-Ан V класса G по сравнению с неболевшими. У пациенток ВРТ независимо от наличия COVID-19 в анамнезе часто ($\geq 60\%$) отмечалось повышенное содержание одного и более видов АФА суммарно. Повышение уровня нескольких АФА одновременно наблюдалось значительно реже, у 17,1% пациенток в группе 1 и у 24,4% пациенток в группе 2. У пациенток, перенесших COVID-19, значительно чаще отмечалось повышение уровня антител к ФЭ и Ан V, которые не относятся к лабораторным диагностическим критериям АФС, по сравнению с критериальными антителами, а именно антителами классов M и G к β 2-ГП-I и КЛ. Эти результаты согласуются с полученными ранее данными о низкой частоте

выявления антител к КЛ и β 2-ГП-I и более высокой частоте выявления антител к Ан V у больных COVID-19 [409].

Как известно, ФЭ является главным липидным компонентом мембран микроорганизмов и клеточных мембран человека, при этом асимметрично распределен между поверхностными и внутренними мембранами в клетках с преобладанием на внутренней поверхности мембран. При инфекционно-воспалительных процессах, обусловленных в частности вирусами, происходит повреждение и разрушение клеток организма, что приводит к экспонированию ФЭ на поверхности мембран, индукции образования аутоантител к ФЭ, способных к длительной персистенции в организме [410]. Показано, что анти-ФЭ ассоциируются с прерыванием беременности на ранних сроках и могут быть более значимым фактором риска данного осложнения по сравнению с анти-КЛ и анти- β 2-ГП-I. Так, в исследовании, проведенном Sugi T. *et al.*, показано выявление анти-ФЭ разных классов у 31,7% пациенток с ПВ, тогда как анти-ФС антитела были выявлены в 5%, анти- β 2-ГП-I – в 5%, ВА – в 1,4%, а анти-КЛ – в 0,7% случаев [321]. В более поздней работе Sugi T. *et al.* исследовали уровень анти-ФЭ и анти-КЛ классов М и G у пациенток с ПНБ ранних сроков (n=145) и потерей беременности более поздних сроков (n=26). У пациенток с ПНБ ранних сроков распространенность анти-ФЭ классов М (12,4%) и G (17,9%) была достоверно выше, чем в контрольной группе. У пациенток с потерей беременности более поздних сроков также отмечалась высокая распространенность анти-ФЭ класса М (19,2%) и анти-КЛ класса G (23,1%) по сравнению с контрольной группой [323]. Результаты исследования позволили авторам рассматривать анти-ФЭ как фактор риска потери беременности на ранних и поздних сроках, более значимый по сравнению с анти-КЛ и анти- β 2-ГП-I.

Кроме того, по данным Hunt B. *et al.*, одним из механизмов потери беременности может являться развитие резистентности к антикоагулянтной активности Ан V [325]. Согласно исследованию Ве́carević M., в случае

разрушения антителами к Ан V антикоагулянтного барьера, образованного им путём связывания с фосфолипидами на поверхности клеток трофобласта и эндотелия, образуются прокоагулянтные комплексы с развитием тромбоза в плаценте и сосудистом русле [326].

В настоящем исследовании выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем анти-ФЭ класса G и числом полученных зрелых ооцитов и зигот, что позволяет предположить негативное влияние некоторых видов АФА, в частности анти-ФЭ, персистирующих после перенесенного COVID-19, на исходы программ ВРТ.

Кроме того, нами получены данные, демонстрирующие наличие сывороточных анти-ФЭ и анти-Ан V у половины пациенток с ранними самопроизвольными выкидышами, что согласуется с результатами исследований других авторов, приведенными выше, и гипотезой об участии антител в патогенезе этого осложнения беременности.

Что касается аутоантител другой специфичности, у пациенток, переболевших COVID-19, обнаружены значимо более высокие по сравнению с неболевшими средние уровни анти-ZP, анти-pТТГ и анти-ТГ IgG-антитела. При сравнении частоты выявления аутоантител в исследуемых группах показано, что в группе пациенток с COVID-19 в анамнезе у значимо большей доли женщин отмечалось повышение анти-pТТГ IgG, а в подгруппе пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжёлой форме, несколько чаще повышался уровень анти-ПГ IgM. При этом полученные данные значимо не коррелировали с параметрами оогенеза и эмбриогенеза.

Однако в исследовании, проведённом Calongos G. *et al.* на животной модели, было обнаружено уменьшение диаметра фолликулов, а также количества антральных фолликулов, числа полученных зрелых ооцитов и частоты оплодотворения в присутствии анти-ZP, ввиду чего авторы предположили способность анти-ZP приводить к развитию ПНЯ вследствие дисрегуляции двунаправленной паракринной связи на границе ZP,

необходимой для осуществления нормального фолликулогенеза [232]. Данное предположение было подтверждено в исследовании Takamizawa S. *et al.*, согласно результатам которого уровень анти-ZP у пациенток с ПНЯ выше, чем у фертильных женщин [233]. Более того, имеется информация о блокирующем действии антител к ZP на связывание сперматозоидов с ZP, приводящем к развитию иммунологического бесплодия [234]. В исследовании Huo Y. *et al.* продемонстрирован значимо более высокий уровень анти-ZP у пациенток с первичным бесплодием по сравнению с пациентками со вторичным бесплодием и с контрольной группой [235].

Однако, согласно данным обзора, проведённого Hasegawa A. *et al.*, связь анти-ZP с идиопатическим бесплодием нельзя считать достоверной. ZP содержит множество высокоиммуногенных антигенов, однако образование антител против них обычно сдерживается механизмами иммунологической толерантности. Тем не менее, существует вероятность образования антител в результате распознавания антигенов ZP, например при внедрении в организм человека перекрестно-реактивных чужеродных антигенов [237].

В ряде исследований авторами предполагается влияние COVID-19 на развитие дисфункции щитовидной железы [290], а также обострение ранее существовавших аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и в постковидном периоде [291, 292].

Согласно имеющейся в литературе информации, аутоиммунное поражение щитовидной железы с выработкой АТА, являющееся одной из наиболее распространённых эндокринных патологий у женщин репродуктивного возраста [275], ассоциируется со снижением фертильности и патологическим течением беременности [274]. По данным мета-анализа, проведённого Xie J. *et al.* в 2020 г., наиболее распространёнными видами антител к антигенам щитовидной железы, ассоциированных с данными патологическими состояниями, являются анти-ТПО и анти-ТГ [281].

В исследовании Zhong Y. *et al.* показано статистически значимое распространение аутоиммунного поражения щитовидной железы у пациенток с бесплодием по сравнению с контрольной группой. У женщин с персистенцией АТА по сравнению с контрольной группой авторы отмечают снижение частоты оплодотворения, имплантации и наступления беременности (64,3% против 74,6%, 17,8% против 27,1% и 33,3% против 46,7% соответственно) и напротив увеличение частоты прерывания беременности (26,9% против 11,8%). [284]. Кроме того, Monteleoni P. *et al.* показали значительное снижение параметров оо- и эмбриогенеза, а также ЧНБ и риска самопроизвольного выкидыша у женщин с наличием АТА в сыворотке крови по сравнению с женщинами контрольной группы [283]. Однако в исследовании, проведённом Chen X. *et al.*, не обнаружена корреляция между повышением уровня анти-ТГ и анти-ТПО в сыворотке крови и ухудшением исходов программ ВРТ у пациенток с бесплодием [50].

Помимо вышесказанного, по данным Abeillon-du Payrat J. *et al.* анти-рТТГ способны проникать трансплацентарно от матери к плоду, способствуя риску развития у него гипо- или гипертиреоза [287].

Кроме того, в научной литературе обсуждается возможность ингибирующего действия анти-рТТГ на рецепторы ХГ в жёлтом теле, что может привести к угрозе прерывания беременности в связи со снижением выработки прогестерона и эстрогена [288].

Что касается антител к стероидным гормонам и конкретно анти-ПГ, результаты исследований, имеющиеся на данный момент, показывают их негативное влияние на наступление и течение беременности [265–269]. Как известно, прогестерон является одним из основных гормонов, контролирующих функциональное состояние репродуктивной системы женщины, в первую очередь матки, принимая участие в обеспечении рецептивности эндометрия, а также регуляции инвазии трофобласта и подавления сократительной активности миометрия [263]. По данным Pluchino N. *et al.*, прогестерон

необходим для поддержания иммунной толерантности организма матери к плоду [264]. Гладкова К. и соавт. выявили высокую распространённость анти-ПГ классов М и G в группе пациенток с ПНБ (42%) [270]. А в исследовании Мандыркиной Ж. и соавт. показано повышение уровня и частоты обнаружения анти-ПГ у пациенток с угрожающим выкидышем, аборт в ходу, а также неразвивающейся беременностью по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности [271].

По результатам настоящего исследования, у пациенток со среднетяжёлой формой COVID-19 в анамнезе наиболее часто обнаруживалось повышение 3-х и более аутоантител разных видов одновременно. Наличие такой комбинации антител ассоциировалось со снижением частоты наступления беременности и частоты живорождения. При этом вероятность наступления беременности у пациенток с персистенцией трёх и более аутоантител различной специфичности была в 4,9 раза ниже, а вероятность родов в 5,2 раза ниже, чем у женщин без аутоантител, что не противоречит отмеченной по данным литературы тенденции к ассоциации персистенции аутоиммунных антител со снижением репродуктивного потенциала женщин.

В научной литературе имеются данные, демонстрирующие ассоциацию постковидного синдрома со многими сердечно-сосудистыми и неврологическими осложнениями [25], при этом вопрос о возможности его проявления в виде нарушения репродуктивной функции, в том числе, в снижении фертильности и возникновении осложнений беременности, является открытым [22]. Так, описаны отдельные случаи развития ПНЯ и бесплодия у пациенток репродуктивного возраста с COVID-19 в анамнезе [26, 27]. Кроме того, по данным Valachandren N. *et al.*, COVID-19 увеличивает риск возникновения самопроизвольного выкидыша. Так, частота самопроизвольного выкидыша в 1-м триместре у беременных женщин, инфицированных SARS-CoV-2, в 1,7 раза выше по сравнению с неинфицированными пациентками [35]. Показано, что на частоту

возникновения таких осложнений беременности, как выкидыш и преждевременные роды может влиять возраст беременной, а также тяжесть течения COVID-19 [184].

В настоящем исследовании не выявлено статистически значимых различий между показателями ЧНБ у пациенток, не болевших и переболевших COVID-19, и зависимости ЧНБ от тяжести течения данной инфекции. При этом у пациенток, перенесших COVID-19 в лёгкой форме, была отмечена самая низкая ЧНБ, что может быть объяснено их более старшим возрастом, а также более высокой частотой обнаружения у них таких заболеваний, как миома матки и эндометриоз по сравнению с пациентками, не болевшими COVID-19 или перенесшими среднетяжёлую форму заболевания. Частота живорождения также не различалась в группах сравнения. Важно отметить, что в подгруппе пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме, наблюдалась самая высокая частота самопроизвольных прерываний беременности до 12 недель, что согласуется с данными, полученными другими исследовательскими группами.

ВЫВОДЫ

1. К факторам риска COVID-19 у пациенток с бесплодием относятся: избыточная масса тела/ожирение (ОШ=1,8, 95% ДИ=1,01;3,4, $p=0,047$), частый прием алкоголя (ОШ=3,6, 95% ДИ=1,07;16,2, $p=0,049$), наличие хронических заболеваний ЛОР-органов (ОШ=2,3, 95% ДИ=1,04;5,4, $p=0,044$) и аллергических заболеваний (ОШ=3,4, 95% ДИ=1,3;8,9, $p=0,01$).

2. Заболевание COVID-19 в более тяжелой форме может оказать негативное влияние на овариальный резерв у женщин позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет), при этом вероятность снижения овариального резерва у них в 5,7 раз выше, чем у более молодых пациенток, перенесших COVID-19 в легкой форме (ОШ=5,7, 95% ДИ = 1,2;27,3, $p<0,05$).

3. Исходы программ ВРТ (параметры оогенеза, эмбриогенеза, частота наступления беременности, частота живорождения) не различались у пациенток, переболевших и не болевших COVID-19, а также между пациентками, перенесшими COVID-19 разной степени тяжести.

4. У пациенток с временным интервалом от COVID-19 до цикла ВРТ менее 6 месяцев отмечалось более высокое отношение бластоцист плохого качества к общему числу бластоцист, чем у пациенток с временным интервалом более 6 месяцев. У пациенток, перенесших COVID-19 менее чем за 12 месяцев до вступления в программу ВРТ в более тяжелой форме, в 4,8 раза чаще наблюдались самопроизвольные прерывания беременности до 12 недель (ОШ=4,8, 95% ДИ=1,10;20,52, $p=0,031$), чем у не болевших COVID-19 пациенток.

