

DOI 10.37539/2949-1991.2026.38.3.024
УДК 618

Татаренко Виктория Евгеньевна, Студент,
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет
Tatarenko Victoria Evgenievna, Stugent,
The National Research University "Belgorod State University"

Забелина Виктория Артемовна, Студент,
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет
Zabelina Victoria Artemovna, Stugent,
The National Research University "Belgorod State University"

Козаренко Олеся Николаевна,
Доцент кафедры акушерства и гинекологии,
кандидат медицинских наук
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет
Kozarenko Olesya Nikolaevna,
Associate Professor of the Department of Obstetrics
and Gynecology, Candidate of Medical Sciences,
The National Research University "Belgorod State University"

**SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЯ: НОВОЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ЗВЕНО В РАЗВИТИИ ЭНДОМЕТРИОЗА
SARS-COV-2 INFECTION: A NEW PATHOGENIC LINK
IN THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOSIS**

Аннотация. В статье представлен систематический обзор, посвященный изучению взаимосвязи между новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и эндометриозом. Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на качество жизни пациенток с гинекологическими заболеваниями, вызвав задержки в плановом медицинском обслуживании и рост психологического напряжения. В данной работе проанализированы патогенетические механизмы взаимодействия SARS-CoV-2 с эндометриозом, включающие влияние цитокинового шторма и иммуносупрессии на прогрессирование эктопических очагов. На основе метаанализа данных установлена повышенная восприимчивость женщин с эндометриозом к SARS-CoV-2, а также выявлено ухудшение течения заболевания и психоэмоционального состояния пациенток в период пандемии. Работа подчеркивает необходимость особого внимания к данной группе пациенток в постковидный период.

Abstract. This article presents a systematic review exploring the relationship between coronavirus disease 2019 (COVID-19) and endometriosis. The COVID-19 pandemic has significantly impacted the quality of life for patients with gynecological conditions, leading to delays in routine medical care and increased psychological distress. This review analyzes the pathogenetic mechanisms of the interaction between SARS-CoV-2 and endometriosis, including the role of the cytokine storm and immunosuppression in the progression of ectopic lesions. Based on meta-analytical data, we demonstrate an increased susceptibility of women with endometriosis to SARS-CoV-2 infection, as well as an exacerbation of disease symptoms and adverse effects on the psycho-



emotional state of patients during the pandemic. The findings underscore the need for special attention to this patient group in the post-covid period.

Ключевые слова: Эндометриоз, COVID-19, SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, гинекология, хроническая тазовая боль, психическое здоровье.

Keywords: Endometriosis, COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine storm, gynecology, chronic pelvic pain, mental health.

Введение. Влияние коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) на эндометриоз в настоящее время неясно. В этом систематическом обзоре мы попытались показать потенциальное влияние COVID-19 на патогенез, клинические симптомы и лечение эндометриоза. Цитокиновый шторм, вызванный COVID-19, может способствовать возникновению и прогрессированию эндометриоза, а иммуносупрессия, вызванная COVID-19, может помочь эктопическому эндометрию избежать иммунного клиренса. Таким образом, вынужденная социальная изоляция и отмена плановой медицинской помощи во время пандемии COVID-19 усиливают тревожность и психологическое напряжение, что может усугубить симптомы, связанные с эндометриозом, и привести к задержке планового медицинского обслуживания.

Цель исследования. Целью нашего обзора была оценка совокупной распространённости инфекции SARS-CoV-2 и влияния пандемии COVID-19 на здоровье пациентов с эндометриозом.

Материалы и методы. Мы проанализировали доступные данные из PubMed, Science Direct, Scopus и Google Scholar, касающиеся взаимодействия COVID-19 и эндометриоза. Дата рождения, рост и расовая принадлежность были указаны участниками самостоятельно при включении в когорту. Вес и статус курильщика. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение веса в килограммах к квадрату роста в метрах. Данные о бесплодии в анамнезе (определяемом как неспособность забеременеть после 12 месяцев попыток), подтвержденной ультразвуковым исследованием или гистерэктомией миоме матки, сахарном диабете, астме, гипертонии, повышенном уровне холестерина и онкологических заболеваниях были получены из всех основных опросников когорты. О госпитализации(ях) из-за COVID-19 участники сообщали самостоятельно в каждом из опросников последующего наблюдения за COVID-19 и в MOD12. Вакцинация от COVID-19 (дата введения первой дозы) запрашивалась во втором и третьем квартальных опросниках для последующего наблюдения за COVID-19, а также в MOD12. У участников дополнительного исследования COVID-19 на исходном уровне запрашивали информацию о статусе медицинского работника, работающего на передовой (т. е. активно работающего в медицинском учреждении), симптомах депрессии (измеряемых с помощью опросника Patient Health Questionnaire-2), симптомах тревоги (измеряемых с помощью опросника Generalized Anxiety Disorder 2-item) и беспокойстве по поводу COVID-19 [1].

