

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.25  
УДК 618.14+612.663.52+616.98:578.834

## МЕТОДОЛОГІЯ ЗАБОРУ ТКАНИНИ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА АНАМНЕЗОМ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ

І.С. Головчак<sup>1</sup>, О.Г. Бойчук<sup>1</sup>, В.М. Мацькевич<sup>2</sup>, І.М. Купчак<sup>1</sup>, І.П. Поліщук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра радіології та радіаційної медицини, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8076-0506>, e-mail: [holovchak18@gmail.com](mailto:holovchak18@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4439-3099>, e-mail: [l.bojchuk@gmail.com](mailto:l.bojchuk@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4833-7134>, e-mail: [irkupchak@ifnmu.edu.ua](mailto:irkupchak@ifnmu.edu.ua)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7527-4554>, e-mail: [ipolishuk@ifnmu.edu.ua](mailto:ipolishuk@ifnmu.edu.ua)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2663-9702>, e-mail: [vmatskevych@ifnmu.edu.ua](mailto:vmatskevych@ifnmu.edu.ua)

**Резюме. Мета.** Підвищити ефективність методології забору біологічного матеріалу ендометрія у пацієнок з непліддям та анамнезом постковідного синдрому.

**Матеріали та методи.** У дослідження впродовж 2022-2023 років ввійшло 106 жінок з діагностованим непліддям, з яких дослідну групу з перенесеним постковідним синдромом склало 65 жінок, а контрольну – 41 жінка. Після трансвагінального ультразвукового обстеження органів малого тазу проведено гістероскопію, під час якої відібрано біологічні зразки ендометрія з наступним їх охолодженням вирізкою у патогістологічній лабораторії одного екземпляру розміром 1 см<sup>3</sup> для гістологічного (та подальшого імуногістохімічного) дослідження та додаткового висікання зразку аналогічного розміру для полімеразно-ланцюгової реакції і третього екземпляру – об'ємом 2 мм<sup>3</sup> для проведення електронно-мікроскопічного дослідження.

**Результати.** Медіана віку контрольної групи становила 31 рік, а для дослідної – 34 роки. Постковідний синдром характеризувався скаргами на головний біль, тривалу втрату смаку та нюху або їх спотворення, біль у спині, в ділянці серця, загальну слабкість та швидку втомлюваність і виснаження, функціональні розлади кишечника, тривале підвищення температури тіла, сухий кашель, підвищену тривожність та пригнічений настрій. У пацієнок дослідної групи при направлених зразків на вірусологічне дослідження методом ПЛР не відзначалось виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2. Зі зразків біоматеріалу ендометрія для патогістологічного дослідження виготовляли парафінові блоки з наступним зафарбуванням зрізів гематоксилін-еозином, а також для подальшого проведення імуногістохімічного дослідження. Зі зразка об'ємом 2 мм<sup>3</sup> заливали епоксидні блоки з проміжним виготовленням напівтонких зрізів та наступним етапом – ультратонких зрізів.

**Висновки.** Розширений забір тканин ендометрія під час гістероскопії дозволяє порівняти патоморфологічні, імуногістохімічні й ультраструктурні зміни та провести додаткове вірусологічне дослідження у відібраних екземплярах біоматеріалу ендометрія у жінок з непліддям та постковідним синдромом в анамнезі.

**Ключові слова:** непліддя, допоміжні репродуктивні технології, COVID-2019, ендометрій, гістероскопія, морфологічне дослідження.

