

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ ВИРУСОМ SARS-COV-2

CHANGES IN HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH OVARIES ENDOOMETRIOID CYSTES WITH SARS-COV-2 INFECTION IN ANAMNESIS

**D. Kalimatova
Yu. Dobrokhotova**

Summary. Aim. To improve the outcomes of treatment of infertility associated with endometrial ovarian cyst, based on the study of hemostasis system in patients who have undergone COVID-19 infection.

Materials and methods. Clinical and laboratory examination and treatment of 135 patients with infertility (lasting from 1 to 12 years) and ovarian endometriomas, who underwent laparoscopic endometrioma removal, were carried out. The patients included in the study were divided into 2 groups: group 1 consisted of 78 women who had no clinical and laboratory signs of SARS-CoV-2 infection in the anamnesis; Group 2 included 57 patients who underwent laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection within 6 months prior to endometrioma treatment. The levels of follicle-stimulating hormone, anti-Müllerian hormone (AMH) were determined. The assessment of the volume and number of follicles in the ovaries was carried out using ultrasound. The level of D-dimer was assessed before treatment, 3–5 days after surgery, and 2 months after surgery. The results of the above parameters were compared in the examined patients.

Results. It was found that in women with ECL who had a history of COVID-19 infection, there are signs of a decrease in ovarian reserve, as evidenced by a decrease in the concentration of anti-Müllerian hormone, which persists over time after surgical treatment of cysts. The revealed violations occur against the background of a decrease in FSH concentration, and are also combined with changes in the coagulation system of hemostasis in these women, which is confirmed by a statistically significant increase in the level of D-dimer.

Conclusion. The data obtained indicate the possibility of the impact of the transferred COVID-19 infection on the ovarian reserve, as well as disorders in the coagulation system of women with endometrial cysts and infertility, which should be taken into account when developing treatment tactics for these patients.

Keywords: endometriosis, infertility, endometrial ovarian cyst, hemostasis system, SARS-CoV-2 virus, follicle-stimulating hormone, anti-Müllerian hormone, D-dimer.

Калиматова Донна Магомедовна

*К.м.н., ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
9227707@gmail.com*

Доброхотова Юлия Эдуардовна

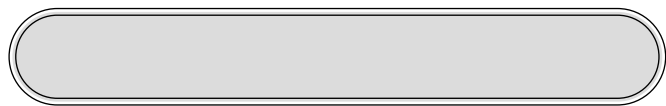
*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации*

Аннотация. Цель исследования: улучшить исходы лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриальными кистами яичников, на основании изучения состояния системы гемостаза у пациенток, перенесших инфекцию COVID-19.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 135 пациенток с бесплодием (длительностью от 1 до 12 лет) и эндометриомами яичников, которым выполнялось лапароскопическое удаление эндометриомы. Пациентки, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: группу 1 составили 78 женщин, у которых в анамнезе не было клинических и лабораторных признаков инфекции SARS-CoV-2; в группу 2 вошли 57 пациенток, перенесшие лабораторно подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2 в течение 6 месяцев до лечения эндометриом. Проведено определение уровней фолликулостимулирующего гормона, антимюллера гормона (АМГ). Оценка объема и количества фолликулов в яичниках производилась с использованием УЗИ. Выполнена оценка уровня D-димера до лечения, на 3–5 сутки после операции и через 2 месяца после хирургического вмешательства. Проводили сравнение результатов вышеперечисленных показателей у обследуемых пациенток.

Результаты. Установлено, что у женщин с ЭКЯ, перенесших в анамнезе инфекцию COVID-19, наблюдаются признаки снижения овариального резерва, о чем свидетельствуют снижение концентрации антимюллера гормона, которое сохраняется в динамике после хирургического лечения кист. Выявленные нарушения происходят на фоне снижения концентрации ФСГ, а также сочетаются с изменениями свертывающей системы гемостаза у этих женщин, что подтверждается статистически значимым повышением уровня D-димера.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о возможности влияния перенесенной инфекции COVID-19 на овариальный резерв, а также о нарушениях в свертывающей системе женщин с эндометриальными кистами и бесплодием, что следует учитывать при выработке тактики лечения этих пациенток.



Введение

По современным представлениям эндометриоз — это хроническое доброкачественное эстроген-зависимое заболевание, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Распространенность данного заболевания составляет 5–10% [1–3]. У 44% женщин, страдающих эндометриозом, выявляются эндометриозные кисты яичников (ЭКЯ), которые нередко сочетаются с трубным бесплодием [4, 5]. ЭКЯ является наиболее частым проявлением генитального эндометриоза и встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста [5–7].