Результаты и обсуждение. Эндометриоз – это эктопическое разрастание тканей эндометрия за пределами матки. Это может привести к нарушению гормональных и иммунологических процессов, что, в свою очередь, может повысить восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2. В результате этой инфекции могут усилиться симптомы эндометриоза.

Пандемия COVID-19 затронула миллионы людей по всему миру [2]. Так, по данным метаанализа Ziyaana Kabani и соавторов, основанного на проведении комплексного поиска в базе данных MEDLINE, Science Direct, Scopus и Google Scholar, включавшего в себя более 2000000 женщин, было показано, что 7,5 % пациенток в мире, страдающих от эндометриоза, были инфицированы SARS-CoV-2 и у этих женщин риск заражения COVID-19 был примерно на 50 % выше чем у тех, кто не страдал данным заболеванием. Кроме того, так же было показано на основе этого анализа, что у пациенток с эндометриозом чаще проявлялись симптомы дисменореи, а также симптомы, связанные с психическим здоровьем, такие как тревожность и депрессия [3].



По оценкам, распространённость эндометриоза в мире составляет 16–20 % [4]. Считается, что миллионы таких пациенток пострадали от пандемии COVID-19 [5], и, по оценкам, 6,2 % из них были инфицированы коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) [6].

Гистологически эндометриоз определяется как наличие эктопических тканей эндометрия, рассеянных в областях за пределами эндометрия [6], и симптоматически характеризуется тазовой болью, дисменореей, диспареунией и бесплодием [7]. Считается, что эти симптомы возникают в результате нарушения гормонального фона женщины, а так же в результате неврологических и иммунологических функций организма [8]. Так, нарушение этих процессов повышает восприимчивость пациентов с эндометриозом к инфекции SARS-CoV-2, что, в свою очередь, может приводить к усилению проявления симптомов данного заболевания и усугублению проявления его осложнений.

По данным исследований Wang S. и соавторов, женщины с эндометриозом в анамнезе, у которых также были миома матки и/или бесплодие, подвергались более высокому риску длительного течения COVID-19 по сравнению с женщинами, у которых был только эндометриоз. Однако, не было обнаружено значимой разницы между контрольной и основной группой. Кроме того, хотя связь между эндометриозом и длительным течением COVID-19 была значительно сильнее у женщин в возрасте до 50 лет по сравнению с участницами старшей возрастной группы, возраст не был статистически достоверным значением [9].

У женщин с эндометриозом развитию заболевания могут способствовать изменения в клеточном и гуморальном иммунитете [10]. Поскольку аномальный иммунный ответ в перитонеальной среде, по-видимому, играет ключевую роль в пролиферации эктопических клеток эндометрия, иммунные изменения, возникающие после заражения SARS-CoV-2, вполне могут способствовать развитию эндометриоза или наоборот. Иммунологические и воспалительные изменения, наблюдаемые при эндометриозе, включают в себя следующее: снижение реактивности Т-клеток, NK-цитотоксичности, повышение выработки антител, увеличение количества и активацию перитонеальных макрофагов, а также изменения в медиаторах воспаления [11]. Сао Х.Л. и его коллеги обнаружили, что фактор некроза опухоли альфа играет определённую роль в развитии эндометриоза [12], а его экспрессия повышена в тканях данной группы пациентов с COVID-19 [13].