5. У пациенток, перенесших COVID-19, отмечалась более высокая частота выявления IgG-антител к Ан V и ФЭ, а также более высокий средний уровень IgG-антител к ФЭ и IgM-антител к комплексу ФС/ПТ, чем у пациенток, не болевших COVID-19. При этом повышение уровня IgG-антител

к ФЭ коррелировало со снижением числа полученных зрелых ооцитов ($r=-0,129$, $p=0,045$) и снижением числа полученных зигот ($r=-0,132$, $p=0,041$). Кроме того, у 3 из 6 пациенток с ранними самопроизвольными выкидышами выявлялись IgM-антитела к ФЭ и Ан V. Это может косвенно свидетельствовать о негативном влиянии некоторых антифосфолипидных антител, персистирующих после перенесенного COVID-19, на исходы программ ВРТ.

6. У пациенток, перенесших COVID-19, отмечался более высокий средний уровень IgG-антител к ZP, pTTG и ТГ, а частота повышения уровня IgG-антител к pTTG выше референсных значений была больше, чем у пациенток, не болевших COVID-19. Однако данные аутоантитела не коррелировали с параметрами оогенеза и эмбриогенеза.

7. Одновременное повышение выше референсных значений уровня 3-х и более видов аутоантител разной специфичности значимо чаще наблюдалось у пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме, и ассоциировалось с более низкой вероятностью наступления беременности и живорождения, соответственно, в 4,9 раза ниже (ОШ=4,9, 95% ДИ=1,48;16,5, $p=0,01$) и в 5,2 раза ниже (ОШ=5,2, 95% ДИ=1,35;19,63, $p=0,02$), чем у пациенток без аутоантител.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам репродуктивного возраста, имеющим факторы риска заболевания COVID-19, такие как избыточная масса тела либо ожирение, частое употребление алкоголя, хронические ЛОР и аллергические заболевания, ввиду высокой вероятности заболевания данной инфекцией в период беременности перед её планированием должны быть даны следующие рекомендации: нормализация массы тела, отказ от алкоголя, лечение хронических заболеваний.

2. Пациенткам, откладывающим планирование беременности на поздний репродуктивный возраст (старше 35 лет), в случае наличия риска заболевания COVID-19 в более тяжёлой форме должны быть даны рекомендации по сохранению генетического материала путём банкирования ооцитов либо эмбрионов, так как у пациенток позднего репродуктивного возраста, перенесших COVID-19 в более тяжёлой форме, имеется высокий риск снижения овариального резерва под влиянием перенесенной инфекции.

3. Пациенткам, перенесшим COVID-19 давностью менее 12 месяцев, в более тяжёлой форме, при планировании беременности рекомендовано исследование уровня аутоиммунных антител разных видов и классов, включая некритериальные антифосфолипидные антитела (к фосфатидилэтаноламину, аннексину V) и антитела к антигенам щитовидной железы (к р-ТТГ, ТГ), по причине возможного негативного влияния аутоантител разных видов на оогенез и эмбриогенез, а также их способности снижать вероятность наступления беременности и живорождения. и повышать риск раннего самопроизвольного выкидыша.

4. Рекомендован индивидуальный подход к подготовке к программам ВРТ, а также планированию и ведению беременности с учётом возможного негативного влияния SARS-CoV-2, давности заболевания и наличия аутоиммунного фактора.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

А-ГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона
 АМГ – антимюллеров гормон
 Ан V – аннексин V
 АНА – антинуклеарные антитела
 Ант-ГнРГ – антагонист гонадотропин-рилизинг гормона
 анти-АнV – антитела к аннексину V
 анти-ДНК – антитела к ДНК
 анти-дсДНК – антитела к дсДНК
 анти-КЛ – антитела к кардиолипину
 анти-ОВ – антиовариальные антитела
 анти-ПГ – антитела к прогестерону
 анти-ТБ – антитела к трофобласту
 анти-ТГ – антитела к тиреоглобулину
 анти-ТПО – антитела к тиреопероксидазе
 анти-рТТГ – антитела к рецептору ТТГ
 анти-ФИ – антитела к фосфатидилинозитолу
 анти-ФК – антитела к фосфатидной кислоте
 анти-ФС – антитела к фосфатидилсерину
 анти-ФС/ПТ – антитела к комплексу ФС и протромбина
 анти-ФСГ – антитела к ФСГ
 анти-ФЭ – антитела к фосфатидилэтаноламину
 анти-ХГ – антитела к ХГ
 анти-АСЕ2 – антитела к АСЕ 2
 анти-С1q – антитела к компоненту комплемента С1q
 анти-La/SS-B – антитела к цитоплазматическому антигену SS-B(La)
 анти-RNP-70 – антитела к рибонуклеопротеину
 анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому антигену SS-A(Ro)
 анти-V14D – антитела к домену V14D
 анти-ZP – антитела к блестящей оболочке
 анти-β2-ГП-1 – антитела к β2-гликопротеину-1
 АНЦА - антинейтрофильные цитоплазматические антитела
 АСАТ – антиспермальные антитела
 АФА – антифосфолипидные антитела
 АФС – антифосфолипидный синдром
 АЦА – антицентромерные антитела
 БСА – бычий сывороточный альбумин (BSA)
 ВА – волчаночный антикоагулянт
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ВКМ – внутриклеточная масса

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВРТ- вспомогательные репродуктивные технологии
 ГнРГ-I – гонадолиберин-I
 ГнРГ-II – гонадолибнрин-II
 ГТ – гонадотропин(ы)
 ДГЭАС - дегидроэпиандростерона сульфат
 ДИ - доверительный интервал
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЕГИСЗ - единая государственная информационная система в сфере здравоохранения
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИДС – информированное добровольное согласие
 ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит
 ИМТ – индекс массы тела
 ИП – индекс позитивности
 ИФА – иммуноферментный анализ
 КАФ – количество антральных фолликулов
 КТ – компьютерная томография
 ЛГ – лютеинизирующий гормон
 мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
 ОКК – ооцит-кумулюсный комплекс
 ОП – оптическая плотность
 ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ОШ - отношение шансов
 ОШ_{гр} – грубое отношение шансов
 ОШ_{кор} - скорректированное отношение шансов
 ПВ – привычный выкидыш
 ПНБ – привычное невынашивание беременности
 ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников
 ПРВ – поздний репродуктивный возраст
 ПЭ – перенос(ы) эмбриона(ов)
 РАС - ренин-ангиотензиновая система
 рГнРГ – рецептор гонадолибнрина
 РЗ – референсное значение
 рЛГ – рекомбинантный лютеинизирующий гормон
 РНК – рибонуклеиновая(ые) кислота(ы)
 РРВ – ранний репродуктивный возраст
 рФСГ – рекомбинантный ФСГ
 СПКЯ – синдром поликистозных яичников
 ТВП – трансвагинальная пункция
 ТГ – тиреоглобулин
 ТМБ – тетраметилбензидин
 ТПО - тиреопероксидаза

ТРЭ - трофэктодерма
 ТТГ – тиреотропный гормон
 Т3 – трийодтиронин
 Т4 - тироксин
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХГ – хорионический гонадотропин человека
 ФС - фосфатидилсерин
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 чМГ – человеческий менопаузальный гонадотропин
 ЧНБ – частота наступления беременности
 ЭКГ - электрокардиография
 ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
 ACE2 - angiotensin-converting enzyme 2 (ангиотензинпревращающий фермент 2)
 Ang (1-7) – ангиотензин 1-7
 Ang (1-9) – ангиотензин 1-9
 Ang I – ангиотензин I
 Ang II – ангионтезин II
 AUC - area under curve (площадь под ROC-кривой)
 BL - бластоциста
 BSG – басигин, CD147
 COVID-19 - COronaVIrus Disease 2019 (острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2)
 CTS – катепсин
 CTSB – катепсин В
 CTSL – катепсин L
 E2 – эстрадиол
 FURIN - paired basic amino acid cleaving enzyme (фермент, расщепляющий парные основные аминокислоты)
 FVIII – VIII фактор свертывающей системы
 GV - germinal vesicle (зародышевый пузырек)
 HLA - human leucocyte antigen (система человеческих лейкоцитарных антигенов)
 ICAM-1 - intercellular adhesion molecule 1 (молекула межклеточной адгезии)
 IF-1 – интерферон 1
 IgA – иммуноглобулин(ы) А
 IgG – иммуноглобулин(ы) G
 IgM – иммуноглобулин(ы) M
 IL-1 β – интерлейкин 1 β
 IL-6 – интерлейкин 6
 IL-10 – интерлейкин 10
 IL-15 – интерлейкин 15
 JL-1 - моноклональные антитела против C1q мыши
 MAPK - mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая

протеинкиназа)
 MASr - marker-assisted selectio receptor (рецептор маркер-ассоциированной селекции)
 Me – медиана
 MERS-CoV - middle East respiratory syndrome coronavirus (вирус ближневосточного респираторного синдрома)
 MMPS – матриксная металлопротеиназа
 MX1 - myxovirus resistance 1 protein (белок устойчивости к миксовирусу 1)
 NADPH-оксидаза - oxidase of neutrophils and diseases associated with its disfunction (оксидаза нейтрофилов и заболеваний, связанных с их дисфункцией)
 Nsp - nonstructural protein (неструктурный белок)
 ORF - open reading frame (открытая рамка считывания)
 RBD - receptor-binding domain (рецептор-связывающий домен)
 RNP – рибонуклеопротеин(ы)
 sACE2 – растворимая форма ACE2
 SARS-CoV – severe acute respiratory syndrome coronavirus (вирус тяжёлого острого респираторного синдрома)
 SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (вирус тяжёлого острого респираторного синдрома)
 SFlt-1 - soluble fms-like tyrosine kinase-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1)
 SM - Smith-антиген
 StAR - steroidogenic acute regulatory protein (стероидогенный регуляторный белок острой фазы)
 STAT-8 - ингибитор миграции трофобласта
 Th-1 – Т-хелперы 1 типа
 Th-2 – Т-хелперы 2 типа
 TMEM11 – transmembrane mitochondrial protein 11, PM1
 TMPRSS2 - transmembrane protease serine 2 (трансмембранная сериновая протеаза 2)
 TMPRSS4 - transmembrane protease serine 4 (трансмембранная сериновая протеаза 4)
 TNF- α – фактор некроза опухоли α
 TNF- β – фактор некроза опухоли β
 VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)
 ZP – zona pellucida (блестящая оболочка)
 γ H2AX - γ phosphorylated form of the histone H2AX (фосфорилированная форма гистона H2AX)
 17-ОН-прогестерон - 17-гидроксипрогестерон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(3):141–54.
2. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020; 92(6):548–51.
3. Информационная панель Всемирной организации здравоохранения о COVID-19. [Internet].
4. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798):270–3.
5. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England).* 2020; 395(10224):565–74.
6. Shang J., Wan Y., Luo C., Ye G., Geng Q., Auerbach A., et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117(21):11727–34.
7. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485):1444–8.
8. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L., et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11(1):1620.
9. Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I., et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117(13):7001–3.
10. Zang R., Gomez Castro M.F., McCune B.T., Zeng Q., Rothlauf P.W.,

- Sonnek N.M., et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol.* 2020; 5(47).
11. Henarejos-Castillo I., Sebastian-Leon P., Devesa-Peiro A., Pellicer A., Diaz-Gimeno P. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2020; 114(2):223–32.
 12. Qi J., Zhou Y., Hua J., Zhang L., Bian J., Liu B., et al. The scRNA-seq Expression Profiling of the Receptor ACE2 and the Cellular Protease TMPRSS2 Reveals Human Organs Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(1).
 13. GeneCards: the human gene database. ACE2. p. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene>.
 14. Bgee database. Gene expression data in animals. Gene : ACE2 - ENSG00000130234 - Homo sapiens (human). p. <https://bgee.org/gene/ENSG00000130234>.
 15. Vaz-Silva J., Carneiro M.M., Ferreira M.C., Pinheiro S.V.B., Silva D.A., Silva-Filho A.L., et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reprod Sci.* 2009; 16(3):247–56.
 16. Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J., et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(7):722–5.
 17. Li K., Nowak R.A. The role of basigin in reproduction. *Reproduction.* 2020; 159(2):R97–109.
 18. Cui P., Chen Z., Wang T., Dai J., Zhang J., Ding T., et al. Clinical features and sexual transmission potential of SARS-CoV-2 infected female patients: a descriptive study in Wuhan, China. *medRxiv.* 2020; :02.26.20028225.
 19. Scorzolini L., Corpolongo A., Castilletti C., Lalle E., Mariano A., Nicastri E. Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-

- 19 infection. *Clin Infect Dis*. 2020; .
20. Demirel C., Tulek F., Celik H.G., Donmez E., Tuysuz G., Gökcan B. Failure to Detect Viral RNA in Follicular Fluid Aspirates from a SARS-CoV-2-Positive Woman. *Reprod Sci*. 2021; 28(8):2144–6.
 21. Barragan M., Guillén J.J., Martin-Palomino N., Rodriguez A., Vassena R. Undetectable viral RNA in oocytes from SARS-CoV-2 positive women. *Hum Reprod*. 2021; 36(2):390–4.
 22. Bechmann N., Maccio U., Kotb R., Dweik R. Al, Cherfane M., Moch H., et al. COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility? *Horm Metab Res*. 2022; 54(08):549–55.
 23. Li K., Chen G., Hou H., Liao Q., Chen J., Bai H., et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. 2021; 42(1):260–7.
 24. Ding T., Wang T., Zhang J., Cui P., Chen Z., Zhou S., et al. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Front Med*. 2021; 8.
 25. Khetpal V., Berkowitz J., Vijayakumar S., Choudhary G., Mukand J.A., Rudolph J.L., et al. Long-term Cardiovascular Manifestations and Complications of COVID-19: Spectrum and Approach to Diagnosis and Management. *R I Med J (2013)*. 2022; 105(7):16–22.
 26. Madaan S, Jaiswal A, Kumar S et al. Premature ovarian failure-A long COVID sequelae. *Med Sci* 2021; 1286–1290.
 27. Wilkins J., Al-Inizi S. Premature ovarian insufficiency secondary to COVID-19 infection: An original case report. *Int J Gynecol Obstet*. 2021; 154(1):179–80.
 28. Wang M., Yang Q., Ren X., Hu J., Li Z., Long R., et al. Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and in vitro fertilization outcomes: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2021; 38.