Для лечения эндометриоза яичников применяется комбинированная терапия — хирургическое лечение в сочетании с гормонотерапией. На сегодняшний день применяются различные методики лечения ЭКЯ — цистэктомия, резекция яичников, дренирование с коагуляцией, пункционное склерозирование [4, 5]. Хотя мнения исследователей относительно безопасности и эффективности разных методов оперативного лечения эндометриоза яичников с позиции сохранения овариального резерва (ОР) нередко расходятся, тем не менее предпочтительным в отношении сохранения репродуктивной функции у данной категории пациенток считается проведение цистэктомии. При этом следует отметить, что любой вид хирургического вмешательства при данном заболевании приводит к угнетению иммунного ответа и снижению ОР, поскольку во время его выполнения помимо механического удаления тканей яичника, пораженных эндометриозом, проводится термическая коагуляция, что сопровождается гипоксическими расстройствами, приводящими к деструктивным изменениям и повреждению эндокринного аппарата яичника.

При поиске эффективных оперативных методов лечения следует учитывать, что минимизация травматического воздействия на ткани во время операции положительно сказывается не только на органах брюшной полости, но и на состоянии системы гемостаза, снижая уровень ее активации, предотвращая тем самым возможные сосудистые осложнения.

В период глобального распространения инфекционного заболевания, вызываемого вирусом SARS-CoV-2,

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, эндометриальная киста яичника, система гемостаза, вирус SARS-CoV-2, фолликулостимулирующий гормон, антимюллеров гормон, D-димер.

ставшего одной из самых серьезных угроз общественному здоровью, высокоактуальным является изучение состояния свертывающей системы у пациенток с ЭКЯ и бесплодием, которым проводится хирургическое лечение. К настоящему времени установлено, что одним из механизмов патогенеза инфекции COVID-19 является нарушение иммунного ответа [6], приводящее к локальному и системному повреждению тканей [7]. Развивающиеся нарушения в первую очередь затрагивают нижние дыхательные пути и вызывает пневмонию, которая может сопровождаться лихорадкой, кашлем, отхождением мокроты и кровохарканьем [8]. К настоящему времени показано, что внелегочные повреждения, вызываемые вирусом SARS-CoV-2, включают острое повреждение почек, повреждение клеток печени, неврологические нарушения, дисфункцию миокарда, желудочно-кишечные симптомы [6, 7]. SARS-CoV-2, по-видимому, может оказывать неблагоприятное воздействие на репродуктивную систему. В отдельных исследованиях показано, что при этой инфекции наблюдаются изменения фертильности и нарушения репродуктивной функции у женщин [9, 10]. Учитывая масштабы пандемии COVID-19, некоторые авторы предполагают массовое снижение фертильности [11].

Сообщалось, что развитие иммунологических сдвигов при этой инфекции проявляется в первую очередь высокими уровнями интерлейкинов (ИЛ)-6 и 8, фактора некроза опухоли- α и других цитокинов, которые вызывают прокоагулянтное состояние, неблагоприятное для развития бластоцисты или плода в матке женщин [12]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что это образование комплекса вируса с белком ACE2 может влиять на репродуктивные функции женщин, приводя к нарушению менструального цикла, бесплодию и дистрессу плода [9].

До настоящего времени отсутствуют сведения о потенциальном влиянии заболевания COVID-19 на фертильность у женщин, а также роли изменений гемостаза в предполагаемых нарушениях репродуктивной функции. Очевидно, что изучение взаимосвязи между инфекцией COVID-19 и последующими нарушениями гемостаза и репродуктивной системы позволит получить новые данные о состоянии фертильности у переболевших пациенток с эндометриозом. Это в свою очередь будет способствовать совершенствованию тактики ведения женщин с бесплодием и ЭКЯ., перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.

Цель исследования: улучшить исходы лечения бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, на основании изучения состояния системы гемостаза у пациенток, перенесших инфекцию COVID-19.

Материалы и методы

На базе гинекологического отделения Московской городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова и 52 ГКБ проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение 135 пациенток с бесплодием и эндометриозами яичников, которым выполнялось лапароскопическое удаление эндометриомы.

Критериями включения пациенток в исследование были:

- ◆ возраст от 27 до 40 лет;
- ◆ наличие эндометриальных кист яичников размером более 3 см.