Для проникновения в клетки SARS-CoV-2 использует свой белок spike S для связывания ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), который играет важную роль в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, и трансмембранной протеазы serine protease-2 (TMPRSS2) для праймирования белка S [14]. Henarejos-Castillo I. и его коллеги проанализировали влияние инфекции SARS-CoV-2 на экспрессию генов рецепторов в эндометрии и наблюдали разного рода экспрессию различных рецепторов. Было обнаружено, что экспрессия генов некоторых рецепторов увеличивается с возрастом, и экспрессия варьировала на разных фазах менструального цикла. Тем не менее их исследование показывает, что низкая экспрессия ACE2 и TMPRSS2 в клетках эндометрия не означает, что в процессе заражения не участвуют другие механизмы [15].

В исследовании de Miguel-Gómez L. и др. с участием 24 женщин, 14 из которых перенесли COVID-19 и 10 без COVID-19, было показано, что, несмотря на отсутствие SARS-CoV-2 в тканях эндометрия у пациенток с COVID-19, в тканях эндометрия наблюдались изменения в экспрессии генов рецепторов, несмотря на отсутствие РНК SARS-CoV-2 [16].

Длительный COVID, хроническое воспаление, аутоиммунная дисрегуляция и гипотеза ACE2

SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина в основном через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) с помощью сериновой протеазы TMPRSS2,



которая активирует спайковый белок вируса [17]. АПФ2 экспрессируется не только в лёгких и желудочно-кишечном тракте, но и в женских репродуктивных тканях, включая эндометриальный и эктопический эндометрий [18]. Такая широкая экспрессия предполагает, что ткани, поражённые эндометриозом, могут быть напрямую уязвимы для инфекции SARS-CoV-2.

Взаимодействие между SARS-CoV-2 и ACE2 приводит к снижению ферментативной активности ACE2 [19]. Это снижение нарушает работу ренин-ангиотензиновой системы (РАС), смещая баланс в сторону усиления передачи сигналов ангиотензина II (Ang II) через рецепторы AT1. Это способствует развитию воспаления, фиброза, окислительного стресса и тромбоза [20]. Недавние исследования показали, что у пациентов с длительным течением COVID могут вырабатываться антитела против самого ACE2, что ещё больше нарушает его регуляторную функцию и усиливает провоспалительное действие ангиотензина II [21]. Антитела против ACE2 могут нарушать работу как связанного с мембраной, так и растворимого ACE2, что приводит к чрезмерной активации иммунитета и повреждению сосудов. Кроме того, растворимый ACE2 был предложен в качестве биомаркера целостности сосудов и гематоэнцефалического барьера, особенно в перитонеальных клетках, которые также экспрессируют TMPRSS2 и могут быть мишенью при длительном нейровоспалении, связанном с COVID [22].

Эндометриоз имеет много общих черт с этими иммуновоспалительными заболеваниями. Он характеризуется хроническим воспалением, вызванным эстрогеном, с повышенным уровнем IL-1 β , IL-6, TNF- α и активных форм кислорода (АФК) как в перитонеальной жидкости, так и в тканях эндометрия [23]. Хорошо изучены нарушения цитотоксичности естественных киллеров (NK-клеток), поляризации макрофагов и дисбаланс Т-клеток [24]. Аналогичные иммунные дисфункции связаны с поствирусными синдромами, включая длительный COVID, а также с мигренью, энцефаломиелитом / синдромом хронической усталости (ME / CFS), с которыми часто сочетается эндометриоз. Например, 36% женщин с (ME/CFS) и 20% с синдромом постуральной ортостатической тахикардии (POTS) сообщают об эндометриозе в анамнезе [25]. Эти общие черты подчеркивают важность дисфункциональной иммунной и эндокринной систем при обоих состояниях. Некоторые из этих механизмов также могут играть роль при длительном течении COVID.

Постковидный синдром и эндометриоз связаны с постоянной активацией иммунной системы и выработкой аутоантител, в том числе антиядерных и антифосфолипидных. При обоих состояниях наблюдается дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГПНС) и снижение уровня кортизола. Эти особенности могут способствовать развитию хронической усталости, “мозгового тумана” и вегетативных симптомов, которые часто наблюдаются при постковидном синдроме.