**Вступ.** Коронавірусна хвороба -2019 (COVID-19) спричинюється коронавірусом 2 гос-трого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) та характеризується не тільки високим рівнем смертності серед пацієнтів груп ризику, але і є небезпечною щодо розвитку тривалих ускладнень, особливо, при затяжному чи важкому перебігу [1-4]. Останні дослідження свідчать про довгостроковий вплив інфекції SARS-CoV-2 на репродуктивну функцію жінок, в основі якого лежить хронічне запалення та аутоімунна реактивність [5-6]. Основними видами дослідження стану жіночої статеві системи, зокрема, ендометрія є проведення гістероскопії з морфологічним його дослідженням [7-8]. Ультразвукове дослідження (УЗД) є неінвазивним, доступним методом діагностики стану статеві системи жінки, перевагою якого є можливість проведення частого моніторингу протягом менструального циклу без ризику та шкоди для здоров'я. Застосування відповідних протоколів магнітно-резонансної томографії дозволяє виявити гіперплазію

ендометрія, поліпи та новоутворення [9]. Але незважаючи на високу інформативність магнітно-резонансної томографії в оцінці органів малого тазу та черевної порожнини, а особливо злякисних процесів [10-11], трансвагінальне УЗД залишається методом вибору першої лінії радіологічної візуалізації ендометрія, особливо, у питаннях хронічних запальних процесів [12]. Отже, актуальними та необхідними є ґрунтовні дослідження щодо з'ясування ролі захворювання COVID-19 з порушенням імунної відповіді у впливі на функцію жіночої репродуктивної системи.

**Обґрунтування дослідження.** Прицільний забір візуально змінених зразків біологічних тканин ендометрія для морфологічного вивчення дозволить встановити повний спектр змін, що виникли внаслідок імуноопосередкованих та дисгормональних змін пролонгованого перебігу COVID-19. Додаткова перевірка на присутність інфекційного вірусного збудника в ендометрії має важливе значення для пацієнок з тривалим постковідним синдромом для уникнення

хибнонегативних результатів, а також для доповнення комплексної оцінки структурних змін слизової оболонки тіла матки.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність методології забору біологічного матеріалу ендометрія у пацієнок з непліддям та анамнезом постковідного синдрому.

**Матеріали та методи.** У дослідження ввійшло 106 жінок, з яких дослідну групу складало 65 жінок, а контрольну – 41 жінка, обстеження яких проводилось у Державному закладі «Прикарпатський Центр репродукції людини» МОЗ України впродовж 2022-2023 років. Для обох груп спільними були такі характеристики: вік – від 25 до 42 років, діагностоване непліддя, підписана інформована згода на участь у науковому дослідженні. Первинно до дослідної групи було відібрано 69 жінок, але надалі 4 з них покинули територію України, тому були виключені з вибірки. Також початково контрольну групу складало 49 жінок, але 5 з них – виїхали з України, 2 – захворіли на COVID-19, в 1 пацієнтки було виявлено злоякісне новоутворення щитовидної залози, – таким чином 8 осіб було виключено з контрольної групи. Основною вимогою до внесення пацієнтки у дослідну групу були ознаки постковідного синдрому (симптоми після гострої фази COVID-19, що тривали більше 12 тижнів). Критерієм внесення до контрольної групи була відсутність підтвердженого COVID-19 в анамнезі. Критеріями виключення з дослідження для пацієнок обох когорт були наявність вірусу імунодефіциту людини, вірусного гепатиту, інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, туберкульоз сечостатевої системи, злоякісні пухлини.

Оскільки дослідна група характеризувалась перенесеним постковідним синдромом, а станом на початок дослідження у 2022 році COVID-19 ще не був виключений з переліку особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих хвороб (відповідний наказ МОЗ України № 1416 від 07.08.2023 року про виключення COVID-19), то з метою максимальної безпеки при роботі з біологічним матеріалом було розроблено спосіб дослідження біологічних зразків ендометрія у пацієнок з підозрою на карантинну інфекцію, який після проходження відповідної експертизи був запатентований Українським національним офісом інтелектуальної власності та інновацій (Пат. UA 155867. № u202303236; заявл. 03.07.2023; опубл. 18.04.2024. Бюл. № 16/2024).