Критериями не включения в исследование были:

- ◆ миома матки с клинически значимыми размерами и расположением узлов;
- ◆ гиперплазия эндометрия.

У всех пациенток был установлен диагноз бесплодия (длительностью от 1 до 12 лет) и по данным ультразвукового исследования была диагностирована киста яичника диаметром более 3 см (от 3 до 9 см) с признаками эндометриомы.

Пациентки, включенные в исследование, были разделены на 2 группы:

- ◆ группу 1 составили 78 женщин, у которых в анамнезе не было клинических и лабораторных признаков инфекции SARS-CoV-2;
- ◆ в группу 2 вошли 57 пациенток, перенесшие лабораторно подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2 в течение 6 месяцев до лечения эндометриом.

В ходе исследования выполнялось комплексное обследование и лечение пациенток с применением хирургических методов, а также оценка исходов лечения.

Всем пациенткам был проведен стандартный протокол предоперационного общеклинического обследования, кроме того, всем было выполнено определение состояния овариального резерва: перед операцией на 2–5 день менструального цикла измеряли уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и антимюллерова гормона (АМГ). Оценка объема и количества фолликулов в яичниках производилась с использованием ультразвукового исследования.

Выполнена оценка системы гемостаза пациенток до лечения, на 3–5 сутки после операции и через 2 месяца после хирургического вмешательства. При лабораторном подтверждении нарушений в системе гемостаза назначали мероприятия по профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), способствующие нормализации состояния системы гемостаза, учитывая тот факт, что хирургическое вмешательство само по себе является серьезным провоцирующим фактором для повышенного тромбообразования.

Проводили сравнение результатов оценки ОР и показателей системы гемостаза в группах обследуемых пациенток.

Все операции выполнены на лапароскопическом оборудовании Karl Storz (Германия). Хирургическое лечение ЭКЯ осуществлялось лапароскопическим доступом в соответствии с принципом максимального сохранения ткани яичника и ОР. После выявления ЭКЯ по результатам УЗИ для определения дальнейшей тактики ведения принимали во внимание следующие характеристики пациенток: возраст, ранее проведенное хирургическое лечение по поводу ЭКЯ, наличие болевого синдрома, размер кисты (более или менее 4 см), наличие сохраненного ОР и возможного доступа к фолликулам. В ходе лапароскопии выполняли вылушивание капсулы кисты и удаление очагов эндометриоза.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием пакетов программ Statsoft STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. Нормальность распределения оценивалась с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Оценки различий между группами по количественным показателям выполняли с помощью попарных межгрупповых сравнений с применением рангового непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверность множественных и попарных межгрупповых различий подтверждалась при недостижении p порогового уровня статистической значимости нулевой гипотезы 0,05.

Результаты исследования

В табл. 1 представлены концентрации АМГ, измеренные при первичном обследовании пациенток, а также после оперативного вмешательства. Как видно, значение показателя в группе 2 в оба срока исследования было статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Оценка уровня фолликулостимулирующего гормона показала, что значение данного показателя до выполнения оперативного вмешательства было статистиче-

Таблица 1. Динамика концентрации АМГ (нг/мл), Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Срок исследования	Группа 1 n=78 (не перенесшие инфекцию SARS-CoV-2)	Группа 2 n=57 (перенесшие инфекцию SARS-CoV-2)
До операции	3,52 (1,72–2,20)	2,81* (1,98–2,21)
После операции	1,55 (1,12–2,10)	1,18* (0,88–1,63)

Примечание: * — различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим показателем в группе 1

Таблица 2. Динамика концентрации ФСГ (МЕ/мл), Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Срок исследования	Группа 1 n=78 (не перенесшие инфекцию SARS-CoV-2)	Группа 2 n=57 (перенесшие инфекцию SARS-CoV-2)
До операции	5,8 (3,5–8,2)	5,2* (2,8–7,3)
После операции	7,9 (5,6–10,1)	6,8* (3,4–8,1)

Примечание: * — различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим показателем в группе 1

Таблица 3. Динамика уровня Д-димера, нг/мл, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Срок исследования	Группа 1 n=78 (не перенесшие инфекцию SARS-CoV-2)	Группа 2 n=57 (перенесшие инфекцию SARS-CoV-2)
До операции	215,8 (93,5–278,2)	355,2* (175,8–623,1)
Через 3–5 сут после операции	197,9 (85,6–245,4)	316,8* (113,7–458,4)
Через 2 мес после операции	184,2 (74,2–229,1)	282,3* (122,8–389,3)

