

## АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА И ИСХОДЫ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК С COVID-19 В АНАМНЕЗЕ

Д. М. Ермакова, Н. В. Долгушина, И. В. Менжинская <sup>✉</sup>, Н. А. Ломова, В. В. Вторушина

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова, Москва, Россия

Исследование влияния COVID-19, опосредованного аутоантителами, на репродуктивные исходы имеет важное значение. Целью исследования было оценить профиль антифосфолипидных антител (аФЛ) и их связь с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с COVID-19 в анамнезе. В исследование включили 240 пациенток: 105 из них не болели COVID-19 (группа 1), 135 перенесли COVID-19 (группа 2) в легкой (подгруппа 2а;  $n = 85$ ) или среднетяжелой форме (подгруппа 2б;  $n = 50$ ). С использованием ИФА определяли сывороточные антитела (М, G) к кардиолипину,  $\beta_2$ -гликопротеину-I, аннексину V (AnV), фосфатидилэтаноламину (ФЭ), фосфатидилсерину, комплексу фосфатидилсерин/протромбин. Оценивали показатели оогенеза, эмбриогенеза, исходы ВРТ. В группе 2 повышение уровня анти-AnV и анти-ФЭ IgG наблюдалось чаще (у 28 (20,7%) и 8 (5,9%) пациенток), чем в группе 1 (у 10 (9,5%) и 1 (0,95%);  $p = 0,02$  и  $p = 0,045$  соответственно). В подгруппе 2б был отмечен более высокий уровень анти-ФЭ IgG и более высокая частота ранних выкидышей (у 6 (12%) пациенток), чем в группе 1 (у 3 (2,9%)) ( $p = 0,024$ ). Выявлены слабые обратные корреляционные связи между уровнем анти-ФЭ IgG и числом полученных ооцитов и зигот. Результаты исследования предполагают негативное влияние COVID-19, опосредованное аФЛ, на исходы программ ВРТ и течение беременности на ранних сроках.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, вспомогательные репродуктивные технологии, исходы ВРТ, антифосфолипидные антитела

**Финансирование:** работа выполнена при поддержке благотворительного фонда «Вклад в будущее» в рамках программы-акции «Остановим коронавирус вместе».

**Вклад авторов:** Д. М. Ермакова, Н. А. Ломова — ведение пациенток, принимающих участие в исследовании, написание статьи; Н. В. Долгушина — сбор и анализ литературных данных, редактирование рукописи, статистический анализ данных; И. В. Менжинская — выполнение лабораторной части исследования, написание и редактирование статьи; В. В. Вторушина — выполнение лабораторной части исследования

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом НМИЦ АГП имени В. И. Кулакова (протокол № 12 от 26 ноября 2020 г.); все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Ирина Владимировна Менжинская  
ул. Академика Опарина, д. 4, г. Москва, 117997, Россия; i\_menzinskaya@oparina4.ru

**Статья получена:** 07.09.2022 **Статья принята к печати:** 30.09.2022 **Опубликована онлайн:** 30.10.2022

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2022.048

## ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND OUTCOMES OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN PATIENTS WITH A HISTORY OF COVID-19

Ermakova DM, Dolgushina NV, Menzhinskaya IV <sup>✉</sup>, Lomova NA, Vtorushina VV

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Investigation of the effect COVID-19 mediated with autoantibodies has on reproductive outcomes is important. This study aimed to evaluate the profile of antiphospholipid antibodies (aPL) and their association with the outcomes of assisted reproductive technology (ART) programs in patients with a history of COVID-19. The study included 240 patients: 105 of them did not have a history of COVID-19 (group 1) and 135 of them had a history of COVID-19 (group 2) with a mild course (subgroup 2a,  $n = 85$ ) or moderate course (subgroup 2b,  $n = 50$ ). With the help of ELISA, serum antibodies (M, G) to cardiolipin,  $\beta_2$ -glycoprotein-I, annexin V (AnV), phosphatidylethanolamine (PE), phosphatidylserine, and phosphatidylserine/prothrombin complex were determined. The evaluated parameters were the indices of oogenesis, embryogenesis, ART intervention outcomes. In group 2, growing levels of anti-AnV and anti-PE IgG were observed more often (in 28 (20.7%) and 8 (5.9%) patients) than in group 1 (in 10 (9.5%) and 1 (0.95%);  $p = 0.02$  and  $p = 0.045$ , respectively). In subgroup 2b we registered a higher level of anti-PE IgG and a higher incidence of early miscarriages (in 6 (12%) patients) than in group 1 (in 3 (2.9%)) ( $p = 0.024$ ). Weak inverse correlations were found between the level of anti-PE IgG and the number of oocytes and zygotes. The results of this study suggest a negative impact of aPL-mediated COVID-19 on the outcomes of ART programs and the course of early pregnancy.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, assisted reproductive technologies, ART intervention outcomes, antiphospholipid antibodies

**Funding:** the work was supported by the Vklad v buduscheye (Investment in the Future) charity foundation as part of the Stop Coronavirus Together program-campaign.