29. Hu W., Zhu Y., Wu Y., Wang F., Qu F. Impact of COVID-19 pandemic on the pregnancy outcomes of women undergoing assisted reproductive techniques (ARTs): a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2022; 23(8):655–65.
30. Kolanska K., Hours A., Jonquière L., Mathieu d'Argent E., Dabi Y., Dupont C., et al. Mild COVID-19 infection does not alter the ovarian reserve in women treated with ART. *Reprod Biomed Online.* 2021; 43(6):1117–21.
31. Goeckenjan M. [SARS-CoV-2 infection and effects on a subsequent IVF/ICSI treatment]. *Gynakologische Endokrinol.* 2022; 20(2):143–6.
32. Youngster M., Avraham S., Yaakov O., Landau Rabbi M., Gat I., Yerushalmi G., et al. The impact of past COVID-19 infection on pregnancy rates in frozen embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2022; 39(7):1565–70.
33. Mullins E., Perry A., Banerjee J., Townson J., Grozeva D., Milton R., et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: The PAN-COVID study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022; 276:161–7.
34. Allotey J., Stallings E., Bonet M., Yap M., Chatterjee S., Kew T., et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370.
35. Balachandren N., Davies M.C., Hall J.A., Stephenson J.M., David A.L., Barrett G., et al. SARS-CoV-2 infection in the first trimester and the risk of early miscarriage: a UK population-based prospective cohort study of 3041 pregnancies conceived during the pandemic. *Hum Reprod.* 2022; 37(6):1126–33.
36. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W., Rosenfeld A.M., Ittner C.A.G., Weisman A.R., et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020; 5(49).
37. Lucas C., Wong P., Klein J., Castro T.B.R., Silva J., Sundaram M., et al.

- Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020; 584(7821):463–9.
38. Domingo P., Mur I., Pomar V., Corominas H., Casademont J., de Benito N. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine*. 2020; 58:102887.
 39. Mohkhedkar M., Venigalla S.S.K., Janakiraman V. Untangling COVID-19 and autoimmunity: Identification of plausible targets suggests multi organ involvement. *Mol Immunol*. 2021; 137:105–13.
 40. Sacchi M.C., Tamiazzo S., Stobbione P., Agatea L., De Gaspari P., Stecca A., et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci*. 2021; 14(3):898–907.
 41. Wang E.Y., Mao T., Klein J., Dai Y., Huck J.D., Jaycox J.R., et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021; 595(7866):283–8.
 42. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S., Lee A.C.H., Tam A.R., Pang P., et al. Long COVID in Patients With Mild to Moderate Disease: Do Thyroid Function and Autoimmunity Play a Role? *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2021; 27(9):894–902.
 43. Maiorino M.I., Bellastella G., Giugliano D., Esposito K. From inflammation to sexual dysfunctions: a journey through diabetes, obesity, and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41(11):1249–58.
 44. Fénichel P., Gobert B., Carré Y., Barbarino-Monnier P., Hiéronimus S. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease. Vol. 353, *Lancet* (London, England). England; 1999. p. 2210.
 45. Forges T., Monnier-Barbarino P., Faure G.C., Béné M.C. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004; 10(2):163–75.
 46. Geva E., Amit A., Lerner-Geva L., Lessing J.B. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril*. 1997; 67(4):599–611.

47. Matarese G., De Placido G., Nikas Y., Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med.* 2003; 9(5):223–8.
48. Reimand K., Talja I., Metsküla K., Kadastik U., Matt K., Uibo R. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *J Reprod Immunol.* 2001; 51(2):167–76.
49. Deroux A., Dumestre-Perard C., Dunand-Faure C., Bouillet L., Hoffmann P. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 53(1):78–86.
50. Chen X., Mo M.-L., Huang C.-Y., Diao L.-H., Li G.-G., Li Y.-Y., et al. Association of serum autoantibodies with pregnancy outcome of patients undergoing first IVF/ICSI treatment: A prospective cohort study. *J Reprod Immunol.* 2017; 122:14–20.
51. Шамшева О.В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2). Детские инфекции. 2020; 19(1):5–6.
52. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии.* 2020; 65(1):6–15.
53. Gralinski L.E., Menachery V.D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses.* 2020; 12(2).
54. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England).* 2020; 395(10223):497–506.
55. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England).* 2020;

- 395(10223):507–13.
56. Chan J.F.-W., Yuan S., Kok K.-H., To K.K.-W., Chu H., Yang J., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* (London, England). 2020; 395(10223):514–23.
 57. Breslin N., Baptiste C., Miller R., Fuchs K., Goffman D., Gyamfi-Bannerman C., et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: early lessons. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020; 2(2):100111.
 58. King A.M., Lefkowitz E., Adams M.J., Carstens E.B. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. 2011.
 59. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов А.В., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты Профилактика, диагностика, лечение*. 2020; 20(1):6–20.
 60. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*/. 2020; 10(2):221–46.
 61. Decaro N., Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol*. 2020; 244:108693.
 62. Lai C.-C., Shih T.-P., Ko W.-C., Tang H.-J., Hsueh P.-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(3):105924.
 63. Кононенко А.А., Носков А.К., Водяницкая С.Ю., Подойницина О.А. Коронавирусы человека, способные вызывать чрезвычайные ситуации. *Медицинский вестник Юга России*. 2021; 12(1):14–23.
 64. Долгушин Г.О., Романов А.Ю. Влияние SARS-CoV-2 на репродукцию

- человека. *Акушерство и гинекология*. 2020; (11):6–12.
65. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727–33.
 66. Yao T.-T., Qian J.-D., Zhu W.-Y., Wang Y., Wang G.-Q. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020; 92(6):556–63.
 67. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10(3):421–45.
 68. McCloskey B., Heymann D.L. SARS to novel coronavirus - old lessons and new lessons. *Epidemiol Infect*. 2020; 148:e22.
 69. Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M.M., Elshabrawy H.A. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathog (Basel, Switzerland)*. 2020; 9(3).
 70. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):271-280.e8.
 71. Yang R., Wu S., Wang S., Rubino G., Nickels J.D., Cheng X. Refinement of SARS-CoV-2 envelope protein structure in a native-like environment by molecular dynamics simulations. *Front Mol Biosci*. 2022; 9:1027223.
 72. Thomas S. Mapping the Nonstructural Transmembrane Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Comput Biol a J Comput Mol cell Biol*. 2021; 28(9):909–21.
 73. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M., Xu J., Obernier K., White K.M., et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020; 583(7816):459–68.

74. Michel C.J., Mayer C., Poch O., Thompson J.D. Characterization of accessory genes in coronavirus genomes. *Virology*. 2020; 17(1):131.
75. Pyke A.T., Nair N., van den Hurk A.F., Burtonclay P., Nguyen S., Barcelon J., et al. Replication Kinetics of B.1.351 and B.1.1.7 SARS-CoV-2 Variants of Concern Including Assessment of a B.1.1.7 Mutant Carrying a Defective ORF7a Gene. *Viruses*. 2021; 13(6).
76. Lu F. SARS-CoV-2 ORF9c: a mysterious membrane-anchored protein that regulates immune evasion? *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(11):648.
77. Andres A.D., Feng Y., Campos A.R., Yin J., Yang C.-C., James B., et al. SARS-CoV-2 ORF9c is a membrane-associated protein that suppresses antiviral responses in cells. *bioRxiv*. 2020; .
78. Finkel Y., Mizrahi O., Nachshon A., Weingarten-Gabbay S., Morgenstern D., Yahalom-Ronen Y., et al. The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature*. 2021; 589(7840):125–30.
79. Miorin L., Kehrer T., Sanchez-Aparicio M.T., Zhang K., Cohen P., Patel R.S., et al. SARS-CoV-2 Orf6 hijacks Nup98 to block STAT nuclear import and antagonize interferon signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(45):28344–54.
80. Zhou Z., Huang C., Zhou Z., Huang Z., Su L., Kang S., et al. Structural insight reveals SARS-CoV-2 ORF7a as an immunomodulating factor for human CD14(+) monocytes. *iScience*. 2021; 24(3):102187.
81. Wang X., Lam J.-Y., Wong W.-M., Yuen C.-K., Cai J.-P., Au S.W.-N., et al. Accurate Diagnosis of COVID-19 by a Novel Immunogenic Secreted SARS-CoV-2 orf8 Protein. *MBio*. 2020; 11(5).
82. Jiang H.-W., Zhang H.-N., Meng Q.-F., Xie J., Li Y., Chen H., et al. SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17(9):998–1000.
83. Kreimendahl S., Rassow J. The Mitochondrial Outer Membrane Protein Tom70-Mediator in Protein Traffic, Membrane Contact Sites and Innate

- Immunity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(19).
84. Yue Y., Nabar N.R., Shi C.-S., Kamenyeva O., Xiao X., Hwang I.-Y., et al. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-3a drives multimodal necrotic cell death. *Cell Death Dis.* 2018; 9(9):904.
 85. Redondo N., Zaldívar-López S., Garrido J.J., Montoya M. SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns. *Front Immunol.* 2021; 12:708264.
 86. Singh K.K., Chaubey G., Chen J.Y., Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020; 319(2):C258–67.
 87. Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., Aihara H., et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 581(7807):221–4.
 88. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П. COVID-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов. *Cons Medicum.* 2020; 22(3):12–20.
 89. Beyerstedt S., Casaro E.B., Rangel É.B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2021; 40(5):905–19.
 90. Cao Y., Li L., Feng Z., Wan S., Huang P., Sun X., et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020; 6:11.
 91. Valenzuela R., Pedrosa M.A., Garrido-Gil P., Labandeira C.M., Navarro G., Franco R., et al. Interactions between ibuprofen, ACE2, renin-angiotensin system, and spike protein in the lung. Implications for COVID-19. Vol. 11, *Clinical and translational medicine.* 2021. p. e371.
 92. Pedrosa M.A., Valenzuela R., Garrido-Gil P., Labandeira C.M., Navarro G., Franco R., et al. Experimental data using candesartan and captopril indicate

- no double-edged sword effect in COVID-19. *Clin Sci (Lond)*. 2021; 135(3):465–81.
93. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*. 2020; 43(7):648–54.
 94. Benigni A., Cassis P., Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010; 2(7):247–57.
 95. Iwai M., Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertens Res*. 2009; 32(7):533–6.
 96. Li J., Fan J.-G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020; 8(1):13–7.
 97. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7):802–10.
 98. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46(4):586–90.
 99. Li M.-Y., Li L., Zhang Y., Wang X.-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis poverty*. 2020; 9(1):45.
 100. Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020; (2):5–13.
 101. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8(1):3–8.
 102. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски

- пациентов с артериальной гипертензией? 2020; 26(2):124–32.
103. Ишмурзин Г.П., Серебрякова О.А., Сюзёв К.Н., Гайнуллина А.Х., Долганова Д.А. Взаимодействие вируса SARS-COV-2 и сердечно-сосудистой системы: клиническая характеристика и патогенетическое обоснование. Вестник современной клинической медицины. 2022; 15(1):34–42.
104. Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Дмитриев А.В., Калинина О.В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность. Российский кардиологический журнал. 2020; (10):214–20.
105. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., Guan B., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005; 436(7047):112–6.
106. Lanza K., Perez L.G., Costa L.B., Cordeiro T.M., Palmeira V.A., Ribeiro V.T., et al. Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clin Sci (Lond)*. 2020; 134(11):1259–64.
107. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020; 76:14–20.
108. Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W., Kennedy J.L., Owens S., Herzog C., et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One*. 2021; 16(9):e0257016.
109. Rodriguez-Perez A.I., Labandeira C.M., Pedrosa M.A., Valenzuela R., Suarez-Quintanilla J.A., Cortes-Ayaso M., et al. Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of COVID-19. *J Autoimmun*. 2021; 122:102683.
110. Labandeira C.M., Pedrosa M.A., Suarez-Quintanilla J.A., Cortes-Ayaso M., Labandeira-García J.L., Rodríguez-Pérez A.I. Angiotensin System