Кроме того, “гипотеза бактериальной контаминации” при эндометриозе утверждает, что молекулярные паттерны, связанные с патогеном (PAMPs), могут активировать toll-подобные рецепторы (TLR), такие как TLR4, вызывая стерильное воспаление [27]. Это аналогично доказательствам длительного COVID, свидетельствующим о дисбактериозе кишечника, персистенции антигена и стимуляции иммунитета вирусными резервуарами или патобионтами [28]. Наконец, при эндометриозе также наблюдаются нарушения свертываемости крови, характерные для длительного течения COVID. Оба состояния связаны с гиперкоагуляцией, эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском тромбоэмболических осложнений [29].

Связь между эндометриозом и аутоиммунными заболеваниями указывает на критическое взаимодействие механизмов иммунной дисрегуляции, выходящее за рамки локальной патологии. Например, у женщин с эндометриозом чаще встречается бесплодие из-за нарушения имплантации эмбриона, что, вероятно, связано с воспалительными процессами



в эндометрии. Кроме того, они подвержены повышенному риску неблагоприятных исходов беременности, включая преждевременные роды и преэклампсию, из-за системного воспаления сосудов и эндотелиальной дисфункции. Помимо репродуктивных осложнений, женщины с эндометриозом часто сталкиваются с системными проявлениями, такими как хроническая усталость, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и повышенная предрасположенность к заболеваниям соединительной ткани, что отражает системный характер заболевания [30].

Последние исследования показывают, что у женщин с эндометриозом повышен уровень циркулирующих аутоантител, в том числе антиядерных и антифосфолипидных антител, которые также участвуют в патофизиологии длительного COVID [31]. Пересекающиеся механизмы, такие как хроническое воспаление, окислительный стресс и нарушение регуляции функций иммунных клеток, могут служить биологической основой для их общей предрасположенности.

Влияние COVID на симптомы, связанные с эндометриозом

У пациенток с эндометриозом после заражения SARS-CoV-2 могут обостриться такие симптомы, как дисменорея и диспареуния [32]. Общие патофизиологические механизмы эндометриоза и постковидного синдрома, включая хроническое системное воспаление, нарушение регуляции иммунной системы и гормональный дисбаланс, вероятно, способствуют ухудшению симптоматики. Стойкое повышение уровня воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , при обоих состояниях может усиливать тазовую боль и дискомфорт во время менструации, что приводит к усилению дисменореи [33]. Длительное течение COVID-19 также связано с нервно-мышечной и вегетативной дисфункцией, которая может усиливать диспареунию за счёт таких механизмов, как гипералгезия, дисфункция тазового дна и центральная сенсбилизация [34]. Кроме того, нарушения свёртываемости крови, наблюдаемые как при эндометриозе, так и при постковидном синдроме, могут приводить к усилению ишемической боли и воспалению сосудов в очагах эндометриоза, что ещё больше усугубляет тяжесть симптомов. Эти данные подчёркивают необходимость применения междисциплинарных стратегий лечения, направленных как на воспалительную, так и на неврологическую составляющую боли у пациенток с эндометриозом, у которых развивается постковидный синдром. Будущие исследования должны быть сосредоточены на лонгитюдных наблюдениях, чтобы лучше понять взаимосвязь между этими состояниями и изучить возможности целенаправленных терапевтических вмешательств, направленных на снижение тяжести симптомов у пациентов.

Еще одно исследование, проведенное Gaetano Riemma и соавторами, включающее в себя 1428 женщин, показало, что вакцина на основе мРНК не оказала негативного влияния на интенсивность менструальных кровотечений как у женщин с эндометриозом, так и у женщин из контрольной группы. Аналогичным образом у пациенток с эндометриозом не наблюдалось увеличения частоты межменструальных кровотечений по сравнению со здоровыми женщинами из контрольной группы. Кроме того, при сравнении пациенток с эндометриозом и здоровых женщин оказалось, что двойная вакцинация не влияет на хроническую тазовую боль [35].

Этот систематический обзор и метаанализ показали, что в целом симптоматика у женщин с эндометриозом не ухудшается после введения двух доз вакцины от COVID-19 на основе технологии мРНК. Однако у женщин с эндометриозом может усиливаться дисменорея. Тем не менее женщины с эндометриозом, по-видимому, не более склонны к заражению COVID-19 по сравнению со здоровыми женщинами из контрольной группы.

