

# Влияние COVID-19 на менструальный цикл

Т.Ю. Демидова<sup>1</sup>, И.Д. Гурова<sup>1</sup>, К.Г. Лобанова<sup>1</sup>, Т.Н. Короткова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологий», Москва, Россия

## Аннотация

Пандемия COVID-19 по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем для мирового сообщества. Известно, что у пациентов, перенесших COVID-19, помимо поражения органов дыхательной системы имеют место осложнения и со стороны других систем органов. За последние 2 года многие женщины отметили впервые возникшие нарушения менструального цикла, что вызывает настороженность в отношении влияния SARS-CoV-2 на женскую репродуктивную функцию, однако на сегодняшний день накоплено недостаточно клинических и статистических данных, позволяющих установить этиологию этих нарушений. Данный обзор посвящен потенциальным причинам расстройств менструального цикла у женщин репродуктивного возраста во время коронавирусной пандемии: возможному прямому влиянию SARS-CoV-2 на органы женской репродуктивной системы, роли цитокинового шторма в нарушении менструального цикла, влиянию длительной терапии глюкокортикостероидами и антикоагулянтными препаратами на расстройство менструальной функции, ассоциации повышенного уровня стресса и тревоги с нарушениями менструального цикла, а также влиянию вакцинации от COVID-19 на женскую репродуктивную функцию. Имеющиеся данные указывают на то, что нарушения менструального цикла с большой вероятностью не являются специфичным проявлением новой коронавирусной инфекции, а скорее, связаны с испытываемым женщинами стрессом, иммунной системой воспалительной реакцией или проводимой терапией.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, нарушения менструального цикла.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Гурова И.Д., Лобанова К.Г., Короткова Т.Н. Влияние COVID-19 на менструальный цикл. FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 67–73. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0060

## An impact of COVID-19 on menstrual cycle

Tatiana Yu. Demidova<sup>1</sup>, Irina D. Gurova<sup>1</sup>, Kristina G. Lobanova<sup>1</sup>, Tatiana N. Korotkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

## Abstract

The COVID-19 pandemic still continues to be one of the most relevant problems for the global community. It is well known that some patients who have undergone COVID-19 had not only a risk of respiratory system damage but also other complications. For the past two years many women have noticed menstrual cycle's disorders, although an impact of SARS-CoV-2 on women's reproductive health remains unclear. This review focuses on the potential causes of menstrual disorders in women of reproductive age during the coronavirus pandemic. Available data show that menstrual disorders are not likely to be a specific manifestation of COVID-19, but rather are associated with stress, systemic inflammatory response, or prolonged therapy.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, menstrual cycle disorder.

**For citation:** Demidova T.Yu., Gurova I.D., Lobanova K.G., Korotkova T.N. An impact of COVID-19 on menstrual cycle. FOCUS Endocrinology. 2022; 1: 67–73. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0060

## Введение

В 2019 г. в Ухани был выявлен первый случай COVID-19. После этого коронавирусная инфекция распространилась по всему миру и привлекла внимание специалистов всех медицинских областей. Известно, что у пациентов, перенесших COVID-19, помимо поражения органов дыхательной системы имеют место осложнения и со стороны других систем органов [1–4].

Одна из возможных причин заключается в том, что SARS-CoV-2 способен проникать в клетку с помощью рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [5]. Поэтому органы, имеющие высокую экспрессию АПФ2-рецептора, могут быть поражены данным вирусом [6, 7]. Известно, что АПФ2 высоко экспрессирован в клетках Лейдига и Сертоли яичек, что дает основания предполагать возможность нарушения синтеза тестостерона и сперматогенеза клетками Лейдига и Сертоли соответственно [8–14]. Действительно, по данным A. Salonia и соавт., у мужчин репродуктивного возраста, перенесших COVID-19, был выявлен более низкий уровень по-

ловых гормонов по сравнению со здоровыми мужчинами [15]. Таким образом, данное исследование подтверждает роль SARS-CoV-2 в подавлении мужской репродуктивной функции, а также дает основание предполагать, что клетки стромы и теки яичников также могут являться мишенями для SARS-CoV-2.

Важно отметить, что помимо предполагаемого цитотоксического действия SARS-CoV-2 на яичники существует и ряд других причин, ассоциированных с COVID-19, которые могут приводить к развитию репродуктивных расстройств, в том числе у женщин. К этим причинам можно отнести активацию системного воспаления и терапию глюкокортикостероидами (ГКС) [16]. Еще одной причиной репродуктивных расстройств у женщин является психологический стресс, триггером развития которого выступают мировой характер распространения коронавирусной инфекции и период самоизоляции. Известно, что стресс может угнетать выработку гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и вызывать функциональную гипоталамическую аменорею [17–20].

## Органы женской репродуктивной системы как мишень для SARS-CoV-2

По данным К. Honorato-Sampaio и соавт., а также по данным других авторов, рецептор АПФ2 экспрессирован на стромальных и гранулезных клетках яичников экспериментальных животных [21, 22]. Помимо этого, рецептор АПФ2 также экспрессирован на клетках эндометрия [23]. АПФ2 принимает участие в регуляции фолликулогенеза и овуляции, а также влияет на функциональные изменения эндометрия [24]. В связи с тем, что АПФ2 является рецептором для SARS-CoV-2, вероятно, вирус способен проникать в стромальные и гранулематозные клетки яичников и эндометриальные клетки посредством эндоцитоза, что может влиять на функциональные возможности данных клеток и приводить к нарушению репродуктивной функции у женщин [25–27].