**Author contribution:** Ermakova DM, Lomova NA — management of patients participating in the study, article authoring; Dolgushina NV — collection and analysis of literature data, manuscript editing, statistical data analysis; Menzhinskaya IV — execution of the laboratory part of the study, article authoring and editing; Vtorushina VV — execution of the laboratory part of the study

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Minutes of meeting № 12 of November 26, 2020); all patients signed an informed voluntary consent to participation in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Irina V. Menzhinskaya  
Akademika Oparina, 4, Moscow, 117997, Russia; i\_menzinskaya@oparina4.ru

**Received:** 07.09.2022 **Accepted:** 30.09.2022 **Published online:** 30.10.2022

**DOI:** 10.24075/brsmu.2022.048

В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2 и охватившей более 500 млн человек в мире, появилась острая необходимость изучения влияния COVID-19 на репродуктивную систему женщины. Согласно разноречивым

данным имеющихся единичных исследований, COVID-19 увеличивает риск возникновения таких осложнений беременности, как самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды [1, 2]. Частота преждевременных родов у беременных женщин с COVID-19 достигает

11,5–17% [3, 4], а частота ранних самопроизвольных выкидышей у них выше в 1,7 раза по сравнению с не инфицированными SARS-CoV-2 пациентками [5].

Исследований по оценке влияния COVID-19 и постковидного синдрома на фертильность и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) недостаточно. Описаны отдельные случаи развития преждевременной недостаточности яичников у женщин после перенесенного COVID-19 [6]. При этом не ясен генез этих нарушений. В метаанализе 2022 г. не отмечено влияние COVID-19 на исходы программ ВРТ [7]. Однако результаты другого исследования позволяют предположить негативное воздействие COVID-19 и зависимость числа полученных ооцитов в программах ВРТ от времени, прошедшего после заболевания [8].

Известно, что инфекция, вызываемая SARS-CoV-2, сопровождается повышением продукции цитокинов, таких как IL6, TNF $\alpha$ , может привести к цитокиновому шторму и отрицательно повлиять на репродуктивную функцию через подавление цитокинами гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, а также вследствие развития системного васкулита и аутоиммунного поражения гонад [9, 10].

Одним из возможных механизмов поражения репродуктивной системы у женщин под влиянием инфекции является аутоиммунный механизм. Показано, что развитию аутоиммунных процессов после COVID-19 наиболее подвержены люди с определенным HLA-гаплотипом [11]. Активация и созревание аутореактивных В-лимфоцитов из наивных В-клеток может происходить по экстрафолликулярному пути, лишенному некоторых контрольных точек толерантности [12], что подтверждено наличием у пациентов с тяжелой формой COVID-19 более высокого уровня экстрафолликулярных В-клеток и плазматических клеток.

В подтверждение гипотезы о роли аутоиммунитета при COVID-19 недавно были выявлены 28 белков человека, содержащих домены, гомологичные пептидам SARS-CoV-2, которые могут действовать как аутоантигены у пациентов с COVID-19, приводя к запуску продукции аутоантител по механизму молекулярной мимикрии [13]. У пациентов с COVID-19 обнаружена значительная распространенность аутоантител разной специфичности, включая антинуклеарные антитела, антитела к цитоплазме нейтрофилов, кардиолипину (КЛ) и  $\beta_2$ -гликопротеину-1 ( $\beta_2$ -ГП-1) [14]. При постковидном синдроме также найдены антитела к тиреоидной пероксидазе [15].

Наблюдаемые при COVID-19 сосудистые осложнения, такие как тромбоз глубоких вен, инсульт, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, первоначально связывали с наличием антифосфолипидных антител (аФЛ) [16], прежде всего антител к КЛ и  $\beta_2$ -ГП-1, отнесенных к лабораторным критериям антифосфолипидного синдрома (АФС) [17]. Однако показано, что аФЛ при COVID-19 выявляются нечасто (8,9%), могут быть транзиторными и не всегда ассоциируются с тромбозом [18]. В то же время у пациентов с генетической предрасположенностью можно наблюдать длительную персистенцию патогенных аФЛ и развитие аутоиммунного заболевания [19].

Аутоиммунные процессы у бесплодных женщин могут оказывать влияние на оплодотворение, имплантацию и развитие плаценты [20]. Патогенетические механизмы, которые связывают аутоиммунитет и бесплодие, остаются до конца не выясненными. Связь аФЛ с бесплодием в настоящее время активно обсуждают. Анализ научной литературы (2016) показал, что в

большинстве исследований выявлена связь бесплодия с антителами к  $\beta_2$ -ГП-1 и некритериальными аФЛ, в том числе к фосфатидилэтаноламину (ФЭ) [21]. В пяти из 18 исследований сообщалось о потенциальном вредном воздействии, главным образом, критериальных аФЛ на исход программ ВРТ. Таким образом, исследование различных аутоантител у пациенток с бесплодием, перенесших COVID-19, и их влияния на репродуктивные исходы имеет важное научное и практическое значение.

