

Ассоциация новой коронавирусной инфекции COVID-19 и патологии эндометрия (обзор литературы)

А.В. Затворницкая, Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

АННОТАЦИЯ

В настоящем обзоре литературы представлены имеющиеся сведения о возможных путях воздействия вируса SARS-CoV-2 и новой коронавирусной инфекции COVID-19 на женскую репродуктивную систему. Описаны вероятные механизмы влияния SARS-CoV-2 на слизистую оболочку матки и возможный вклад вируса в развитие гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, эндометрий, гиперплазия эндометрия.

Образец цитирования: Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е. Ассоциация новой коронавирусной инфекции COVID-19 и патологии эндометрия (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):114-126. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-114-126

Association of the novel coronavirus infection (COVID-19) and endometrial pathology (literature review)

A.V. Zatvornitskaya, E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova, E.E. Voropaeva

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

This literature review presents available information on the possible ways in which the SARS-CoV-2 virus and the novel coronavirus infection (COVID-19) affect the female reproductive system. The putative mechanisms of the impact of SARS-CoV-2 on the uterine mucosa and the possible contribution of the virus to the development of endometrial hyperplasia are described.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, endometrium, endometrial hyperplasia.

Citation example: Zatvornitskaya A.V., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E. Association of the novel coronavirus infection (COVID-19) and endometrial pathology (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):114-126. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-114-126

Пятого мая 2023 г. глава Всемирной организации здравоохранения доктор Тедрос Адханом Гебрейесус сделал заявление о том, что статус пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 отменен, но при этом отметил,

On May 5, 2023, the head of the World Health Organization, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, made a statement that the pandemic status of the novel coronavirus infection (COVID-19) was canceled, but noted that the SARS-CoV-2 virus is still

Поступила в редакцию 17.11.2023
Прошла рецензирование 13.05.2024
Принята к публикации 31.05.2024

Автор, ответственный за переписку
Затворницкая Александра Вадимовна: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
E-mail: monostyle@list.ru

Received 17.11.2023
Revised 13.05.2024
Accepted 31.05.2024

Corresponding author
Aleksandra V. Zatvornitskaya: South Ural State Medical University, 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia.
E-mail: monostyle@list.ru

что вирус SARS-CoV-2 по-прежнему представляет опасность ввиду риска новых вспышек, а потому всем странам и системам здравоохранения необходимо сохранять бдительность и следовать рекомендациям по долгосрочному ведению пациентов с НКИ COVID-19 с учетом «Стратегического плана обеспечения готовности и реагирования на COVID-19 на 2023–2025 годы». 10 марта 2023 года университет Джона Хопкинса прекратил сбор информации о НКИ COVID-19 после трех лет работы в режиме 24/7. По данным на 10 марта 2023 г., общее число инфицированных по всему миру составляет 676 609 955 чел., летальных исходов от НКИ – 6 881 955, введено 13 338 833 198 доз антиковидных вакцин различных производителей.

Существуют данные о воздействии инфекции на различные органы и системы, что характеризуется клиническим полиморфизмом и мультисистемными проявлениями. Основное поражающее действие вируса SARS-CoV-2 направлено на дыхательную систему. Вместе с тем регистрируются как прямое повреждение вирусом сосудистого эндотелия, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, селезенки, лимфатических узлов, костного и головного мозга, так и косвенное иммуноопосредованное поражение [1, 2]. Последнее определяет вирус-опосредованное нарушение регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, лежащее в основе «цитокинового шторма» [3]. При НКИ COVID-19 регистрируется спектр про- и противовоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов [4]. Генерализованный эндотелиоз лежит в основе эндотелиальной дисфункции, приводящей к спазму сосудов, увеличению проницаемости сосудистой стенки, изменению микроциркуляции, включая возникновение тромбоза, отеку, кровоизлияниям, некрозу [5]. У беременных развиваются плацента-ассоциированные осложнения беременности [6, 7].

В то же время данных о влиянии вируса SARS-CoV-2 на репродуктивную систему женщин, а именно на слизистую оболочку матки, в литературе крайне мало.

ПРОНИКНОВЕНИЕ В КЛЕТКУ И РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСА SARS-CoV-2

Ученые тщательно исследуют патофизиологические механизмы НКИ COVID-19. Проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетку-мишень обусловлено связыванием шиповидного S-белка (spike protein) вируса SARS-CoV-2 с клеточным рецептором к ангиотензинпревращаю-

dangerous due to risk of new outbreaks, and therefore all countries and healthcare systems need to remain vigilant and follow recommendations for the long-term management of patients with COVID-19, taking into account the 2023–2025 COVID-19 Strategic Preparedness and Response Plan. On March 10, 2023, Johns Hopkins University stopped collecting data on COVID-19 following three years of 24/7 operation. As of March 10, 2023, the total number of SARS-CoV-2 infected people worldwide is 676 609 955, deaths from NCI are 6 881 955, and 13 338 833 198 doses of anti-COVID vaccines from various manufacturers have been administered.

There is evidence of the impact of infection on various organs and systems, which is characterized by clinical polymorphism and multisystem manifestations. The main damaging effect of the SARS-CoV-2 virus is aimed at the respiratory system. At the same time, both direct damage by the virus to the vascular endothelium, liver, kidneys, gastrointestinal tract, spleen, lymph nodes, bone marrow and brain, as well as indirect immune-mediated damage are in evidence [1, 2]. The latter determines the virus-mediated dysregulation of innate and acquired immunity, which underlies the “cytokine storm” [3]. In COVID-19, expression of a spectrum of pro- and anti-inflammatory, immunoregulatory cytokines is recorded [4]. Generalized endotheliosis underlies endothelial dysfunction leading to vascular spasm, increased permeability of the vascular wall, changes in microcirculation, including thrombosis, edema, hemorrhage, and necrosis [5]. Pregnant women develop placenta-associated gestational complications [6, 7].

At the same time, there is very little data in the literature on the effect of the SARS-CoV-2 virus on the reproductive system of women, namely on the uterine mucosa.

