

# Ультраструктурні особливості біоптатів тканин жінок із безпліддям та постковідним синдромом в анамнезі

І. С. Головчак, О. Г. Бойчук, В. М. Мацькевич, О. Г. Попадинець, Т. Л. Котик, І. М. Купчак  
Івано-Франківський національний медичний університет

**Мета дослідження:** встановлення ультраструктурних особливостей слизової оболонки матки у жінок із діагнозом безпліддя, які мають постковідний синдром (ПКС) в анамнезі.

**Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь 120 жінок. У групу дослідження (ГД) включено 80 пацієнток із діагнозом безпліддя, які мали в анамнезі перенесений ПКС. Групу контролю (ГК) становили 40 жінок із безпліддям, але без перенесеного COVID-19. В обох групах здійснювали забір зразків слизової оболонки матки в середній стадії проліферативної та секреторної фаз (у різні періоди менструального циклу), після чого проводили патоморфологічні та електронно-мікроскопічні дослідження.

**Результати.** Під час середньої проліферативної фази у жінок із безпліддям та перенесеним ПКС гістологічно визначалися візуально стоншені пласти ендометрію ( $p = 0,032$ ). Субмікроскопічно у зразках пацієнток ГК виявлено активні мітотичні процеси в епітелії ендометріальних залоз, збереження війок клітин та наявність включення глікогену; у стромальному компоненті спостерігалися численні фіброласти. У пацієнток ГД виявлено вакуолізацію епітеліоцитів, укорочення війок на апікальному полюсі, відсутність візуалізації глікогену, у стромі чітко помітні плазмоцити.

У біозразках обох груп у середній стадії секреторної фази виявлено недостатність цієї фази ( $p = 0,043$ ), а також просту неатипову гіперплазію ендометрію ( $p = 0,042$ ). У контрольній групі спостерігалися набряково-дистрофічні зміни у стінці кровоносних судин й епітеліоцитах залоз; у стромі виявлено еритроцитарні острівці та активовані плазмоцити. У ГД спостерігалися виражені набрякові зміни в епітеліально-стромальних складниках ендометрію, а також наявність локусів геморагій, як на пізній стадії фази секреції, та дуже слабо виражена децидуальна трансформація.

**Висновки.** У зразках біоптатів тканин жінок із безпліддям та ПКС, а також жінок із безпліддям без коронавірусної хвороби (2019) в анамнезі спостерігається виражений дисхроноз стадій у фазах циклу. Морфологічна картина складників ендометрію має мозаїчний характер: поряд з ознаками, притаманними середній проліферативній стадії, виявляються ознаки попередньої. Під час дослідження зразків у секреторну фазу спостерігаються ознаки пізньої стадії з вогнищевими стромальними крововиливами, дуже слабо вираженою децидуальною трансформацією та простою неатиповою гіперплазією, зокрема, в ендометрії пацієнток із безпліддям та перенесеним ПКС.

**Ключові слова:** безпліддя, постковідний синдром, SARS-CoV-2, COVID-19, морфологія ендометрію, електронно-мікроскопічне дослідження.

## Ultrastructural features in biopsied tissues of women with infertility and post-COVID syndrome in the anamnesis

І. С. Golovchak, О. Н. Boychuk, V. M. Matskevych, О. Н. Popadynets, T. L. Kotyk, I. M. Kupchak

**The objective:** to determine the ultrastructural features of the uterine mucosa in women with a diagnosis of infertility and post-COVID syndrome (PCS).

**Materials and methods.** The study involved 120 women. The study group (SG) included 80 female patients with a diagnosis of infertility who had a history of PCS. The control group (CG) consisted of 40 women with infertility without a history of COVID-19. In both groups, uterine mucosa samples were taken in the middle stage of the proliferative and secretory phases (at different periods of the menstrual cycle), after which pathomorphological and electron microscopic studies were performed.

**Results.** During the middle proliferative phase the histologically thinned endometrial layers were detected in women with infertility and PCS ( $p = 0.032$ ). Submicroscopically, in the samples of the CG there were active mitotic processes in the epithelium of the endometrial glands, the preservation of cell cilia and the presence of glycogen inclusion; numerous fibroblasts in the stromal component. In the SG, vacuolization of epithelial cells, shortening of cilia at the apical pole, lack of glycogen visualization, and clearly visible plasma cells in the stroma were detected.

In biosamples of both groups, in the middle stage of the secretory phase the insufficiency of this phase was determined ( $p = 0.043$ ), as well as simple atypical endometrial hyperplasia ( $p = 0.042$ ). In the CG the edematous-dystrophic changes were observed in the wall of blood vessels and epithelial cells of the glands; erythrocyte islands and activated plasma cells were determined in the stroma. In the SG the pronounced edematous changes in the epithelial-stromal components of the endometrium were found, as well as the presence of hemorrhage loci, as in the late stage of the secretory phase, and very weakly expressed decidual transformation.

**Conclusions.** In samples of biopsied tissues of women with infertility and PCS in anamnesis, as well as women with infertility without coronavirus disease (2019), a pronounced dyschronosis of stages in the phases of the cycle was found. The morphological picture of the components of the endometrium is mosaic in nature: along with the signs inherent in the middle proliferative stage the signs of the previous one were detected. During the secretory phase, signs of the late stage with focal stromal hemorrhages, very weakly expressed decidual transformation and simple atypical hyperplasia were determined, in particular, in the endometrium of patients with infertility and post-COVID syndrome.

**Keywords:** infertility, post-COVID syndrome, SARS-CoV-2, COVID-19, endometrial morphology, electron microscopy.

Хоча пандемія коронавірусної хвороби 2019 (coronavirus disease-2019, COVID-19) офіційно завершилася, нові штами SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) продовжують з'являтися. Вони рідше призводять до летальних наслідків, проте вивчення особливостей їхнього перебігу та впливу на різні органи та системи залишається актуальним. Зокрема, за даними R. Weinerman, встановлено, що COVID-19 змінює експресію генів у слизовій оболонці матки, а саме підвищує активність генів, відповідальних за утворення позаклітинних пасток нейтрофілів і продукцію інтерферону I типу, водночас знижуючи імунну регуляцію, зокрема активацію цитокінів та Т-лімфоцитів [1].

Оскільки такі дослідження ще тривають, а окрім гострого перебігу COVID-19 виявлено також постковідний синдром (ПКС), що характеризується мультисистемним тривалим запаленням та порушенням функції імунної відповіді, наслідки перенесеної інфекції можуть суттєво відрізнятися від змін, що виникають під час гострої фази SARS-CoV-2 [2–4]. Крім того, такі супутні патологічні стани, як цервікальна інтраепітеліальна неоплазія та хронічний ендометрит, негативно впливають на фертильність. При поєднанні з ПКС ці фактори можуть взаємодіяти, посилюючи свій вплив, що потребує ретельного вивчення їхньої дії на ендометрій [5, 6].