Данные свидетельствуют о том, что изменения в менструальном цикле, связанные с вакцинацией от COVID-19, носят временный характер, но понимание того, как вакцинация влияет на нарушения менструального цикла, крайне важно [36]. Доступ к точной и



исчерпывающей информации об этих нарушениях необходим для того, чтобы справиться с потенциальными осложнениями, дискомфортом и особенно с тем, что волнует женщин, которые хотят забеременеть. Это особенно важно для женщин с уже имеющимися заболеваниями, такими как эндометриоз, при котором пациентки часто испытывают повышенный стресс, физические симптомы и более склонны к депрессии и тревожности. Пандемия существенно повлияла на психологическое состояние женщин с эндометриозом, повысив риск развития у них посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), особенно у тех, кто уже страдает от тревожности, у пожилых женщин и безработных.

Вероятная этиопатогенетическая связь между незначительным усилением дисменореи, о котором говорится в нашем анализе и в предыдущих исследованиях, ещё не установлена. Предлагаемые объяснения наблюдаемой корреляции между мРНК-вакцинами и обострением могут быть связаны с влиянием вакцинации на иммунную и воспалительную системы. Согласно недавним исследованиям, несколько иммунологических переменных, связанных с вакциной, могут влиять на сократительную способность миомерия и плотность цервикальной слизи [37]. Напротив, некоторые авторы подчёркивают психологическую и психосоматическую роль скептического отношения к вакцинам в возникновении ложных симптомов у пациентов, в том числе дисменореи [38].

С другой стороны, результаты исследования Aftab N. и др. противоречат этому утверждению и не показывают существенных изменений в менструальных циклах у большинства участников исследования после заражения COVID-19 [39].

Систематический анализ данных 17 799 пациентов показал, что среди людей с эндометриозом уровень заражения COVID-19 составляет 7,5 %. Это привело к заметным последствиям для здоровья, включая ограничение доступа к медицинской помощи и усиление таких симптомов, как дисменорея, тревожность, депрессия и усталость. Пандемия, несомненно, усугубила проблемы, с которыми сталкиваются пациенты с эндометриозом, ухудшив их самочувствие и общее состояние [40].

Было обнаружено, что у женщин, у которых ранее диагностировали эндометриоз с помощью лапароскопии, вероятность возникновения затяжных симптомов COVID-19 на 22 % выше, а при продолжительности симптомов более восьми недель эта корреляция ещё сильнее [41].

Однако этот метаанализ и связанные с ним исследования не выявили повышенной восприимчивости к COVID-19 у пациентов с диагностированным эндометриозом. Некоторые авторы пытались выдвинуть гипотезы о возможном механизме, приводящем к такой проблеме. Более низкий риск развития эндометриальноподобной ткани, как и в случае с эндометриоидными имплантатами, связан с более низкой экспрессией белков хозяина, связанных с SARS-CoV-2, таких как трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2) и особенно ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), который является точкой входа в клетку. Кроме того, благодаря синтезу половых гормонов белок ACE2 играет важную роль в физиологии, патофизиологии и процессах фертильности женской репродуктивной системы. У женщин с эндометриозом экспрессия ACE2 и TMPRSS2 значительно снижена по сравнению со здоровыми женщинами из контрольной группы. Таким образом, эндометриальные клетки могут быть менее восприимчивы к проникновению вируса, и этот механизм может оказывать защитное действие против инфекции COVID-19 [42].

Этот систематический обзор имеет множество сильных сторон. Во-первых, это первое исследование, в котором данные о различных пациентках с эндометриозом, получивших мРНК-вакцину от COVID-19, были объединены в метаанализ. Кроме того, несмотря на небольшое количество исследований, совокупное число участников считается достаточным для подтверждения первоначальной достоверности результатов. Наконец, анализ основан на эксклюзивных данных, полученных от отдельных когорт, что исключает дублирование



данных в исследованиях, в которых оценивались одни и те же группы женщин из национальных реестров (например, Endometriosis UK).