CELL ENTRY AND REPLICATION OF THE SARS-CoV-2 VIRUS

Scientists are comprehensively studying the pathophysiological mechanisms of COVID-19. The entry of the SARS-CoV-2 virus into the target cell is due to the binding of the spike protein of the SARS-CoV-2 to the angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) cellular receptor. Human ACE2 protein is a zinc metallopeptidase, an ectoenzyme that contains 805 amino acids. This protein is a type I transmembrane glycoprotein that is expressed in 72 tissue types, which may explain the large number of target organs for SARS-CoV-2 [8–10]. The SARS-CoV-2

щему ферменту типа 2 (ACE2). Человеческий белок ACE2 представляет собой цинкметаллопептидазу, эктоэнзим, который содержит 805 аминокислот. Этот белок является трансмембранным гликопротеином I типа, и он экспрессируется в 72 типах тканей, что, возможно, объясняет большое количество органов-мишеней для SARS-CoV-2 [8–10]. S-гликопротеин вируса SARS-CoV-2 распознает ACE-2 рецепторы клеток-мишеней, связывается с ними, трансформируется. Это обеспечивает условия для слияния E-гликопротеина вируса SARS-CoV-2 с клеточной мембраной клетки-мишени и инвазии вируса в нее, после чего вирусная РНК высвобождается, реплицируется, взаимодействует с белками в эндоплазматической сети и комплексе Гольджи клетки-мишени. Таким образом, завершается сборка вириона, после чего он покидает клетку-мишень [11–13].

Трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2) ответственна за соединение S-гликопротеина вируса SARS-CoV-2 и рецепторов к ACE2 на клеточной мембране клетки-мишени. Доказано, что инвазию вируса SARS-CoV-2 в клетки легких ограничивает подавление TMPRSS2. По мнению ряда исследователей [14, 15], одновременная экспрессия ACE2 и TMPRSS2 способствует проникновению в клетку вируса SARS-CoV-2.

Еще одним рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека является белок басыгин (CD147) – внеклеточная матриксная металлопротеиназа, которая входит в суперсемейство иммуноглобулинов и экспрессируется иммунными клетками: ее высокая экспрессия регистрируется в легких, пневмоцитах II типа и макрофагах [16]. Считается, что клетки с повышенной экспрессией рецепторов к ACE2, TMPRSS2, CD147 на клеточной мембране более восприимчивы к воздействию SARS-CoV-2 [17].

ВЛИЯНИЕ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2 НА ЖЕНСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

В настоящее время литературные данные о повреждающем воздействии вируса SARS-CoV-2 на женские репродуктивные органы крайне малочисленны, причем они неоднозначны и зачастую противоречивы. По результатам ПЦР-анализа рецепторы ACE2 функционируют на всех этапах овофолликулогенеза, вследствие чего они являются потенциальными структурами-мишенями для вируса

S-glycoprotein identifies ACE-2 receptors of target cells, binds to them, and transforms. This provides conditions for the fusion of the SARS-CoV-2 E-glycoprotein with the cell membrane of the target cell and the invasion of the virus into it, after which, the viral RNA is released, replicates, and interacts with proteins in the endoplasmic reticulum and Golgi complex of the target cell. Thus, the assembly of the virion is completed after which it leaves the target cell [11–13].

Transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) is responsible for binding the SARS-CoV-2 S-glycoprotein to the ACE2 receptors on the cell membrane of the target cell. It has been proven that the invasion of the SARS-CoV-2 virus into lung cells is limited by the suppression of TMPRSS2. According to a number of researchers [14, 15], the simultaneous expression of ACE2 and TMPRSS2 promotes the entry of the SARS-CoV-2 virus into the cell.

Another receptor for the entry of SARS-CoV-2 into human cells is basigin (CD147), an extracellular matrix metalloproteinase that is a member of the immunoglobulin superfamily and is expressed by immune cells: its high expression is revealed in the lungs, type II pneumocytes and macrophages [16]. It is believed that cells with increased expression of ACE2 receptors, TMPRSS2, CD147 on the cell membrane are more susceptible to SARS-CoV-2 [17].

THE IMPACT OF SARS-CoV-2 ON THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Currently, literature data on the damaging effects of the SARS-CoV-2 virus on the female reproductive organs is extremely limited, and they are ambiguous and often contradictory. According to the results of PCR data analysis, ACE2 receptors express during all stages of genesis of follicles and oocytes, as a result, they are potential target for the SARS-CoV-2 virus [18]. However, we did not find reliable data on the influence of the SARS-CoV-2 virus on origination, maturation and development of germ cells, oocytes, and embryos in the available literature. According to the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), the zona pellucida provides protection to tertiary oocytes, preovulatory follicles and morula, and there are no receptors for the SARS-CoV-2 virus on the surface of oocytes and embryos [19–22].

In the endometrium, messenger RNA (mRNA) of ACE2 was firstly discovered back in 2009 (Vaz-Silva et al.). According to Vaz-Silva et al. [23], ACE2 mRNA is more wide-spread in epithelial cells than in stromal ones; in addition, it is more often revealed in the secretory phase of the menstrual cycle compared

SARS-CoV- [18]. Однако достоверных данных о том, в чем заключается влияние вируса SARS-CoV-2 на процесс образования, созревания, развития половых клеток, ооцитов, эмбрионов, в доступной литературе мы не обнаружили. По мнению Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), блестящая оболочка гарантирует защиту третичным ооцитам, преовуляторным фолликулам и моруле, а на поверхности ооцитов и эмбрионов рецепторы для вируса SARS-CoV-2 отсутствуют [19–22].

В эндометрии матричная РНК (мРНК) *ACE2* была впервые идентифицирована еще в 2009 г. (J. Vaz-Silva et al.). Согласно J. Vaz-Silva et al. [23], мРНК *ACE2* более распространена в эпителиальных клетках, чем в стромальных, кроме того, она чаще регистрируется в секреторной фазе менструального цикла по сравнению с пролиферативной. Позднее, в 2020 г., группа китайских ученых подтвердила наличие *ACE2* в эндометрии [24].

Что касается изучения экспрессии *ACE2* при патологии матки, в том числе при гиперплазии эндометрия (ГЭ), то стоит отметить давность литературных источников – более 10 лет, которые затем не обновлялись. ГЭ – это патологический процесс слизистой оболочки матки, для которого характерны пролиферация желез и увеличение железисто-стромального соотношения [25]. В патогенезе ГЭ, помимо абсолютного и относительного гиперэстрогенизма, ключевую роль играют молекулярно-генетические механизмы, которые имеют значение в процессах трансформации нормальных клеток слизистой оболочки матки. Таковым механизмом является работа ренин-ангиотензиновой системы (РАС). *ACE2* – наиболее важный фермент, ответственный за метаболизм ангиотензина II (Ang II) и ангиотензина (1-7) (Ang-(1-7)), которые играют важную роль в регулировании функции женских репродуктивных органов. Баланс между Ang II и Ang-(1-7) может регулировать регенерацию эндометрия и активность миометрия [17, 26–28]. Ang II повышает пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток эндометрия, активирует фибробласты, способствует образованию стероидных гормонов, росту и обратному развитию фолликулов, созреванию ооцитов, десквамации и регенерации слизистой оболочки матки путем вазоконстрикции спиральных артерий. В свою очередь, Ang-(1-7) ингибирует эффект Ang II, обладает антифибротическими,

to the proliferative phase. Later, in 2020, a group of Chinese scientists confirmed the presence of *ACE2* in the endometrium [24].