Цель настоящего исследования — оценить профиль антифосфолипидных антител и их связь с исходами программ ВРТ у пациенток с COVID-19 в анамнезе.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России. Всего в проспективное наблюдательное исследование были включены 240 пациенток с бесплодием. Пациентки были стратифицированы на две группы в зависимости от COVID-19 в анамнезе: в группу 1 вошли пациентки, не болевшие COVID-19 ( $n = 105$ ), в группу 2 — пациентки, перенесшие COVID-19 ( $n = 135$ ) за 12 и менее месяцев до вступления в программу ВРТ. Группа 2 была дополнительно разделена на две подгруппы: в подгруппу 2а вошли пациентки, перенесшие COVID-19 в легкой форме ( $n = 85$ ), в подгруппу 2б — пациентки, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой форме ( $n = 50$ ).

Критерии включения: возраст 18–40 лет; нормальный овариальный резерв (антимюллеров гормон (АМГ)  $\geq 1,2$  нг/мл, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)  $< 12$  мМЕ/мл, число антральных фолликулов (КАФ)  $\geq 5$  в обоих яичниках). Критерии исключения: наличие вакцинации от COVID-19 в анамнезе; наличие противопоказаний к ВРТ, морбидное ожирение (ИМТ  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup>); участие в донорских программах, программах суррогатного материнства; ВИЧ-инфекция. Все пациентки были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями «Женское бесплодие» (2021 г.).

Данные о перенесенном COVID-19, полученные со слов пациенток, подтверждали информацией, внесенной в систему ЕГИСЗ, а также с помощью определения антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови с использованием «Набора реагентов для выявления антител класса G к spike белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа» («ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G(S)») («Диагностические системы»; Россия) для качественного определения антител к SARS-CoV-2 с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Для оценки результатов анализа рассчитывали индекс позитивности (ИП) по формуле: ИП = ОП образца / Cut-off, где ОП образца — величина оптической плотности образца. При ИП  $> 1,2$  результат считали положительным, при ИП  $< 0,8$  — отрицательным, при ИП в диапазоне от 0,8 до 1,2 — сомнительным (неопределенным).

Исследование аФЛ проводили с помощью ИФА с использованием наборов для количественного определения антител классов M и G к КЛ,  $\beta_2$ -ГП-1, аннексину V (Ан V), фосфатидилсерину (ФС) (ORGENTEC Diagnostika GmbH; Германия). Референсные значения (PЗ) содержания антител в крови составляли: анти-КЛ IgM —  $< 7$  MPL-Ед/мл, анти-КЛ IgG —  $< 10$  GPL-Ед/мл; анти- $\beta_2$ -ГП-1 IgM и IgG —  $< 5$  Ед/мл; анти-АнV IgM и IgG —  $< 5$  Ед/мл; анти-ФС IgM и IgG —  $< 10$  Ед/мл. Для количественного определения антител (M, G) к ФЭ и комплексу фосфатидилсерин/протромбин (ФС/ПТ) в сыворотке крови использовали

иммуноферментные наборы (AESKU Diagnostics; Германия). Референсный диапазон концентраций антител к ФЭ и антител к ФС/ПТ составлял < 12 Ед/мл.

Овариальную стимуляцию проводили по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ) препаратами рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и/или препаратами, содержащими лютеинизирующий гормон (ЛГ)-компонент: человеческим менопаузальным гонадотропином (чМГ) или комбинированным препаратом, содержащим рФСГ/рЛГ. Всем пациенткам, переболевшим COVID-19, оvariальную стимуляцию осуществляли в среднем через шесть месяцев (от двух до девяти месяцев) после заболевания. Дозу гонадотропинов подбирали индивидуально с учетом возраста, анамнеза и параметров овариального резерва. В качестве триггера овуляции использовали хорионический гонадотропин (ХГ) однократно в дозе 8000–10 000 МЕ или комбинацию ХГ с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ). Трансвагинальную пункцию фолликулов (ТВП) проводили под контролем УЗИ через 36 ч после введения триггера овуляции.

В аспирированной фолликулярной жидкости определяли число полученных ооцит-кумулясных комплексов (ОКК), затем после денудирования ооцитов оценивали степень зрелости клеток. Все зрелые ооциты подвергали оплодотворению методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ); через 16–18 ч при наличии в цитоплазме двух симметричных по размеру пронуклеусов регистрировалось нормальное оплодотворение. Затем зиготы переносились в культуральную среду COOK (COOK Medical; США) для дальнейшего культивирования. Морфологическую оценку эмбрионов проводили через 120–122 ч (на пятые сутки) культивирования с использованием классификации Гарднера (степень зрелости бластоцист, качество трофэктодермы и внутриклеточной массы).