Помимо рецептора АПФ2, SARS-CoV-2 также может проникать в клетки с помощью рецептора базигина. Данный рецептор, так же как и АПФ2, экспрессирован в стромальных и гранулезных клетках яичников. Вероятно, базигин играет определенную роль в развитии фолликулогенеза, формировании желтого тела и имплантации эмбриона [28–30], следовательно, связывание SARS-CoV-2 с рецептором базигина потенциально может приводить к бесплодию или патологии беременности. Более того, трансмиссия вирусных частиц в клетки органов репродуктивной системы возможна при связывании SARS-CoV-2 с трансмембранной сериновой протеазой 2, которая расщепляет вирусный протеин S и облегчает слияние вирусного агента с клеткой макроорганизма [31].

Таким образом, яичники, наряду с другими органами, также могут являться мишенью для вируса SARS-CoV-2. Однако причинную связь между связыванием данного вируса со своими рецепторами на органах репродуктивной системы и развитием репродуктивных нарушений у женщин еще предстоит доказать.

## Влияние цитокинового шторма на развитие нарушений менструального цикла

После проникновения SARS-CoV-2 в клетки посредством рецепторов АПФ2 и трансмембранной сериновой протеазы 2 вирус вызывает высвобождение патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (РНК вируса) и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (АТФ, нуклеиновые кислоты и др.) [32, 33].

Распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов осуществляется через паттерн-распознающие рецепторы, экспрессируемые моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками. Это приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB, индуцирующего синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов [33–36].

Распознавание молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, осуществляется семейством цитозольных белков NLR. Активация этих белков приводит к образованию инфламмосомы, что, в свою очередь, ведет к образованию активных провоспалительных цитокинов (ПВЦ) – интерлейкина (ИЛ)-1β и ИЛ-18 [33, 36, 37].

Распознавание молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, эпителиальными, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами сопровождается продукцией и других ПВЦ и хемокинов: ИЛ-6, ИФН-γ-индуцируемого протеина-10, макрофагальных воспалительных белков-1α и -1β, моноцитарного хемотаксического протеина-1, которые привлекают моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты в очаг инфекционного поражения [33]. Инфильтрация легочной ткани клетками врожденной и адаптивной иммунных систем сопровождается усилением воспаления и значительным увеличением продукции ИФН-γ Т-лимфоцитами [33].

При нормальном иммунном ответе Т-лимфоциты поступают в очаг воспаления в начале воспалительного процесса и элиминируют пораженные клетки до распространения вируса. Нейтрализующие антитела блокируют вирусную инфекцию, альвеолярные макрофаги распознают комплексы «антитело-вирус», а также клетки, подвергшиеся апоптозу, и уничтожают их путем фагоцитоза. Воспалительный процесс разрешается в первой или во второй фазе COVID-19 и завершается выздоровлением [32, 33, 38, 39]. При дефектном иммунном ответе развивается третья фаза COVID-19 – цитокиновый шторм, при котором в легких продолжают аккумулироваться иммунные клетки, что сопровождается гиперпродукцией ПВЦ, повреждением легких и других органов вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. Более того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут усилить инфекцию SARS-CoV-2 через феномен антителозависимого усиления инфекции, что приводит к дальнейшему органному повреждению [32, 33, 38, 39].

Ухудшение состояния пациентов с COVID-19 проявляется лихорадкой и одышкой, повышением уровня острофазовых маркеров воспаления (скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, ферритина), коагулопатией и цитолизом [40]. У большинства пациентов с критической формой COVID-19 клинические и лабораторные параметры болезни коррелируют с высокой концентрацией ПВЦ (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18, фактор некроза опухоли и др.) в сыворотке крови [40–42].

В экспериментах на животных были получены данные о том, что воспалительные цитокины способны ингибировать ГнРГ и секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) путем активации эндогенной опиоидной системы в гипоталамусе [43–45]. Эти результаты потенциально могут объяснять развитие репродуктивных нарушений на фоне тяжелого воспалительного процесса, в том числе у пациенток с COVID-19. Важно отметить, что в настоящее время отсутствуют исследования, оценивающие выраженность воспалительного ответа и характер нарушений менструального цикла (МЦ) у пациенток с новой коронавирусной инфекцией. Тем не менее имеются результаты, подтверждающие роль воспаления, ассоциированного с вирусной инфекцией, в развитии гормональных нарушений у женщин [46, 47]. Так, Л.Г. Зайцева и соавт. сравнили уровень ПВЦ и противовоспалительных цитоки-

нов (АВЦ) в вагинальных смывах 120 здоровых женщин и женщин, инфицированных вирусом простого герпеса (ВПГ). У здоровых женщин было отмечено резкое снижение уровня ПВЦ в овуляторной фазе МЦ, на пике активности гонадотропных гормонов, концентрация АВЦ была наиболее высокой в овуляторной фазе и низкой – в прогестероновой фазе. У ВПГ-инфицированных женщин, напротив, уровень ПВЦ в овуляторной фазе оставался высоким, а в прогестероновой фазе отмечался высокий уровень АВЦ [46]. В исследовании S. Ukibe и соавт. у женщин, больных туберкулезом, отмечалась положительная корреляция между гипогонадизмом и повышенным уровнем ПВЦ [47]. Таким образом, возможно, что дисбаланс ПВЦ и АВЦ может приводить к олиго- или ановуляции, в том числе и в случае цитокинового шторма при коронавирусной инфекции.