As for the study of *ACE2* expression in uterine pathology, including endometrial hyperplasia (EH), it is worth noting that the literature is more than 10 years old and has not been updated since then. EH is a pathological process in the uterine mucosa which is characterized by proliferation of glands and an increase in the gland/stroma ratio [25]. In the pathogenesis of EH, in addition to absolute and relative hyperestrogenism, a key role is played by molecular genetic mechanisms which are important in transformation of normal cells of the uterine mucosa. This mechanism is of functioning renin-angiotensin system (RAS). *ACE2* is the most important enzyme responsible for the metabolism of angiotensin II (Ang II) and angiotensin (1-7) (Ang-(1-7)) which play a prominent role in regulating the function of female reproductive organs. The balance between Ang II and Ang-(1-7) may regulate endometrial regeneration and myometrial activity [17, 26–28]. Ang II increases the proliferation of endometrial epithelial and stromal cells, activates fibroblasts, promotes steroid hormone production, follicular growth and involution, oocyte maturation, shedding and regeneration of the uterine mucosa by vasoconstriction of the spiral arteries. In turn, Ang-(1-7) inhibits the effect of Ang II, has antifibrotic, vasodilating and antiproliferative properties and promotes ovulation [27]. Thus, damage to *ACE2*, apparently, can lead to an imbalance between Ang II and Ang-(1-7) and thereby contribute to alternations in the growth and maturation of follicles, damage to the corpus luteum, and lead to the development of endometrial hyperplasia [26, 27].

Thus, the SARS-CoV-2 virus can probably damage the epithelial cells of the uterine mucosa, have an impact on the process of its cyclic remodeling, proliferation and apoptosis and, as a consequence, on the development of EH.

EH is a precancerous condition [28, 29]. Every year, 320 000 new cases of endometrial cancer are diagnosed, and this figure is increasing from year to year [30]. Today, endometrial cancer takes 2nd place in the structure of cancer in women [31], while in recent years the greatest increase in the endometrial cancer incidence has been observed in people under 29 years of age [32]. A number of authors [33–35] indicate that high expression of *ACE2* and Ang II in endometrial carcinoma tissue correlates with metastasis and poor prognosis of endometrial cancer. However, a comparative analysis of the expression of *ACE2* and Ang II in EH and endome-

вазодилатирующими и антипролиферативными свойствами, способствует овуляции [27]. Таким образом, повреждение ACE2, по-видимому, может приводить к нарушению баланса между Ang II и Ang-(1-7) и тем самым содействовать нарушениям процессов роста и созревания фолликулов, повреждению желтого тела, приводить к развитию гиперплазии слизистой оболочки матки [26, 27].

Таким образом, коронавирус SARS-CoV-2, вероятно, может повреждать эпителиальные клетки слизистой оболочки матки, иметь влияние на процесс ее циклического ремоделирования, пролиферацию и апоптоз и, как следствие, на развитие ГЭ.

ГЭ является предраковым состоянием [28, 29]. Ежегодно выявляется 320 000 новых случаев рака эндометрия, и эта цифра увеличивается из года в год [30]. Сегодня рак эндометрия занимает 2-е место в рейтинге онкологических заболеваний у женщин [31], при этом в последние годы наибольший рост заболеваемости раком эндометрия отмечается в возрасте до 29 лет [32]. Ряд авторов [33–35] указывает, что интенсивная экспрессия ACE2 и Ang II в ткани эндометриальной карциномы коррелирует с метастазированием и неблагоприятным прогнозом рака эндометрия. Однако сравнительный анализ экспрессии ACE2 и Ang II при ГЭ и раке эндометрия в литературе отсутствует, хотя он был бы целесообразен для разработки модели прогнозирования онкотрансформации при ГЭ в условиях НКИ COVID-19.

ВОЗМОЖНОСТЬ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

Первоначально считалось, что НКИ COVID-19 – остroteкущая инфекция с полным выздоровлением в течение 2–3 нед при формах легкой и средней степеней тяжести. Однако оказалось, что клинические проявления могут сохраняться более 6 мес [36]. Даже в случае благоприятного исхода НКИ COVID-19 и полной элиминации вируса SARS-CoV-2 тотальная дезорганизация высокодифференцированных клеток и соединительнотканного компонента, вызванная вирусом SARS-CoV-2, не может пройти без последствий. По завершению болезни ожидаемы дегенеративное и дистрофическое повреждение, нарушение функции органов и систем, а также изменение психоэмоционального состоя-

ния. Cancer is missing in the literature, although it would be appropriate for developing a model for predicting neoplastic transformation in EH in COVID-19 patients.

POSSIBILITY OF DEVELOPING ENDOMETRIAL HYPERPLASIA DURING POST-COVID SYNDROME

Initially, it was believed that COVID-19 was an acute infection with complete recovery within 2–3 weeks in mild to moderate forms. However, it turned out that clinical manifestations can persist for more than 6 months [36]. Even in the case of a favorable outcome of COVID-19 and complete SARS-CoV-2 elimination, the total disarrangement of well-differentiated cells and connective tissue components caused by the SARS-CoV-2 virus cannot pass without consequences. After recovery from COVID-19, degenerative and dystrophic lesions, dysfunction of organs and systems, as well as changes in the psycho-emotional state are expected [37]. The term of “post-COVID syndrome” was firstly proposed by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). This term includes complaints and symptoms that develop during COVID-19 or after the novel coronavirus infection COVID-19, last more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis [38]. For post-COVID syndrome, a separate code was added to the International Classification of Diseases, 10th Revision: U09.9: post-COVID-19 condition, unspecified [39].

Today, it is a fact that COVID-19 has an impact on the female menstrual cycle parameters: the volume of menstrual blood loss increases, including up to the point of abnormal uterine bleeding, the menstrual cycle lengthens or oligo/amenorrhea occurs, and the severity of premenstrual syndrome increases [18, 40–42]. Psychoemotional disturbance that accompanies COVID-19 is a key cause of functional disorders of the menstrual cycle: to date, there has been a proven association between anxiety caused by the COVID-19 pandemic, stress, depressive symptoms and an increased prevalence of menstrual disorders [43, 44].