Окрім прозапального фону організму, зумовленого ПКС, додатковими змінами, спричиненими цим станом, є дефіцит антимюлерового гормону, який також відіграє важливу роль у патомеханізмі безпліддя, зокрема через виснаження оваріального резерву яєчників [7]. Одними з ключових факторів морфо- та патогенезу виявлених змін при COVID-19 є ендотеліальна дисфункція та прокоагуляційний стан [8, 9]. Однак порушення репродуктивної функції додатково ускладнюються розладами гормонального фону, що безпосередньо впливає на базальний та функціональний шари ендометрію.

Таким чином, детальне вивчення структурних змін слизової оболонки матки у фолікулярній та лютеїновій фазах менструального циклу може доповнити наукову базу актуальних досліджень щодо впливу ПКС на судинний, залозистий та стромальний компоненти ендометрію.

**Мета дослідження:** встановлення ультраструктурних особливостей слизової оболонки матки у жінок із діагнозом безпліддя та ПКС в анамнезі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Наукове дослідження проведене з реєстрацією учасниць на базі Державного некомерційного підприємства «Прикарпатський центр репродукції людини» Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України в період 2021–2024 рр. Згідно з концепцією дослідження відібрано 120 пацієнток віком 25–42 роки з безпліддям (жіночий чинник безпліддя), основні визначення якого відповідають Настанові на засадах доказової медицини № 00567 «Безпліддя» від 2017 р. [10]. Діагностичні процедури були застосовані відповідно до наказу МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» [11] та його змін, опублікованих у наказі МОЗ України від 06.03.2024 р. № 383 [12].

З відібраних 120 пацієнток сформовано групу дослідження (ГД), до якої увійшло 80 жінок із задокументованим перенесеним ПКС, та групу контролю (ГК) – 40 жінок без обтяженого анамнезу COVID-19. Оскільки критерієм включення до ГД був перенесений COVID-19, зокрема його складний і менш вивчений варіант – ПКС, для цих пацієнток також дотримувалися рекомендацій Національного інституту здоров'я та досконалості догляду (NICE), а саме NG188 «Короткі рекомендації щодо COVID-19: ведення довгострокових наслідків COVID-19» (COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19) 2020 р. щодо встановлення часових інтервалів виявлення та тривалості симптомів [13], а також рекомендацій Додатка 2 до Протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам із COVID-19 та реконвалесцентам згідно з наказом МОЗ України від 20.04.2021 р. № 771 [14].

У ГД діагноз безпліддя був встановлений після перенесеного ПКС. Для цієї групи інтервал між закінченням ПКС та початком проведення біопсії становив не менше 12 міс. 74 пацієнтки (92,5%) мали середній ступінь тяжкості перебігу COVID-19, тоді як у 6 пацієнток (7,5%) був тяжкий перебіг інфекції, що передбачав госпіталізацію на термін 14–25 днів.

Критерії виключення з дослідження: наявність у сімейній парі чоловічого чинника безпліддя; захворювання, що належать до протипоказань застосування допоміжних репродуктивних технологій у лікуванні жіночого безпліддя (Додаток 30 наказу МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р.) [11]; захворювання, що передаються статевим шляхом; відмова брати участь у дослідженні на будь-якому етапі. Спільним критерієм включення для обох груп була відсутність інфекційних захворювань, у тому числі легких симптомів респіраторних вірусних інфекцій, на період проведення дослідження, що могли б призвести до помилкової інтерпретації отриманих даних, пов'язаних із вивченням ПКС.

Застосовані методи обстеження включали: загальноклінічне обстеження, анкетування, лабораторне дослідження крові, пайпель-біопсію ендометрію або офісну гістероскопію з подальшим морфологічним дослідженням зразків тканин. Ці методи були затверджені комісією з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 131/22 від 24.11.2022 р.) та виконані відповідно до письмової згоди учасниць, дотримуючись принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Добровільна письмова згода пацієнток, з інформацією про дотримання конфіденційності та заборону передачі особистих й анамнестичних даних третім особам, була обов'язковою та отримана перед початком дослідження.

Виконане наукове дослідження є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології імені І. Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269).

Відбір біоматеріалу зі слизової оболонки матки проводився у різних фазах менструального циклу жінки, а також у різні менструальні цикли. Перший забір здійснений у термін, що календарно відповідає фазі проліферації, з 8-го по 10-й день (середня стадія), другий забір – із 19-го по 22-й день циклу (середня стадія секреторної фази) під час офісної гістероскопії методом пайпель-біопсії та здійснювався відповідно до наказу МОЗ України від 05.05.2021 р. № 869 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія»» [15]. Методика забору відповідала способу дослідження біологічних зразків ендометрію пацієнок із підозрою на карантинну інфекцію, який був запатентований у 2024 р. [16]. Оскільки початок поточного наукового дослідження припав на період карантину на території України, робота з біологічними зразками проводилася в умовах підвищеної обережності медичного персоналу.

Під час проведення малоінвазивного втручання із забором біологічних зразків слизової оболонки матки дотримано положень Додатка 13 до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» Особливості надання медичної допомоги вагітним жінкам із підозрою на COVID-19 (спочатку згідно з наказом МОЗ України від 17.09.2020 р. № 2122, а надалі – редакцією наказу МОЗ України від 04.02.2022 р. № 230) [17].

Фрагменти біоматеріалу ендометрію поміщали у стерильні одноразові промарковані поліпропіленові флакони, стійкі до низьких температур, щільно закривали та упаковували у тришарову систему для транспортування до гістологічної лабораторії комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». У лабораторії зразки використовували для вирізки, окремо для патоморфологічного та електронно-мікроскопічного досліджень, відповідно до Методичних рекомендацій «Організація роботи закладів та підрозділів патологоанатомічної служби України», затверджених МОЗ України, Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи від 11.04.2017 р. [18].

Виготовлення блоків та зрізів з їх подальшим фарбуванням гематоксиліном та еозином виконували за загальноприйнятою методикою. Фотографування гістологічних зрізів проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа Nikon Eclipse Ci-S. Висічений зразок ендометрію об'ємом 2 мм<sup>3</sup> для електронно-мікроскопічного дослідження поміщали у свіжоприготовлений 4% розчин глютарового альдегіду та маркували одноразовий стерильний скляний флакон, що щільно закривається. Після цього біозразок охолоджували до +4 °С. Вирізаний таким способом біозразок у тришаровій системі пакування відправляли на електронно-мікроскопічне дослідження до навчально-наукової лабораторії морфологічного аналізу Івано-Франківського національного медичного університету, відповідно до Порядку організації проведення епідеміологічного нагляду за грипом та гострими респіраторними вірусними інфекціями, заходів із готовності в міжепідемічний період і реагування під час епідемічного сезону захворюваності на грип та ГРВІ, затвердженого наказом МОЗ України від 17 травня 2019 р. № 1126, зареєстрована-

ним у Міністерстві юстиції України від 07 червня 2019 р. за № 595/33566, та вищезгаданих Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (редакція наказу МОЗ України від 04.02.2022 р. № 230) [19].