### **Влияние лекарственных средств, применяемых в лечении COVID-19, на менструальный цикл**

Для лечения коронавирусной инфекции активно применяют ГКС и антитромботические препараты. Согласно клиническому протоколу лечения пациентов с COVID-19, показаниями для использования ГКС являются: цитокиновый шторм, прогрессирование синдрома активации макрофагов, фаза консолидации с сохраняющейся гипоксемией и рефрактерный септический шок. Для профилактики тромбозов и тромбоэмболий всем пациентам со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции, имеющим высокий риск тромбоэмболических осложнений, а также всем госпитализированным пациентам рекомендованы антикоагулянты [48, 49].

Некоторые женщины испытывают нарушения МЦ после длительной терапии ГКС. Точный патогенез не известен, однако были получены клинико-экспериментальные данные, позволяющие предполагать ингибирующее влияние ГКС на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось [50–52]. Проведенные эксперименты на животных также показали, что ГКС могут подавлять ГнРГ и влиять напрямую на яичники через расположенные в них глюкокортикоидные рецепторы [51, 52]. Более того, M. Sakakuga и соавт. выявили, что у женщин, которые получали преднизолон по различным показаниям в течение минимум 1,5 мес, отмечалась аменорея на фоне приема ГКС. Более того, исследователи обнаружили, что преднизолон снижал выброс ЛГ при внутривенном введении ГнРГ [50]. В малых дозах и при непродолжительном приеме ГКС не оказывают значительного влияния на МЦ [53].

Также причиной нарушений МЦ может быть прием антикоагулянтов. В исследовании Я.А. Парфеновой и соавт. было показано, что у пациенток после перенесенной инфекции COVID-19 и приема антикоагулянтной терапии увеличилась частота аномальных маточных кровотечений [54]. Исследование K. Woonyawat и соавт. показало, что из 134 женщин, принимавших 20 мг ривароксабана по поводу венозного тромбоэмболизма, у 12–18% менструации стали более продолжительными, у 19–24% – более обильными, а из 120 женщин, принимавших 10 мг

ривароксабана, у 12–18% – более продолжительными, у 14–21% – более обильными [55]. Наблюдения N. De Crem и соавт. также продемонстрировали увеличение продолжительности менструаций на фоне приема ривароксабана [56]. При сравнении риска развития обильного маточного кровотечения на фоне приема пероральных антикоагулянтов было выявлено, что наибольший риск отмечался на фоне терапии ривароксабаном по сравнению с приемом аписабана или дабигатрана [57].

Вышеприведенные исследования демонстрируют необходимость правильного выбора антикоагулянтной терапии и ее дальнейшего тщательного контроля для предотвращения аномальных маточных кровотечений, а также важность ограничения длительности приема ГКС.

### **Влияние стресса на менструальный цикл**

Известно, что психологический стресс влияет на регулярность МЦ, объем, длительность и болезненность менструаций, а также ассоциирован с предменструальным синдромом [58–62]. По данным L. Fenster и соавт., для женщин, имеющих стрессовую работу, характерен удвоенный риск укорочения МЦ (24 дня и меньше) [63]. Исследование L. Ossewaarde и соавт. показало, что симпатическая активность во время острого стресса вызывает усиление нейронной активности в областях мозга (особенно в миндалевидном теле), являющихся первым уровнем регуляции МЦ [64]. Более того, согласно концепции H. Selye и соавт., стрессовая реакция организма реализуется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось путем высвобождения кортикотропин-релизинг-, эндогенных опиоидов и ГКС. Эти нейропептиды и гормоны ингибируют секрецию ГнРГ, что приводит к снижению уровней ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Кроме того, ГКС могут напрямую угнетать секрецию половых гормонов и индуцировать развитие резистентности к половым стероидам в яичниках. Также возможно прямое катехоламинергическое ингибирование ФСГ и ЛГ [17–20, 65, 66]. В результате снижения стимуляции яичников ЛГ и ФСГ возможно развитие функциональной аменореи. Недостаток ФСГ приводит к нарушению нормального роста, созревания, селекции фолликулов, снижению выработки эстрогенов, нарушению роста эндометрия, что клинически может проявляться скудными менструациями, аменореей, ановуляторными циклами. При недостатке ЛГ не происходит овуляции и синтеза прогестерона, вследствие чего не возникает менструации. Таким образом, недостаточность гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) приводит к ановуляции и аменорее [67].

Ранее уже сообщалось о существовании связи между нарушениями МЦ и мировыми кризисами (военные конфликты, природные катастрофы), являющимися мощными стрессовыми факторами [68–70]. Так, A. Hannoun и соавт. проанализировали 3 группы женщин: находившихся в зоне военных действий от 3 до 16 дней, 2 дня и тех, кто не был в зоне военных действий. Более 35% женщин 1-й группы и 10,5% женщин 2-й группы отмечали нарушения МЦ в течение 3 мес после перенесенного стресса

на войне, что превышало число женщин с нарушением МЦ из 3-й группы (2,6%). В течение 6 мес после военных событий МЦ нормализовался практически у всех женщин, за исключением 18,6% из 1-й группы [69]. По данным Х. Liu и соавт., среди опрошенных молодых девушек, переживших крупное землетрясение и имевших нарушения МЦ, преобладали те, у кого было диагностировано посттравматическое стрессовое расстройство [70].