Currently, there is an ongoing research on the relationship between post-COVID syndrome and gynecological pathology. Thus, a group of American scientists (2023) proved the association of laparoscopically-confirmed endometriosis with post-COVID syndrome [45]. The results of this study suggested that women with a history of endometriosis may be at increased risk of post-COVID syn-

ния [37]. Понятие «постковидный синдром» было впервые предложено Национальным институтом здравоохранения и передового опыта (NICE). Данный термин включает в себя жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после НКИ COVID-19, продолжают более 12 нед и не объясняются альтернативным диагнозом [38]. Для характеристики постковидного синдрома в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра был внесен отдельный код: «U09.9 – состояние после COVID-19 неуточненное» [39].

Сегодня достоверно известно, что НКИ COVID-19 оказывает влияние на параметры менструального цикла женщин: увеличивается объем менструальной кровопотери вплоть до аномальных маточных кровотечений, удлиняется менструальный цикл или возникает олиго/аменорея, нарастает тяжесть предменструального синдрома [18, 40–42]. Нарушение психоэмоционального состояния, которое сопровождает НКИ COVID-19, является определяющей причиной функциональных нарушений менструального цикла: на сегодняшний день доказана связь между тревожностью, вызванной пандемией НКИ COVID-19, стрессом, депрессивными симптомами и повышенной распространенностью нарушений менструального цикла [43, 44].

В настоящее время ведутся исследования взаимосвязи постковидного синдрома и гинекологической патологии. Так, группой американских ученых (2023 г.) доказана ассоциация лапароскопически подтвержденного эндометриоза с постковидным синдромом [45]. Результаты этого исследования показали, что женщины с эндометриозом в анамнезе могут быть подвержены повышенному риску постковидного синдрома. Группа британских ученых также отнесла эндометриоз к факторам риска постковидного синдрома (2022 г.) [46]. В то же время данных о взаимосвязи постковидного синдрома и ГЭ ни в отечественной, ни в зарубежной литературе мы не встретили.

Развитие ГЭ связано с воспалением, что сегодня уже не требует дополнительных доказательств [47–49]. У пациенток репродуктивного возраста с длительно текущим хроническим воспалением в эндометрии морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке матки являются причиной патологического потока нервных импульсов в структуры центральной нервной системы, ответственных за работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой

системы. A group of British scientists also classified endometriosis as a risk factor for post-COVID syndrome (2022) [46]. At the same time, we have not found data on the relationships between post-COVID syndrome and EH either in domestic or foreign literature.

The development of EH is associated with inflammation which no longer requires additional evidence today [47–49]. In patients of reproductive age with long-term chronic inflammation in the endometrium, morphological and functional changes in the uterine mucosa cause a pathological afferent input to the structures of the central nervous system which are responsible for the functioning the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. These processes determine ovarian hypofunction, ovulatory dysfunction, and, therefore, hyperestrogenism, which contributes to the EH development. Some researchers consider hyperplasia of the uterine mucosa as a result of proliferative inflammation in the endometrium [50–52]. The abovementioned explains the feasibility of studying the development of EH in the context of post-COVID syndrome.

A characteristic morphological manifestation of post-COVID syndrome is systemic angiopathy as an endothelial dysfunction with severe generalized damage to the microvasculature, including endometriitis [53]. The presence of ACE2 on the vascular endothelium makes the vasculature one of the most important targets of SARS-CoV-2 [53]. The main manifestation of endothelial dysfunction is oxidative stress due to an impaired bioavailability of nitric oxide (NO) via suppression of endothelial NO synthase and a resulting decrease in NO synthesis [34]. At the same time, it should be noted that oxidative stress also occurs in EH, as evidenced by hypoxic damage to the endometrium. Thus, endometrial samples with hyperplasia of the uterine mucosa and chronic endometritis are characterized by increased expression of HIF-1 α (heterodimeric redox-sensitive protein involved in the response to reduced oxygen levels and increased concentrations of reactive oxygen species) [50, 54]. Under conditions of hypoxic damage, naturally increased neovascularization of the endometrium was found, as evidenced by an increase in CD34 expression, a marker of early differentiation of hematopoietic progenitor cells and endothelial cells, which determines vascular density and vasculogenesis [50, 55]. The abovementioned suggests the influence of post-COVID syndrome with its systemic inflammation and endothelial dysfunction on the development of hyperplasia of the uterine mucosa which requires further study.

системы. Эти процессы обуславливают гипofункцию яичников, формирование овуляторной дисфункции, а значит, гиперэстрогении, способствующей развитию ГЭ. Некоторые исследователи рассматривают гиперплазию слизистой оболочки матки как результат продуктивного воспаления в эндометрии [50–52]. Вышесказанное объясняет целесообразность изучения развития ГЭ в условиях постковидного синдрома.

Характерным морфологическим проявлением постковидного синдрома является системная ангиопатия в виде эндотелиальной дисфункции с выраженным генерализованным поражением микроциркуляторного русла, включая эндотелиит [53]. Присутствие на эндотелии сосудов ACE2 делает сосудистое русло одной из важнейших мишеней для SARS-CoV-2 [53]. Основным проявлением эндотелиальной дисфункции является оксидативный стресс за счет нарушения биодоступности оксида азота (NO) через подавление эндотелиальной NO-синтазы и снижения вследствие этого синтеза NO [34]. В то же время следует отметить, что при ГЭ также имеет место оксидативный стресс, о чем свидетельствует гипоксическое повреждение эндометрия. Так, образцы эндометрия с гиперплазией слизистой оболочки матки, сочетающейся с хроническим эндометритом, отличаются увеличенной экспрессией HIF-1 α (гетеродимерный редокс-чувствительный протеин, принимающий участие в ответной реакции на сниженный уровень кислорода и увеличение концентрации активных форм кислорода) [50, 54]. На фоне гипоксического повреждения зарегистрирована закономерно усиленная неоваскуляризация эндометрия, о чем свидетельствует увеличение экспрессии CD34 – маркера ранней дифференцировки клеток-предшественников гемопоэза и эндотелиальных клеток, определяющего сосудистую плотность и процессы васкулогенеза [50, 55]. Вышеизложенное позволяет предположить влияние постковидного синдрома с его системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией на развитие гиперплазии слизистой оболочки матки, что требует дальнейшего изучения.