Усі інструменти, які використовували під час вирізки біоматеріалу, піддавали дезінфекції. Після витримки у розчині глютарового альдегіду зразки ендометрію фіксували у 2% розчині чотириокису осмію впродовж 2 год. Потім біозразки тричі промивали у фосфатному буфері протягом 30 хв та дегідратували у спиртах зростаючої концентрації, змінюючи кожну порцію спирту тричі. Для контрастування застосовували 2% розчин ураніл-ацетату та поміщали біозразки у суміш епоксидних смол з абсолютним ацетоном у зростаючих концентраціях, а на фінальному етапі – у чисту смолу. Після заливки в епоксидні смоли та поміщення у желатинові капсули додавали каталізатор і проводили полімеризацію впродовж 24 год. Напівтонкі зрізи товщиною 1 мкм зафарбовували метиленовим синім та поліхромним барвником за методикою S. Morikawa [20]. Потім на ультрамикротомі Tesla BS-492 («Tesla», Чехія) виготовляли ультратонкі зрізи, монтовані на мідних блендах діаметром 1 мм із додаванням розчину ураніл-ацетату із сумішшю Рейнольдса для контрастування. Ультраструктуру клітин ендометрію досліджували за допомогою електронних мікроскопів УЕМВ-100В і ПЕМ-100 (ВАТ «SELMІ», Україна) та фотографували зі збільшенням від 2400 до 4800 разів. Фотофіксацію ультраструктури ендометрію виконували за допомогою мікроскопа MICROS MC 300 (TX) (Австрія), цифрової фотокамери TourCam 5,1M UHCCD C-Mount Sony, перехідника Adapter AMA075 та програми TourTek TourView (V3.7.1398). Отримані результати електронної мікроскопії порівнювали з патоморфологічними висновками гістологічних досліджень фрагментів біоматеріалу відібраних зразків пацієнок.

Обробку отриманих результатів проводили за допомогою ліцензованої програми Microsoft 365 із вбудованими функціями програми Excel. Для додаткового аналізу даних та їх графічного оформлення використовували програму GraphPad Prism 8.0.1. Абсолютними числами представлені кількісні ознаки та подано їх відповідники у відсотковому перерахунку. Достовірним рівнем результату вважали отримане значення різниці (р), де t-критерій Стьюдента був менше ніж 0,05. Для чотирипольних таблиць р-значення визначали шляхом розрахунку критерію хі-квадрату з поправкою Йетса.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи не мали статистично значущих відмінностей щодо віку та впливу супутніх захворювань, що дозволяло оцінювати їх як достовірно однорідні. Коморбідними патологіями для обох вибірок були: анемія, хронічний бронхіт, бронхіальна астма, надлишкова маса тіла, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, вузловий зоб, нікотинова залежність, ревматоїдний артрит, аборт в анамнезі. Для ГД відзначено подовження тривалості менструації, посилену крововтрату, нерегулярність менструального циклу, недостатність лютеїнової фази. Щодо таких ознак, як зниження крововтрати та болючість під час менструації, групи були статистично рівнозначними.

**Патоморфологічна картина зразків, досліджених методом пайпель-біопсії, у середній стадії проліферативної фази, абс. число (%)**

№	Патогістологічний висновок	ГК, n = 40	ГД, n = 80	p
1	Хронічний ендометрит	9 (22,5)	21 (26,3)	0,823
2	Порушена фаза проліферації	28 (70,0)	64 (80,0)	0,256
3	Неповне відторгнення під час попередніх циклів	30 (75,0)	64 (80,0)	0,695
4	Стоншені пласти ендометрію	12 (30,0)	42 (52,5)	0,032*
5	Фрагменти залозистого поліпа ендометрію функціонального типу	7 (17,5)	13 (16,3)	0,931
6	Фрагменти залозистого поліпа ендометрію гіперпластичного типу	13 (32,5)	19 (23,8)	0,382
7	Проста неатипова гіперплазія ендометрію	7 (17,5)	11 (13,8)	0,786

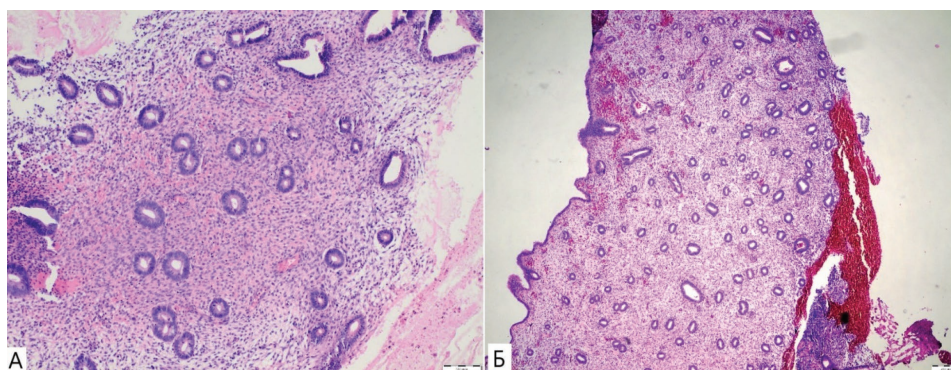
Примітка: \* – різниця між групами є статистично значущою.

Отримано вихідні морфологічні дані щодо стану ендометрію у середній стадії проліферативної фази, які надалі вивчалися та порівнювалися на ультраструктурному рівні, що наведено у табл. 1.

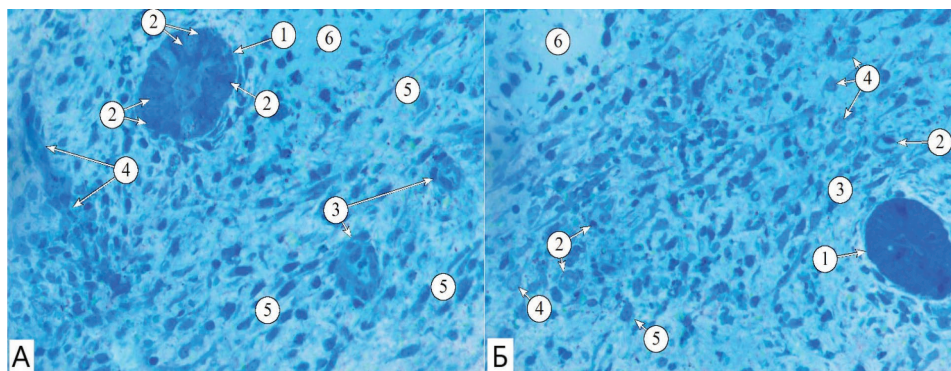
Основною ознакою, що була статистично відмінною у середній стадії проліферативної фази, є візуально стоншені пласти ендометрію. Інші патогістологічні ознаки не відрізнялися суттєво між ГК та ГД. Вони характеризувалися рівномірним розташуванням переважно округлих залоз дрібного та середнього калібру з вогнищевою лімфоплазмочитарною інфільтрацією, переважно перигландулярною (рис. 1).