- Autoantibodies Correlate With Routine Prognostic Indicators for COVID-19 Severity. *Front Med.* 2022; 9:840662.
111. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L., Yang G., et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020; 26(6):367–73.
112. Bian X.-W. Autopsy of COVID-19 patients in China. *Natl Sci Rev.* 2020; 7(9):1414–8.
113. Honorato-Sampaio K., Pereira V.M., Santos R.A.S., Reis A.M. Evidence that angiotensin-(1-7) is an intermediate of gonadotrophin-induced oocyte maturation in the rat preovulatory follicle. *Exp Physiol.* 2012; 97(5):642–50.
114. Vaz-Silva J., Tavares R.L., Ferreira M.C., Honorato-Sampaio K., Cavallo I.K.D., Santos R.A.S., et al. Tissue specific localization of angiotensin-(1-7) and its receptor Mas in the uterus of ovariectomized rats. *J Mol Histol.* 2012; 43(5):597–602.
115. Hayashi K.-G., Acosta T.J., Tetsuka M., Berisha B., Matsui M., Schams D., et al. Involvement of angiotensin-tie system in bovine follicular development and atresia: messenger RNA expression in theca interna and effect on steroid secretion. *Biol Reprod.* 2003; 69(6):2078–84.
116. Shuttleworth G., Broughton Pipkin F., Hunter M.G. In vitro development of pig preantral follicles cultured in a serum-free medium and the effect of angiotensin II. *Reproduction.* 2002; 123(6):807–18.
117. Ferreira R., Gasperin B., Rovani M., Santos J., Barreta M., Bohrer R., et al. Angiotensin II signaling promotes follicle growth and dominance in cattle. *Endocrinology.* 2011; 152(12):4957–65.
118. Giometti I.C., Bertagnolli A.C., Ornes R.C., da Costa L.F.S., Carambula S.F., Reis A.M., et al. Angiotensin II reverses the inhibitory action produced by theca cells on bovine oocyte nuclear maturation. *Theriogenology.* 2005; 63(4):1014–25.
119. Stefanello J.R., Barreta M.H., Porciuncula P.M., Arruda J.N., Oliveira J.F.,

- Oliveira M.A., et al. Effect of angiotensin II with follicle cells and insulin-like growth factor-I or insulin on bovine oocyte maturation and embryo development. *Theriogenology*. 2006; 66(9):2068–76.
120. Yoshimura Y., Karube M., Koyama N., Shiokawa S., Nanno T., Nakamura Y. Angiotensin II directly induces follicle rupture and oocyte maturation in the rabbit. *FEBS Lett*. 1992; 307(3):305–8.
121. Kotani E., Sugimoto M., Kamata H., Fujii N., Saitoh M., Usuki S., et al. Biological roles of angiotensin II via its type 2 receptor during rat follicle atresia. *Am J Physiol*. 1999; 276(1):E25-33.
122. Obermüller N., Gentili M., Gauer S., Gretz N., Weigel M., Geiger H., et al. Immunohistochemical and mRNA localization of the angiotensin II receptor subtype 2 (AT2) in follicular granulosa cells of the rat ovary. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc*. 2004; 52(4):545–8.
123. Tanaka M., Ohnishi J., Ozawa Y., Sugimoto M., Usuki S., Naruse M., et al. Characterization of angiotensin II receptor type 2 during differentiation and apoptosis of rat ovarian cultured granulosa cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 207(2):593–8.
124. Acosta T.J., Ozawa T., Kobayashi S., Hayashi K., Ohtani M., Kraetzl W.D., et al. Periovulatory changes in the local release of vasoactive peptides, prostaglandin f(2alpha), and steroid hormones from bovine mature follicles in vivo. *Biol Reprod*. 2000; 63(5):1253–61.
125. Ferreira R., Oliveira J.F., Fernandes R., Moraes J.F., Gonçalves P.B. The role of angiotensin II in the early stages of bovine ovulation. *Reproduction*. 2007; 134(5):713–9.
126. Guo B., Zhang X.-M., Li S.-J., Tian X.-C., Wang S.-T., Li D.-D., et al. Expression and regulation of Ang-2 in murine ovaries during sexual maturation and development of corpus luteum. *Mol Biol (Mosk)*. 2012; 46(6):900–6.
127. Kuji N., Sueoka K., Miyazaki T., Tanaka M., Oda T., Kobayashi T., et al.

- Involvement of angiotensin II in the process of gonadotropin-induced ovulation in rabbits. *Biol Reprod.* 1996; 55(5):984–91.
128. Kuo T.C., Endo K., Dharmarajan A.M., Miyazaki T., Atlas S.J., Wallach E.E. Direct effect of angiotensin II on in-vitro perfused rabbit ovary. *J Reprod Fertil.* 1991; 92(2):469–74.
 129. Miyabayashi K., Shimizu T., Kawauchi C., Sasada H., Sato E. Changes of mRNA expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins and their receptors during the periovulatory period in eCG/hCG-treated immature female rats. *J Exp Zool A Comp Exp Biol.* 2005; 303(7):590–7.
 130. Pellicer A., Palumbo A., DeCherney A.H., Naftolin F. Blockage of ovulation by an angiotensin antagonist. *Science.* 1988; 240(4859):1660–1.
 131. Xu F., Hazzard T.M., Evans A., Charnock-Jones S., Smith S., Stouffer R.L. Intraovarian actions of anti-angiogenic agents disrupt periovulatory events during the menstrual cycle in monkeys. *Contraception.* 2005; 71(4):239–48.
 132. Xu F., Stouffer R.L. Local delivery of angiopoietin-2 into the preovulatory follicle terminates the menstrual cycle in rhesus monkeys. *Biol Reprod.* 2005; 72(6):1352–8.
 133. Tonello dos Santos J., Ferreira R., Gasperin B.G., Siqueira L.C., de Oliveira J.F., Santos R.A.S., et al. Molecular characterization and regulation of the angiotensin-converting enzyme type 2/angiotensin-(1-7)/MAS receptor axis during the ovulation process in cattle. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012; 13(1):91–8.
 134. Viana G.E.N., Pereira V.M., Honorato-Sampaio K., Oliveira C.A., Santos R.A.S., Reis A.M. Angiotensin-(1-7) induces ovulation and steroidogenesis in perfused rabbit ovaries. *Exp Physiol.* 2011; 96(9):957–65.
 135. Ahmed A., Li X.F., Shams M., Gregory J., Rollason T., Barnes N.M., et al. Localization of the angiotensin II and its receptor subtype expression in human endometrium and identification of a novel high-affinity angiotensin II binding site. *J Clin Invest.* 1995; 96(2):848–57.

136. Li X.F., Ahmed A. Dual role of angiotensin II in the human endometrium. *Hum Reprod.* 1996; 11 Suppl 2:95–108.
137. Li X.F., Ahmed A. Compartmentalization and cyclic variation of immunoreactivity of renin and angiotensin converting enzyme in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 1997; 12(12):2804–9.
138. Deliu E., Tica A.A., Motoc D., Brailoiu G.C., Brailoiu E. Intracellular angiotensin II activates rat myometrium. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011; 301(3):C559-65.
139. Hering L., Herse F., Geusens N., Verlohren S., Wenzel K., Staff A.C., et al. Effects of circulating and local uteroplacental angiotensin II in rat pregnancy. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2010; 56(2):311–8.
140. Shan T., Shang W., Zhang L., Zhao C., Chen W., Zhang Y., et al. Effect of angiotensin-(1-7) and angiotensin II on the proliferation and activation of human endometrial stromal cells in vitro. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(8):8948–57.
141. Shan T., Zhang L., Zhao C., Chen W., Zhang Y., Li G. Angiotensin-(1-7) and angiotensin II induce the transdifferentiation of human endometrial epithelial cells in vitro. *Mol Med Rep.* 2014; 9(6):2180–6.
142. Reis F.M., Bouissou D.R., Pereira V.M., Camargos A.F., dos Reis A.M., Santos R.A. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril.* 2011; 95(1):176–81.
143. Bugge T.H., Antalis T.M., Wu Q. Type II transmembrane serine proteases. *J Biol Chem.* 2009; 284(35):23177–81.
144. Antalis T.M., Bugge T.H., Wu Q. Membrane-anchored serine proteases in health and disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2011; 99:1–50.
145. Li S., Peng J., Wang H., Zhang W., Brown J.M., Zhou Y., et al. Hepsin enhances liver metabolism and inhibits adipocyte browning in mice. *Proc*

- Natl Acad Sci U S A. 2020; 117(22):12359–67.
146. Li S., Wang L., Sun S., Wu Q. Hepsin: a multifunctional transmembrane serine protease in pathobiology. *FEBS J.* 2021; 288(18):5252–64.
 147. Martin C.E., List K. Cell surface-anchored serine proteases in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2019; 38(3):357–87.
 148. Szabo R., Bugge T.H. Membrane-anchored serine proteases as regulators of epithelial function. *Biochem Soc Trans.* 2020; 48(2):517–28.
 149. Menou A., Duitman J., Crestani B. The impaired proteases and anti-proteases balance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Matrix Biol.* 2018; 68–69:382–403.
 150. Dong N., Niu Y., Chen Y., Sun S., Wu Q. Function and regulation of corin in physiology and disease. *Biochem Soc Trans.* 2020; 48(5):1905–16.
 151. Zhang X., Gu X., Zhang Y., Dong N., Wu Q. Corin: A Key Mediator in Sodium Homeostasis, Vascular Remodeling, and Heart Failure. *Biology (Basel).* 2022; 11(5).
 152. Chen Y., Lear T.B., Evankovich J.W., Larsen M.B., Lin B., Alfaras I., et al. A high-throughput screen for TMPRSS2 expression identifies FDA-approved compounds that can limit SARS-CoV-2 entry. *Nat Commun.* 2021; 12(1):3907.
 153. Bestle D., Heindl M.R., Limburg H., Van Lam van T., Pilgram O., Moulton H., et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci alliance.* 2020; 3(9).
 154. Li F., Han M., Dai P., Xu W., He J., Tao X., et al. Distinct mechanisms for TMPRSS2 expression explain organ-specific inhibition of SARS-CoV-2 infection by enzalutamide. *Nat Commun.* 2021; 12(1):866.
 155. Shapira T., Monreal I.A., Dion S.P., Buchholz D.W., Imbiakha B., Olmstead A.D., et al. A TMPRSS2 inhibitor acts as a pan-SARS-CoV-2 prophylactic and therapeutic. *Nature.* 2022; 605(7909):340–8.
 156. Zhou S., Zhou H., Walian P.J., Jap B.K. CD147 is a regulatory subunit of the

- secretase complex in Alzheimer's disease amyloid -peptide production. PNAS. 2005; :7499–504.
157. Pistol G., Matache C., Calugaru A., Stavaru C., Tanaseanu S., Ionescu R., et al. Roles of CD147 on T lymphocytes activation and MMP-9 secretion in systemic lupus erythematosus. *J Cell Mol Med.* 2007; :339–48.
158. Alcazar O., Hawkrigde A.M., Collier T.S., Cousins S.W., Bhattacharya S.K., Muddiman D.C., et al. Proteomics characterization of cell membrane blebs in human retinal pigment epithelium cells. *Mol Cell Proteomics.* 2009; :2201–11.
159. Woodhead V.E., Stonehouse T.J., Binks M.H., Speidel K., Fox D.A., Gaya A., et al. Novel molecular mechanisms of dendritic cell-induced T cell activation. *Int Immunol.* 2000; :1051-1061.
160. Tang W., Chang S.B., Hemler M.E. Links between CD147 function, glycosylation, and caveolin-1. *Mol Biol Cell.* 2004; :4043–50.
161. Bougatef F., Quemener C., Kellouche S., Naimi B., Podgorniak M.P., Millot G., et al. EMMPRIN promotes angiogenesis through hypoxia-inducible factor-2 -mediated regulation of soluble VEGF isoforms and their receptor VEGFR-2. *Blood.* 2009; :5547–56.
162. Bougatef F., Menashi S., Khayati F., Naïmi B., Porcher R., Podgorniak M.P., et al. EMMPRIN promotes melanoma cells malignant properties through a HIF-2alpha mediated up-regulation of VEGF-Receptor-2. *PLoS One.* 2010; :e12265.
163. Amit-Cohen B.C., Rahat M.M., Rahat M. Tumor cell-macrophage interactions increase angiogenesis through secretion of EMMPRIN. *Front Physiol.* 2013; :178.
164. Floch R. Le, Chiche J., Marchiq I., Naiken T., Ilc K., Murray C.M., et al. CD147 subunit of lactate/H⁺ symporters MCT1 and hypoxia-inducible MCT4 is critical for energetics and growth of glycolytic tumors. *PNAS.* 2011; :16663–8.