В условиях длительного хронического воспаления при постковидном синдроме меняется микробиом желудочно-кишечного тракта [56]. У госпитализированных пациентов с НКИ COVID-19 зарегистрировано увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов и снижение популяций лакто- и бифидобактерий

Under long-term chronic inflammation in post-COVID syndrome, the gut microbiome changes [56]. In hospitalized COVID-19 patients, an increase in the number of opportunistic microorganisms and a decrease in the populations of lactobacilli and bifidobacteria were revealed [56]. According to a number of authors [57–59], intestinal dysbiosis persists for 10–30 days after recovery. It correlates with the severity of the disease: an inverse correlation between the *Faecalibacterium prausnitzii* presence and the severity of COVID-19 was recorded. In addition, the presence of bacteria of the *Bacteroidaceae* family, which inhibit ACE2 expression in the gastrointestinal tract of mice, negatively correlates with viral load in patient stool samples. At the same time, there are no data in the literature about changes in the microbiome of the uterine mucosa, including EH, in COVID-19.

However, it is worth noting that obligate anaerobes prevail in the microbial landscape of the uterine mucosa in patients with EH associated with chronic endometritis. In addition, opportunistic facultative anaerobic microflora and viruses are detected under conditions of a decreased lactobacilli population [50].

The problem of carbohydrate metabolism disorders during the COVID-19 pandemic is relevant. Therapy with glucocorticosteroids for COVID-19 is considered reasonable in the terms of pathophysiology and is included in current clinical recommendations [60]. However, the occurrence of hyperglycemia in COVID-19 cannot be explained solely by the use of glucocorticosteroids. The damaging effects of SARS-CoV-2 on pancreatic β -cells are widely discussed in the literature. Not only the direct cytotoxic effect of the SARS-CoV-2 virus is widely discussed, but also the indirect damage to β -cells of the islets of Langerhans in the case of the downregulated ACE2 expression on their surface during COVID-19. The protective effect of ACE2 is due to increased Ang-(1-7) activity and decreased Ang II activity. The latter provides apoptosis of pancreatic β -cells, a decrease in their differentiation, and free radical production. Based on the abovementioned, it can be argued that low ACE2 activity causes a decrease in the functional activity of pancreatic β -cells and leads to insulin deficiency [13, 61, 62]. Besides, damage to β -cells of the pancreatic islets may be due to the development of systemic inflammation with activation of innate immunity system during COVID-19. Activation of cytokine production (“cytokine storm”) leads to massive apoptosis of body cells, including pancreatic β -cells. In addition to apoptosis, pyroptosis, a type of cell death associated with the activation

[56]. По данным ряда авторов [57–59], дисбиоз кишечника после выздоровления сохраняется на протяжении 10–30 дней. Он коррелирует с тяжестью заболевания: зарегистрирована обратная корреляционная связь между наличием *Faecalibacterium prausnitzii* и степенью тяжести НКИ COVID-19. Кроме того, наличие бактерий семейства *Bacteroidaceae*, которые ингибируют экспрессию ACE2 в желудочно-кишечном тракте мышей, обратно коррелирует с вирусной нагрузкой в образцах кала пациентов. В то же время информация об изменении микробиома слизистой оболочки матки, в том числе при ГЭ, в условиях НКИ COVID-19 в литературных источниках отсутствует.

Вместе с тем стоит отметить, что микробный пейзаж слизистой оболочки матки у пациенток с ГЭ, ассоциированной с хроническим эндометритом, отличается превалированием облигатных анаэробных микроорганизмов. Кроме того, обнаруживаются условно-патогенная факультативно-анаэробная микрофлора, вирусы на фоне уменьшения популяции лактобактерий [50].

Проблема нарушений углеводного обмена во время пандемии НКИ COVID-19 является актуальной. Терапия глюкокортикостероидами при НКИ COVID-19 считается патогенетически обоснованной и включена в актуальные клинические рекомендации [60]. Однако возникновение гипергликемии при НКИ COVID-19 нельзя объяснить лишь приемом глюкокортикостероидов. В литературе широко обсуждается повреждающее действие SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы. Широко обсуждается не только прямое цитотоксическое действие вируса SARS-CoV-2, но и косвенное повреждение β -клеток островков Лангерганса в случае уменьшения экспрессии ACE2 на их поверхности при НКИ COVID-19. Протективное действие ACE2 обусловлено повышением активности Ang-(1-7) и уменьшением активности Ang II. Последний обеспечивает апоптоз β -клеток поджелудочной железы, снижение их дифференцировки, выработку свободных радикалов. На основании вышеизложенного можно утверждать, что уменьшение активности ACE2 является причиной снижения функциональной активности β -клеток поджелудочной железы и приводит к недостаточности инсулина [13, 61, 62]. Кроме того, повреждение β -клеток островков поджелудочной железы может быть обусловлено развитием генерализованного воспаления с активацией системы врожденного иммунитета при НКИ COVID-19. Активация синтеза цитокинов

of innate immunity, is involved in damage to the pancreas [13]. In this case, in EH cells in the uterine mucosa may use availability of the overabundant glucose to supply anabolic pathways and disease progression. However, the relationship between hyperglycemia and EH in post-COVID syndrome remains unexplored.

CONCLUSION

Based on the review, we can conclude that the data on damage to the uterine mucosa by the SARS-CoV-2 virus are insufficient, as well as data on the impact of the novel coronavirus infection COVID-19 and post-COVID syndrome on the female reproductive function, in particular on the EH development which determines the relevance of research on this issue, especially in the context of the modern demographic situation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