У напівтонких зрізах у пацієток ГК ендометрій представлений залозистим та стромально-васальним компо-

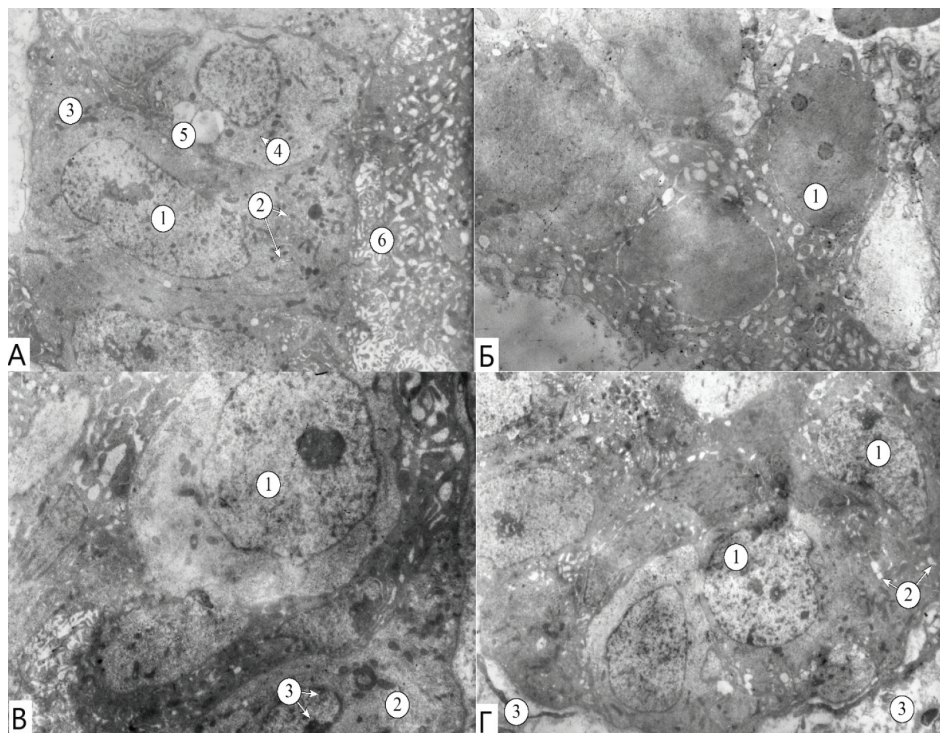
нентами. Залози та їхні просвіти мають округлу форму. В епітеліоцитах спостерігаються мітотичні фігури. Численні веретеноподібні фібробласти мають чітко окреслене ядро та зернисту цитоплазму (рис. 2А). На субмікроскопічному рівні в ядрах епітеліоцитів виявляються ядерця та грудочки хроматину, сконденсовані під ядерною оболонкою. Синтетичний апарат представлений вузькими каналцями та цистернами гранулярної ендоплазматичної сітки, пухирцями апарату Гольджі, округлими мітохондріями з гомогенним матриксом. Наявні вакуолі та розсіяні поодинокі глікогенові включення. На апікальному полюсі виявляються множинні війки (рис. 3А). Ультраструктурний аналіз підтверджує активність мітотичних процесів в епітелії ендометріальних залоз (рис. 3Б).



**Рис. 1. Слизова оболонка матки у середній стадії проліферативної фази (зabarвлення (зab.): гематоксилін і еозин): А. Мікропрепарат ендометрію пацієнтки ГК (збільшення (зб.) × 100); Б. Мікропрепарат ендометрію пацієнтки ГД (зб. × 40)**



**Рис. 2. Напівтонкі зрізи (зab.: метиленовий синій, зб. × 400). А. Структура ендометрію пацієток ГК у проліферативній фазі: 1 – залоза, 2 – мітотичні фігури в епітеліоцитах, 3 – кровоносні судини, 4 – артеріола, 5 – фібробласти, 6 – аморфна речовина; Б. Структура ендометрію пацієток ГД у проліферативній фазі: 1 – залоза, 2 – кровоносні судини, 3 – фібробласти, 4 – плазмоцити, 5 – лімфоцити, 6 – аморфна речовина**



**Рис. 3. Ультраструктура ендометрію у середній стадії проліферативної фази: А. Зразок ендометрію пацієнтки ГК, зб.  $\times 3200$ : 1 – ядро з ядерцем, 2 – гранулярна ендоплазматична сітка, 3 – мітохондрії, 4 – апарат Гольджі, 5 – вакуолі, 6 – війки; Б. Зразок ендометрію пацієнтки ГК, зб.  $\times 4000$ : 1 – мітотичні процеси в епітелії залоз; В. Зразок ендометрію пацієнтки ГД, зб.  $\times 4000$ : 1 – ядро з ядерцем в'їчастого епітеліоцита, 2 – секреторний епітеліоцит, 3 – грудочки хроматину; Г. Зразок ендометрію пацієнтки ГД, зб.  $\times 2400$ : 1 – грудочки гетерохроматину, 2 – вакуолізована цитоплазма епітеліоцитів залоз, 3 – оптично просвітлена аморфна речовина з відростками фіброblastів**

Залози ендометрію у пацієнток ГД мають округлу форму з невиразною візуалізацією просвіту та ознаками вираженої диференціації ядер. Кровоносні судини дрібнокаліберні, тонкостінні. Наявні локуси просвітлення в аморфній речовині. Виявляються дифузно розташовані плазмодити зі світлим ядром та дрібнозернистою цитоплазмою (рис. 2Б).

Під час електронно-мікроскопічного дослідження зразків ендометрію у пацієнток ГД у проліферативній фазі рідко виявляються ядерця в ядрах епітеліоцитів (рис. 3В). Переважно хроматин диспергований у нуклеоплазмі. Цитоплазма характеризується низькою електронною щільністю, містить дрібні каналці й цистерни ендоплазматичної сітки, пухирці апарату Гольджі та вакуолі (рис. 3Г). Глікоген не візуалізується, війки вкорочені.

Таким чином, виявлені субмікроскопічні зміни підтверджують дисхроноз проліферативної фази, попередньо встановлений методами гістологічно-аналітичних технік дослідження біозразків обох груп. Такий дисонанс у календарному та морфологічному датуванні хоч і не виключає похибку у підрахунку дня менструального циклу пацієнткою, але є ознакою порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникового зв'язку та роботи таких медіаторів, як інтерлейкін-1, інсуліноподібний фактор росту, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , епідермальний фактор росту, трансформаційний фактор росту  $\beta 1$  та ін. Зміна продукції чи рецепції до них відображається на структурі функціонального шару ендометрію [21]. Як підтверджує ретроспективне когортне

дослідження Y. Wang та співавторів, синхронізація фолікулярної фази є запорукою сприйнятливості ендометрію до нормального запліднення, ембріонального розвитку і, зрештою, успішного перебігу вагітності [22].