Перенос одного или двух эмбрионов (ПЭ) в полость матки осуществляли на пятые сутки культивирования. Поддержку посттрансферного периода проводили с применением микронизированного прогестерона (600 мг в день) или дидрогестерона (30 мг в день). Наступление беременности определяли по уровню  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови через 14 дней после ПЭ в полость матки. Тест на беременность считали положительным при уровне  $\beta$ -ХГ более 20 МЕ/л. Через 21 день после ПЭ при визуализации плодного яйца в полости матки с помощью УЗИ регистрировали клиническую беременность.

Для статистического анализа использовали пакет статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc.; США). Для оценки качественных данных вычисляли доли (%). Для сравнения категориальных данных, а также для оценки различий между ними использовали тест  $\chi^2$ . Для анализа количественных данных в группах сравнения определяли вид распределения данных с помощью теста Колмогорова–Смирнова и графического анализа данных. При распределении данных, не соответствующем нормальному, применяли методы непараметрической статистики: определение медианы с интерквартильным размахом ( $Me(Q_{25}-Q_{75})$ ), тест Манна–Уитни или тест Краскела–Уоллиса для сравнения данных в несвязанных совокупностях. Наличие корреляционной зависимости между переменными оценивали с применением корреляционного критерия Спирмена. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток составил 34 года (34 (30–36) года в группе 1 и 34 (31–37) года в группе 2 ( $p = 0,39$ ). Поздний репродуктивный возраст (35 лет и старше) отмечался у 24 (22,8%) женщин в группе 1 и у 36 (26,7%) — в группе 2 ( $p = 0,49$ ). Пациентки группы 2 имели значимо более высокий сывороточный уровень специфических противовирусных антител по сравнению с пациентками группы 1, средние значения ИП составили в группах 1 и 2, соответственно,  $0,16 \pm 0,13$  и  $6,8 \pm 4,1$  ( $p < 0,001$ ). Пациентки, перенесшие COVID-19, отличались от не болевших более высоким индексом массы тела ( $22,9 (20,4-25,5)$  кг/м<sup>2</sup> и  $21,9 (20,0-24,5)$  кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,009$ ), большей частотой заболеваний ЛОР-органов (24 (17,8%) и 9 (8,6%);  $p = 0,04$ ) и аллергических заболеваний (23 (17%) и 9 (8,6%);  $p = 0,055$ ).

Среди гинекологических заболеваний у женщин в группах 1 и 2 часто диагностировали эндометриоз (у 25 (23,8%) и 38 (28,1%);  $p = 0,45$ ) и миому матки (у 21 (20%) и 33 (24,4%);  $p = 0,41$ ), реже выявляли хронический сальпингоофорит (у 13 (12,4%) и 15 (11,1%);  $p = 0,76$ ), хронический эндометрит (у 11 (10,5%) и 8 (5,6%);  $p = 0,19$ ) и СПКЯ (у 9 (8,6%) и 6 (4,4%);  $p = 0,19$ ). Доля пациенток с первичным бесплодием в обеих группах была одинаковой и составляла 61 (58,1%) и 79 (58,5%);  $p = 0,95$ . Исследуемые группы не различались по среднему числу беременностей, родов и выкидышей.

Исследование сывороточного содержания аФЛ у пациенток в двух группах показало частое повышение уровня антител выше РЗ. Повышение содержания хотя бы одного аФЛ класса М или G наблюдали суммарно у 66 (62,9%) пациенток в группе 1 и у 81 (60%) пациентки в группе 2 ( $p = 0,65$ ). Одновременное повышение уровня нескольких аФЛ наблюдали, соответственно, у 18 (17,1%) и у 33 (24,4%) пациенток ( $p = 0,17$ ). Наиболее часто отмечали повышение уровня антител к ФЭ суммарно у 55 (52,4%) пациенток в группе 1 и у 66 (48,9%) пациенток в группе 2; реже наблюдали повышение уровня антител к Ан V, соответственно, у 20 (19%) и 37 (27,4%) пациенток ( $p < 0,001$ ). Повышение уровня антител другой специфичности отмечено реже, чем антител к Ан V: антител к  $\beta_2$ -ГП-I у 6 (5,7%) и 8 (5,9%) соответственно, 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 одной (0,95%) пациентки ( $p < 0,001$ ). При этом сравнительный анализ частоты повышения уровня аФЛ отдельно классов М и G в исследуемых группах выявил значимые различия только у IgG-антител к ФЭ и АнV (табл. 1), частота которых была значимо выше в группе 2 по сравнению с группой 1.

