

ПЕРВИННА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯЄЧНИКІВ ЯК СТАРІННЯ ЯЄЧНИКІВ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)<sup>1</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (м. Київ)<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

Valia-z@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дану роботу виконано у відділі імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у 2021 році в рамках виконання наукової роботи №III-15-20 «Дослідження клітинно-молекулярних механізмів імуноіндукованих розладів жіночої репродуктивної системи і корегуючого впливу наночастинок металів», державний реєстраційний номер роботи 0119U103964 (відомча).

**Вступ.** Первинну недостатність яєчників (ПНЯ, primary ovarian insufficiency (POI)) вважають найчастішою причиною ранньої менопаузи, яка спостерігається у 10% жінок до 45 років і у 1–2% до 40 років [1], тоді як порушення фертильності починається приблизно за 20 років до початку менопаузи [2], – продовжують активно вивчати [3].

**Метою роботи** став збір, аналіз і узагальнення даних літератури про первинну недостатність яєчників, а саме про 1) зменшення оваріального резерву, 2) старіння яєчників, 3) генетичні фактори старіння яєчників, 4) підходи до корекції старіння яєчників (лікування).

**Зменшення оваріального резерву (ЗОР).** У людини розвиток ооцитів починається і досягає свого максимуму внутрішньоутробно і до 20 тижня гестації налічується приблизно 6–7 мільйонів статевих клітин; на момент народження залишається близько 1–2 млн ооцитів; до статевого дозрівання кількість ооцитів становить близько 300 000. У кожній жінці кількість ооцитів має великі коливання [4].

Зменшення кількості та зниження якості ооцитів з віком (як правило, після 40-х років) є нормальним фізіологічним явищем [5].

Зменшення оваріального резерву (ЗОР) за критеріями американської національної системи Товариства допоміжних репродуктивних технологій SART – це стан зниженої фертильності, пов'язаний зі зниженою функцією яєчників на основі оцінки фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) >10 mIU/mL та антимюллерового гормону (АМН) <1.0 ng/mL. У клінічній практиці ЗОР діагностується за підвищення рівня ФСГ, але не до рівня менопаузального, низькою величиною АМГ, малою кількістю антральних фолікулів або, рідше, негативним тестом на кломіфен-цитрат (серед жінок, у яких регулярний менструальний цикл) [6].

Таким чином, пул ооцитів починає скорочуватися ще до народження і на сьогодні, все ще мало відомо про те, що контролює це число і як його виміряти в клініці. Також, поки не дійшли згоди (немає таких даних) і щодо граничних значень для показника резервної кількості ооцитів у яєчниках.

**Передчасна недостатність яєчників** (ПНЯ, Premature ovarian failure (POF)), як пошкодження

оваріальної функції, діагностується за трьома критеріями: рівень ФСГ як у постменопаузі (>40 МО/л), чотири або більше місяців вторинної аменореї та вік <40 років [7].

Тоді як термін *первинна недостатність яєчників* (ПНЯ, Primary ovarian insufficiency (POI)) як розлад оваріальної функції, запропоновано для позначення дисфункції, пов'язаної з раннім старінням яєчників.

POI являє собою такий стан яєчників, що охоплює «прихований» клінічний стан (зниження фертильності, але нормальний рівень ФСГ і регулярні місячні), «біохімічний» стан (зниження фертильності, підвищений рівень ФСГ і регулярний менструальний цикл), і «явний» стан (приблизно відповідає POF, з нерегулярним менструальним циклом). У відповідності до таких критеріїв, «біохімічний стан» найбільш відповідає ЗОР [8, 9].

На сьогодні в опрацьованій нами літературі немає доказів того, що ЗОР є попередником POF/POI; також слід зазначити і те, що ЗОР відрізняється від POF [10, 11].

Таким чином, в літературі, можна зустріти ПНЯ як POI, так і POF, що використовуються, іноді з однаковими або з дещо різними визначеннями.

ЗОР діагностується у жінок з регулярним менструальним циклом за зміненими, але не до рівня постменопаузи, гормональними тестами. На відміну від цього, у жінок з діагнозом POI/POF рівень ФСГ такий як у постменопаузі та менструація відсутня понад 4 місяці.

ЗОР – це нормальний фізіологічний процес, який відбувається після 40 років і є патологічним у молодшому віці. Жінкам у віці до 40 років може бути поставлений діагноз ЗОР, але їм не буде діагностовано POI/POF.

**Старіння яєчників.** Вік менопаузи, як вважають, є спадковою ознакою, і вік, в якому настає первинна недостатність яєчників (ПНЯ), також має генетичний компонент [1, 12].