(«цитокиновый шторм») приводит к массовому апоптозу клеток организма, включая β -клетки поджелудочной железы. Помимо апоптоза в повреждении поджелудочной железы принимает участие пироптоз – тип клеточной гибели, связанный с активацией врожденной иммунной системы [13]. В этом случае при ГЭ клетки слизистой оболочки матки могут использовать избыточную доступность глюкозы для подпитки анаболических путей и прогрессирования заболевания. Однако взаимосвязь гипергликемии и ГЭ в условиях постковидного синдрома остается неизученной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного обзора можно сделать заключение о том, что сведения по повреждению слизистой оболочки матки вирусом SARS-CoV-2 недостаточны, так же как и сведения о влиянии НКИ COVID-19 и постковидного синдрома на репродуктивную функцию женщины, в частности, на развитие ГЭ, что обуславливает актуальность исследований по данной проблеме, особенно в условиях современной демографической ситуации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J. Pathol.* 2004;203(2):631-637. DOI: 10.1002/path.1570.
2. Hernández A., Papadakis P.J., Torres A. et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19 // *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. (Engl. Ed.)*. 2020;67(5):245-252. DOI: 10.1016/j.redar.2020.03.004.
3. Vora S.M., Lieberman J., Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19 // *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21(11):694-703. DOI: 10.1038/s41577-021-00588-x.
4. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет // Научно-практическая ревматология. 2021;59(1):5-30. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-5-30.
5. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
6. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией // *Акушерство и гинекология.* 2020;12:44-52. DOI: 10.18565/aig.2020.12.44-52
7. Казачкова Э.А., Хелашвили И.Г., Воропаева Е.Е. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 с мультисистемными проявлениями при беременности: трудности дифференциальной диагностики и лечения, перинатальный исход (клиническое наблюдение) // Актуальные вопросы патологоанатомической практики: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Челябинск, 07–08 апреля 2023 года. Челябинск: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. С. 45–50.
8. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J. et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) // *J. Biol. Chem.* 2005;280(34):30113-30119. DOI: 10.1074/jbc.M505111200.
9. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues // *Infect. Dis. Poverty.* 2020;9(1):45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x.
10. Medina-Enríquez M.M., Lopez-León S., Carlos-Escalante J.A. et al. ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2 // *Cell Biosci.* 2020;10(1):148. DOI:10.1186/s13578-020-00519-8.
11. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature.* 2020;579(7798):265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
12. Chan J.F.W., Kok K.H., Zhu Z. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan // *Emerg.*

REFERENCES

1. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004;203(2):631-637. DOI: 10.1002/path.1570.
2. Hernández A., Papadakis P.J., Torres A. et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. (Engl. Ed.)*. 2020;67(5):245-252. DOI: 10.1016/j.redar.2020.03.004.
3. Vora S.M., Lieberman J., Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21(11):694-703. DOI: 10.1038/s41577-021-00588-x.
4. Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):5-30. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-5-30. (In Russ.)
5. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
6. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;12:44-52. DOI: 10.18565/aig.2020.12.44-52. (In Russ.)
7. Kazachkova E.A., Khelashvili I.G., Voropaeva E.E. et al. (2023). Novel coronavirus infection COVID-19 with multisystem manifestations during pregnancy: difficulties in differential diagnosis and treatment, perinatal outcome (case report). In *Current Issues in Patho-anatomical Practice: Materials of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation, Chelyabinsk, April 07–08, 2023.* Chelyabinsk, South Ural State Medical University. P. 45–50. (In Russ.)
8. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J. et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J. Biol. Chem.* 2005;280(34):30113-30119. DOI: 10.1074/jbc.M505111200.
9. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty.* 2020;9(1):45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x.
10. Medina-Enríquez M.M., Lopez-León S., Carlos-Escalante J.A. et al. ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2. *Cell Biosci.* 2020;10(1):148. DOI: 10.1186/s13578-020-00519-8.
11. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-269. DOI:10.1038/s41586-020-2008-3.
12. Chan J.F.W., Kok K.H., Zhu Z. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):221-236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902
13. Kogan E.A., Berezovsky Yu.S., Protsenko D.D. et al. Pathological anatomy of infection caused by SARS-

- Microbes Infect. 2020;9(1):221-236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902
13. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. 2020;6(2):8-30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.
14. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // Science. 2020;367(6485):1444-1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.
15. 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(2): 271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
16. Долгушин Г.О., Романов А.Ю. Влияние SARS-CoV-2 на репродукцию человека // Акушерство и гинекология. 2020;11:6-12. DOI: 10.18565/aig.2020.11.6-12.
17. Vaz-Silva J., Tavares R., Ferreira M. et al. Tissue specific localization of angiotensin-(1-7) and its receptor Mas in the uterus of ovariectomized rats // J. Mol. Histol. 2012;43(5):597-602.
18. Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и репродуктивное здоровье женщин. Факты и предположения // Якутский медицинский журнал. 2022;2(78):96-101. DOI: 10.25789/YMJ.2022.77.25.
19. Li R., Yin T., Fang F. et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health // Reprod. Biomed. Online. 2020;41(1):89-95. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.
20. di Mascio D., Khalil A., Saccone G. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Obstetr. Gynecol. MFM. 2020;2(2):100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
21. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections // Viruses. 2020;12(2):194. DOI: 10.3390/v12020194.
22. Ferrazzi E.M., Frigerio L., Cetin I. et al. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: Executive management summary and short report of outcome // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020;149(3):377-378. DOI: 10.1002/ijgo.13162.
23. Vaz-Silva J., Carneiro M.M., Ferreira M.C. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium // Reprod. Sci. 2009;16(3):247-256. DOI: 10.1177/1933719108327593.
24. 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(6):367-373. DOI: 10.1093/molehr/gaaa030.
25. Cree I.A., White V.A., Indave B.I., Lokuhetti D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours // Histopathology. 2020;76(1):151-156. DOI: 10.1111/his.13977.
26. Ahmed A., Li X., Shams M. et al. Localization of the angiotensin II and its receptor subtype expression in human endometrium and identification of a novel CoV-2. Russian Journal of Forensic Medicine. 2020;6(2):8-30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30. (In Russ.)
14. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020;367(6485):1444-1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.
15. 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(2): 271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
16. Dolgushin G.O., Romanov A.Yu. Effects of SARS-CoV-2 on human reproduction. Obstetrics and Gynecology. 2020;11:6-12. DOI: 10.18565/aig.2020.11.6-12. (In Russ.)
17. Vaz-Silva J., Tavares R., Ferreira M. et al. Tissue specific localization of angiotensin-(1-7) and its receptor Mas in the uterus of ovariectomized rats. J. Mol. Histol. 2012;43(5):597-602.
18. Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A. et al. New coronavirus infection COVID-19 and women's reproductive health. Facts and assumptions. Yakut Medical Journal. 2022;2(78):96-101. DOI: 10.25789/YMJ.2022.77.25. (In Russ.)
19. Li R., Yin T., Fang F. et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. Reprod. Biomed. Online. 2020;41(1):89-95. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.
20. di Mascio D., Khalil A., Saccone G. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Obstetr. Gynecol. MFM. 2020;2(2):100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
21. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. Viruses. 2020;12(2):194. DOI: 10.3390/v12020194.
22. Ferrazzi E.M., Frigerio L., Cetin I. et al. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: Executive management summary and short report of outcome. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020;149(3):377-378. DOI:10.1002/ijgo.13162.
23. Vaz-Silva J., Carneiro M.M., Ferreira M.C. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. Reprod. Sci. 2009;16(3):247-256. DOI: 10.1177/1933719108327593.
24. 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(6):367-373. DOI: 10.1093/molehr/gaaa030.
25. Cree I.A., White V.A., Indave B.I., Lokuhetti D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. Histopathology. 2020;76(1):151-156. DOI: 10.1111/his.13977.
26. Ahmed A., Li X., Shams M. et al. Localization of the angiotensin II and its receptor subtype expression in human endometrium and identification of a novel high-affinity angiotensin II binding site. J. Clin. Invest. 1995;96(2):848-857. DOI: 10.1172/JCI118131.
27. Li X., Ahmed A. Expression of angiotensin II and its receptor subtypes in endometrial hyperplasia: a pos-