Важливим є дослідження функціональних порушень мезенхімальних стромальних/стовбурових клітин при відновленні ендометрію після менструації у жінок із безпліддям, а саме причин зменшення їхньої проліферації, що призводить до затримки репаративних здатностей слизової оболонки матки [23]. Фактор росту ендотелію судин уже з перших днів менструального циклу відіграє важливу роль в ангіогенезі функціонального шару [24, 25], тоді як біологічно активні молекули, протеолітичні ферменти з активованих лейкоцитів, вивільнені мікровезикули та екзосоми з компонентів менструальної рідини полегшують постменструальне відновлення та проліферацію епітелію слизової оболонки матки [26].

Згідно з оглядом L. Salomonsen та співавторів, регенерація залозистого компонента відбувається за рахунок клітин-попередників, що містять поверхневий маркер N-кадгерин та локалізуються в глибоких базальних залозах ендометрію. Імовірно, ці клітини мігрують для повторної епітелізації залоз функціонального шару, набуваючи властивостей клітин люмінального епітелію. Водночас ангіогенез і відновлення стромального компонента слизової оболонки матки, ймовірно, опосередковується популяцією ендометріальних мезенхімальних стовбурових клітин [27].

**Патоморфологічна картина зразків, досліджених методом пайпель-біопсії, у середній стадії секреторної фази, абс. число (%)**

№	Патогістологічний висновок	ГК, n = 40	ГД, n = 80	p
1	Хронічний ендометрит	9 (22,5)	21 (26,3)	0,823
2	Недостатність секреторної фази	7 (17,5)	30 (37,5)	0,043*
3	Фрагменти залозистого поліпа ендометрію функціонального типу	7 (17,5)	13 (16,3)	0,931
4	Фрагменти залозистого поліпа ендометрію гіперпластичного типу	13 (32,5)	19 (23,8)	0,382
5	Гіпоекспресія прогестеронових рецепторів в епітелії залоз	9 (22,5)	26 (32,5)	0,356
6	Проста неатипова гіперплазія ендометрію	11 (27,5)	37 (46,3)	0,042*

Примітка: \* – різниця між групами є статистично значущою.

Таких самих висновків дійшли Р. Kirkwood та співавтори на лабораторній експериментальній моделі, екстраполювавши отримані результати у гіпотезу про те, що стромальні фібробласти можуть зазнавати мезенхімно-епітеліальної трансформації та вбудовуватися у повторно епітелізовану люмінальну поверхню відновленої тканини ендометрію [28].

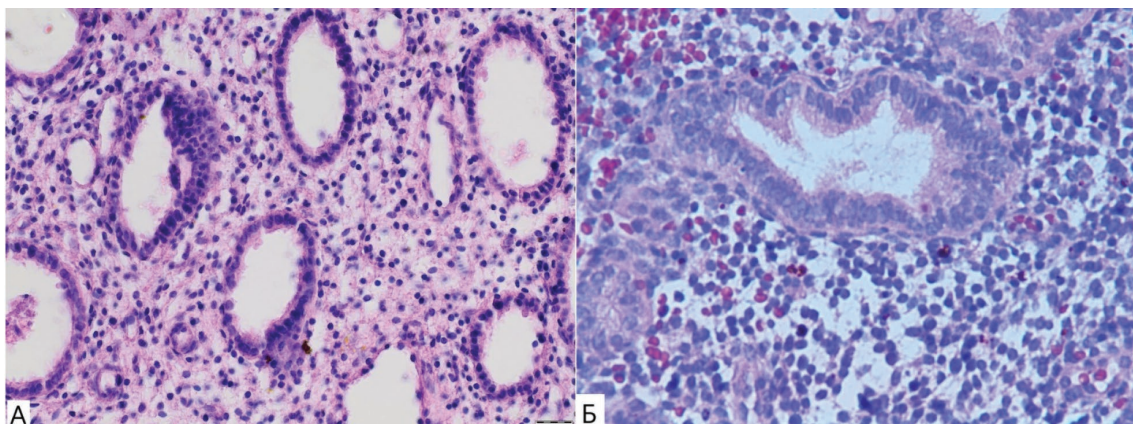
Е. Ryan та А. Santoro зі співавторами наголошують на особливій обережності під час забору біозразків ендометрію у жінок у проліферативній фазі, зокрема з урахуванням дисхронозу циклу. У цей період товщина ендометрію у передбачений календарний день менструального циклу може бути меншою, що може призвести до захоплення базального шару, де зазвичай містяться стромальні плазматичні клітини ендометрію, які походять із В-лімфоцитів [27, 29].

Під час середньої стадії секреторної фази у пацієнток ГД, порівняно з ГК, спостерігалася статистично достовірна недостатність секреторної фази, а також частіші випадки простої неатипової гіперплазії ендометрію (табл. 2). Спільними ознаками для обох груп були виражений набряк строми з візуалізацією «порожніх» просторів навколо залоз, а також наявність у просвіті видовжених (із тенденцією до кистозного розширення) та зірчастих за формою залоз зі слизовими масами. Виявлялися поодинокі артерії та вогнищева децидуалізація строми (рис. 4).

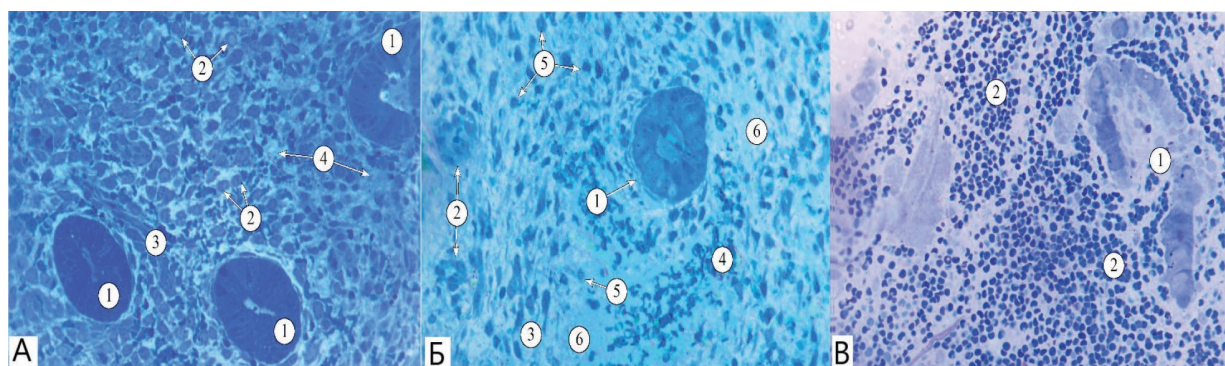
У напівтонких зрізах ендометрію пацієнток ГК залози мають трубчасту форму, з видовженим або,

рідше, округлим просвітом у перерізі. Подекуди спостерігається псевдобагатшаровість епітелію через різний рівень розташування ядер відносно базально-апикальної осі. Стромальний компонент компактизований. У полях зору виявляються плазмоцити з округлим ядром та зернистою цитоплазмою (рис. 5А). Стінки кровоносних судин едематозно змінені. Наявні локуси оптичного просвітлення в аморфній речовині та еритроцитарні острівці (рис. 5Б). У більшості досліджених зразків ендометрію пацієнток ГД у напівтонких зрізах виявляються вогнищеві стромальні крововиливи, що відповідає пізній стадії секреторної фази. Епітеліоцити залоз набряклі, з важко диференційованими ядрами (рис. 5В).