Однак, не всі розлади яєчників є первинними, наявність супутньої патології також може чинити певну роль [13].

Важливість питань, пов'язаних зі старінням яєчників, неухильно зростає протягом останніх кількох десятиліть, через те, що все більше пар у всіх розвинених країнах вирішують переносити материнство на більш пізній вік [14].

Повідомляють і про зростання частоти анеуплоїдії в ооцитах, що спричиняє хромосомні аномалії у ембріонів, і виникає як внаслідок природного зачаття, так і запліднення *in vitro* (ЕКО) або інтрацитоплазматичної ін'єкції спермія (ІКІ) [15, 16].

Тоді як не виявлено зв'язку між віком (похилим) чоловіків та рівнем анеуплоїдії у ембріонів, отрима-

них від спроб ЕКО / ІКСІ із використанням ооцитів молодих донорів [14].

Таким чином, механізми, пов'язані зі старінням яєчників видаються багатофакторними, до кінця не зрозумілі і потребують подальшого детального вивчення.

*Генетичні фактори старіння яєчників.* Більшість відомих на сьогодні генів якимсь чином пов'язані з оогенезом (протягом різних його фаз), починаючи від внутрішньоутробного періоду, протягом постнатального життя і закінчуючи фазами мейотичного дозрівання та регулюючи основні події в оогенезі людини [1, 12].

Це, зокрема, визначення і диференціація статі жінки (WNT4), формування первинних фолікулів і скоординована експресія генів *zona pellucida* (ФІГЛА), перехід від первинних до антральних фолікулів (NOBOX, FOXO3, PTEN), гормонозалежна фаза фолікулярного дозрівання (FSHR), підтримання мейотичного «арешту» в антральних фолікулах до хвилі зростання лютеїнізуючого гормону (ЛГ) (GPR3), відновлення невідповідності ДНК під час мейотичної рекомбінації (MSH4, MSH5), апоптозу клітин яєчників (PGRMC1), функції гранульозних клітин (FOXO1), а також відновлення пошкодження ДНК, що виникає внаслідок дефектних мейотичних поділів (DMC1) [1, 3, 13, 17].

Проте, на роль діагностичних біомаркерів, станом на сьогодні, запропоновано лише окремі з перерахованих генів, а саме FMR1, BMP15, GDF9 та FSHR [12, 18, 19].

*Корекція старіння яєчників (лікування).* Мелатонін вперше введений у репродуктивну медицину для лікування безпліддя, спричиненого ендометріозом та аденоміозом [20, 21], довів свою корисність за багатьма іншими показаннями, включаючи захист від COVID-19 [22].

Незважаючи на те, що механізм, що лежить в основі протективного ефекту мелатоніну на яєчники у людини, все ще потребує повного пояснення, вважають, що введення мелатоніну, позбавлено серйозних побічних ефектів і чітко рекомендовано жінкам з віковим розладом яєчників або POI [23].

Також, є дані про вітаміни С і Е та фолієву кислоту в допоміжних репродуктивних технологіях [24].

Коензим Q10 – це антиоксидант, який набирає все більше «плюсів» у свою користь при застосуванні у лікуванні жінок зі зниженим резервом яєчників [25, 26], цьому також свідчать результати недавнього рандомізованого дослідження [27].

*Інші антиоксиданти.* Є дані про те, що антиоксиданти покращують результати ЕКО у жінок старшого віку та у молодих жінок, які страждають на POI [25]. У трьох із чотирьох жінок із POI фолікули яєчників залишаються в яєчниках; проте ці фолікули залишаються в стані спокою [28].

Таким чином, з огляду на той факт, що окислювальний стрес є головним фактором, що впливає на старіння яєчників (окислювальний стрес, накладений на існуючий генетичний фон), є підстави стверджувати, що фактично будь-який антиоксидант може покращити результати ЕКО у жінок старшого віку та у молодих жінок, які страждають на POI.

*Активация первинного фолікула, як нове лікування первинної недостатності яєчників.* Активация

первинного фолікула – це процес, при якому окремі первинні фолікули залишають свій сплячий стан і переходять у фазу росту. У той час, як існуючі стратегії гормональної стимуляції націлені на зростаючі фолікули, решта сплячих первинних фолікулів виключені з клінічного застосування. Нещодавно активація *in vitro* (IVA), яка є методом контролю активації первинного фолікула, забезпечила інноваційну технологію для пацієнтів з первинною недостатністю яєчників (POI) [29].