Мировая пандемия коронавирусной инфекции и длительный период самоизоляции также послужили триггерами увеличения уровня стресса и тревоги у многих женщин [71]. Вышесказанное дает основания полагать, что стресс, ассоциированный с пандемией COVID-19, может являться причиной нарушения МЦ.

### Вакцинация от COVID-19 и менструальный цикл

Для предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции в разных странах мира уже более года проводится массовая вакцинация [72].

Специалисты здравоохранения столкнулись с массовыми обращениями женщин по поводу нарушения МЦ после вакцинации от COVID-19 [73]. Большинство женщин отмечали восстановление МЦ через 1 мес после вакцинации. На данный момент нет данных, свидетельствующих о негативном влиянии вакцинации от COVID-19 на репродуктивную функцию. Результаты клинических испытаний показали, что незапланированная беременность наступала с одинаковой частотой у привитых и не привитых от COVID-19 женщин [74–78]. Статистические данные Великобритании опровергают взаимосвязь вакцинации и нарушения МЦ, так как число жалоб на нарушение МЦ после вакцинации значительно ниже, как общего числа вакцинированных женщин, так и общей распространенности нарушений МЦ в популяции [79]. Интересно, что отмечавшие нарушения МЦ женщины были вакцинированы разными вакцинами, поэтому если и существует взаимосвязь между вакцинацией от COVID-19 и нарушением МЦ, то более вероятно, что причина лежит в иммунном ответе, нежели в определенном компоненте вакцины [80, 81]. На данный момент планируется крупное исследование в Университете Джона Хопкинса,

которое, вероятно, позволит лучше понять взаимосвязь вакцинации от COVID-19 с нарушениями МЦ [81].

Суммируя сказанное, вероятными факторами риска нарушения МЦ при COVID-19 являются возможное прямое цитотоксическое действие вируса на органы женской репродуктивной системы, дисбаланс цитокинов при тяжелом течении инфекции, длительная терапия ГКС и антикоагулянтами, а также испытываемый во время пандемии стресс, приводящий к функциональной аменорее. Схема представлена на рис. 1.

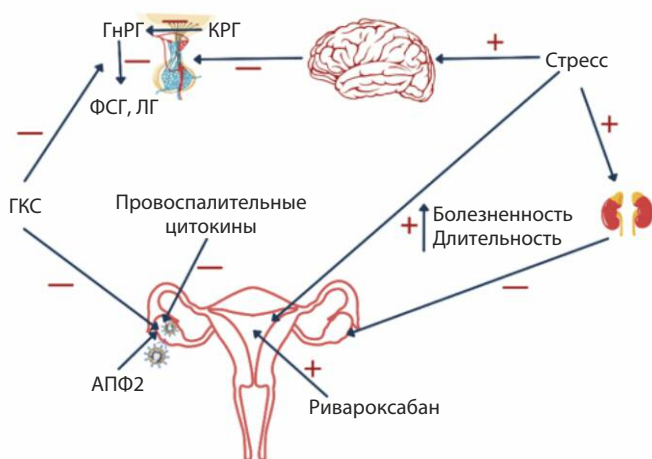
### Влияние COVID-19 на менструальный цикл: данные клинических исследований

Наиболее крупным исследованием, в котором оценивались изменения в репродуктивной системе женщин на фоне коронавирусной инфекции, являлось исследование К. Li и соавт., включающее 177 женщин репродуктивного возраста. Важно, что на фоне COVID-19 у большинства пациенток не было клинически значимых изменений объема менструаций, у 20% женщин отмечалось уменьшение объема и только у 5% пациенток объем менструаций увеличился. При этом не было выявлено существенных различий между изменением объема менструаций у пациенток с легким и тяжелым течением коронавирусной инфекции [1]. Также в данном исследовании оценивалась продолжительность МЦ. У 14% наблюдаемых цикл длился менее 28 дней, у 37% – 28–32 дня, у 18% – 33–37 дней, у 24% пациенток цикл длился более 37 дней и у 7% цикл был нерегулярным. Более выраженное увеличение длительности МЦ наблюдалось у пациенток с тяжелой формой коронавирусной инфекции [1]. Таким образом, на фоне COVID-19 у 18% пациенток цикл стал длиннее, у 3% – короче, у 7% – нерегулярный. При этом не было выявлено корреляции между нарушением длительности цикла и тяжестью течения заболевания [1]. Спустя 2 мес после выздоровления у 8 женщин сохранялось уменьшение объема менструаций, у 2 – объем менструаций вернулся к тому, что был до заболевания [1]. Длительность МЦ вернулась к первоначальной у всех женщин, за исключением 1 пациентки [1].

Для того, чтобы проанализировать характер гормональных изменений на фоне COVID-19, К. Li и соавт. оценивали уровни ЛГ, ФСГ, антимюллерова гормона (АМГ) у всех пациенток, включенных в исследование. У некоторых женщин во время болезни было выявлено повышение уровней ЛГ и ФСГ в раннюю фолликулярную фазу, что может свидетельствовать о сниженной овариальной функции [1]. Однако известно, что при многих острых и хронических системных заболеваниях происходят временные нарушения МЦ, и нельзя с высокой достоверностью считать, что данные нарушения являются специфическим проявлением COVID-19 [82]. Тем не менее стоит заметить, что не было проведено анализа уровней ЛГ и ФСГ после выздоровления и нельзя быть уверенными в том, что уровень гипоталамических гормонов у данных пациенток нормализовался.