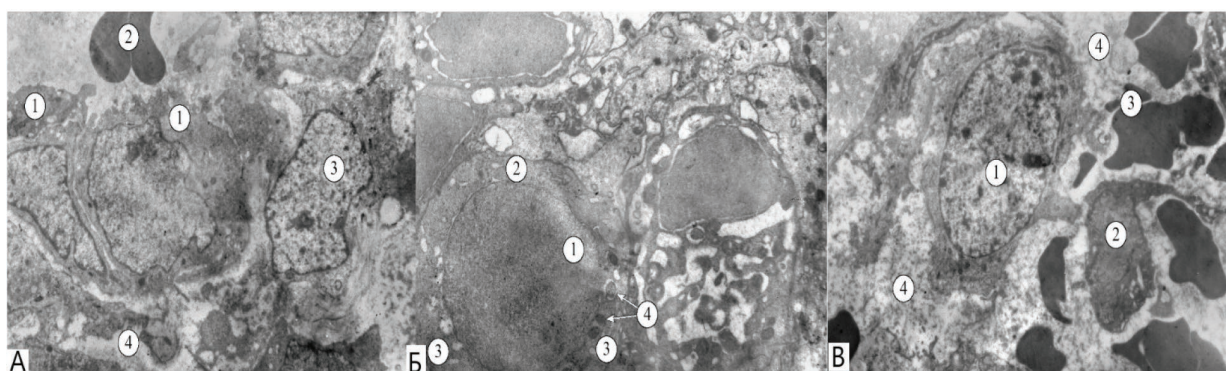
Під час електронно-мікроскопічного дослідження зразків пацієнток ГК у стінці кровоносних судин ендометрію підтверджувалися набряково-дистрофічні зміни. Люменальна плазмалема ендотеліоцитів формує численні багатформні випини у просвіті, де міститься склад еритроцитів. Гладкі міоцити скорочені, паравазальний комплекс представлений дезорганізованою аморфною речовиною (рис. 6А). На апикальному полюсі епітеліоцитів наявні численні війки. Нуклеоплазма гомогенна, дрібнозерниста. Цитоплазма вакуолізована. Включення глікогену поодинокі та виявляються не в усіх зразках (рис. 6Б). У зразках пацієнток ГД строма ендометрію набрякла, є локуси геморагій. Візуалізуються фібробласти з розвиненим синтетичним апаратом та множинні лімфоцити (рис. 6В).



**Рис. 4. Слизова оболонка матки у середній стадії секреторної фази (зоб.: гематоксилін і еозин, зб.  $\times 400$ ): А. Мікропрепарат ендометрію пацієнтки ГК; Б. Мікропрепарат ендометрію пацієнтки ГД**



**Рис. 5.** Напівтонкі зрізи. Структура ендометрію у середній стадії секреторної фази (зб.  $\times 400$ ). А, Б. ГК (зб.: метиленовий синій): А. 1 – залози, 2 – плазмоцити, 3 – фіброblastи, 4 – аморфна речовина; Б. 1 – залоза, 2 – кровоносні судини, 3 – фіброblastи, 4 – еритроцитарні острівці, 5 – плазмоцити, 6 – аморфна речовина; В. ГД (зб.: поліхромний барвник): 1 – залоза, 2 – локуси геморагій



**Рис. 6.** Ультрaструктура ендометрію у середній стадії секреторної фази: А. Зразок ендометрію пацієнтки ГК (зб.  $\times 4000$ ): 1 – мікроклазматоз, 2 – еритроцити у просвіті, 3 – ядро гладкого міоцита, 4 – паравазальний комплекс; Б. Зразок ендометрію пацієнтки ГК (зб.  $\times 4800$ ): 1 – ядро, 2 – цитоплазма, 3 – розширені канальці та цистерни ендоплазматичної сітки, 4 – поодинокі гранули глікогену; В. Зразок ендометрію пацієнтки ГД (зб.  $\times 3200$ ): 1 – лімфоцит, 2 – фіброblast, 3 – еритроцити, 4 – дрібнодисперсність в аморфній речовині

Відомо, що децидуалізація забезпечується імунологічним балансом про- та протизапального середовища, що створює умови для імплантації ембріона, де важливу роль відіграє вчасна зміна прозапального середовища, необхідного для підготовки до імплантації, на протизапальне, що є сприятливим для плацентації та розвитку напівалогенного плоду [30, 31]. У процесі децидуалізації, коли стромальні клітини ендометрію диференціюються у децидуальні, ознаками такої трансформації є їхнє збільшення й округлення з розширенням апарату Гольджі та гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, округлення ядра та накопиченням ліпідів і глікогену [32].

Надалі, згідно із запропонованим ультрaструктурним механізмом децидуалізації В. Gellersen та J. Brosens, накопичені краплини глікогену під час вікна імплантації проникають у позаклітинний простір набряклої сполучної тканини за допомогою тонких цитоплазматичних відростків [33]. Власне секретований глікопротеїн та інші білки відіграють ключову роль у ремоделюванні позаклітинного матриксу та підготовці ендометрію до імплантації [34].

Згідно із твердженням К. Мішиної, морфологічна оцінка глікогену ендометрію недооцінена при врахуванні порушених маркерів фертильності та потребує поглиблених ультрaструктурних досліджень [35].

Теорію коливання імуноної сприйнятливості залежно від фази менструального циклу розглядали у практичному дослідженні А. Weinberg та співавтори, а згодом (у час пандемії COVID-19) доповнювали у систематичному літературному огляді М. Zwahlen та Р. Stute. Вони, з одного боку, стверджують, що уразливе вікно імплантації під час піків прогестерону посилює імносупресію та сприйнятливості організму до вірусів, але, з іншого боку, наголошують, що взаємозв'язок між прогестероном та естрогеном (останній чинить імностимулювальну дію та пригнічує експресію ангіотензинперетворювального ферменту-2) спостерігається протягом всього циклу з певним впливом обох гормонів. Тому констатувати ізолювану дію кожного статевого стероїду на імунону систему було б неправильно [36, 37].

Хоча немає доказів, що безсимптомний перебіг COVID-19 або легкого ступеня тяжкості впливає на фертильність чи перебіг вагітності [38–40], при ПКС залучається механізм мультисистемної запальної відповіді з активацією, зокрема, тучних клітин, медіатори з цитоплазматичних гранул яких перебувають під впливом естрадіолу та прогестерону [41, 42]. За дослідженням Е. Sivridis та співавторів, ультрaструктура тучних клітин матки аналогічна клітинній архітектоніці цих тканинних базofilів іншої локалізації, а їх дегрануляція у нормі від-

бувається в пізній секреторній фазі шляхом інвагінації та вакуолізації в базальному шарі ендометрію та міометрії [43]. Як відомо, кількість тучних клітин різко зменшується у напрямку від міометрію, де їх локалізується найбільше, до базального шару ендометрію, де вони наявні у значно меншій кількості. У пізній секреторній фазі тучні клітини беруть участь у підготовці до скорочення тканин матки під час менструації, а під час вагітності виконують функції ангиогенезу, проліферації клітин і росту плаценти, ремоделювання тканин для розвитку децидуальної оболонки, а також, імовірно, можуть впливати на скорочення матки під час пологів [44, 45]. Спорадична наявність або відсутність цих клітин у функціональному шарі свідчить про імунотолерантність цього шару в разі настання вагітності [46]. Таким чином, під впливом тривалого прозапального фону відбувається дегрануляція тучних клітин, що, посилюючи оксидативний стрес, негативно впливає на репродуктивну функцію жінки.