При оценке сывороточного уровня аФЛ у пациенток в группах 1 и 2 было показано, что средние уровни с интерквартильными размахами всех исследованных антител находились в пределах РЗ. При этом средний уровень анти- $\beta_2$ -ГП-I IgG, анти-АнV IgM и анти-ФС/ПТ IgG был выше в группе 1, тогда как средний уровень анти-ФЭ IgG и анти-ФС/ПТ IgM напротив был выше в группе 2 (табл. 2). Отмечен несколько более высокий уровень IgG-антител к АнV в группе 2 по сравнению с группой 1.

Показатели сперматогенеза, оогенеза и раннего эмбриогенеза в группах 1 и 2 значимо не различались. При этом следует отметить высокую частоту патоспермии у партнеров пациенток в обеих группах: у 72 (68,6%) и 86 (63,7%) партнеров соответственно ( $p = 0,43$ ). Среднее число зрелых ооцитов, полученных у пациенток в группах

Таблица 1. Частота повышения сывороточного уровня аФЛ у пациенток в исследуемых группах

Параметр	Группа 1, n = 105	Группа 2, n = 135		Значение p
		Подгруппа 2а, n = 85	Подгруппа 2б, n = 50	
анти-КЛ IgM	2 (1,9%)	4 (2,9%)		0,60*
		3 (5,2%)	1 (2,0%)	0,75**
анти-КЛ IgG	0 (0,0%)	0 (0,0%)		–
		0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
анти-β <sub>2</sub> -ГП-1 IgM	3 (2,9%)	3 (2,2%)		0,75
		2 (2,4%)	1 (2,0%)	0,95
анти-β <sub>2</sub> -ГП-1 IgG	4 (3,8%)	7 (5,2%)		0,61
		3 (3,5%)	4 (8%)	0,43
анти-АнV IgM	9 (8,6%)	10 (7,4%)		0,74
		3 (3,5%)	7 (14%)	0,09
анти-АнV IgG	10 (9,5%)	28 (20,7%)		0,02
		20 (23,5%)	8 (16%)	0,03
анти-ФС IgM	1 (0,9%)	0 (0,0%)		0,26
		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,52
анти-ФС IgG	0 (0,0%)	0 (0,0%)		–
		0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
анти-ФЭ IgM	23 (21,9%)	23 (17,0%)		0,34
		11 (12,9%)	12 (24,0%)	0,28
анти-ФЭ IgG	1 (0,95%)	8 (5,9%)		0,045
		5 (5,9%)	3 (6%)	0,13
анти-ФС/ПТ IgM	3 (2,9%)	2 (1,5%)		0,46
		2 (2,3%)	0 (0,0%)	0,49
анти-ФС/ПТ IgG	4 (3,8%)	4 (2,9%)		0,72
		4 (4,7%)	0 (0,0%)	0,32

Примечание: абс (%), χ<sup>2</sup>-тест; \* — при сравнении групп 1 и 2; \*\* — при сравнении группы 1 и подгрупп 2а и 2б

1 и 2, составило, соответственно, 8 (5–11) и 7 (4–11) ( $p = 0,26$ ), уровень фертилизации — 0,90 (0,75–1,0) и 0,92 (0,80–1,0) ( $p = 0,39$ ), число зигот — 6 (4–9) и 6 (4–10) ( $p = 0,37$ ), число бластоцист было одинаково в двух группах 3 (1–5), число бластоцист отличного качества — 1 (0–3) и 1 (0–2) ( $p = 0,19$ ), число бластоцист плохого качества — 1 (0–2) в двух группах.

При исследовании связи уровня аФЛ и параметров оогенеза и эмбриогенеза была выявлена значимая слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем анти-ФЭ IgG-антител и числом полученных зрелых ооцитов ( $r = -0,129$ ,  $p = 0,045$ ) и зигот ( $r = -0,132$ ,  $p = 0,041$ ). В остальных случаях корреляционные связи между другими аФЛ и параметрами оогенеза и эмбриогенеза не были статистически значимыми. Следует отметить, что средний уровень анти-ФЭ IgG-антител был значимо выше у пациенток в группе 2 и особенно в подгруппе 2б у пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме. Кроме того, доля пациенток с повышенным уровнем анти-ФЭ IgG-антител в группе 2 была значимо выше по сравнению с группой 1.