За допомогою цього методу сплячі первинні фолікули активуються, щоб увійти у фазу росту і розвиваються в компетентні ооцити. IVA успішно застосовується у пацієнтів, які мають лише кілька залишкових первинних фолікулів у яєчнику, і повідомляється про здорові вагітності та успішні пологи. IVA може також забезпечити перспективний варіант збереження фертильності у хворих на рак та дівчат перед пубертатом, вибір варіантів збереження фертильності обмежений криоконсервацією тканин [29].

**Висновки.** На основі проведеного аналізу даних літератури можна зробити наступні узагальнення:

- первинну недостатність яєчників, як старіння яєчників, сьогодні продовжують активно вивчати;
- встановлення молекулярних механізмів, пов'язаних зі старінням яєчників, може послужити розробці новітніх стратегій лікування, які зможуть уповільнити розлад яєчників, а також збільшити кількість та якість ооцитів для спроби *in vitro* запліднення;
- незалежно від генетичного фону (на який в даний час неможливо вплинути), клінічні прояви ПНЯ можна полегшити (корегувати) за допомогою прийому антиоксидантів (наприклад, мелатонін, вітаміни С та Е, коензим Q10), агентами, що впливають на реакцію клітин на окислювальний стрес;
- вибір індивідуального лікування не повинен ґрунтуватися лише на першопричині безпліддя, також повинні враховуватись всі можливі вторинні фактори і результати максимально повної діагностики обох партнерів (як чоловіка, так і жінки).

**Перспективи подальших досліджень.** Зважаючи на те, що кількість жінок у всьому світі з первинною недостатністю яєчників зростає, встановлення особливостей та розкриття можливих патогенетичних ланок розвитку ПНЯ є важливою проблемою для фізіології і медицини. Необхідно провести дослідження, з використанням експериментальних моделей на тваринах, в яких були б вивчені окремі аспекти даного розладу.

Актуальними на сьогодні є дослідження параметрів мейотичного дозрівання ооцитів і життєздатності та особливостей розподілу однотиткових розривів ДНК ядер клітин фолікулярного оточення ооцитів за умов різних експериментальних ушкоджень яєчника, що раніше не було вивчено. Отримані результати дозволять з'ясувати нові та ефективні варіанти профілактики й корекції (лікування) ПНЯ і стануть реальним кроком на шляху до відновлення як репродуктивного здоров'я, так і якості життя у даній категорії пацієнтів.