- high-affinity angiotensin II binding site // J. Clin. Invest. 1995;96(2):848-857. DOI: 10.1172/JCI118131.
27. Li X., Ahmed A. Expression of angiotensin II and its receptor subtypes in endometrial hyperplasia: a possible role in dysfunctional menstruation // Lab. Invest. 1996;75:137-145.
 28. Elenson L.H., Matias-Guiu X., Mutter G.L. Endometrial hyperplasia without atypia // WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours / I.A. Cree, J. Ferlay, R. Jakob et al. (eds). Lyon: IARC Publications, 2020. P. 248-249.
 29. Lax S.F., Mutter G.L. Endometrial atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia // WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours / I.A. Cree, J. Ferlay, R. Jakob et al. (eds). Lyon: IARC Publications, 2020. P. 250-251.
 30. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2012.
 31. Пшукова Е.М., Гамаева Ф.Б., Мусукаева А.Б., Пшукова А.А. Рак эндометрия у разных возрастных групп пациентов: морфологические особенности // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2021;5:4-7.
 32. Солопова А., Идрисова Л., Чуканова Е. Рак эндометрия: возможности и перспективы реабилитации // Врач. 2018;29(10):12-14. DOI: 10.29296/25877305-2018-10-03.
 33. Delforce S., Lumbers E., Corbisier de Meaultsart C. et al. Expression of renin-angiotensin system (RAS) components in endometrial cancer // Endocr. Connect. 2017;6(1):9-19. DOI: 10.1530/EC-16-0082.
 34. Shibata K., Kikkawa F., Mizokami Y. et al. Possible involvement of adipocyte-derived leucine aminopeptidase via angiotensin II in endometrial carcinoma // Tumour Biol. 2005;26(1):9-16. DOI: 10.1159/000084181.
 35. Watanabe Y., Shibata K., Kikkawa F. et al. Adipocyte-derived leucine aminopeptidase suppresses angiogenesis in human endometrial carcinoma via renin-angiotensin system // Clin. Cancer Res. 2003;9(17):6497-6503.
 36. Vehar S., Boushra M., Ntiamaah P., Biehl M. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the 'long-haulers' // Cleve. Clin. J. Med. 2021;88(5):267-272. DOI:10.3949/ccjm.88a.21010
 37. Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль // Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):255-262. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-255-262.
 38. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 Rapid Guideline: managing the long-term effects of COVID-19. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng188 (дата обращения 06.12.2023).
 39. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Состояние после COVID-19 (U09). U09.9. Состояние после COVID-19 неуточненное. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (дата обращения 06.12.2023).
 40. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе. Итоги реализации связанных со здоровьем Целей в области устойчивого развития в период пандемии в функциональной менструации. Lab. Invest. 1996;75:137-145.
 41. Elenson L.H., Matias-Guiu X., Mutter G.L. (2020). Endometrial hyperplasia without atypia. In I.A. Cree, J. Ferlay, R. Jakob et al. (eds). WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours. Lyon: IARC Publications. P. 248-249.
 42. Lax S.F., Mutter G.L. (2020). Endometrial atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia. In I.A. Cree, J. Ferlay, R. Jakob et al. (eds). WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours. Lyon: IARC Publications. P. 250-251.
 43. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. (2012). GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
 44. Pshukova E.M., Gamaeva F.B., Musukaeva A.B., Pshukova A.A. Endometrium cancer in different age groups of patients: morphological features. Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research. 2021;5:4-7. (In Russ.)
 45. Solopova A., Idrisova L., Chukanova E. Endometrial cancer: opportunities and prospects of rehabilitation. Vrach. 2018;29(10):12-14. DOI: 10.29296/25877305-2018-10-03.
 46. Delforce S., Lumbers E., Corbisier de Meaultsart C. et al. Expression of renin-angiotensin system (RAS) components in endometrial cancer. Endocr. Connect. 2017;6(1):9-19. DOI: 10.1530/EC-16-0082.
 47. Shibata K., Kikkawa F., Mizokami Y. et al. Possible involvement of adipocyte-derived leucine aminopeptidase via angiotensin II in endometrial carcinoma. Tumour Biol. 2005;26(1):9-16. DOI: 10.1159/000084181.
 48. Watanabe Y., Shibata K., Kikkawa F. et al. Adipocyte-derived leucine aminopeptidase suppresses angiogenesis in human endometrial carcinoma via renin-angiotensin system. Clin. Cancer Res. 2003;9(17):6497-6503.
 49. Vehar S., Boushra M., Ntiamaah P., Biehl M. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the 'long-haulers'. Cleve. Clin. J. Med. 2021;88(5):267-272. DOI: 10.3949/ccjm.88a.21010
 50. Karateev A.E., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L. et al. "Post-COVID syndrome: The focus is on musculoskeletal pain. Rheumatology Science and Practice. 2021;59(3):255-262. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-255-262.
 51. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 Rapid Guideline: managing the long-term effects of COVID-19. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng188 (accessed 06.12.2023).
 52. ICD-10, 10th revision. Condition after COVID-19 (U09). U09.9. Post-COVID-19 condition, unspecified. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (accessed 06.12.2023).
 53. The European Health Report 2021: highlights. Taking stock of the health-related Sustainable Development Goals during the COVID-19 pandemic with a focus on leaving no one behind / World Health Organization. Europe. URL: <https://www.who.int/europe/ru/data/9789289057608> (accessed: 06.12.2023).
 54. Li K., Chen G., Hou H. et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age.