Примечание: * — различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим показателем в группе 1

ски значимо ниже ($p < 0,05$) у пациенток, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, по сравнению с соответствующей величиной данного параметра у женщин с ЭКЯ, у которых в анамнезе отсутствовали признаки этой инфекции (табл. 2). После операции выявленные соотношения этого показателя в группах пациенток сохранялись: в группе 1 концентрация ФСГ составила 7,9 (5,6–10,1) МЕ/мл, в группе 2 была достоверно ниже — 6,8 (3,4–8,1) МЕ/мл ($p < 0,05$).

Обращало на себя внимание статистически значимое повышение уровня Д-димера до выполнения операции у пациенток, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, по сравнению с соответствующей величиной

данного параметра у женщин с ЭКЯ, у которых в анамнезе отсутствовали признаки этой инфекции: значения показателей составили в группе 1–215,8 (93,5–278,2) нг/мл и 355,2 (175,8–623,1) во второй группе (табл. 3). В раннем послеоперационном периоде выявленные соотношения этого показателя в группах пациенток сохранялись: в группе 1 уровень Д-димера составил 197,9 (85,6–245,4) нг/мл, в группе 2 был достоверно ниже — 316,8 (113,7–458,4) МЕ/мл ($p < 0,05$). Спустя 2 месяца после вмешательства значение данного показателя у пациенток, перенесших инфекцию COVID-19, было по-прежнему статистически значимо выше ($p < 0,05$) такового в первой группе, соответственно 282,3 (74,2–229,1) и 184,2 (74,2–229,1) МЕ/мл.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у женщин с ЭКЯ, перенесших в анамнезе инфекцию COVID-19, наблюдаются признаки снижения ОР, о чем свидетельствует снижение концентрации антимюллерова гормона, которые сохраняются после хирургического лечения ЭКЯ. Выявленные нарушения происходят на фоне снижения концентрации ФСГ, а также сочетаются с изменениями свертывающей системы гемостаза у этих женщин, что подтверждается статистически значимым повышением уровня Д-димера у данного контингента пациенток.

Обсуждение результатов

К настоящему времени установлено, что ACE2 является рецептором для SARS-CoV [13]. SARS-CoV-2, как представитель подрода Sarbecovirus из рода Betacoronavirus, имеет 76%ную гомологию аминокислотной последовательности с SARS-CoV [14]. Профиль экспрессии белка ACE2 также дает основание рассматривать этот рецептор как рецептор для SARS-CoV-2 [15]. Таким образом, SARS-CoV-2 может проникать в клетки-мишени, используя рецепторы ACE2 в качестве первичного сайта связывания собственных рецепторов [16–18], и регулировать экспрессию ACE2 в клетках хозяина. Изучение экспрессии ACE2 было оценено в различных органах человека, таких как дыхательные пути, сердце, почки, яичники, матка, яички, влагалище и плацента, а также в желудочно-кишечном тракте [9, 19]. Примечательно, что экспрессия ACE2 значительно выражена в яичниках [20]. Полученные в экспериментальных исследованиях данные дают основания предполагать, что в незрелых яичниках крыс рецепторы ACE2 экспрессируются в стромальных клетках, клетках гранулезы и в ооцитах [21, 22]. Рецепторы ACE2 регулируют развитие фолликулов и овуляцию, регулируют ангиогенез и дегенерацию желтого тела, а также влияют на периодические изменения ткани эндометрия и на развитие эмбриона [9]. Таким образом, рецепторы ACE2 играют регуляторную роль в отношении репродуктивной функции [7].

Принимая во внимание вышеописанные факторы, логично предполагать, что вирус SARS-CoV-2 может нарушать фертильность у женщин, атакуя ткань яичников и клетки гранулезы или повреждая мембранный белок

эпителиальных клеток эндометрия Basigin (BSG) [10], который также является одним из наиболее важных рецепторов COVID-19 и опосредует проникновение вируса в организм хозяина [22]. BSG экспрессируется не только в матке, но и в стромальных клетках и клетках гранулезы яичников [23–25], этот белок играет важную роль во время развития фолликулов, формирования желтого тела и имплантации эмбриона [26].