165. Ke X., Fei F., Chen Y., Xu L., Zhang Z., Huang Q., et al. Hypoxia upregulates CD147 through a combined effect of HIF-1 α and Sp1 to promote glycolysis and tumor progression in epithelial solid tumors. *Carcinogenesis*. 2012; :1598–607.
166. GeneCards: the human gene database. CD147. p. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene>.
167. Smedts A.M., Lele S.M., Modesitt S.C., Curry T.E. Expression of an extracellular matrix metalloproteinase inducer (basigin) in the human ovary and ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 2006; 86(3):535–42.
168. Noguchi Y., Sato T., Hirata M., Hara T., Ohama K., Ito A. Identification and characterization of extracellular matrix metalloproteinase inducer in human endometrium during the menstrual cycle in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; :6063–72.
169. Braundmeier A.G., Fazleabas A.T., Nowak R.A. Extracellular matrix metalloproteinase inducer expression in the baboon endometrium: menstrual cycle and endometriosis. *Reproduction*. 2010; :911–20.
170. Smedts A.M.M., Curry T.E. Expression of basigin, an inducer of matrix metalloproteinases, in the rat ovary. *Biol Reprod*. 2005; :80–7.
171. Lee C.L., Lam M., Lam K., Leung C., Pang R., Chu I.K., et al. Identification of CD147 (basigin) as a mediator of trophoblast functions. *Hum Reprod*. 2013; :2920–9.
172. Turgut A., Goruk N.Y., Tunc S.Y., Agaçayak E., Alabalik U., Yalinkaya A., et al. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) in the endometrium of patients with repeated implantation failure after in vitro fertilization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; :275–80.
173. Lindgren K.E., Yaldir F.G., Hreinsson J., Holte J., Kårehed K., Sundström-Poromaa I., et al. Differences in secretome in culture media when comparing blastocysts and arrested embryos using multiplex proximity assay. *Ups J*

- Med Sci. 2018; :143–52.
174. Wu M., Ma L., Xue L., Zhu Q., Zhou S., Dai J., et al. Co-expression of the SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in human ovaries: Identification of cell types and trends with age. *Genomics*. 2021; 113(6):3449–60.
 175. Stanley K.E., Thomas E., Leaver M., Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril*. 2020; 114(1):33–43.
 176. Rajput S.K., Logsdon D.M., Kile B., Engelhorn H.J., Goheen B., Khan S., et al. Human eggs, zygotes, and embryos express the receptor angiotensin 1-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2 protein necessary for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *F&S Sci*. 2021; 2(1):33–42.
 177. Caine E.A., Scheaffer S.M., Broughton D.E., Salazar V., Govero J., Poddar S., et al. Zika Virus Causes Acute Infection and Inflammation in the Ovary of Mice Without Apparent Defects in Fertility. *J Infect Dis*. 2019; 220(12):1904–14.
 178. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1):8.
 179. Phelan N., Behan L.A., Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women’s Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12.
 180. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Динамика эпидимического процесса и течение коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов. *Гинекология*. 2020; 22(5):6–11.
 181. Kouser L., Madhukaran S.P., Shastri A., Saraon A., Ferluga J., Al-Mozaini M., et al. Emerging and Novel Functions of Complement Protein C1q. *Front Immunol*. 2015; 6:317.

182. Silasi M., Cardenas I., Kwon J.-Y., Racicot K., Aldo P., Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015; 73(3):199–213.
183. Conde-Agudelo A., Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226(1):68-89.e3.
184. Shams T., Alhashemi H., Madkhali A., Noorelahi A., Allarakia S., Faden Y., et al. Comparing pregnancy outcomes between symptomatic and asymptomatic COVID-19 positive unvaccinated women: Multicenter study in Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2022; 15(8):845–52.
185. Bentov Y., Beharier O., Moav-Zafir A., Kabessa M., Godin M., Greenfield C.S., et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Hum Reprod.* 2021; 36(9):2506–13.
186. Aharon D., Gounko D., Lee J.A., Copperman A.B., Flisser E. The Impact of the Coronavirus Disease 19 Pandemic on Early Pregnancy Outcomes Among Patients Undergoing In Vitro Fertilization Treatment. *Women’s Health Reports.* 2021; 2(1):473–8.
187. Setti P.E.L.-, Cirillo F., Immediata V., Morengi E., Canevisio V., Ronchetti C., et al. First trimester pregnancy outcomes in a large IVF center from the Lombardy County (Italy) during the peak COVID-19 pandemic. *Sci Rep.* 2021; 11(1):16529.
188. Youngster M., Avraham S., Yaakov O., Landau Rabbi M., Gat I., Yerushalmi G., et al. IVF under COVID-19: treatment outcomes of fresh ART cycles. *Hum Reprod.* 2022; 37(5):947–53.
189. Костинов М.П., Шмицько А.Д., Полищук В.Б., Хромова Е.А. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-COV-2. *Инфекционные болезни: Новости Мнения Обучение.* 2020; 9(2 (33)):33–42.
190. Ярилин А.А. *Иммунология.* Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 p.

191. Knight J.S., Caricchio R., Casanova J.-L., Combes A.J., Diamond B., Fox S.E., et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2021; 131(24).
192. Caso F., Costa L., Ruscitti P., Navarini L., Del Puente A., Giacomelli R., et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev.* 2020; 19(5):102524.
193. Matyushkina D., Shokina V., Tikhonova P., Manuvera V., Shirokov D., Kharlampieva D., et al. Autoimmune Effect of Antibodies against the SARS-CoV-2 Nucleoprotein. *Viruses.* 2022; 14(6):1141.
194. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P., et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. Vol. 382, *The New England journal of medicine.* 2020. p. e60.
195. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020; 220:1–13.
196. Teuwen L.-A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(7):389–91.
197. Driggin E., Madhavan M. V, Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(18):2352–71.
198. Li Q., Chen Z. An update: the emerging evidence of complement involvement in COVID-19. *Med Microbiol Immunol.* 2021; 210(2–3):101–9.
199. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassell B.W., et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21(5):319–29.

200. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века. *Инфекционные болезни: Новости Мнения Обучение*. 2020; 9(2 (33)):18–32.
201. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L., Cattalini M., Greenbaum A., Kanduc D., et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(8):102597.
202. Huang C., Ji X., Zhou W., Huang Z., Peng X., Fan L., et al. Coronavirus: A possible cause of reduced male fertility. *Andrology*. 2021; 9(1):80–7.
203. Xu J., Qi L., Chi X., Yang J., Wei X., Gong E., et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006; 74(2):410–6.
204. Liu J.H., Patel B., Collins G. *Central Causes of Amenorrhea*. 2016.
205. Шпаков А.О. *Гонадотропины - от теории к клинической практике*. Санкт-Петербург; 2018. 347 p.
206. Pennell L.M., Galligan C.L., Fish E.N. Sex affects immunity. *J Autoimmun*. 2012; 38(2–3):J282-91.
207. Shoenfeld Y., Zandman-Goddard G., Stojanovich L., Cutolo M., Amital H., Levy Y., et al. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases--2008. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10(1):8–12.
208. Bizjak M., Selmi C., Praprotnik S., Bruck O., Perricone C., Ehrenfeld M., et al. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun*. 2015; 65:64–73.
209. Hasegawa A., Mochida N., Ogasawara T., Koyama K. Pup birth from mouse oocytes in preantral follicles derived from vitrified and warmed ovaries followed by in vitro growth, in vitro maturation, and in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2006; 86(4 Suppl):1182–92.
210. Vallotton M.B., Forbes A.P. Antibodies to cytoplasm of ova. *Lancet* (London, England). 1966; 2(7457):264–5.
211. Pires E.S., Meherji P.K., Vaidya R.R., Parikh F.R., Ghosalkar M.N., Khole

- V. V. Specific and sensitive immunoassays detect multiple anti-ovarian antibodies in women with infertility. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc.* 2007; 55(12):1181–90.
212. Zou S.-H., Zhang P., Song D.-P., Li B., Wu R.-Y. Impact of antiovarian antibodies (AOA) on ovarian responsiveness in vitro fertilization and embryo transfer. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29(6):949–52.
213. Pires E.S., Parikh F.R., Mande P. V, Uttamchandani S.A., Savkar S., Khole V. V. Can anti-ovarian antibody testing be useful in an IVF-ET clinic? *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28(1):55–64.
214. Barbarino-Monnier P., Gobert B., Guillet-Rosso F., Béné M.C., Landes P., Faure G. Antiovary antibodies, repeated attempts, and outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1991; 56(5):928–32.
215. Wassarman P.M. The biology and chemistry of fertilization. *Science.* 1987; 235(4788):553–60.
216. Yanagimachi R. Fertility of mammalian spermatozoa: its development and relativity. *Zygote.* 1994; 2(4):371–2.
217. Canipari R. Oocyte--granulosa cell interactions. *Hum Reprod Update.* 2000; 6(3):279–89.
218. Albertini D.F., Combelles C.M., Benecchi E., Carabatsos M.J. Cellular basis for paracrine regulation of ovarian follicle development. *Reproduction.* 2001; 121(5):647–53.
219. Carabatsos M.J., Sellitto C., Goodenough D.A., Albertini D.F. Oocyte-granulosa cell heterologous gap junctions are required for the coordination of nuclear and cytoplasmic meiotic competence. *Dev Biol.* 2000; 226(2):167–79.
220. Gittens J.E.I., Kidder G.M. Differential contributions of connexin37 and connexin43 to oogenesis revealed in chimeric reaggregated mouse ovaries. *J Cell Sci.* 2005; 118(Pt 21):5071–8.
221. Rankin T.L., O'Brien M., Lee E., Wigglesworth K., Eppig J., Dean J.

- Defective zonae pellucidae in Zp2-null mice disrupt folliculogenesis, fertility and development. *Development*. 2001; 128(7):1119–26.
222. Shivers C.A., Dunbar B.S. Autoantibodies to zona pellucida: a possible cause for infertility in women. *Science*. 1977; 197(4308):1082–4.
223. Singh J., Mhaskar A.M. Enzyme-linked immunosorbent determination of autoantibodies to zona pellucida as a possible cause of infertility in women. *J Immunol Methods*. 1985; 79(1):133–41.
224. Kamada M., Daitoh T., Mori K., Maeda N., Hirano K., Irahara M., et al. Etiological implication of autoantibodies to zona pellucida in human female infertility. *Am J Reprod Immunol*. 1992; 28(2):104–9.
225. Hovav Y., Almagor M., Benbenishti D., Margalioth E.J., Kafka I., Yaffe H. Immunity to zona pellucida in women with low response to ovarian stimulation, in unexplained infertility and after multiple IVF attempts. *Hum Reprod*. 1994; 9(4):643–5.
226. Sacco A.G., Moghissi K.S. Anti-zona pellucida activity in human sera. *Fertil Steril*. 1979; 31(5):503–6.
227. Kurachi H., Wakimoto H., Sakumoto T., Aono T., Kurachi K. Specific antibodies to porcine zona pellucida detected by quantitative radioimmunoassay in both fertile and infertile women. *Fertil Steril*. 1984; 41(2):265–9.
228. Caudle M.R., Shivers C.A., Wild R.A. Clinical significance of naturally occurring anti-zona pellucida antibodies in infertile women. *Am J Reprod Immunol Microbiol*. 1987; 15(4):119–21.
229. Kelkar R.L., Meherji P.K., Kadam S.S., Gupta S.K., Nandedkar T.D. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol*. 2005; 66(1):53–67.
230. Koyama K., Hasegawa A., Mochida N., Calongos G. Follicular dysfunction induced by autoimmunity to zona pellucida. *Reprod Biol*. 2005; 5(3):269–78.

231. Kamada M., Maegawa M., Daitoh T., Mori K., Yamamoto S., Nakagawa K., et al. Sperm-zona pellucida interaction and immunological infertility. *Reprod Med Biol.* 2006; 5(2):95–104.
232. Calongos G., Hasegawa A., Komori S., Koyama K. Harmful effects of anti-zona pellucida antibodies in folliculogenesis, oogenesis, and fertilization. *J Reprod Immunol.* 2009; 79(2):148–55.
233. Takamizawa S., Shibahara H., Shibayama T., Suzuki M. Detection of antizona pellucida antibodies in the sera from premature ovarian failure patients by a highly specific test. *Fertil Steril.* 2007; 88(4):925–32.
234. Al-Daghistani H.I., Fram K.M. Incidence of anti-zona pellucida and anti-sperm antibodies among infertile Jordanian women and its relation to mycoplasmas. *East Mediterr Heal J = La Rev sante la Mediterr Orient = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit.* 2009; 15(5):1263–71.
235. Huo Y., Xu Y., Wang J., Wang F., Liu Y., Zhang Y., et al. Analysis of the serum reproductive system related autoantibodies of infertility patients in Tianjin region of China. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(8):14048–53.
236. Horejsí J., Martínek J., Nováková D., Madar J., Brandejska M. Autoimmune antiovarian antibodies and their impact on the success of an IVF/ET program. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 900:351–6.
237. Hasegawa A., Tanaka H., Shibahara H. Infertility and Immunocontraception based on zona pellucida. *Reprod Med Biol.* 2014; 13(1):1–9.
238. Kajino T., McIntyre J.A., Faulk W.P., Cai D.S., Billington W.D. Antibodies to trophoblast in normal pregnant and secondary aborting women. *J Reprod Immunol.* 1988; 14(3):267–82.
239. von Schönfeldt V., Rogenhofer N., Ruf K., Thaler C.J., Jeschke U. Sera of patients with recurrent miscarriages containing anti-trophoblast antibodies (ATAB) reduce hCG and progesterone production in trophoblast cells in vitro. *J Reprod Immunol.* 2016; 117:52–6.
240. Rogenhofer N., Ochsenkühn R., von Schönfeldt V., Assef R.B., Thaler C.J.