- демии COVID-19 с учетом принципа «никого не оставить без внимания» / Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. URL: <https://www.who.int/europe/ru/data/9789289057608> (дата обращения: 06.12.2023).
41. Li K., Chen G., Hou H. et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age // *Reprod. Biomed. Online*. 2021;42(1):260-267. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020
42. Phelan N., Behan L.A., Owens L. The impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:642755. DOI: 10.3389/fendo.2021.642755.
43. Takmaz T., Gundogmus I., Okten S.B., Gunduz A. The impact of COVID-19-related mental health issues on menstrual cycle characteristics of female healthcare providers // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2021;47(9):3241-3249. DOI: 10.1111/jog.14900.
44. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Мудров В.А. и др. Постковидный синдром у женщин раннего репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология*. 2023;7:47-54 DOI: 10.18565/aig.2023.67
45. Wang S., Farland L.V., Gaskins A.J. et al. Association of laparoscopically-confirmed endometriosis with long COVID-19: a prospective cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;228(6):714.e1-714.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.03.030.
46. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults // *Nat. Med.* 2022;28(8):1706-1714. DOI: 10.1038/s41591-022-01909-w.
47. Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е. и др. Особенности пролиферативной и антипролиферативной активности клеток эндометрия при его гиперплазии в сочетании с хроническим эндометритом // *Акушерство и гинекология*. 2019;8:100-106. DOI: 10.18565/aig.2019.8.100-106.
48. Толибова Г.Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(1):65-72. DOI: 10.17816/JOWD67165-72.
49. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. и др. Хронический эндометрит и контраверсии антибактериальной терапии // *Трудный пациент*. 2020;18(10):41-46. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10072.
50. Гиперплазия эндометрия / Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, А.В. Затворницкая, Е.Л. Казачков. Челябинск: Титул, 2022. 224 с.
51. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия // *Трудный пациент*. 2010;8(1-2):18-22.
52. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. Review // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(5):951-960.
53. Kuchler T., Günthner R., Ribeiro A. et al. Persistent endothelial dysfunction in post-COVID-19 syndrome and its associations with symptom severity and chronic inflammation // *Angiogenesis*. 2023;26(4):547-563. DOI: 10.1007/s10456-023-09885-6.
54. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1α) как мишень фармакологического воздействия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013;11(2):8-16.
- ing age. *Reprod. Biomed. Online*. 2021;42(1):260-267. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020
42. Phelan N., Behan L.A., Owens L. The impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:642755. DOI: 10.3389/fendo.2021.642755.
43. Takmaz T., Gundogmus I., Okten S.B., Gunduz A. The impact of COVID-19-related mental health issues on menstrual cycle characteristics of female healthcare providers. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2021;47(9):3241-3249. DOI: 10.1111/jog.14900.
44. Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Mudrov V.A. et al. Post-COVID-19 syndrome in early reproductive age women. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;7:47-54 DOI: 10.18565/aig.2023.67. (In Russ.)
45. Wang S., Farland L.V., Gaskins A.J. et al. Association of laparoscopically-confirmed endometriosis with long COVID-19: a prospective cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;228(6):714.e1-714.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.03.030.
46. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat. Med.* 2022;28(8):1706-1714. DOI: 10.1038/s41591-022-01909-w.
47. Kazachkov E.L., Zatvornitskaya A.V., Voropaeva E.E. et al. Characteristics of the proliferative and antiproliferative activities of the cells of the endometrium in its hyperplasia concurrent with chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;8:100-106. DOI: 10.18565/aig.2019.8.100-106. (In Russ.)
48. Tolibova G.Kh. Pathogenetic determinants of endometrial dysfunction in patients with myoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):65-72. DOI: 10.17816/JOWD67165-72. (In Russ.)
49. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Semenov P.A. et al. Chronic endometritis and controversies of antibiotic therapy. *Difficult Patient*. 2020;18(10):41-46. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10072. (In Russ.)
50. Kazachkova E.A., Voropaeva E.E., Zatvornitskaya A.V., Kazachkov E.L. (2022). *Endometrial Hyperplasia*. Chelyabinsk: Titul. 224 p. (In Russ.)
51. Kuznetsova I.V. Possibilities for treating endometrial hyperplastic processes. *Difficult Patient*. 2010;8(1-2):18-22. (In Russ.)
52. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. Review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(5):951-960.
53. Kuchler T., Günthner R., Ribeiro A. et al. Persistent endothelial dysfunction in post-COVID-19 syndrome and its associations with symptom severity and chronic inflammation. *Angiogenesis*. 2023;26(4):547-563. DOI: 10.1007/s10456-023-09885-6.
54. Novikov V.Ye., Levchenkova O.S. Hypoxia-inducible factor as a pharmacological target. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;11(2):8-16. (In Russ.)
55. Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V., Chulkova O.V. Methods of treatment for atypical endometrial hyperplasia. *Journal of General Medicine*. 2011;1:71-75. (In Russ.)
56. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond)*. 2021;53(10):737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.

55. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Чулкова О.В. Методы лечения атипической гиперплазии эндометрия // Лечебное дело. 2011;1:71-75.
56. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // Infect. Dis. (Lond). 2021;53(10):737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
57. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C.Y. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 // Gut. 2021;70(4):698-706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
58. Zuo T., Zhan H., Zhang F. et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge // Gastroenterology. 2020;159(4):1302-1310e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.048.
59. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization // Gastroenterology. 2020;159(3):944-955e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
60. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 17 от 14.12.2022 / С.Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е.И. Алексеева и др. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 260 с.
61. Simões e Silva A.C., Silveira K.D., Ferreira A.J., Teixeira M.M. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis // Br. J. Pharmacol. 2013;169(3):477-492. DOI: 10.1111/bph.12159.
62. Batlle D., Soler M.J., Ye M. ACE2 and diabetes: ACE of ACEs? // Diabetes. 2010;59(12):2994-2996. DOI: 10.2337/db10-1205.
57. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C.Y. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
58. Zuo T., Zhan H., Zhang F. et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1302-1310e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.048.
59. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-955e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
60. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. et al. (2022). *Prevention, Diagnosis and Treatment of the Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 17, 14.12.2022*. Moscow: Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 260 p. (In Russ.)
61. Simões e Silva A.C., Silveira K.D., Ferreira A.J., Teixeira M.M. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br. J. Pharmacol*. 2013;169(3):477-492. DOI: 10.1111/bph.12159.
62. Batlle D., Jose Soler M., Ye M. ACE2 and diabetes: ACE of ACEs? *Diabetes*. 2010;59(12):2994-2996. DOI: 10.2337/db10-1205.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Затворницкая Александра Вадимовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-9245-3749.

Казачков Евгений Леонидович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-2008-7671.

Казачкова Элла Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-1175-4479.

Воропаева Екатерина Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0003-0800-3380.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandra V. Zatvornitskaya – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9245-3749.

Evgeniy L. Kazachkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2008-7671.

Ella A. Kazachkova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1175-4479.

Ekaterina E. Voropaeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0800-3380.