Спосіб виконували у наступному описаному порядку. Після виконання трансвагінального сонографічного обстеження органів малого тазу з використанням вагінального датчика високої частоти (8-12 МГц) на апараті Philips HD11 XE у середній стадії проліферації та середній стадії секреції проводили візуально керовану діагностичну офісну гістероскопію із забором тканин з найбільш змінених ділянок (у кількості, яку вважали оптимально необхідною) та сортували з дотриманням Стандартів (із внесеними змінами) медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (редакція Наказу Міністерства охорони здоров'я № 230 від 04.02.2022р.) у промарковані одноразові градуйовані стерильні поліпропіленові кріофлакони з гвинтовими кришками, що щільно

закриваються [13]. Відібрані проби тканин укладали у три шари пакування, після чого охолоджували до +4°C та відправляли у патологоанатомічне відділення. Надалі, в патогістологічній лабораторії із дотриманням протиепідеміологічних заходів біологічної безпеки, що включають: обладнану активну приточно-втяжну вентиляцію з фільтрами тонкого очищення, бактеріцидним ультрафіолетовим випромінювачем та згідно з порядком поступлення, прийому, реєстрації та роботи з операційним і біопсійним матеріалом відповідно до Методичних рекомендацій з патоморфологічної діагностики «Організація роботи закладів та підрозділів патологоанатомічної служби України», затверджених МОЗ України, Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи від 11.04.2017р. [14] проводили вирізку відібраних під час гістероскопії зразків ендометрія окремим стерильним набором інструментів (що складається зі скальпеля, шприца та пінцета) упродовж доби після поступлення охолоджених біологічних тканин ендометрія. Вирізку шматочків проводили наступним чином: розміром 1 см<sup>3</sup> висікали шматочок першого екземпляру для патогістологічного (та подальшого імуногістохімічного) дослідження, аналогічного розміру висікали другий екземпляр – для полімеразноланцюгової реакції (ПЛР) та вирізали третій зразок об'ємом 2 мм<sup>3</sup> – для електронно-мікроскопічного дослідження з наступним їх сортуванням у промарковані одноразові градуйовані стерильні поліпропіленові кріофлакони із гвинтовими кришками. При підозрі на вірусну інфекцію відібраний зразок для проведення ПЛР перед відправкою у відповідну лабораторію запаковували у три шари та охолоджували до +4°C або заморозували до –80°C і відправляли на дослідження згідно з Порядком організації проведення епідеміологічного нагляду за грипом та гострими респіраторними вірусними інфекціями, заходів з готовності в міжепідемічний період і реагування під час епідемічного сезону захворюваності на грип та ГРВІ, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17 травня 2019 року № 1126 [15] та Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» (редакція Наказу Міністерства охорони здоров'я № 230 від 04.02.2022р.) [13]. Зразок біологічного матеріалу ендометрія для патогістологічного дослідження поміщали у нейтральний 10% формалін для фіксації на 72 години, а зразок, відібраний для електронно-мікроскопічного дослідження, поміщали у свіжоприготовлений 4% розчин глутарового альдегіду. Після цього інструменти, які використовували під час вирізки біозразків ендометрія, ретельно дезінфікували.

Проведене дослідження відповідало положенням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Поточне наукове дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269) та затверджене

Етичною комісією Івано-Франківського національного медичного університету (Протокол № 131/22 від 24.11.2022 року). Обробка результатів відбувалася з дотриманням анонімності паспортних даних пацієнтів, що унеможливило передачу особистої інформації про обстежених жінок третім особам.

Статистичні підрахунки виконані з використанням програми Excel ліцензійного пакета Microsoft 365 та програмного забезпечення GraphPad Prism. Оскільки отримані дані не мали нормального розподілу, то було застосовано непараметричні статистичні методи підрахунку. Для визначення середини ряду вибірки визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (IQR), який визначався різницею між 75-им та 25-им процентилями. Безперервні дані двох

незалежних вибірок розраховувались за тестом Манна-Уїтні. Статистична значимість різниці приймалася при  $p \leq 0,05$ .  $p$ -значення вірогідності для чотирьох таблиць із вираженням даних у двійковій системі розраховано за допомогою точного тесту Фішера.