При оценке исходов программ ВРТ показано, что частота наступления беременности (ЧНБ) и родов у пациенток в двух группах значимо не различалась: биохимическую беременность наблюдали у 32 (30,5%) и 39 (28,9%) женщин ( $p = 0,79$ ), клиническую беременность — у 30 (28,6%) и 39 (28,9%) ( $p = 0,96$ ), роды — у 27 (25,7%) и 30 (22,2%) ( $p = 0,53$ ). Важно отметить, что в подгруппе 2б со среднетяжелой формой COVID-19 в анамнезе выявлена более высокая частота самопроизвольных

прерываний беременности до 12 недель (у 6 (12%) по сравнению с группой 1 (у 3 (2,9%)) ( $p = 0,024$ ). Показатель ОШ для самопроизвольного выкидыша в подгруппе 2б при сравнении с группой 1 составил 2,1 (95% ДИ = 1,1; 19,4) ( $p = 0,036$ ). Следует подчеркнуть, что у 3 из 6 пациенток с выкидышами был отмечен повышенный сывороточный уровень IgM-антител к ФЭ и АнV.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ряд научных исследований демонстрирует отсутствие негативного влияния COVID-19 на исходы программ ВРТ [2, 7, 22]. О том же свидетельствуют работы, сравнивающие результаты программ ВРТ в доковидный и ковидный периоды [23, 24]. Однако имеются публикации, в которых обсуждается возможное негативное влияние перенесенной инфекции на репродуктивную функцию женщин [6, 25, 26]. Одним из проявлений постковидного синдрома могут быть нарушения репродуктивной функции, проявляющиеся, в том числе, в нарушении фертильности и невынашивании беременности [6]. Описаны отдельные случаи развития бесплодия у фертильных пациенток молодого возраста или преждевременной недостаточности яичников после перенесенного COVID-19 [25, 26]. Тяжесть течения COVID-19 может оказывать влияние на частоту осложнений беременности [27].

Предполагается, что COVID-19 может вызывать аутоиммунные процессы у генетически предрасположенных людей [28]. У пациентов, перенесших COVID-19, описано развитие таких аутоиммунных патологий, как иммунная

Таблица 2. Средний уровень аФЛ в сыворотке крови у пациенток в исследуемых группах

Параметр	Группа 1, n = 105	Группа 2, n = 135		Значение p
		Подгруппа 2а, n = 85	Подгруппа 2б, n = 50	
анти-КЛ IgM, MPL-Ед/мл	3,03 (1,94–4,05)	2,52 (1,59–3,91)		0,14*
		2,43 (1,59–1,04)	3,04 (1,50–3,83)	0,30**
анти-КЛ IgG, GPL-Ед/мл	1,87 (1,41–2,56)	2,10 (1,59–3,01)		0,06*
		2,01 (1,50–2,86)	2,14 (1,68–3,31)	0,08**
анти- $\beta_2$ -ГП-1 IgM, Ед/мл	1,51 (0,81– 2,43)	1,41 (0,98–2,17)		0,87
		1,41 (0,95–2,38)	1,42 (1,06–2,07)	0,96
анти- $\beta_2$ -ГП-1 IgG, 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)	0,001
анти-АнV IgM, Ед/мл	2,52 (1,76–3,52)	2,22 (1,23–3,22)		0,03
		2,22 (1,26–3,18)	2,25 (1,45–3,35)	0,07
анти-АнV IgG, Ед/мл	2,88 (2,26–3,94)	3,37 (2,13–4,65)		0,19
		3,37 (2,20–4,95)	3,23 (2,00–4,58)	0,25
анти-ФС IgM, Ед/мл	2,53 (1,56–3,76)	2,54 (1,25–4,01)		0,64
		2,31 (1,11–3,78)	2,95 (1,50–4,14)	0,33
анти-ФС IgG, Ед/мл	1,76 (1,41–2,15)	1,69 (1,32–2,16)		0,76
		1,67 (1,27–2,10)	1,73 (1,51–2,23)	0,32
анти-ФЭ IgM, Ед/мл	12,23 (8,70–16,98)	11,85 (8,67–15,58)		0,54
		11,93 (7,78–15,2)	11,61 (9,09–7,89)	0,51
анти-ФЭ IgG, Ед/мл	3,63 (2,96–4,80)	4,78 (3,27–6,82)		0,001
		4,39 (3,20–5,89)	5,20 (3,74–7,93)	0,001
анти-ФС/ПТ IgM, Ед/мл	1,72 (1,10–3,28)	2,39 (1,47–3,58)		0,01
		2,39 (1,53–3,73)	2,33 (1,28–3,55)	0,03
анти-ФС/ПТ IgG, Ед/мл	4,24 (3,00–5,36)	3,38 (2,28–5,31)		0,03
		3,43 (2,32–5,48)	3,02 (2,24–5,11)	0,06

Примечание: Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ), тест Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса; \* — при сравнении групп 1 и 2, \*\* — при сравнении группы 1 и подгрупп 2а и 2б.

тромбоцитопеническая пурпура, синдром Гийена–Барре, синдром Миллера–Фишера [16]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, выявлена значительная распространенность аутоантител разной специфичности: антиядерных — у 57,5%, антител к цитоплазме нейтрофилов — у 25%, КЛ — у 12,5%,  $\beta_2$ -ГП-I — у 5% [14].