- Antitrophoblast antibodies are associated with recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2012; 97(2):361–6.
241. Zou S.-H., Yang Z.-Z., Zhang P., Song D.-P., Li B., Wu R.-Y., et al. [Autoimmune disorders affect the in vitro fertilization outcome in infertile women]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008; 14(4):343–6.
 242. Dalpathado D.S., Irungu J., Go E.P., Butnev V.Y., Norton K., Bousfield G.R., et al. Comparative glycomics of the glycoprotein follicle stimulating hormone: glycopeptide analysis of isolates from two mammalian species. *Biochemistry*. 2006; 45(28):8665–73.
 243. Davis J.S., Kumar T.R., May J. V, Bousfield G.R. Naturally Occurring Follicle-Stimulating Hormone Glycosylation Variants. *J Glycomics Lipidomics*. 2014; 4(1):e117.
 244. Platia M.P., Bloomquist G., Williams R.F., Hodgen G.D. Refractoriness to gonadotropin therapy: how to distinguish ovarian failure versus pseudoovarian resistance caused by neutralizing antibodies. *Fertil Steril*. 1984; 42(5):779–84.
 245. Cocco C., Brancia C., D’Amato F., Noli B. Pituitary gonadotropins and autoimmunity. *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 385(1–2):97–104.
 246. Haller-Kikkatalo K., Salumets A., Uibo R. Review on autoimmune reactions in female infertility: antibodies to follicle stimulating hormone. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:762541.
 247. Meyer W.R., Lavy G., DeCherney A.H., Visintin I., Economy K., Luborsky J.L. Evidence of gonadal and gonadotropin antibodies in women with a suboptimal ovarian response to exogenous gonadotropin. *Obstet Gynecol*. 1990; 75(5):795–9.
 248. Shatavi S. V, Llanes B., Luborsky J.L. Association of unexplained infertility with gonadotropin and ovarian antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 2006; 56(5–6):286–91.
 249. Gobert B., Jolivet-Reynaud C., Dalbon P., Barbarino-Monnier P., Faure

- G.C., Jolivet M., et al. An immunoreactive peptide of the FSH involved in autoimmune infertility. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 289(4):819–24.
250. Haller K., Salumets A., Grigorova M., Talja I., Salur L., Béné M.C., et al. Putative predictors of antibodies against follicle-stimulating hormone in female infertility: a study based on in vitro fertilization patients. *Am J Reprod Immunol.* 2007; 57(3):193–200.
251. Haller K., Salumets A., Uibo R. Anti-FSH antibodies associate with poor outcome of ovarian stimulation in IVF. *Reprod Biomed Online.* 2008; 16(3):350–5.
252. Warren G.L., O'farrell L., Rogers K.R., Billings K.M., Sayers S.P., Clarkson P.M. CK-MM autoantibodies: prevalence, immune complexes, and effect on CK clearance. *Muscle Nerve.* 2006; 34(3):335–46.
253. Haller K., Mathieu C., Rull K., Matt K., Béné M.C., Uibo R. IgG, IgA and IgM antibodies against FSH: serological markers of pathogenic autoimmunity or of normal immunoregulation? *Am J Reprod Immunol.* 2005; 54(5):262–9.
254. Rushworth F.H., Backos M., Rai R., Chilcott I.T., Baxter N., Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod.* 2000; 15(7):1637–9.
255. Roby R.R., Richardson R.H., Vojdani A. Hormone allergy. *Am J Reprod Immunol.* 2006; 55(4):307–13.
256. Thompson E.L., Patterson M., Murphy K.G., Smith K.L., Dhillo W.S., Todd J.F., et al. Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Neuroendocrinol.* 2004; 16(10):850–8.
257. Dhillo W.S., Chaudhri O.B., Thompson E.L., Murphy K.G., Patterson M., Ramachandran R., et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. *J*

- Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(10):3958–66.
258. Richard N., Galmiche G., Corvaisier S., Caraty A., Kottler M.-L. KiSS-1 and GPR54 genes are co-expressed in rat gonadotrophs and differentially regulated in vivo by oestradiol and gonadotrophin-releasing hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20(3):381–93.
259. Smith J.T., Dungan H.M., Stoll E.A., Gottsch M.L., Braun R.E., Eacker S.M., et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology.* 2005; 146(7):2976–84.
260. Chan Y.M., Broder-Fingert S., Wong K.M., Seminara S.B. Kisspeptin/Gpr54-independent gonadotrophin-releasing hormone activity in Kiss1 and Gpr54 mutant mice. *J Neuroendocrinol.* 2009; 21(12):1015–23.
261. Cheng C.K., Chow B.K.C., Leung P.C.K. An activator protein 1-like motif mediates 17beta-estradiol repression of gonadotropin-releasing hormone receptor promoter via an estrogen receptor alpha-dependent mechanism in ovarian and breast cancer cells. *Mol Endocrinol.* 2003; 17(12):2613–29.
262. Krsmanovic L.Z., Hu L., Leung P.-K., Feng H., Catt K.J. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20(8):402–8.
263. Di Renzo G.C., Giardina I., Clerici G., Brillo E., Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016; 27(1):35–48.
264. Pluchino N., Drakopoulos P., Wenger J.M., Petignat P., Streuli I., Genazzani A.R. Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL). *Hormones (Athens).* 2014; 13(3):314–22.
265. Cheesman K.L., Chatterton R.T.J. Effects of antiprogestosterone antiserum on serum and ovarian progesterone, gonadotropin secretion, and pregnancy in the rat. *Endocrinology.* 1982; 111(2):564–71.
266. Wang M.W., Heap R.B., Taussig M.J. Blocking of pregnancy in mice by

- immunization with anti-idiotypic directed against monoclonal anti-progesterone antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86(18):7098–102.
267. Csapo A., Dray F., Erdos T. The biological effects of injected antibodies to estradiol-17 beta and to progesterone in pregnant rats. *Endocrinology*. 1975; 97(3):603–14.
268. French L.R. Effects of antibodies to progesterone on early pregnancy in rabbits. *Biol Reprod*. 1977; 16(3):363–9.
269. Whyte A., Wang M.W., King I.S., Heap R.B. Biotinylated anti-progesterone monoclonal antibodies specifically target the uterine epithelium and block implantation in the mouse. *J Reprod Immunol*. 1992; 21(2):127–38.
270. Гладкова К.А., Менжинская И.В., Сухих Г.Т., Сидельникова В.М. Роль сенсibilизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности. *Проблемы репродукции*. 2007; 13(6):95–8.
271. Мандыркина Ж.А., Менжинская И.В., Озерова Р.И., Рора Л.С., Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т.. Аутосенсibilизация к гормонам при невынашивании беременности. *Акушерство и гинекология*. 2009; (6):14–6.
272. Ramprasad M., Bhattacharyya S.S., Bhattacharyya A. Thyroid disorders in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(Suppl 2):S167-70.
273. Vissenberg R., Manders V.D., Mastenbroek S., Fliers E., Afink G.B., Ris-Stalpers C., et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(3):378–87.
274. He H., Jing S., Gong F., Tan Y.Q., Lu G.X., Lin G. Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016; 55(2):159–65.
275. Chai J., Yeung W.-Y.T., Lee C.-Y. V, Li H.-W.R., Ho P.-C., Ng H.-Y.E. Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*.

- 2014; 80(1):122–7.
276. Baran C., Mitchell G.C., Hellstrom W.J.G. Cycling-Related Sexual Dysfunction in Men and Women: A Review. *Sex Med Rev.* 2014; 2(3–4):93–101.
277. Chirico V., Lacquaniti A., Salpietro V., Buemi M., Salpietro C., Arrigo T. Central precocious puberty: from physiopathological mechanisms to treatment. Vol. 28, *Journal of biological regulators and homeostatic agents.* Italy; 2014. p. 367–75.
278. Mintziori G., Anagnostis P., Toulis K.A., Goulis D.G. Thyroid diseases and female reproduction. *Minerva Med.* 2012; 103(1):47–62.
279. Medenica S., Nedeljkovic O., Radojevic N., Stojkovic M., Trbojevic B., Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19(6):977–87.
280. Abalovich M., Mitelberg L., Allami C., Gutierrez S., Alcaraz G., Otero P., et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2007; 23(5):279–83.
281. Xie J., Jiang L., Sadhukhan A., Yang S., Yao Q., Zhou P., et al. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: A meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2020; 83(6):e13238.
282. Sakar M.N., Unal A., Atay A.E., Zebitay A.G., Verit F.F., Demir S., et al. Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction? *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2016; 36(2):213–7.
283. Monteleone P., Parrini D., Faviana P., Carletti E., Casarosa E., Uccelli A., et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66(2):108–14.
284. Zhong Y., Ying Y., Wu H., Zhou C., Xu Y., Wang Q., et al. Relationship

- between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci.* 2012; 9(2):121–5.
285. Cline A.M., Kutteh W.H. Is there a role of autoimmunity in implantation failure after in-vitro fertilization? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21(3):291–5.
286. Artini P.G., Uccelli A., Papini F., Simi G., Di Bernardino O.M., Ruggiero M., et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2013; 29(1):36–41.
287. Abeillon-du Payrat J., Chikh K., Bossard N., Bretones P., Gaucherand P., Claris O., et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(4):451–60.
288. Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Tarlatzis B.C., Papadimas I. Thyroid autoimmunity and miscarriages: the corpus luteum hypothesis. *Med Hypotheses.* 2009; 73(6):1060–2.
289. Шпаков А.О. Тиреоидная система в норме и при сахарном диабете 1-го и 2-го типов. Санкт-Петербург: Издательство Политехнического университета; 2016. 222 p.
290. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S., Lee A.C.H., Tam A.R., Fong C.H.Y., et al. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(2):e926–35.
291. Pizzocaro A., Colombo P., Vena W., Ariano S., Magnoni P., Reggiani F., et al. Outcome of Sars-COV-2-related thyrotoxicosis in survivors of Covid-19: a prospective study. *Endocrine.* 2021; 73(2):255–60.
292. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S., Lee A.C.H., Tam A.R., Fong C.H.Y., et al. Insights from a Prospective Follow-up of Thyroid Function and Autoimmunity among COVID-19 Survivors. *Endocrinol Metab (Seoul,*

- Korea). 2021; 36(3):582–9.
293. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Долгушина Н.В., Юдаева Л.С., Хизроева Д.Х. Антифосфолипидный синдром - иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. 2007. 456 р.
294. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры антифосфолипидного синдрома. Часть I - антифосфолипидные антитела. Научно-практическая ревматология. 2009; (5):30–7.
295. Pantham P., Abrahams V.M., Chamley L.W. The role of anti-phospholipid antibodies in autoimmune reproductive failure. *Reproduction*. 2016; 151(5):R79-90.
296. Willis R., Harris E.N., Pierangeli S.S. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38(4):305–21.
297. Oku K., Amengual O., Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42(10):1126–35.
298. Менжинская И.В., Ванько Л.В. Патофизиологические механизмы развития акушерского антифосфолипидного синдрома. *Акушерство и гинекология*. 2018; 1_2018:5–12.
299. Maltepe E., Fisher S.J. Placenta: the forgotten organ. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2015; 31:523–52.
300. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31:387–411.
301. Di Simone N., Castellani R., Caliendo D., Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril*. 2002; 77(4):805–11.
302. Viall C.A., Chamley L.W. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(5):446–71.

303. Abdi Z., Mohsenzadeh S., Jafari Anarkooli I., Ahmadi A., Ghorbanlou M., Arianmanesh M. The effect of HSP60 on fertilization and pre-implantation embryo development in mice: an in vitro study. *Acta Endocrinol (Bucharest, Rom 2005)*. 2019; 15(2):153–7.
304. Leon-Martinez D., Mulla M.J., Han C.S., Chamley L.W., Abrahams V.M. Modulation of trophoblast function by concurrent hyperglycemia and antiphospholipid antibodies is in part TLR4-dependent. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 80(4):e13045.
305. Meroni P.L., Borghi M.O., Raschi E., Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(6):330–9.
306. Mulla M.J., Pasternak M.C., Salmon J.E., Chamley L.W., Abrahams V.M. Role of NOD2 in antiphospholipid antibody-induced and bacterial MDP amplification of trophoblast inflammation. *J Autoimmun*. 2019; 98:103–12.
307. Mulla M.J., Weel I.C., Potter J.A., Gysler S.M., Salmon J.E., Peraçoli M.T.S., et al. Antiphospholipid Antibodies Inhibit Trophoblast Toll-Like Receptor and Inflammasome Negative Regulators. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2018; 70(6):891–902.
308. Ulrich V., Gelber S.E., Vukelic M., Sacharidou A., Herz J., Urbanus R.T., et al. ApoE Receptor 2 Mediation of Trophoblast Dysfunction and Pregnancy Complications Induced by Antiphospholipid Antibodies in Mice. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016; 68(3):730–9.
309. Alvarez A.M., Mulla M.J., Chamley L.W., Cadavid A.P., Abrahams V.M. Aspirin-triggered lipoxin prevents antiphospholipid antibody effects on human trophoblast migration and endothelial cell interactions. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015; 67(2):488–97.
310. Abrahams V.M., Chamley L.W., Salmon J.E. Emerging Treatment Models in Rheumatology: Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2017; 69(9):1710–21.