Влияние на местную микросреду кишечника

Исследования показали, что у пациентов с эндометриозом значительно увеличилось количество актиномицетов, фирмикутов, веррукозной микрофлоры, *протеев*, бифидобактерий, буркхольдер, *кишечной палочки* и *шигелл* в кишечных микроорганизмах, а количество *гарднерелл* в кишечной флоре уменьшилось [43]. Иммунный дисбаланс, воспалительный ответ организма и аномальный метаболизм эстрогенов, вызванные нарушением кишечной микробиоты, могут быть важными факторами возникновения эндометриоза. Кроме того, эксперименты на животных подтвердили, что скормливание эндометриозных частиц в фекалиях мышей другим мышам может способствовать росту и инвазии эктопических поражений. Исследование показало, что у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, осложненной желудочно-кишечными симптомами, наблюдался микрoэкологический дисбаланс кишечника, который особенно проявлялся в снижении численности бактерий, продуцирующих бутират (таких как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Clostridium* видов), полезных бактерий (таких как *лактобациллы* и бифидобактерии), и увеличении некоторых распространенных патогенов (таких как *превотелла*, энтерококк, Enterobacteriaceae, или *САМпилобактер*)[44].

У пациентов с эндометриозом и у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдался схожий рост числа энтеробактерий. Нарушения микрoэкологии кишечника, вызванные COVID-19, могут способствовать возникновению эндометриоза и дальнейшему развитию эктопических поражений.

Заключение. Этот обзор посвящен потенциальному воздействию пандемии COVID-19 на эндометриоз. Возникновение и развитие COVID-19 и эндометриоза сопровождаются нарушениями в иммунной системе. У пациентов с COVID-19 высвобождается множество влияющих на эндометриоз факторов, которые могут увеличить риск его возникновения или усугубить тяжесть течения. Вопрос о том, может ли влияние COVID-19 на микросреду эндометрия привести к возникновению и развитию эндометриоза, заслуживает дальнейшего изучения. С другой стороны, возникновение COVID-19 не связано с полом и возрастом, в то время как эндометриоз чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста. Эти данные показывают, что COVID-19 не только оказывает значительное влияние на возникновение и развитие эндометриоза, но и определенным образом влияет на типичные клинические симптомы эндометриоза. Обязательная изоляция и повышенное психологическое давление во время пандемии COVID-19 могут усугубить ощущение боли в области таза, возникающее при эндометриозе. Для пациенток с эндометриоз ассоциированным бесплодием отсроченное лечение окажет большее психологическое давление и даже будет способствовать его дальнейшему развитию. В заключение следует отметить, что пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на пациенток с эндометриозом. Во время пандемии COVID-19 следует уделять больше внимания женщинам, склонным к развитию или страдающим данным заболеванием, и следует продолжить изучение эффективных методов для уменьшения этих последствий.

Список литературы:

1. Löwe B., Wahl I., Rose M., et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord.* 2010;122:86–95. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.019.
2. Onyeaka H., Anumudu C.K., Al-Sharify Z.T., Egele-Godswill E., Mbaegbu P. COVID-19 Pandemic: A Review of the Global Lockdown and Its Far-Reaching Effects. *Sci. Prog.* 2021;104 doi: 10.1177/00368504211019854.