Другим исследованием, в котором также оценивался характер изменений МЦ на фоне COVID-19, являлось ис-

Рис. 1. Возможные факторы, влияющие на МЦ при COVID-19.  
Fig. 1. Possible factors affecting MC in COVID-19.



следование Т. Ding и соавт. [83]. В исследование были включены 78 женщин моложе 50 лет с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции. За время наблюдения только у 15% женщин отмечались нарушения МЦ или аменорея. Не было выявлено значимых отличий нарушений МЦ между пациентками с тяжелой и легкой формой коронавирусной инфекции [83]. Авторы также отметили, что у женщин с COVID-19 имелось повышение уровней ЛГ и ФСГ. Существенных отличий уровня АМГ, по которым можно было бы судить о снижении овариального запаса у женщин с коронавирусной инфекцией, между пациентками и контрольной группой выявлено не было [83]. Таким образом, полученные данные согласуются с ранее опубликованным исследованием К. Li и соавт. [1].

Как уже отмечено ранее, пандемия коронавирусной инфекции послужила источником психологического стресса для многих женщин. Были проведены исследования, подтверждающие наличие взаимосвязи между нарушением МЦ и повышенным уровнем стресса во время пандемии COVID-19. Так, N. Phelan и соавт. опросили 1031 женщину, 46% которых отметили нарушения МЦ с начала пандемии. Стрессовыми факторами в условиях пандемии являлись работа (48%), сложности получения помощи в медицинских организациях (25%), финансовые трудности, дистанционное обучение детей (19%), уход за детьми (10%), конфликты в семье (16%), болезни и смерть родственников (15%). Женщины отмечали такие невротоподобные состояния, как плохое настроение (50%), тревога (50%), нарушения сна (49%), снижение концентрации внимания (36%), чувство одиночества (36%), снижение аппетита (36%); 29% опрошенных женщин отмечали укорочение МЦ (на 2–6 дней), 28% сообщили об увеличении длительности цикла (на 2–6 дней); 9% опрошенных женщин впервые отметили отсутствие менструаций во время пандемии, хотя до этого времени МЦ были регулярными; 7% этих женщин сообщали, что нарушение менструаций было редким и «случайным», а 2% говорили о стабильно нерегулярном МЦ; 5% женщин отметили появление обильных менструаций в сравнении с периодом до начала пандемии и 30% женщин отметили появление болезненных менструаций. Было показано, что женщины, испытывавшие невротические расстройства во время пандемии, были больше подвержены нарушениям МЦ, болезненным менструациям и предменструальному синдрому [18].

О. Demir и соавт. также изучили влияние повышенного уровня стресса на МЦ и проанализировали данные опроса 263 женщин, отмечавших повышенную тревожность во время пандемии. Регулярность цикла оставалась неизменной в сравнении со временем до пандемии, однако длительность и объем менструаций сократились. Женщины не отмечали усиления болей во время предменструального синдрома или менструаций [84].

Еще одним исследованием, демонстрирующим наличие взаимосвязи между увеличением уровня стресса со времени начала пандемии и нарушением МЦ, является

исследование N. Ozimek и соавт. В ходе данного исследования были опрошены 210 женщин. Из них 54% женщин имели при этом нарушения МЦ, включая изменение длины цикла (50%), продолжительности менструаций (34%), изменения предменструального синдрома (50%). Женщины с большим количеством баллов по шкале воспринимаемого стресса имели более продолжительные и обильные менструации [85].

Как и вышеуказанные авторы, Т. Takmaz и соавт. связывают нарушения МЦ исследованных женщин, работавших во время пандемии в сфере здравоохранения, с испытываемыми ими на работе стрессом, тревогой и депрессией. Из 952 женщин у 679 МЦ оставался регулярным, у 273 – нерегулярным [17].

С другой стороны, исследование В. Nguyen и соавт. показало отсутствие взаимосвязи между началом пандемии и увеличением частоты нарушений МЦ среди 18 076 женщин, использовавших мобильное приложение для отслеживания МЦ и прогнозирования овуляции. Исследователи сравнили данные за март–сентябрь 2019 г. (до пандемии) с данными за март–сентябрь 2020 г. (во время пандемии). Изменения средней продолжительности цикла и менструации не были клинически значимыми (составили 29 и 4 дня соответственно). Во время пандемии 7,7% женщин отметили увеличение числа ановуляторных циклов, 19,5% – увеличение цикла, что составило меньший процент, чем ожидали исследователи [86].

Таким образом, многие клинические исследования свидетельствуют о взаимосвязи повышенного уровня стресса с возникновением нарушений МЦ во время пандемии COVID-19. Тем не менее в настоящее время накоплено недостаточно клинических данных, которые позволили бы достоверно оценить влияние коронавирусной инфекции на особенности гормональных изменений у женщин и изменения МЦ. Однако тот факт, что SARS-CoV-2 тропен к стромальным и гранулематозным клеткам яичников и клеткам эндометрия, обращает на себя внимание и требует дальнейшего проведения исследований [21–30].