## Література

- Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clinical Genetics*. 2017;91:183–198. doi: 10.1111/cge.12921.
- de Velde E, Pearson P. The variability of female reproductive ageing. *Human Reproduction Update*. 2002;8:141–154. doi: 10.1093/humupd/8.2.141.
- Wang S, Zheng Y, Li J, Yu Y, Zhang W, Song M, et al. Single-cell transcriptomic atlas of primate ovarian aging. *Cell*. 2020;180:585–600. doi: 10.1016/j.cell.2020.01.009.
- Hansen K, Knowlton N, Thyer A, Charleston J, Soules M, Klein N. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reproduction*. 2008;23(3):699–708. doi: 10.1093/humrep/dem408.
- Sharara F, Scott J, Seifer D. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;179(3):804–812. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70087-0.
- Ferraretti A, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Human Reproduction*. 2014;29(9):1842–1845. doi: 10.1093/humrep/deu139.
- Sills E, Alper M, Walsh A. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;146(1):30–36. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.05.008.
- Welt C. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clinical Endocrinology*. 2008;68(4):499–509. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03073.x.
- Cooper A, Baker V, Sterling E, Ryan M, Woodruff T, Nelson L. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertility and Sterility*. 2011;95(6):1890–1897. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.016.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012;98(6):1407–1415. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.036.
- Pastore L, Johnson J. The FMR1 gene, infertility and reproductive decision-making: a review. *Frontiers in Genetics*. 2014;5:195. doi: 10.3389/fgene.2014.00195.
- Ma L, Lu H, Chen R, Wu M, Jin Y, Zhang J, Wang S. Identification of key genes and potential new biomarkers for ovarian aging: A study based on RNA-sequencing data. *Frontiers in Genetics*. 2020;11:590660. doi: 10.3389/fgene.2020.590660.
- Turan V, Oktay K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging. *Human Reproduction Update*. 2020;26:43–57. doi: 10.1093/humupd/dmz043.
- Dvirii M, Madjunkova S, Koziarz A, Antes R, Abramov R, Mashiach J, et al. Is there a correlation between paternal age and aneuploidy rate? An analysis of 3,118 embryos derived from young egg donors. *Fertility and Sterility*. 2020;114:293–300. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.03.034.
- Franasiak J, Forman E, Hong K, Werner M, Upham K, Treff N, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening *Fertil Steril*. 2014;101(3):656–663. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.004.
- Demko Z, Simon A, McCoy R, Petrov D, Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertility and Sterility*. 2016;105:1307–1313. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.025.
- Qin Y, Jiao X, Simpson J, Chen Z. Genetics of primary ovarian insufficiency: New developments and opportunities. *Human Reproduction Update*. 2015;21:787–808. doi: 10.1093/humupd/dmv036.
- Fortuño C, Labarta E. Genetics of primary ovarian insufficiency: A review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2014;31:1573–1585. doi: 10.1007/s10815-014-0342-9.
- Luoma P, Melberg A, Rinne J, Kaukonen J, Nupponen N, Chalmers R, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: Clinical and molecular genetic study. *The Lancet*. 2004;364:875–882. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16983-3.
- Tesarik J, Mendoza-Tesarik R. Melatonin: The first noninvasive causal therapy for both endometriosis and adenomyosis? *Journal of Gynecology and Women's Health*. 2018;12:555829. doi: 10.19080/JGWH.2018.12.555829.
- Mosher A, Tsoulis M, Lim J, Tan C, Agarwal S, Leyland N, Foster W. Melatonin activity and receptor expression in endometrial tissue and endometriosis. *Human Reproduction*. 2019;34:1215–1224. doi: 10.1093/humrep/dez082.
- Tesarik J. Melatonin attenuates growth factor receptor signaling required for SARS-CoV-2 replication. *Melatonin Research*. 2020;3:534–537. doi: 10.32794/mr11250077.
- Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:1135. doi: 10.3390/ijms21031135.
- Agarwal A, Durairajanayagam D, du Plessis S. Utility of antioxidants during assisted reproductive techniques: An evidence based review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12:112. doi: 10.1186/1477-7827-12-112.
- Budani M, Tiboni G. Effects of Supplementation with Natural Antioxidants on Oocytes and Preimplantation Embryos. *Antioxidants*. 2020;9:612. doi: 10.3390/antiox9070612.
- Gat I, Blanco M, Balakier H, Librach C, Claessens A, Ryan E. The use of coenzyme Q10 and DHEA during IUI and IVF cycles in patients with decreased ovarian reserve. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32:534–537. doi: 10.3109/09513590.2015.1137095.
- Xu Y, Nisenblatt V, Lu C, Li R, Qiao J, Zhen X, Wang S. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: A randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16:29. doi: 10.1186/s12958-018-0343-0.
- De Vos M, Devroey P, Fauser B. Primary ovarian insufficiency. *The Lancet*. 2010;376:911–21. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60355-8.
- Lee H, Chang E. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2019;46(2):43–49. doi: 10.5653/cepm.2019.46.2.43.

**ПЕРВИННА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯЄЧНИКІВ ЯК СТАРІННЯ ЯЄЧНИКІВ (огляд літератури)**

Срібна В. О., Лібак Ю. В., Вознесенська Т. Ю., Блашків Т. В.

Резюме. Первинну недостатність яєчників вважають найчастішою причиною ранньої менопаузи, яка спостерігається у 10% жінок до 45 років і у 1–2% до 40 років, тоді як порушення фертильності починається приблизно за 20 років до початку менопаузи. Дані питання продовжують активно вивчати.

Метою роботи став збір, аналіз і узагальнення даних літератури про первинну недостатність яєчників, а саме про 1) зменшення оваріального резерву, 2) старіння яєчників, 3) генетичні фактори старіння яєчників, 4) корекцію старіння яєчників (лікування).

На основі проведеного аналізу даних літератури можна зробити наступні узагальнення: первинну недостатність яєчників, як старіння яєчників, сьогодні продовжують активно вивчати; встановлення молекулярних механізмів, пов'язаних зі старінням яєчників, може послужити розробці новітніх стратегій лікування, які зможуть уповільнити оваріальний розлад, а також збільшити кількість та якість ооцитів для спроби *in vitro* запліднення; незалежно від генетичного фону (на який в даний час неможливо вплинути), клінічні прояви передчасної недостатності яєчників можна «полегшити» (корегувати) за допомогою прийому антиоксидан-

тів (наприклад мелатонін, вітаміни С та Е, а також коензим Q10), агентів, що впливають на реакцію клітин на окислювальний стрес. Вибір індивідуального лікування не повинен ґрунтуватися лише на першопричині безпліддя, також повинні враховуватись усі можливі вторинні фактори і результати максимально повної діагностики обох партнерів (як чоловіка, так і жінки).