3. Arena A., Orsini B., Esposti E.D., Raimondo D., Lenzi J., Verrelli L., Iodice R., Casadio P., Seracchioli R. Effects of the SARS-CoV-2 Pandemic on Women Affected by Endometriosis: A Large Cross-Sectional Online Survey. *Ann. Med.* 2021;53:1924–1934. doi: 10.1080/07853890.2021.1991589.
4. Moradi Y., Shams-Beyranvand M., Khateri S., Gharahjeh S., Tehrani S., Varse F., Tiyyuri A., Najmi Z. A Systematic Review on the Prevalence of Endometriosis in Women. *Indian J. Med. Res.* 2021;154:446–454. doi: 10.4103/IJMR.IJMR_817_18.
5. Armour M., Sinclair J., Cheng J., Davis P., Hameed A., Meegahapola H., Rajashekar K., Suresh S., Proudfoot A., Leonardi M. Endometriosis and Cannabis Consumption During the COVID-19 Pandemic: An International Cross-Sectional Survey. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022;7:473–481. doi: 10.1089/can.2021.0162.
6. Ashkenazi M.S., Huseby O.L., Kroken G., Soto-Mota A., Pents M., Loschiavo A., Lewandowska R., Tran G., Kwiatkowski S. COVID-19 Pandemic and the Consequential Effect on Patients with Endometriosis. *Hum. Reprod. Open.* 2022;2022:hoac013. doi: 10.1093/hropen/hoac013.
7. Saunders P.T.K., Horne A.W. Endometriosis: Etiology, Pathobiology, and Therapeutic Prospects. *Cell.* 2021;184:2807–2824. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.041/
8. Agostinis C., Balduit A., Mangogna A., Zito G., Romano F., Ricci G., Kishore U., Bulla R., Okró M. Immunological Basis of the Endometriosis: The Complement System as a Potential Therapeutic Target. *Front. Immunol.* 2021;11:599117. doi: 10.3389/fimmu.2020.599117.
9. Wang S, Farland LV, Gaskins AJ, Mortazavi J, Wang YX, Tamimi RM, Rich-Edwards JW, Zhang D, Terry KL, Chavarro JE, Missmer SA. Association of laparoscopically-confirmed endometriosis with long COVID-19: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Jun;228(6):714.e1-714.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2023.03.030. Epub 2023 Mar 25. PMID: 36972892; PMCID: PMC10101545.
10. Björk E., Vinnars M.-T., Nagaev I., Nagaeva O., Lundin E., Ottander U., Mincheva-Nilsson L. Enhanced Local and Systemic Inflammatory Cytokine mRNA Expression in Women with Endometriosis Evokes Compensatory Adaptive Regulatory mRNA Response That Mediates Immune Suppression and Impairs Cytotoxicity. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2020;84:e13298. doi: 10.1111/aji.13298.
11. Laganà A.S., Garzon S., Götte M., Viganò P., Franchi M., Ghezzi F., Martin D.C. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:5615. doi: 10.3390/ijms20225615.
12. Cao X.L., Chai J., Yu Y.Y., Tian X., Zhao J.Y., Yu L.Y., Sun Z.G. Association of TNF- α Gene T-1031C Polymorphism with Endometriosis: A Meta-Analysis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2020;84:e13305. doi: 10.1111/aji.13305.
13. Popescu I., Snyder M.E., Iasella C.J., Hannan S.J., Koshy R., Burke R., Das A., Brown M.J., Lyons E.J., Lieber S.C., et al. CD4+ T Cell Dysfunction in Severe COVID-19 Disease Is TNF α /TNFR1-Dependent. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022;205:1403–1418. doi: 10.1164/rccm.202111-2493OC.
14. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural Basis for the Recognition of SARS-CoV-2 by Full-Length Human ACE2. *Science.* 2020;367:1444–1448. doi: 10.1126/science.abb2762
15. Hadchan S.B., Popli P., Maurya V.K., Kommagani R. The SARS-CoV-2 Receptor, Angiotensin-Converting Enzyme 2, Is Required for Human Endometrial Stromal Cell Decidualization. *Biol. Reprod.* 2021;104:336–343. doi: 10.1093/biolre/ioaa211.
16. de Miguel-Gómez L., Romeu M., Castells-Ballester J., Pellicer N., Faus A., Mullor J.L., Pellicer A., Cervelló I. Undetectable Viral RNA from SARS-CoV-2 in Endometrial Biopsies from



Women with COVID-19: A Preliminary Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226:434–437. doi: 10.1016/j.ajog.2021.10.019

17. Gupta K, Mohanty SK, Mittal A, Kalra S, Kumar S, Mishra T, et al. The cellular basis of loss of smell in 2019-nCoV-infected individuals. *Brief Bioinform.* 2021;22:873–81.

18. Chadchan SB, Popli P, Maurya VK, Kommagani R. The SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization†. *Biol Reprod.* 2021;104:336–43.

19. Verma S, Abbas M, Verma S, Khan FH, Raza ST, Siddiqi Z, et al. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) gene on the severity of COVID-19 patients. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2021;91:104801.

20. Vallée A. Dysautonomia and implications for anosmia in long COVID-19 disease. *J Clin Med.* 2021;10:5514.

21. Lecarpentier Y, Vallée A. The key role of the level of ACE2 gene expression in SARS-CoV-2 infection. *Aging.* 2021;13:14552–6.

22. Edén A, Simrén J, Price RW, Zetterberg H, Gisslén M. Neurochemical biomarkers to study CNS effects of COVID-19: A narrative review and synthesis. *J Neurochem.* 2021;159:61–77.

23. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA, Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382:1244–56.