311. Girardi G., Berman J., Redecha P., Spruce L., Thurman J.M., Kraus D., et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2003; 112(11):1644–54.
312. Quenby S., Mountfield S., Cartwright J.E., Whitley G.S., Chamley L., Vince G. Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. *Fertil Steril.* 2005; 83(3):691–8.
313. Менжинская И.В. Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук. 2019.
314. Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update.* 2015; 21(1):97–118.
315. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. Триада-Х. Москва; 2005. 304 p.
316. Kwak-Kim J., Agcaoili M.S.L., Aleta L., Liao A., Ota K., Dambaeva S., et al. Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 69(6):596–607.
317. Pierangeli S.S., de Groot P.G., Dlott J., Favaloro E., Harris E.N., Lakos G., et al. “Criteria” aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, Texas, April 2010. *Lupus.* 2011; 20(2):182–90.
318. Galarza-Maldonado C., Kourilovitch M.R., Pérez-Fernández O.M., Gaybor M., Cordero C., Cabrera S., et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012; 11(4):288–95.
319. D’Ippolito S., Meroni P.L., Koike T., Veglia M., Scambia G., Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(9):901–8.

320. Yetman D.L., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril.* 1996; 66(4):540–6.
321. Sugi T., Katsunuma J., Izumi S., McIntyre J.A., Makino T. Prevalence and heterogeneity of antiphosphatidylethanolamine antibodies in patients with recurrent early pregnancy losses. *Fertil Steril.* 1999; 71(6):1060–5.
322. Gris J.C., Quéré I., Sanmarco M., Boutiere B., Mercier E., Amiral J., et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. The Nîmes Obstetricians and Haematologists Study--NOHA. *Thromb Haemost.* 2000; 84(2):228–36.
323. Sugi T., Matsubayashi H., Inomo A., Dan L., Makino T. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004; 30(4):326–32.
324. Velayuthaprabhu S., Matsubayashi H., Sugi T., Nakamura M., Ohnishi Y., Ogura T., et al. A unique preliminary study on placental apoptosis in mice with passive immunization of anti-phosphatidylethanolamine antibodies and anti-factor XII antibodies. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66(5):373–84.
325. Hunt B.J., Wu X.-X., de Laat B., Arslan A.A., Stuart-Smith S., Rand J.H. Resistance to annexin A5 anticoagulant activity in women with histories for obstetric antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(5):485.e17-23.
326. Bećarević M. The IgG and IgM isotypes of anti-annexin A5 antibodies: relevance for primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 42(4):552–7.
327. Adler R.R., Ng A.K., Rote N.S. Monoclonal antiphosphatidylserine antibody inhibits intercellular fusion of the choriocarcinoma line, JAR. *Biol Reprod.* 1995; 53(4):905–10.
328. Chamley L.W., Duncalf A.M., Mitchell M.D., Johnson P.M. Action of

- anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. Vol. 352, *Lancet* (London, England). England; 1998. p. 1037–8.
329. Akimoto T., Akama T., Saitoh M., Kono I., Sumida T. Antiprothrombin autoantibodies in severe preeclampsia and abortion. *Am J Med.* 2001; 110(3):188–91.
330. Amengual O., Forastiero R., Sugiura-Ogasawara M., Otomo K., Oku K., Favas C., et al. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study. *Lupus.* 2017; 26(3):266–76.
331. Bertolaccini M.L., Atsumi T., Koike T., Hughes G.R. V, Khamashta M.A. Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems. Prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost.* 2005; 93(2):289–97.
332. Marozio L., Curti A., Botta G., Canuto E.M., Salton L., Tavella A.M., et al. Anti-prothrombin antibodies are associated with adverse pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66(5):404–9.
333. Vlagea A., Gil A., Cuesta M. V, Arribas F., Diez J., Lavilla P., et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential markers of antiphospholipid syndrome. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2013; 19(3):289–96.
334. Žigon P., Perdan Pirkmajer K., Tomšič M., Kveder T., Božič B., Sodin Šemrl S., et al. Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies Are Associated with Adverse Pregnancy Outcomes. *J Immunol Res.* 2015; 2015:975704.
335. Žigon P., Čučnik S., Ambrožič A., Kveder T., Šemrl S.S., Rozman B., et al. Detection of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies and their potential diagnostic value. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013:724592.
336. Sato Y., Sugi T., Sakai R. Autoantibodies to Factor XII and Kininogen-Dependent Antiphosphatidylethanolamine Antibodies in Patients with

- Recurrent Pregnancy Loss Augment Platelet Aggregation. *Am J Reprod Immunol.* 2015; 74(3):279–89.
337. Shoenfeld Y., Carp H.J.A., Molina V., Blank M., Cervera R., Balasch J., et al. Autoantibodies and prediction of reproductive failure. *Am J Reprod Immunol.* 2006; 56(5–6):337–44.
338. Lee S.-R., Park E.-J., Kim S.-H., Chae H., Kim C.-H., Kang B.-M. Influence of antiphospholipid antibodies on pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Reprod Immunol.* 2007; 57(1):34–9.
339. Chilcott I.T., Margara R., Cohen H., Rai R., Skull J., Pickering W., et al. Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2000; 73(3):526–30.
340. Hong Y.H., Kim S.J., Moon K.Y., Kim S.K., Jee B.C., Lee W.D., et al. Impact of presence of antiphospholipid antibodies on in vitro fertilization outcome. *Obstet Gynecol Sci.* 2018; 61(3):359–66.
341. Paulmyer-Lacroix O., Despierres L., Courbiere B., Bardin N. Antiphospholipid antibodies in women undergoing in vitro fertilization treatment: clinical value of IgA anti- β 2glycoprotein I antibodies determination. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:314704.
342. Sanmarco M., Bardin N., Camoin L., Beziame A., Dignat-George F., Gamberre M., et al. Antigenic profile, prevalence, and clinical significance of antiphospholipid antibodies in women referred for in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1108:457–65.
343. Ying Y., Zhong Y., Zhou C., Xu Y., Wang Q., Li J., et al. A retrospective study on IVF outcome in patients with anticardiolipin antibody: effects of methylprednisolone plus low-dose aspirin adjuvant treatment. *J Reprod Immunol.* 2012; 94(2):196–201.
344. Zhong Y.-P., Ying Y., Wu H.-T., Zhou C.-Q., Xu Y.-W., Wang Q., et al. Impact of anticardiolipin antibody on the outcome of in vitro fertilization and

- embryo transfer. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66(6):504–9.
345. Pascolini S., Vannini A., Deleonardi G., Ciordinik M., Sensoli A., Carletti I., et al. COVID-19 and Immunological Dysregulation: Can Autoantibodies be Useful? *Clin Transl Sci.* 2021; 14(2):502–8.
346. Gazzaruso C., Carlo Stella N., Mariani G., Nai C., Coppola A., Naldani D., et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. Vol. 39, *Clinical rheumatology.* 2020. p. 2095–7.
347. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A., Gandhi A.A., Yalavarthi S., Shi H., et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020; 12(570).
348. Ahmed N., Shigidi M., Al Agib A.N., Abdelrahman H., Taha E. Clinical features and antinuclear antibodies profile among adults with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2017; 27:114.
349. Fayyaz A., Kurien B.T., Scofield R.H. Autoantibodies in Sjögren’s Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016; 42(3):419–34.
350. Kuwana M. Circulating Anti-Nuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: Utility in Diagnosis and Disease Subsetting. *J Nippon Med Sch.* 2017; 84(2):56–63.
351. Menor Almagro R., Rodríguez Gutiérrez J.F., Martín-Martínez M.A., Rodríguez Valls M.J., Aranda Valera C., de la Iglesia Salgado J.L. Association between antinuclear antibody titers and connective tissue diseases in a Rheumatology Department. *Reumatol Clin.* 2017; 13(3):150–5.
352. Ravelli A., Felici E., Magni-Manzoni S., Pistorio A., Novarini C., Bozzola E., et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(3):826–32.
353. Zachou K., Rigopoulou E., Dalekos G.N. Autoantibodies and autoantigens in

- autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J Autoimmune Dis.* 2004; 1(1):2.
354. Wilson C., Elstein M., Eade O.E., Lloyd R., Wright R. Smooth-muscle antibodies in infertility. *Lancet (London, England).* 1975; 2(7947):1238–9.
 355. Parks C.G., Miller F.W., Satoh M., Chan E.K.L., Andrushchenko Z., Birnbaum L.S., et al. Reproductive and hormonal risk factors for antinuclear antibodies (ANA) in a representative sample of U.S. women. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol.* 2014; 23(11):2492–502.
 356. Ticconi C., Rotondi F., Veglia M., Pietropolli A., Bernardini S., Ria F., et al. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 64(6):384–92.
 357. Zeng M., Wen P., Duan J. Association of antinuclear antibody with clinical outcome of patients undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment: A meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2019; 82(3):e13158.
 358. Fan J., Zhong Y., Chen C. Impacts of Anti-dsDNA Antibody on In Vitro Fertilization-Embryo Transfer and Frozen-Thawed Embryo Transfer. *J Immunol Res.* 2017; 2017:8596181.
 359. Li Y., Wang Y., Ma Y., Lan Y., Jia C., Liang Y., et al. Investigation of the impact of antinuclear antibody on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015; 54(6):742–8.
 360. Veglia M., D’Ippolito S., Marana R., Di Nicuolo F., Castellani R., Bruno V., et al. Human IgG Antinuclear Antibodies Induce Pregnancy Loss in Mice by Increasing Immune Complex Deposition in Placental Tissue: In Vivo Study. *Am J Reprod Immunol.* 2015; 74(6):542–52.
 361. Ying Y., Zhong Y., Zhou C., Xu Y., Wang Q., Li J., et al. Antinuclear antibodies predicts a poor IVF-ET outcome: impaired egg and embryo

- development and reduced pregnancy rate. *Immunol Invest.* 2012; 41(5):458–68.
362. Ying Y., Zhong Y.-P., Zhou C.-Q., Xu Y.-W., Ding C.-H., Wang Q., et al. A further exploration of the impact of antinuclear antibodies on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 70(3):221–9.
363. Zhu Q., Wu L., Xu B., Hu M.-H., Tong X.-H., Ji J.-J., et al. A retrospective study on IVF/ICSI outcome in patients with anti-nuclear antibodies: the effects of prednisone plus low-dose aspirin adjuvant treatment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11:98.
364. Shirota K., Nagata Y., Honjou K., Tsujioka H., Yoshizato T., Miyamoto S. Involvement of anticentromere antibody in interference with oocyte meiosis and embryo cleavage. *Fertil Steril.* 2011; 95(8):2729–31.
365. Wu S., Zhang L., Liu X., Jiang Y., Teng Y. Antinuclear antibodies in follicular fluid may be a risk factor in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Reprod Immunol.* 2022; 88(1):e13560.
366. Yanase K., Madaio M.P. Nuclear localizing anti-DNA antibodies enter cells via caveoli and modulate expression of caveolin and p53. *J Autoimmun.* 2005; 24(2):145–51.
367. Reichlin M. Cellular dysfunction induced by penetration of autoantibodies into living cells: cellular damage and dysfunction mediated by antibodies to dsDNA and ribosomal P proteins. *J Autoimmun.* 1998; 11(5):557–61.
368. Zack D.J., Stempniak M., Wong A.L., Taylor C., Weisbart R.H. Mechanisms of cellular penetration and nuclear localization of an anti-double strand DNA autoantibody. *J Immunol.* 1996; 157(5):2082–8.
369. Gleicher N., el-Roeiy A., Confino E., Friberg J. Reproductive failure because of autoantibodies: unexplained infertility and pregnancy wastage. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160(6):1375–6.
370. Brucato A., Cimaz R., Caporali R., Ramoni V., Buyon J. Pregnancy

- outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011; 40(1):27–41.
371. Motta M., Rodriguez-Perez C., Tincani A., Lojacono A., Chirico G. Outcome of infants from mothers with anti-SSA/Ro antibodies. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2007; 27(5):278–83.
372. Salomonsson S., Sonesson S.-E., Ottosson L., Muhallab S., Olsson T., Sunnerhagen M., et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med.* 2005; 201(1):11–7.
373. Strandberg L.S., Cui X., Rath A., Liu J., Silverman E.D., Liu X., et al. Congenital heart block maternal sera autoantibodies target an extracellular epitope on the $\alpha 1G$ T-type calcium channel in human fetal hearts. *PLoS One.* 2013; 8(9):e72668.
374. Wainwright B., Bhan R., Trad C., Cohen R., Saxena A., Buyon J., et al. Autoimmune-mediated congenital heart block. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020; 64:41–51.
375. Liaskos C., Rentouli S., Simopoulou T., Gkoutzourelas A., Norman G.L., Brotis A., et al. Anti-C1q autoantibodies are frequently detected in patients with systemic sclerosis associated with pulmonary fibrosis. *Br J Dermatol.* 2019; 181(1):138–46.
376. Trouw L.A., Roos A., Daha M.R. Autoantibodies to complement components. *Mol Immunol.* 2001; 38(2–3):199–206.
377. Macor P., Durigutto P., Mangogna A., Bussani R., De Maso L., D’Errico S., et al. Multiple-Organ Complement Deposition on Vascular Endothelium in COVID-19 Patients. *Biomedicines.* 2021; 9(8).
378. Siegert C.E., Kazatchkine M.D., Sjöholm A., Würzner R., Loos M., Daha M.R. Autoantibodies against C1q: view on clinical relevance and pathogenic role. *Clin Exp Immunol.* 1999; 116(1):4–8.
379. Botto M., Dell’Agnola C., Bygrave A.E., Thompson E.M., Cook H.T., Petry

- F., et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet.* 1998; 19(1):56–9.
380. Trendelenburg M. Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol.* 2005; 27(3):276–85.
381. Carroll M. Innate immunity in the etiopathology of autoimmunity. Vol. 2, *Nature immunology.* United States; 2001. p. 1089–90.
382. Bijl M., Limburg P.C., Kallenberg C.G. New insights into the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE): the role of apoptosis. *Neth J Med.* 2001; 59(2):66–75.
383. Holers V.M. Anti-C1q autoantibodies amplify pathogenic complement activation in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2004; 114(5):616–9.
384. Reefman E., Dijstelbloem H.M., Limburg P.C., Kallenberg C.G.M., Bijl M. Fcγ receptors in the initiation and progression of systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol.* 2003; 81(5):382–9.
385. Botto M., Walport M.J. C1q, autoimmunity and apoptosis. *Immunobiology.* 2002; 205(4–5):395–406.
386. Richani K., Soto E., Romero R., Espinoza J., Chaiworapongsa T., Nien J.K., et al. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2005; 17(4):239–45.
387. Derzsy Z., Prohászka Z., Rigó J.J., Füst G., Molvarec A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol.* 2010; 47(7–8):1500–6.
388. Bulla R., Agostinis C., Bossi F., Rizzi L., Debeus A., Tripodo C., et al. Decidual endothelial cells express surface-bound C1q as a molecular bridge between endovascular trophoblast and decidual endothelium. *Mol Immunol.* 2008; 45(9):2629–40.
389. Holmes C.H., Simpson K.L. Complement and pregnancy: new insights into

- the immunobiology of the fetomaternal relationship. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1992; 6(3):439–60.
390. Singh J., Ahmed A., Girardi G. Role of complement component C1q in the onset of preeclampsia in mice. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2011; 58(4):716–24.
391. Agostinis C., Bulla R., Tripodo C., Gismondi A., Stabile H., Bossi F., et al. An alternative role of C1q in cell migration and tissue remodeling: contribution to trophoblast invasion and placental development. *J Immunol.* 2010; 185(7):4420–9.
392. Agostinis C., Bossi F., Masat E., Radillo O., Tonon M., De Seta F., et al. MBL interferes with endovascular trophoblast invasion in pre-eclampsia. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012:484321.
393. Hoogenkamp M., Krysinska H., Ingram R., Huang G., Barlow R., Clarke D., et al. The Pu.1 locus is differentially regulated at the level of chromatin structure and noncoding transcription by alternate mechanisms at distinct developmental stages of hematopoiesis. *Mol Cell Biol.* 2007; 27(21):7425–38.
394. Madhukaran S.P., Kishore U., Jamil K., Teo B.H.D., Choolani M., Lu J. Transcriptional Factor PU.1 Regulates Decidual C1q Expression in Early Pregnancy in Human. *Front Immunol.* 2015; 6:53.
395. Ohmura K., Oku K., Kitaori T., Amengual O., Hisada R., Kanda M., et al. Pathogenic roles of anti-C1q antibodies in recurrent pregnancy loss. *Clin Immunol.* 2019; 203:37–44.
396. Casciola-Rosen L., Thiemann D.R., Andrade F., Trejo Zambrano M.I., Hooper J.E., Leonard E., et al. IgM autoantibodies recognizing ACE2 are associated with severe COVID-19. *medRxiv : the preprint server for health sciences.* 2020.
397. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н., et al. Временные методические рекомендации.

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2021.
398. Geva E., Vardinon N., Lessing J.B., Lerner-Geva L., Azem F., Yovel I., et al. Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization-embryo transfer programme. *Hum Reprod.* 1996; 11(8):1627–31.
399. Долгушина Н.В. Патогенез и профилактика плацентарной недостаточности и синдрома потери плода у беременной с вирусными инфекциями. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва; 2009.
400. Корсак В.С., Долгушина Н.В., Корнеева И.В., Колода Ю.А., Смирнова А.А., Аншина М.Б., et al. Клинические рекомендации. Женское бесплодие. [Internet]. Москва; 2021.
401. Gardner D.K., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1999; 11(3):307–11.
402. Huang W., Zhou H., Hodgkinson C., Montero A., Goldman D., Chang S.L. Network Meta-Analysis on the Mechanisms Underlying Alcohol Augmentation of COVID-19 Pathologies. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021; :acer.14573.
403. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F., et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2020; 72(7):1059–63.
404. Dolgushina D.N.V., Krechetova K.L.V., Ivanets I.T.Y., Vtorushina V.V.V., Inviyaeva I.E.V., Sukhikh S.G.T. The impact of the immune status on COVID--19 severity. *Akush Ginekol (Sofia).* 2020; 9_2020:129–37.
405. Cooling L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(3):801–70.
406. Lee B., Dickson D.M., DeCamp A.C., Ross Colgate E., Diehl S.A., Uddin M.I., et al. Histo-Blood Group Antigen Phenotype Determines Susceptibility

- to Genotype-Specific Rotavirus Infections and Impacts Measures of Rotavirus Vaccine Efficacy. *J Infect Dis.* 2018; 217(9):1399–407.
407. Cheng Y., Cheng Y., Cheng G., Chui C.H., Lau F.Y., Chan P.K.S., et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2005; 293(12):1450–1.
408. Eger K., Hashimoto S., Braunstahl G.J., Brinke A. ten, Patberg K.W., Beukert A., et al. Poor outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with severe asthma on biologic therapy. *Respir Med.* 2021; 177:106287.
409. Долгушина Н.В., Менжинская И.В., Безнощенко О.С., Муллабаева С.М., Городнова Е.А., Кречетова Л.В. Профиль антифосфолипидных антител и состояние системы комплемента у больных COVID-19 разной степени тяжести. *Медицинская иммунология.* 2022; 24(2):351–66.
410. Takenami I., de Oliveira C.C., Petrilli J.D., Machado A., Riley L.W., Arruda S. Serum antiphospholipid antibody levels as biomarkers for diagnosis of pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis.* 2018; 22(9):1063–70.

ПРИЛОЖЕНИЕ А**Индивидуальная регистрационная карта****Ф.И.О.** _____

Дата рождения _____ . _____ . _____

Возраст (полных лет) _____

Телефон _____

E-mail _____ @ _____ . _____

Информация по COVID-19

Дата положительного теста на COVID-19 _____ .20 ____

Дата появления клинических симптомов _____ .20 ____

Дата 1-го отрицательного теста на COVID-19 (выздоровление) _____ .20 ____

Клинические симптомы (да/нет), если да, выберите: лихорадка до _____ градусов, одышка, кашель, боли в горле, насморк, тошнота/рвота, диарея, слабость/разбитость, головная боль, боли в мышцах или костях, снижение обоняния или вкуса, другое _____

Пневмония была (да/нет)

Длительность клинических проявлений (дней) _____

Лечение COVID-19

Проведенное лечение (да/нет)

Антибиотики (да/нет), если да, доза и длительность _____

Хлорихин или гидроксихлорихин (да/нет), если да, доза и длительность _____

Интерфероны (да/нет), если да, доза и длительность _____

Низкомолекулярные гепарины (да/нет) _____

Другое лечение _____

Общие медико-социальные данные

Образование (высшее, среднее)

Курение (да/нет), если да, выберите: < ½ пачки/день, 1/2-1 пачку/день, >1 пачки/день

Прием алкоголя (да/нет), если да, выберите: ежедневно, 1 раз в неделю, 1 раз в месяц

Вегетарианство (да/нет)

Регулярный прием лекарственных средств (да/нет), если да, укажите каких и дозировку _____

Инвалидность (да/нет), если да, укажите группу _____

Рост (см) _____

Вес (кг) _____

Группа крови (O(I), A(II), B(III), AB(IV)) Резус-фактор (положит./отрицат.)

Менструальная функция:

Менструации регулярные/не регулярные, через _____ дней, по _____ дней, болезненные/нет

Гормональная контрацепция в анамнезе (да/нет), если да, число лет _____

Число беременностей в анамнезе _____

Число родов в срок в анамнезе _____

Число преждевременных родов в анамнезе _____

Число выкидышей и искусственных аборт в анамнезе _____

Число овариальных стимуляций в программах ВРТ в анамнезе _____

Число переносов эмбрионов в программах ВРТ в анамнезе _____

Число беременностей после попыток ВРТ в анамнезе _____

Перенесенные гинекологические заболевания (да/нет), если да, то выберите:

миома матки, эндометриоз, опухолевидные заболевания яичников,

вульвовагинит, предраковые заболевания шейки матки, половые инфекции,

другие _____

Перенесенные гинекологические операции (да/нет), если да, то

какие _____

Заболевания молочных желез (да/нет) _____

Соматический анамнез: если есть заболевания, укажите какие

Переливания крови в анамнезе (да/нет)

Легочные заболевания (да/нет) _____

Заболевания с/с системы (да/нет) _____

Артериальная гипертензия (да/нет) _____

Заболевания ЖКТ (да/нет) _____

Заболевания мочевой системы (да/нет) _____

Эндокринные заболевания (да/нет) _____

Нарушенная толерантность к глюкозе (да/нет) _____

Заболевания крови (да/нет) _____

Заболевания нервной системы (да/нет) _____

ЛОР заболевания (да/нет) _____

Аутоиммунные и ревматические заболевания (да/нет) _____

Аллергические заболевания (да/нет) _____

Аллергия (да/нет), если да, на что _____

Операции в анамнезе (да/нет) _____

Онкологические заболевания (да/нет) _____

Хронические инфекционные заболевания (да/нет) _____

Перенесенные инфекции _____

Прививка от гриппа в 2020 гг. (да/нет)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Корреляционные связи между разными видами аутоантител и параметрами оогенеза и эмбриогенеза

Таблица Б.1. Корреляционные связи между АФА и параметрами оогенеза и эмбриогенеза.

n = 240	r ≥	Коэффициент корреляции												1											
		аβ-ГП-1 IgM		аβ-ГП-1 IgG		аКЛ IgM		аКЛ IgG		аФС IgM		аАН V IgM			аАН V IgG		аФЭ IgM		аФЭ IgG		аФС/ПТ IgM		аФС/ПТ IgG		
Тип АФА																									
Число зрелых ооцитов	0,001	-0,01	0,04	-0,09	0,03	-0,07	-0,02	-0,08	0,02	-0,13	0,01	-0,04	-0,01	-0,04											
Число зигот	-0,01	-0,03	0,01	-0,09	0,02	-0,07	-0,02	-0,06	-0,01	-0,13	-0,01	-0,04	-0,01	-0,04											
Число бластоцист	-0,03	0,004	-0,02	-0,11	0,04	-0,06	0,04	0,04	0,06	-0,08	-0,05	-0,07	-0,07												
n = 240	p ≤	0,001	0,010	0,025	0,050	0,100	0,150	0,200	0,350	0,500	1,00														
		Значение p																							
Тип АФА																									
Число зрелых ооцитов	0,985	0,900	0,582	0,145	0,618	0,259	0,720	0,190	0,815	0,045	0,873	0,555													
Число зигот	0,819	0,693	0,904	0,185	0,707	0,268	0,744	0,364	0,872	0,041	0,833	0,560													
Число бластоцист	0,680	0,941	0,731	0,076	0,588	0,324	0,490	0,495	0,386	0,226	0,488	0,271													

Примечание: корреляция считается значимой при уровне $p < 0,050$.

ПРИЛОЖЕНИЕ В**Алгоритм ведения пациенток, планирующих беременность, в условиях пандемии COVID-19**

Рисунок В.1. Алгоритм ведения пациенток, планирующих беременность, в условиях пандемии COVID-19.