## Заключение

У женщин в период пандемии новой коронавирусной инфекции имеется ряд факторов, которые влияют на развитие гормонального дисбаланса и менструальных нарушений. К этим факторам относят возможное прямое поражение яичников вирусом SARS-CoV-2, испытываемый женщинами в связи с пандемией или болезнью стресс, системную воспалительную реакцию, терапию ГКС и антикоагулянтами. Имеющиеся немногочисленные данные указывают на то, что нарушения МЦ не являются специфичным проявлением COVID-19. Однако необходимо проведение более крупных исследований для установления причин имеющихся нарушений МЦ у женщин во время пандемии COVID-19.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Conflict of interests.* The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- 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): 260–7. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020
- Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens* 2020; 9 (3): 186. DOI: 10.3390/pathogens9030186
- 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): 271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Zhang H, Li H-B, Liu J-R et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis* 2020; 96 (2): 19–24. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.027
- Zhu H, Rhee J-W, Cheng P et al. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22 (5): 32. DOI: 10.1007/s11886-020-01292-3
- Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP et al. The Novel Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Homolog, ACE2, Is Selectively Expressed by Adult Leydig Cells of the Testis. *Endocrinology* 2004; 145 (10): 4703–11. DOI: 10.1210/en.2004-0443
- Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells* 2020; 9 (4): 920. DOI: 10.3390/cells9040920
- Illiano E, Trama F, Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? *Andrologia* 2020; 52 (6): 920. DOI: 10.1111/and.13654
- Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 1998; 9 (4): 411–6. DOI: 10.1006/scdb.1998.0203
- Zirkin BR, Papadopoulos V, Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biol Reprod* 2018; 99 (1): 101–11. DOI: 10.1093/biolre/iy059
- Ma L, Xie W, Li D et al. M Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *MedRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.21.20037267
- Kadihasanoglu M, Aktas S, Yardimci E et al. SARS-CoV-2 Pneumonia Affects Male Reproductive Hormone Levels: A Prospective, Cohort Study. *J Sex Med* 2021; 18 (2): 256–64. DOI: 10.1016/j.jsexm.2020.11.007
- Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology* 2021; 00: 1–10. DOI: 10.1111/andr.12993
- Kao KT, Denker M, Zacharin M, Wong SC. Pubertal abnormalities in adolescents with chronic disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33 (3): 101275. DOI: 10.1016/j.beem.2019.04.009
- Takmaz T, Gundogmus I, Okten SB, 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): 3241–9. DOI: 10.1111/jog.14900
- Phelan N, Behan LA, Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12 (2): 256–64. DOI: 10.3389/fendo.2021.642755
- Toufexis D, Rivarola MA, Lara H, Viau V. Stress and the reproductive axis. *J Neuroendocrinol* 2014; 26 (9): 573–86. DOI: 10.1111/jne.12179
- Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med* 1998; 129 (3): 229–40. DOI: 10.7326/0003-4819-129-3-19980810-00012
- Honorato-Sampaio K, Pereira VM, Santos RA, Reis AM. Evidence that angiotensin-(1-7) is an intermediate of gonadotrophin-induced oocyte maturation in the rat pre-ovulatory follicle. *Exp Physiol* 2012; 97 (5): 642–50. DOI: 10.1113/expphysiol.2011.061960
- Barreira MH, Gasperin BG, Ferreira R et al. The components of the angiotensin-(1-7) system are differentially expressed during follicular wave in cattle. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16 (2): 275–83. DOI: 10.1177/1470320313491996
- Vaz-Silva J, Carneiro MM, Ferreira MC et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reprod Sci* 2009; 16 (3): 247–56. DOI: 10.1177/1933719108327593
- 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): 367–73. DOI: 10.1093/molehr/gaaa030
- Shang J, Wan Y, Luo C et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 11727–34. DOI: 10.1073/pnas.2003138117
- 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): 1444–8. DOI: 10.1126/science.abb2762
- Ou X, Liu Y, Lei X et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9
- Wang K, Chen W, Zhou Y-S et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. Published online March 14, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345
- Mahdian S, Shahhoseini M, Moini A. COVID-19 Mediated by Basigin Can Affect Male and Female Fertility. *Int J Fertil Steril* 2020; 14 (3): 262–3. DOI: 10.22074/ijfs.2020.134702