Перспективою подальших досліджень наукового переплетення репродуктології, морфології та вірусології є додаткове імунотипювання зразків ендометрію антитілами до мембранних білків, зокрема до інтегрину (ізоформи бета-3), а також антитілами до субпопуляції Т-клітин для більш точного розуміння процесу безпліддя, пов'язаного з перенесеним ПКС.

## ВИСНОВКИ

Підсумовуючи аналіз отриманих результатів, можна стверджувати, що в зразках біопатів тканин жінок із безпліддям та ПКС і без перенесеної коронавірусної хвороби (2019) в анамнезі спостерігається виражений дисхроноз стадій у фазах циклу. Морфологічна картина складників ендометрію має мозаїчний характер, і поряд з ознаками, притаманними середній проліферативній стадії, виявляються ознаки попередньої. Під час дослідження зразків у секреторну фазу спостерігаються ознаки пізньої стадії з вогнищевими стромальними крововиливами, дуже слабо вираженою децидуальною трансформацією та простою неатиповою гіперплазією, зокрема, в ендометрії пацієнток із безпліддям та перенесеним ПКС.

**Джерело фінансування:** роботу виконано за власні кошти.

**Подяка.** Колектив авторів висловлює подяку відділенню патологічної анатомії КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» та ТОВ «Гістологія» за надані патогістологічні висновки досліджених зразків.

**Конфлікт інтересів.** Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про авторів

**Головчак Ігор Степанович** – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 75-08-64. E-mail: [generrep@gmail.com](mailto:generrep@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8076-0506

**Бойчук Олександра Григорівна** – д-р мед. наук, проф., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0003-4439-3099

**Мацькевич Вікторія Миколаївна** – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0003-2663-9702

**Попадинець Оксана Григорівна** – д-р мед. наук, проф., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0002-2093-5984

**Котик Тарас Любомирович** – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0002-3585-2356

**Купчак Ірина Маноліївна** – канд. мед. наук, доц., Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0002-4833-7134

## Information about the authors

**Golovchak Igor S.** – MD, PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (0342) 75-08-64. E-mail: [generrep@gmail.com](mailto:generrep@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8076-0506

**Boychuk Oleksandra H.** – MD, PhD, DSc, Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0003-4439-3099

**Matskevych Viktoriya M.** – MD, PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0003-2663-9702

**Popadynets Oksana H.** – PhD, DSc, Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0002-2093-5984

**Kotyk Taras L.** – PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0002-3585-2356

**Kupchak Iryna M.** – MD, PhD, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0002-4833-7134

## ПОСИЛАННЯ

- Weinerman R. COVID-19 and the endometrium: inflammation as understanding. *Fertil Steril.* 2022;118(6):1170-1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.10.034.
- Mytsyk Y. 2019-nCoV pandemic: impact on reproductive health. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2020;59:82-4. doi: 10.25040/ntsh2020.01.13.
- Turyanytsia SM, Loya NO, Korchynska OO, Sabova AV, Malyar W. COVID-19 as a multidisciplinary problem: impact on reproductive health (Literature review). *Reprod Health Woman.* 2023;7:74-9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292604.
- Gychka SG, Horoshchak AY, Nikolaienko SI, Dibrova VA, Dibrova YV, Kuzyk PV, et al. Influenza A (H1N1) and COVID-19: features of adrenal lesions. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine).* 2020;2:79-85. doi: 10.30978/CEES-2020-2-79.
- Kindrativ EO, Chuiko NY, Zhurakivska OY. Special aspects of steroid hormone receptors' expression in cases of cervical intraepithelial neoplasia depending on the papillomavirus infection progression in women with infertility. *Regul Mech Biosyst.* 2020;11(3):349-53. doi: 10.15421/022053.
- Kosei NV, Tatarchuk TF, Vetokh NV, Vasylychenko LA. Current global trends in the study of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic



- endometritis. *Reprod Health Woman*. 2023;5:7-12. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286763.
7. Madaan S, Talwar D, Jaiswal A, Kumar S, Acharya N, Acharya S, et al. Post-COVID-19 menstrual abnormalities and infertility. *J Educ Health Promot*. 2022;11:170. doi: 10.4103/jehp.jehp\_1200\_21.
8. Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, Voronych VO. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Fiziolohichniy Zhurn*. 2021;67:76-85. doi: 10.15407/fz67.04.076.
9. Matskevych V, Kamyshnyi O, Vasylyk VM, Grynovska MB, Lenchuk T, Fishchuk R, et al. Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19. *Ukr Exp Pathol Res Pract*. 2023;245:154471. doi: 10.1016/j.prp.2023.154471.
10. Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocols [Internet]. 2016. Order No. 1422; 2016 Dec 29. Available from: [https://guidelines.moz.gov.ua/?fbclid=IwAR3Lz\\_a3yd8Y0r9a-HVb7M33U1em-jSh\\_VJ9gFcpI7BUCgAinUSSEPTie0](https://guidelines.moz.gov.ua/?fbclid=IwAR3Lz_a3yd8Y0r9a-HVb7M33U1em-jSh_VJ9gFcpI7BUCgAinUSSEPTie0).
11. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. 2013. Order No. 787; 2013 Sep 09. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
12. Ministry of Health of Ukraine. Changes to the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. 2024. Order No. 383; 2024 Mar 06. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0431-24#n2>.
13. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19: NICE Guideline, No. 188 [Internet]. London: NICE; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>.
14. Ministry of Health of Ukraine. Protocol for providing rehabilitation care to patients with COVID-19 and convalescents [Internet]. 2021. Order No. 771; 2021 Apr 20. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021\\_771\\_covid19\\_rehabilit.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_771_covid19_rehabilit.pdf).
15. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Endometrial hyperplasia" [Internet]. 2021. Order No. 869; 2021 May 05. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0869282-21#Text>.
16. Holovchak IS, inventor. Ivano-Frankivsk National Medical University, applicant. Method for examination of biological samples of endometrium in patients with suspected quarantine infection. Patent of Ukraine UA No 155867; 2024 Apr 18.
17. Ministry of Health of Ukraine. On Amendments to the Medical Care Standards "Coronavirus Disease (COVID-19)" [Internet]. 2022. Order No. 230; 2022 Feb 04. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-04022022--230-pro-vnesennja-zmin-do-standartiv-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-ivoroba-covid-19>.
18. Dibrova VA, Gychka SG, Kuzyk PV, Bagriy MM, Burlachenko VP, Ribun BY, et al. Organization of the work of institutions and units of the pathology service of Ukraine: methodological recommendations [Internet]. 2017. Available from: [http://ir.library.mmu.com/bitstream/123456789/204/1/%D0%9C%D0%A030\\_2017.pdf](http://ir.library.mmu.com/bitstream/123456789/204/1/%D0%9C%D0%A030_2017.pdf).
19. Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Procedure for the organization of epidemiological surveillance of influenza and acute respiratory viral infections, preparedness measures in the inter-epidemic period and response during the epidemic season of influenza and ARVI [Internet]. 2019. Order No. 1126; 2019 May 17. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0595-19#Text>.
20. Morikawa S, Sato A, Ezaki T. A simple, one-step polychromatic staining method for epoxy-embedded semithin tissue sections. *Microscopy*. 2018;67:331-44. doi: 10.1093/jmicro/dfy037.
21. Safarova AF. The features of endometrial receptivity in women underwent in vitro fertilization procedure. *Reprod Health Woman*. 2024;3:104-8. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.305505.
22. Wang Y, Pang C, Wu H, Wei C, Yu Y, Xin X, et al. The effect of large follicle puncture and aspiration on the outcomes of IVF-ET in patients with asynchronized follicles under the long GnRH-a protocol: a retrospective cohort study. *BMC Preg Childbirth*. 2023;23(1):64. doi: 10.1186/s12884-023-05397-9.
23. Zhang S, Chan RWS, Ng EHY, Yeung WSB. The role of Notch signaling in endometrial mesenchymal stromal/stem-like cells maintenance. *Commun Biol*. 2022;5:1064. doi: 10.1038/s42003-022-04044-x.
24. Evans J, Infusini G, MCGovern J, Cuttle L, Webb A, Nebl T, et al. Menstrual fluid factors facilitate tissue repair: identification and functional action in endometrial and skin repair. *FASEB J*. 2019;33:584-605. doi: 10.1096/fj.201800086R.
25. Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, Ono M, Nagashima T, Kajitani T, et al. Stem Cell-Like Properties of the Endometrial Side Population: Implication in Endometrial Regeneration. *PLoS ONE*. 2010;5:e10387. doi: 10.1371/journal.pone.0010387.
26. Molina N, Sola-Leyva A, Saez-Lara M, Plaza-Diaz J, Tubic-Pavlovic A, Romero B, et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules*. 2020;10:593. doi: 10.3390/biom10040593.
27. Salamonsen LA, Hutchison JC, Gargett CE. Cyclical endometrial repair and regeneration. *Development*. 2021;148(17):dev199577. doi: 10.1242/dev.199577.
28. Kirkwood PM, Gibson DA, Shaw I, Dobie R, Kelepouri O, Henderson NC, et al. Single-cell RNA sequencing and lineage tracing confirm mesenchyme to epithelial transformation (MET) contributes to repair of the endometrium at menstruation. *eLife*. 2022;11:e77663. doi: 10.7554/eLife.77663.
29. Ryan E, Tolani AT, Zhang J, Cruz GI, Folkins AK, Lathi RB. The menstrual cycle phase impacts the detection of plasma cells and the diagnosis of chronic endometritis in endometrial biopsy specimens. *Fertil Steril*. 2022;118:787-94. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.011.
30. Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. *Front Immunol*. 2021;12:717808. doi: 10.3389/fimmu.2021.717808.
31. Romanenko TG, Haiduk AD. Immunomorphological signs of chronic endometritis in patients after failed attempts of auxiliary reproductive technologies. *Reprod Health Woman*. 2022;3:27-33. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262368.
32. Liu A, Raja Xavier J, Singh Y, Brucker SY, Salker MS. Molecular and Physiological Aspects of SARS-CoV-2 Infection in Women and Pregnancy. *Front Glob Womens Health*. 2022;3:756362. doi: 10.3389/fgwh.2022.756362.
33. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic Decidualization of the Human Endometrium in Reproductive Health and Failure. *Endocr Rev*. 2014;35:851-905. doi: 10.1210/er.2014-1045.
34. Okada H, Tsuzuki T, Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol*. 2018;17:220-7. doi: 10.1002/rmb2.12088.
35. Mishyna KM, Gychka SG, Kuzyk PV. Morphological manifestation of glyco-gen synthesis in the uterus as one of the target markers of reproductive success. *Ukr Med J*. 2020;136(2):1-4. doi: 10.32471/umj.1680-3051.136.176080.
36. Weinberg A, Enomoto L, Marcus R, Canniff J. Effect of menstrual cycle variation in female sex hormones on cellular immunity and regulation. *J Reprod Immunol*. 2011;89:70-7. doi: 10.1016/j.jri.2010.11.009.
37. Zwahlen M, Stute P. Impact of progesterone on the immune system in women: a systematic literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309:37-46. doi: 10.1007/s00404-023-06996-9.
38. 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;38:101013. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101013.
39. Savchuk TV. Pathomorphological changes of the placenta in antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women. *Reprod Health Woman*. 2023;3:44-51. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283322.
40. Zhabchenko IA, Lishchenko IS, Bondarenko OM, Kovalenko TM. The influence of the coronavirus disease transmitted during pregnancy on the course of gestation and changes in the main biotopes of a woman's organism. *Reprod Health Woman*. 2023;5:20-7. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286765.
41. Zierau O, Zenclussen AC, Jensen F. Role of female sex hormones, estradiol and progesterone, in mast cell behavior. *Front Immunol*. 2012;3:169. doi: 10.3389/fimmu.2012.00169.
42. Ostafichuk S, Prudnikov P, Motsyuk Y. Impact of COVID-19 on clinical symptoms in women with genital endometriosis. *Perinatol Reprod Res Pract*. 2022;2:50-7. doi: 10.52705/2788-6190-2022-01-5.
43. Sviridis E, Giatoromanolaki A, Agnantis N, Anastasiadis P. Mast cell distribution and density in the normal uterus – metachromatic staining using lectins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;98:109-13. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00564-9.
44. Norrby K. On Connective Tissue Mast Cells as Protectors of Life, Reproduction, and Progeny. *Inter J Mol Sci*. 2024;25:4499. doi: 10.3390/ijms25084499.
45. Woidacki K, Zenclussen AC, Siebenhaar F. Mast Cell-Mediated and Associated Disorders in Pregnancy: A Risky Game with an Uncertain Outcome? *Front Immunol*. 2014;5:231. doi: 10.3389/fimmu.2014.00231.
46. Szukiewicz D, Wojdasiewicz P, Watroba M, Szewczyk G. Mast Cell Activation Syndrome in COVID-19 and Female Reproductive Function: Theoretical Background vs. Accumulating Clinical Evidence. *J Immunol Res*. 2022;2022:9534163. doi: 10.1155/2022/9534163.

Стаття надійшла до редакції 02.10.2024. – Дата першого рішення 04.10.2024. – Стаття подана до друку 09.11.2024