**Результати дослідження та обговорення результатів.** Групи статистично достовірно не відрізнялись за віком ( $p=0,826$ ), що представлено на рис. 1. Медіана віку контрольної групи становила 31 рік (IQR=8,0 років), а для дослідної групи – 34 роки (IQR=6,0 років). Викиду із коробкового графіку не було, оскільки дизайном дослідження попередньо встановлено чіткі вікові межі включення у дослідження.

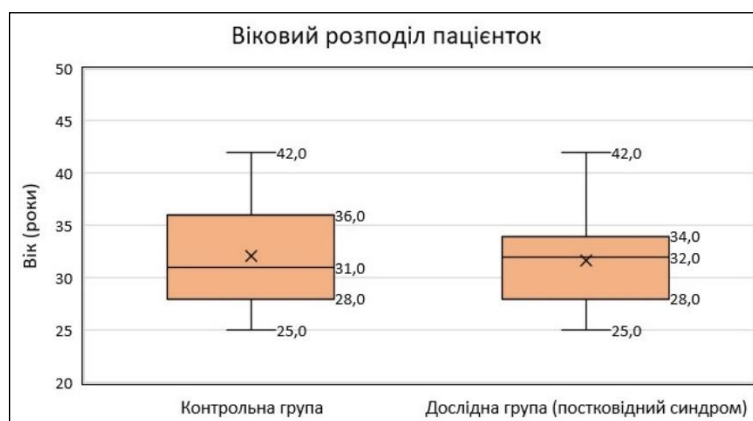


Рис. 1. Коробковий графік вікового діапазону пацієнок обох вибірок.

Постковідний синдром у дослідній групі згідно з анамнестичними даними та записами в медичній документації характеризувався скаргами на головний біль, тривалу втрату смаку та нюху або їх спотворення, біль у спині, в ділянці серця, загальну слабкість та швидку втомлюваність і виснаження, функціональні розлади кишечника (останні слід окремо диференціювати за етіологією у зв'язку з

антибіотикотерапією, призначеною при пневмонії у кисневозалежних пацієнок з COVID-19 середнього та важкого ступеня), тривале підвищення температури тіла, сухий кашель, підвищену тривожність та пригнічений настрій. За супутніми станами, які представлені на рис. 2. та подані в абсолютних значеннях кількості виявлених патологій у групах, обидві когорти пацієнок не відрізнялись достовірно.

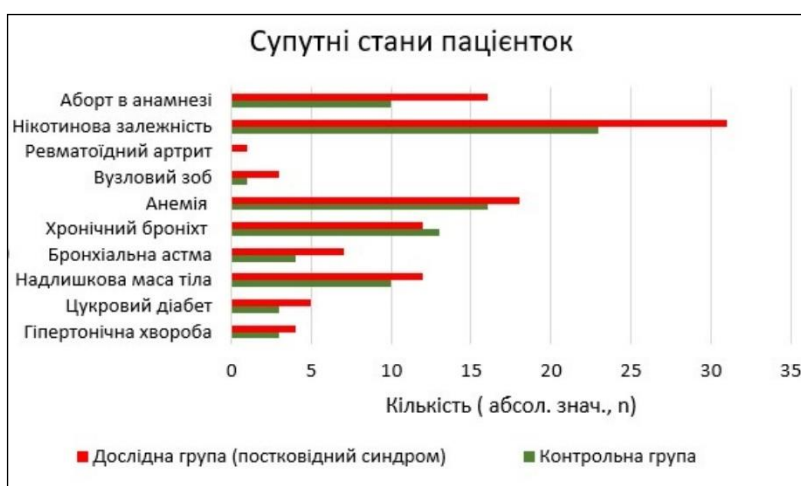


Рис. 2. Розподіл супутніх станів у групах пацієнок.