- Chen L, Bi J, Nakai M et al. Expression of basigin in reproductive tissues of estrogen receptor- $\alpha$  or - $\beta$  null mice. *Reproduction* 2010; 139 (6): 1057–66. DOI: 10.1530/REP-10-0069
- Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril* 2020; 114 (1): 33–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363–74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
- Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю. и др. COVID-19-ассоциированный вторичный гемфагоцитозный лимфоцитоз (синдром «цитокинового шторма»). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021; 76 (1): 51–66. DOI: 10.15690/vramn1410
- [Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю. et al. COVID-19-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (cytokine storm syndrome). *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021; 76 (1): 51–66. DOI: 10.15690/vramn1410 (in Russian)].
- Netea MG, Balkwill F, Chonchol M et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol* 2017; 18: 826–31. DOI: https://doi.org/10.1038/ni.3790
- Mogensen TH. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 240–73. DOI: https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08
- Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL et al. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol* 2019; 10: 1745. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01745
- Lucherini OM, Rigante D, Sota J et al. Updated overview of molecular pathways involved in the most common monogenic autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 110 (1): 3–9. PMID: 29742053.
- Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (2): 337–42. PMID: 32202240.
- Li X, Geng M, Peng Y et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020; 10: 102–8. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl* 2020; 395: 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537
- Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130: 2620–9. DOI: 10.1172/JCI137244
- Kalra PS, Sahu A, Kalra SP. Interleukin-1 inhibits the ovarian steroid-induced luteinizing hormone surge and release of hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone in rats. *Endocrinology* 1990; 126 (4): 2145e52. DOI: 10.1210/endo-126-4-2145
- Nappi RE, Rivest S. Effect of immune and metabolic challenges on the luteinizing hormone-releasing hormone neuronal system in cycling female rats: an evaluation at the transcriptional level. *Endocrinology* 1997; 138 (4): 1374e84. DOI: 10.1210/endo.138.4.5044
- Rivier C, Vale W. Cytokines act within the brain to inhibit luteinizing hormone secretion and ovulation in the rat. *Endocrinology* 1990; 127 (2): 849e56. DOI: 10.1210/endo-127-2-849
- Зайцева Л.Г., Сергеева Н.С., Тищенко А.Л. и др. Уровень цитокинов в разные фазы менструального цикла в вагинальных секретах здоровых и ВИП-инфицированных женщин. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; 10 (5): 26–30
- [Zaitseva L.G., Sergeeva N.S., Tishchenko A.L. et al. Cytokine levels in vaginal secretions of healthy and herpes simplex virus-infected women in different phases of menstrual cycle. *Clinical dermatology and venereology*. 2012; 10 (5): 26–30 (in Russian)].
- Ukibe NR, Ukibe SN, Onwubuya EI et al. Possible impact of variations in some Cytokine levels during menstrual cycle in women of reproductive age infected with Pulmonary Tuberculosis at Newwi, Nigeria. *Clin Investig (Lond)* 2018; 8 (2). DOI: 10.4172/Clinical-Investigation.1000130
- Анциферов М.Б., Аронов Л.С., Белевский А.С. и др. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под ред. А.И. Хрипуна. М.: ГБУ «НИИОЗМ ДЗМ», 2020
- [Antsiferov M.B., Aronov L.S., Belevsky A.S. et al. Clinical Protocol of Treatment of Patients with a New Coronavirus Infection (COVID-19), which are hospitalized and are treated in medical organizations of the state health system of Moscow. Ed. by A.I. Khripun. Moscow: GBU "NIIOZMM DZM", 2020 (in Russian)].
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021) [Temporary clinical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 12 (21.09.2021) (in Russian)].
- Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S. Inhibition of Luteinizing Hormone Secretion Induced by Synthetic LHRH by Long-term Treatment with Glucocorticoids in Human Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40 (5): 774–9. DOI: 10.1210/jcem-40-5-774
- Gore AC, Attardi B, DeFranco DB. Glucocorticoid repression of the reproductive axis: effects on GnRH and gonadotropin subunit mRNA levels. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 256 (1e2): 40e8. DOI: 10.1016/j.mce.2006.06.002
- Tetsuka M, Milne M, Simpson GE et al. Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, glucocorticoid receptor, and mineralocorticoid receptor genes in rat ovary. *Biol Reprod* 1999; 60 (2): 330e5. PubMed PMID: 9915998.
- 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