В настоящем исследовании показана высокая суммарная частота выявления аФЛ классов М и G в исследуемых группах у пациенток с бесплодием как у переболевших, так и у не болевших COVID-19. Следует отметить, что наиболее часто выявлялось повышение уровня некритеериальных антител к ФЭ и АнV, значимо реже наблюдалось повышение классических аФЛ, а именно к КЛ и  $\beta_2$ -ГП-I, которые относятся к лабораторным критериям АФС, принятым в настоящее время. Эти результаты согласуются с полученными нами ранее данными о низкой частоте выявления антител к КЛ и  $\beta_2$ -ГП-I и более высокой частоте выявления антител к АнV у больных COVID-19 [29].

При отдельном рассмотрении частоты выявления аФЛ классов М и G показано, что частота повышения уровня IgG-антител к ФЭ и АнV была значимо выше у

пациенток, перенесших COVID-19 за менее чем 12 месяцев до программы ВРТ, по сравнению с пациентками, не болевшими ранее COVID-19. Как известно, у больных COVID-19 отмечается предрасположенность к провоспалительным и гиперкоагуляционным состояниям, повышению риска тромботических событий и нарушению коагуляции. Повышенная активация клеток эндотелия сосудов, экстернализация фосфолипидов, повышение содержания естественных антикоагулянтов, связывающих фосфолипиды на поверхности поврежденного эндотелия, в частности АнV, может приводить к повышенному образованию аутоантител к АнV [29].

Кроме того, у пациенток, перенесших COVID-19, отмечены более высокие средний уровень IgG-антител к ФЭ и частота повышения их уровня, чем у пациенток, не болевших COVID-19. Известно, что антитела к ФЭ могут образовываться при инфекционно-воспалительных процессах вирусной или бактериальной природы и длительно персистировать в организме человека. Это связано с тем, что ФЭ является главным липидным компонентом микробных мембран,

а также широко представлен в мембранах клеток человека с асимметричным распределением. Продукция провоспалительных медиаторов и повреждение клеток и тканей при инфекционно-воспалительных процессах способствуют экспонированию ФЭ в клеточных мембранах и образованию аутоантител к ФЭ.

Выявленная отрицательная корреляционная связь между уровнем IgG-антител к ФЭ и числом полученных зрелых ооцитов и зигот может косвенно свидетельствовать о возможном негативном влиянии некоторых аФЛ, персистирующих после перенесенного COVID-19, на исходы программ ВРТ.

В настоящем исследовании показано, что параметры оогенеза, эмбриогенеза, ЧНБ и частота родов не различались значительно в группах пациенток, переболевших и не переболевших COVID-19, что согласуется с приведенными выше данными других исследователей. Однако у пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме, отмечена высокая частота самопроизвольных выкидышей до 12 недель гестации, а риск развития выкидыша был в 2,1 раза выше по сравнению с пациентками, не переболевшими ранее COVID-19. Так как у половины пациенток с ранним

выкидышем были обнаружены антитела к ФЭ и АНУ, можно предположить участие аутоиммунных механизмов в развитии данных осложнений беременности. Как известно, антитела к ФЭ и АНУ ассоциируются с привычным выкидышем и являются значимыми факторами риска этого осложнения беременности.

## Выводы

У пациенток с бесплодием с высокой частотой выявляются антифосфолипидные антитела. У пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме до вступления в программу ВРТ, чаще отмечается повышение сывороточного уровня IgG-антител к ФЭ и АНУ, чем у пациенток, не переболевших COVID-19. Предполагается, что COVID-19 может оказывать негативное влияние на репродуктивные исходы, приводить к получению меньшего числа зрелых ооцитов, зигот и, как следствие, эмбрионов в программах ВРТ, повышать риск самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках, что может быть связано с вовлечением аутоиммунных механизмов, опосредованных образованием аФЛ, в частности к ФЭ и АНУ.