24. Gottschalk G, Peterson D, Knox K, Maynard M, Whelan RJ, Roy A. Elevated ATG13 in serum of patients with ME/CFS stimulates oxidative stress response in microglial cells via activation of receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Mol Cell Neurosci.* 2022;120:103731.

25. Pollack B, von Saltza E, McCorkell L, Santos L, Hultman A, Cohen AK, et al. Female reproductive health impacts of long COVID and associated illnesses including ME/CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review. *Front Rehabil Sci.* 2023;4:1122673.

26. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J.* 2023;61:2200970.

27. Chadchan SB, Naik SK, Popli P, Talwar C, Putluri S, Ambati CR, et al. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites promotes endometriosis. *Cell Death Discov.* 2023;9:28.

28. Zollner A, Koch R, Jukic A, Pfister A, Meyer M, Rössler A, et al. Postacute COVID-19 is characterized by gut viral antigen persistence in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2022;163:495–e5068.

29. Prasanna N, Heightman M, Hillman T, Wall E, Bell R, Kessler A, et al. Impaired exercise capacity in post-COVID-19 syndrome: the role of VWF-ADAMTS13 axis. *Blood Adv.* 2022;6:4041–8.

30. Zhang T, De Carolis C, Man GCW, Wang CC. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev.* 2018;17:945–55.

31. Barretta M, Savasta F, Pietropaolo G, Barbasetti A, Barbera V, Vignali M. COVID-19 susceptibility in endometriosis patients: A case control study. *Am J Reprod Immunol.* 2022;88:e13602.

32. Kabani Z, Ramos-Nino ME, Ramdass PVA. Endometriosis and COVID-19: A systematic review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2022;23:12951.

33. Maham S, Yoon M-S. Clinical spectrum of long COVID: effects on female reproductive health. *Viruses.* 2024;16:1142.

34. Barizien N, Le Guen M, Russel S, Touche P, Huang F, Vallée A. Clinical characterization of Dysautonomia in long COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11:14042.

35. Riemma G, Etrusco A, Laganà AS, Torella M, Vastarella MG, Della Corte L, D'Amato A, La Verde M, De Franciscis P, Cobellis L. Susceptibility to Infection and Impact of COVID-19 Vaccines on Symptoms of Women with Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Available Evidence. *Reprod Sci.* 2024 Nov;31(11):3247-3256. doi: 10.1007/s43032-024-01707-4. Epub 2024 Sep 27. PMID: 39331336; PMCID: PMC11527924.



36. Arena A, Orsini B, Degli Esposti E, Raimondo D, Lenzi J, Verrelli L, et al. Effects of the SARS-CoV-2 pandemic on women affected by endometriosis: a large cross-sectional online survey. *Ann Med.* 2021;53(1):1924–34.
37. Male V. Menstrual changes after covid-19 vaccination. *BMJ (Clinical research ed).* 2021;374:n2211.
38. Khan GA, Althubaiti A, Alsharif A, Alsayed Z, Jifree H. Dysmenorrhea, intermenstrual bleeding, menstrual flow volume changes, and irregularities following COVID-19 vaccination and the association with vaccine skepticism: A retrospective observational study. *Womens Health (Lond).* 2023;19:17455057231210094.
39. Aftab N, Fahad A, Al Hammadi S, Tahlak M, Badawi F, Al Mulai I, et al. Effects of the COVID-19 infection on women's menstrual cycle: a retrospective study at Latifa Hospital, Dubai, United Arab Emirates. *Cureus.* 2023;15(12):e51391.
40. Kabani Z, Ramos-Nino ME, Ramdass P. Endometriosis and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12951.
41. Wang S, Farland LV, Gaskins AJ, Mortazavi J, Wang YX, Tamimi RM, et al. Association of laparoscopically-confirmed endometriosis with long COVID-19: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(6):714 e1-e13.
42. Henarejos-Castillo I, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, Pellicer A, Diaz-Gimeno P. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2020;114(2):223–32.
43. Hung YP, Lee CC, Lee JC, et al. Gut dysbiosis during COVID-19 and potential effect of probiotics. *Microorganisms.* 2021;9(8):16051605. doi:10.3390/microorganisms9081605.
44. Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, et al. Endometriosis and the microbiome: a systematic review. *BJOG.* 2020;127(2):239–249. doi:10.1111/1471-0528.15916.