54. Парфёнова Я.А., Шибельгут Н.М., Артымук Н.В. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021; 3 (86): 36–40. DOI: 10.24412/2686-7338-2021-3-36-40 [Parfyonova Y.A., Shibegut N.M., Artyuk N.V. The impact of the new coronavirus infection COVID-19 on the reproductive health of women. *Mother and Child in Kuzbass* 2021; 3 (86): 36–40. DOI: 10.24412/26867338202133640 (in Russian)].
55. Boonyawat K, Lensing AWA, Prins MH et al. Heavy menstrual bleeding in women on anticoagulant treatment for venous thromboembolism: Comparison of high- and low-dose rivaroxaban with aspirin. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5 (2): 308–13. DOI: 10.1002/rth2.12474
56. De Crem N, Peerlinck K, Vanassche T et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thromb Res* 2015; 136 (4): 749–53. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.07.030
57. Samuelson Bannow B. Management of heavy menstrual bleeding on anticoagulation. *Hematology* 2020; 2020 (1): 533–7. DOI: 10.1182/hematology.202000138
58. Barsom SH, Mansfield PK, Koch PB et al. Association between psychological stress and menstrual cycle characteristics in perimenopausal women. *Womens Health Issues* 2004; 14 (6): 235–41. DOI: 10.1016/j.whi.2004.07.006
59. Abu Helwa HA, Mitaeb AA, Al-Hamshri S, Sweileh WM. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students. *BMC Womens Health* 2018; 18 (1): 18. DOI: 10.1186/s12905-018-0516-1
60. Ibrahim NK, AlGhamdi MS, Al-Shaibani AN et al. Dysmenorrhea among female medical students in King Abdulaziz University: Prevalence, Predictors and outcome. *Pak J Med Sci* 2015; 31 (6): 1312–7. DOI: 10.12669/pjms.316.8752
61. Morales-Carmona F, Pimentel-Nieto D, Bustos-López H. Percepción del ciclo menstrual y malestar psicológico en una muestra de mujeres mexicanas [Menstrual cycle perception and psychological distress in a sample of Mexican women]. *Rev Invest Clin* 2008; 60 (6): 478–85. PMID: 19378834
62. Warner P, Bancroft J. Factors related to self-reporting of the pre-menstrual syndrome. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 249–60. DOI: 10.1192/bjp.157.2.249
63. Fenster L, Waller K, Chen J et al. Psychological stress in the workplace and menstrual function. *Am J Epidemiol* 1999; 149 (2): 127–34. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009777. Erratum in: *Am J Epidemiol* 1999; 149 (7): 686. PMID: 9921957
64. Ossewaarde L, Hermans EJ, van Wingen GA et al. Neural mechanisms underlying changes in stress-sensitivity across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35 (1): 47–55. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.08.011
65. Hans Selye Stress in Health and Disease 1976 eBook. ISBN: 9781483192215
66. Nicoletti I, Filippini P, Sfrappini M et al. Catecholamines and pituitary function. I. Effects of catecholamine synthesis inhibition and subsequent catecholamine infusion on gonadotropin and prolactin serum levels in normal cycling women and in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Horm Res* 1984; 19 (3): 158–70. DOI: 10.1159/000179883
67. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th edition. 2019.
68. Whitacre FE. War amenorrhea. *J Am Med Assoc* 1944; 124 (7): 399. DOI: 10.1001/jama.1944.02850070001001
69. Hannoun AB, Nassar AH, Usta IM et al. Effect of war on the menstrual cycle. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (4): 929–32. DOI: 10.1097/01.AOG.0000257170.83920.de
70. Liu X, Yang Y, Yuan P et al. A study of the relationship between mental health and menstrual abnormalities in female middle school students from postearthquake Wenchuan. *Biosci Trends* 2010; 4 (1): 4–8. PMID: 20305338
71. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health* 2020; 16 (1): 57. DOI: 10.1186/s12992-020-00589-w
72. Who.int [Internet]. WHO. World-health-organization coronavirus disease (COVID-19) [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
73. Gov.uk [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine – weekly summary of yellow card reporting [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
74. Male V. Are covid-19 vaccines safe in pregnancy? *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 200–1. DOI: 10.1038/s41577-021-00525-y
75. Morris RS. SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility. *F&S Reports* 2021; 2 (3): 253–5. DOI: 10.1016/j.xfre.2021.05.010
76. Orvieto R, Noach-Hirsh M, Segev-Zahav A et al. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reprod Biol Endocrinol* 2021; 19: 69. DOI: 10.1186/s12958-021-00757-6
77. Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination. *medRxiv* 2021: 2021.04.09.21255195. [Preprint.] DOI: 10.1101/2021.04.09.21255195
78. Safrai M, Rottenstreich A, Herzberg S et al. Stopping the misinformation: BNT162b2 COVID-19 vaccine has no negative effect on women's fertility. *medRxiv* 2021: 2021.05.30.21258079 [Preprint]. DOI: 10.1101/2021.05.30.21258079
79. Gov.uk [Internet]. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. COVID-19 vaccines: updates for August 2021 [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/covid-19-vaccines-updates-for-august-2021>
80. Male V. Menstrual changes after covid-19 vaccination. *BMJ* 2021; 41 (8): n2211. DOI: 10.1136/bmj.n2211
81. Hopkinsmedicine.org [Internet]. COVID-19 NEWS: Study to Investigate Impacts of COVID Vaccines on Menstruation [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/news/newsroom/news-releases/covid-19-news-study-to-investigate-impacts-of-covid-vaccines-on-menstruation>
82. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005; 152 (4): 501–13. DOI: 10.1530/eje.1.01886. PMID: 15817904
83. Ding T, Wang T, Zhang J et al. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 635255. DOI: 10.3389/fmed.2021.635255
84. Demir O, Sal H, Comba C. Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2021; 41 (8): 1257–61. DOI: 10.1080/01443615.2021.1907562
85. Ozimek N, Velez K, Anvari H, Butler L, Goldman KN, Weitowich NC. Impact of Stress on Menstrual Cyclicity During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Survey Study. *J Women's Heal* 2022; 31 (1): 84–90. DOI: 10.1089/jwh.2021.0158
86. Nguyen BT, Pang RD, Nelson AL et al. Detecting variations in ovulation and menstruation during the COVID-19 pandemic, using real-world mobile app data. *PLoS ONE* 2021; 16 (10): e0258314. DOI: 10.1371/journal.pone.0258314

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com); ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Tatiana Yu. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com); ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Лобанова Кристина Геннадьевна** – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

E-mail: [miss.sapog@mail.ru](mailto:miss.sapog@mail.ru); ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLibrary SPIN: 6044-1684

**Kristina G. Lobanova** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: [miss.sapog@mail.ru](mailto:miss.sapog@mail.ru); ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLibrary SPIN: 6044-1684

**Короткова Татьяна Николаевна** – зав. лаб. клинической биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий». ORCID: 0000-0002-3684-9992; eLibrary SPIN: 6502-3727

**Tatiana N. Korotkova** – Head of the Laboratory, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology. ORCID: 0000-0002-3684-9992; eLibrary SPIN: 6502-3727

**Гурова Ирина Дмитриевна** – студентка 4-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

E-mail: [irina.gurova1004@gmail.com](mailto:irina.gurova1004@gmail.com); ORCID: 0000-0003-2040-0899

**Irina D. Gurova** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: [irina.gurova1004@gmail.com](mailto:irina.gurova1004@gmail.com); ORCID: 0000-0003-2040-0899

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.02.2022