## Литература

- Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A, Kabessa M, Godin M, Greenfield CS, 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.
- 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. *E Clinical Medicine.* 2021; 38: 101013. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.101013.
- 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.
- 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: m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320.
- Balachandren N, Davies MC, Hall JA, Stephenson JM, David AL, 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.
- Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Dweik RAI, Cherfane M, Moch H, et al. COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility? *Horm Metab Res.* 2022; 54 (08): 549–55.
- 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.
- 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.
- Maiorino MI, 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.
- 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.
- 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.
- Knight JS, Caricchio R, Casanova J-L, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2021; 131 (24): e154886. DOI: 10.1172/JCI154886.
- Mohkhedkar M, Venigalla SSK, Janakiraman V. Untangling COVID-19 and autoimmunity: Identification of plausible targets suggests multi organ involvement. *Mol Immunol.* 2021; 137: 105–13.
- Sacchi MC, 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.
- Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Pang P, et al. Long COVID in Patients With Mild to Moderate Disease: Do Thyroid Function and Autoimmunity Play a Role? *Endocr Pract.* 2021; 27 (9): 894–902.
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (8): 102597. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102597.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575.
- Harzallah I, Debliguis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (8): 2064–5.
- Soriano A, Blank M, Shoenfeld Y. Genetics and origin of antiphospholipid syndrome. In: Meroni PL, editor. *Antiphospholipid antibody syndrome. From bench to bedside.* Cham: Springer I, 2014; p. 1–12.
- Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojaco A, Zatti S, Andreoli L, Tincani A, Shoenfeld Y, Makatsariya A. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019; 33 (6): 101369. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101369>.
- Chighizola CB, de Jesus GR, Branch DW. The hidden world of anti-phospholipid antibodies and female infertility: A literature appraisal. *Autoimmunity Reviews.* 2016; 15 (6): 493–500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.018>.
- Kolanska K, Hours A, Jonquière L, Mathieu d'Argent E, Dabi Y, 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.

23. Aharon D, Gounko D, Lee JA, Copperman AB, Flisser E. The Impact of the Coronavirus Disease 19 Pandemic on Early Pregnancy Outcomes Among Patients Undergoing In Vitro Fertilization Treatment. *Women's Heal Reports*. 2021; 2 (1): 473–8.
24. Setti PEL, 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. DOI: 10.1038/s41598-021-96134-9.
25. Madaan S, Jaiswal A, Kumar S, Talwar D. Premature ovarian failure-A long COVID sequelae. *Med Sci*. 2021; 25 (112): 1286–90.
26. 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.
27. 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.
28. 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. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102524.
29. Долгушина Н. В., Меньжинская 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): 355–370.

## References

1. Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A, Kabessa M, Godin M, Greenfield CS, 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.
2. 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. *E Clinical Medicine*. 2021; 38: 101013. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101013.
3. 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.
4. 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: m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320.
5. Balachandren N, Davies MC, Hall JA, Stephenson JM, David AL, 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.
6. Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Dweik RAI, Cherfane M, Moch H, et al. COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility? *Horm Metab Res*. 2022; 54 (08): 549–55.
7. 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.
8. 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.
9. Maiorino MI, 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.
10. 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.
11. 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.
12. Knight JS, Caricchio R, Casanova J-L, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021; 131 (24): e154886. DOI: 10.1172/JCI154886.
13. Mohkhedkar M, Venigalla SSK, Janakiraman V. Untangling COVID-19 and autoimmunity: Identification of plausible targets suggests multi organ involvement. *Mol Immunol*. 2021; 137: 105–13.
14. Sacchi MC, 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.
15. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Pang P, et al. Long COVID in Patients With Mild to Moderate Disease: Do Thyroid Function and Autoimmunity Play a Role? *Endocr Pract*. 2021; 27 (9): 894–902.
16. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun. Rev*. 2020; 19 (8): 102597. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102597.
17. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (17): e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575.
18. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (8): 2064–5.
19. Soriano A, Blank M, Shoenfeld Y. Genetics and origin of antiphospholipid syndrome. In: Meroni PL, editor. *Antiphospholipid antibody syndrome. From bench to bedside*. Cham: Springer I, 2014; p. 1–12.
20. Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojaco A, Zatti S, Andreoli L, Tincani A, Shoenfeld Y, Makatsariya A. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019; 33 (6): 101369. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101369>.
21. Chighizola CB, de Jesus GR, Branch DW. The hidden world of anti-phospholipid antibodies and female infertility: A literature appraisal. *Autoimmunity Reviews*. 2016; 15 (6): 493–500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.018>.
22. Kolanska K, Hours A, Jonquière L, Mathieu d'Argent E, Dabi Y, 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.
23. Aharon D, Gounko D, Lee JA, Copperman AB, Flisser E. The Impact of the Coronavirus Disease 19 Pandemic on Early Pregnancy Outcomes Among Patients Undergoing In Vitro Fertilization Treatment. *Women's Heal Reports*. 2021; 2 (1): 473–8.
24. Setti PEL, 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. DOI: 10.1038/s41598-021-96134-9.
25. Madaan S, Jaiswal A, Kumar S, Talwar D. Premature ovarian failure-A long COVID sequelae. *Med Sci*. 2021; 25 (112): 1286–90.
26. 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.
27. 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.
28. 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. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102524.
29. Dolgushina NV, Menzhinskaya IV, Beznoshchenko OS, Mullabaeva SM, Gorodnova EA, Krechetova LV. Profil antifosfolipidnykh antitel i sostoyanie sistemy komplementa u bol'nykh COVID-19 raznoj stepeni tyazhesti. *Medicinskaya immunologiya*. 2022; 24 (2): 355–370. *Medical immunology*. 2022; 24 (2): 355–370. Russian.