Полученные нами данные свидетельствуют о повышении уровня D-димера у пациенток, перенесших инфекцию, вызываемую вирусом SARS-CoV-2. К настоящему времени установлено, что нарушения состояния свертывающей системы широко распространены у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Полагают, что в патогенезе изменений функции системы гемостаза важную роль играет эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при этом заболевании [27].

Важнейшим осложнением COVID-19 является венозная тромбоэмболия, частота развития которой у госпитализированных пациентов достигает до 10% [28]. Длительная иммобилизация в период болезни, обезвоживание, острый воспалительный процесс, риск-факторы сердечно-сосудистых заболеваний (гипертония, диабет, ожирение) или сердечно-сосудистые заболевания, а также классическая генетическая тромбофилия (например, гетерозиготная мутация Фактора V Лейдена) — все перечисленные факторы являются сопутствующими заболеваниями, потенциально увеличивающими риск ВТЭ, у госпитализированных пациентов с COVID-19. Активация/повреждение эндотелиальных клеток при связывании вируса с ACE-2 также повышает риск развития этих осложнений [15, 18].

В целом на сегодняшний день степень воздействия инфекции COVID-19 на систему гемостаза у женщин эндометриозом остается неясной. Учитывая масштабы пандемии, а также социальные и экономические издержки, связанные с этим заболеванием, необходимо проведение дальнейших исследований влияния вируса на фертильность и эндометриоз, которые послужат научным обоснованием для совершенствования алгоритмов хирургического лечения пациенток с эндометриозом и бесплодием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнова Т.А., Жукович А.С. Современные аспекты лечения эндометриозных кист яичников малого размера у пациенток репродуктивного возраста. *Медицинский журнал*. 2019; 2: 108–114.
2. Li X., Zeng C., Zhou Y.F. et al. Endometriosis fertility index for predicting pregnancy after endometriosis surgery. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2017; 130(16): 1932–1937.
3. Evans M.B., Decherney A.H. Fertility and Endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017; 60(3): 497–502.
4. Мешкова О.А., Дигаева М.А., Богданов Д.Ю., Саакова А.Л. Проблема вторичного бесплодия: распространенность и современные методы лечения. *Эндоскопическая хирургия*. 2015; 21 (4): 69–75.

5. Di Nisio V, Rossi G., Di Luigi G. et al. Increased levels of proapoptotic markers in normal ovarian cortex surrounding small endometriotic cysts. *Reprod. Biol.* 2019; Aug 12. doi: 10.1016/j.repbio.2019.08.002.
6. Yang L, Liu S, Liu J, et al. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:128.
7. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20:269–70.
8. XW X, XX W, Jiang XG. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368.
9. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod* 2020;26:367–73.
10. Li R, Yin T, Fang F, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online* 2020;41:89–95.
11. Aassve A, Cavalli N, Mencarini L, et al. The COVID-19 pandemic and human fertility. *Science* 2020;369:370–1.
12. Sills ES, Wood SH. An experimental model for Peri-conceptual COVID-19 pregnancy loss and proposed interventions to optimize outcomes. *Int J Mol Cell Med* 2020;9:180–7.
13. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-Converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–4.
14. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *Embo J* 2020;39: e105114.
15. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Åsa, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 2020;16: e9610.
16. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res* 2015;116:76–84.
17. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010;84:12658–64.
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271–80.
19. Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, et al. Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1415–22.
20. Ace2 gene (protein coding). Available: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2&keywords=ACE2#protein_expression
21. Pereira VM, Reis FM, Santos RAS, et al. Gonadotropin stimulation increases the expression of angiotensin-(1–7) and MAS receptor in the rat ovary. *Reprod Sci* 2009;16:1165–74.
22. Mahdian S, Shahhoseini M, Moini A. COVID-19 mediated by basigin can affect male and female fertility. *Int J Fertil Steril* 2020;14:262–3.
23. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. *Endocrinology*. 2020; 161: bqaa127.
24. Chen L, Bi J, Nakai M, et al. Expression of basigin in reproductive tissues of estrogen receptor- α or β null mice. *Reproduction* 2010;139:1057–66.
25. Chang H, Ni H, Ma X-H, et al. Basigin expression and regulation in mouse ovary during the sexual maturation and development of corpus luteum. *Mol Reprod Dev* 2004;68:135–41.
26. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. *Endocrinology* 2020;161: bqaa127.
27. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В. и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 469–476.
28. Boonyawat K., Chanrathammachart P., Numthavaj P. et al. Incidence of thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2020; 18: 34.

© Доброхотова Юлия Эдуардовна (9227707@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»