Зважаючи на те, що кількість жінок в усьому світі з первинною недостатністю яєчників зростає, встановлення особливостей та розкриття можливих патогенетичних ланок розвитку первинної недостатності яєчників є важливою проблемою для фізіології і медицини. Необхідно провести дослідження, з використанням експериментальних моделей на тваринах, в яких були б вивчені окремі аспекти даного розладу. Актуальними на сьогодні є дослідження параметрів мейотичного дозрівання ооцитів і життєздатності та особливостей розподілу одностранных розривів ДНК ядер клітин фолікулярного оточення ооцитів за умов різних експериментальних ушкоджень яєчника, що раніше не було вивчено. Отримані результати дозволять з'ясувати нові та ефективні варіанти профілактики і корекції (лікування) цього розладу. Можливо, це стане реальним кроком на шляху до відновлення як репродуктивного здоров'я, так і якості життя у даної категорії пацієнтів.

**Ключові слова:** первинна недостатність яєчників, зменшення оваріального резерву, старіння яєчників, генетичні фактори старіння яєчників.

### PRIMARY OVARIAN INSUFFICIENCY AS OVARIAN AGING (literature review)

Sribna V. O., Libak Y. V., Voznesenska T. Y., Blashkiv T. V.

**Abstract.** Primary ovarian insufficiency (POI) is considered to be the most common cause of early menopause, occurring in 10% of women under 45 and 1-2% under 40, whereas fertility disorders begin about 20 years before menopause. These issues continue to be actively studied.

The aim of the work was to collect, analyze and summarize the literature on primary ovarian failure as ovarian aging, namely 1) reduction of ovarian reserve, 2) ovarian aging, 3) genetic factors of ovarian aging and 4) correction of ovarian aging (treatment).

Based on the analysis of the literature, the following generalizations can be made: primary ovarian failure, as ovarian aging, continues to be actively studied today; the establishment of molecular mechanisms associated with ovarian aging can serve to develop new treatment strategies that can slow ovarian disintegration, as well as increase the number and quality of oocytes to try to fertilize them in vitro; regardless of the genetic background (which cannot be influenced at present), the clinical manifestations of POI can be alleviated (corrected) by taking antioxidants (for example: melatonin, vitamins C and E, coenzyme Q10), agents that affect the response of cells to oxidative stress; the choice of individual treatment should not be based only on the root cause of infertility, but should also take into account all possible secondary factors and the results of the most complete diagnosis of both partners of each couple (both male and female).

Prospects for further research. Given that the number of women worldwide with primary ovarian failure is increasing, the identification and disclosure of possible pathogenetic links in the development of POI is an important issue for physiology and medicine. It is necessary to conduct research using experimental models in animals, which would study some aspects of this disorder.

The study of parameters of meiotic maturation of oocytes and viability and peculiarities of distribution of single-strand DNA breaks of nuclei of oocyte follicular cells under conditions of various experimental ovarian lesions, which have not been studied before, are relevant today. The obtained results will allow to find out new and effective variants of prevention and correction (treatment) of POI. Perhaps this will be a real step towards restoring both reproductive health and quality of life in this category of patients.

**Key words:** primary ovarian insufficiency, primary ovarian failure, reduction of ovarian reserve, ovarian aging, genetic factors of ovarian aging.

Рецензент – проф. Тарасенко К. В.  
Стаття надійшла 23.12.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-55-63

УДК 618.3-07:616.153.455-008.61:616.98:578.834COVID-19-036.21:004

Ханюков О. О., Сапожниченко Л. В., Гетман М. Г., Івчина Н. А., Бульба П. А.

### ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПРОВЕДЕННЯ СКРИНІНГУ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ У ВАГІТНИХ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро)

s.lyuda@i.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Робота є фрагментом НДР кафедри «Клініко-функціональні та морфологічні зміни серцево-судинної системи у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність у поєднанні із супутньою патологією», державний реєстраційний номер 0120U102731.

#### I Вагітність та COVID-19

Фізіологічні зміни у імунній, серцево-судинній та дихальній системах у вагітних частіше сприяють розвитку більш тяжкого перебігу гострих респіраторних захворювань. Важкий гострий респіраторний синдром, чинник якого коронавірус (SARS-CoV), та ближньосхідний респіраторний синдром, чинник якого коронавірус (MERS-CoV), відомі як стани, що виклика-