У пацієнок дослідної групи при направленні зразків на вірусологічне дослідження методом ПЛР не відзначалось виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2. При цьому слід враховувати, що оскільки постковідний

синдром тривав більше 12 тижнів, то у таких пацієнок протягом цього періоду були відібрані мазки з носоглотки на встановлення вірусу, у зв'язку з персистуючими симптомами, ПЛР-результати яких були

негативними. Такі дані корелюють з дослідженнями Boudry et al. (2022), de Miguel-Gomez et al. (2022), Qi et al. (2023), які не виявили наявності вірусу SARS-CoV-2 у стромі та епітелії ендометрія при слабкій експресії рецепторів ACE-2 та TMPRSS2 [16-18]. Цікавим є те, що описана в літературі слабка експресія ACE-2, TMPRSS2 та відсутня реакція SARS-CoV-2 у ендометрії, міометрії, фалопієвих трубах і слабка вираженість в яєчниках, але достовірно відомо про значну їх експресію у плаценті [19-20]. У той же час досліджено, що тривалий постковідний синдром за даними Льовкіної та ін. (2023) запускає каскадну реакцію системного запалення з аномальною імунною відповіддю [21]. Vechmann et al (2022) в огляді описує випадки непліддя у жінок, які до пандемії COVID-19 народили дітей, а після перенесеного постковідного синдрому розвинулися симптоми передчасної недостатності яєчників, олігоменореї, підвищення гонадотропіну та зниження прогестерону [22]. Włazejewski et al. (2023) та Sakurada et al. (2024) також описують вплив постковідного синдрому на подальші розлади менструального циклу [23-24].

Зі зразків біоматеріалу ендометрія для патогістологічного дослідження виготовляли парафінові блоки з наступним зафарбуванням зрізів гематоксилін-еозинном, а також для подальшого проведення імуногістохімічного дослідження. Зі зразка об'ємом 2 мм<sup>3</sup> заливали епоксидні блоки із проміжним виготовленням напівтонких зрізів та наступним етапом – ультратонких зрізів. Перевагою такого багатовекторного забору є можливість встановити або, навпаки, виключити наявність вірусу в тканинах, а також дослідити патогістологічні, імуногістохімічні та ультраструктурні особливості ендометрія у жінок з перенесеним постковідним синдромом, віддалені наслідки активно вивчаються світовою науковою спільнотою.

**Висновки.** Розширений забір тканин ендометрія під час гістероскопії дозволяє порівняти патоморфологічні, імуногістохімічні й ультраструктурні зміни та провести додаткове вірусологічне дослідження у відібраних екземплярах біоматеріалу ендометрія у жінок з непліддям та постковідним синдромом в анамнезі.

**Перспективи подальших досліджень.** Упровадження запатентованого способу дослідження біологічних зразків ендометрія у пацієнок із підозрою на карантинну інфекцію в заклади охорони здоров'я України.

#### References.

- Stein RA. COVID-19: Risk groups, mechanistic insights and challenges. *International Journal of Clinical Practice*. 2020;74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13512>
- Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, et al. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Fiziolohichnyi zhurnal*. 2021;67:76–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.15407/fz67.04.076>
- Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2022;322:C1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
- Matskevych V, Kamyshnyi O, Vasylyk VM, Grynovska MB, Lenchuk T, Fishchuk R, et al. Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19: Ukrainian experience. *Pathology - Research and Practice*. 2023;245:154471. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2023.154471>
- Muyayalo KP, Gong GS, Kiyonga Aimeé K, Liao AH. Impaired immune response against SARS-CoV-2 infection is the major factor indirectly altering reproductive function in COVID-19 patients: a narrative review. *Human Fertility*. 2023;26:778–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14647273.2023.2262757>
- Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, Rodríguez Y, Zapata E, Ramírez-Santana C, et al. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022;225:2155–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiac017>
- Lutskyi AS. Preparation of the endometrium in the programs of auxiliary reproductive technologies for sterility in women. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University*. 2024;32(1(48)):65–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-07>
- Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics*. 2022;12:2711. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12112711>
- Pintican R, Bura V, Zerunian M, Smith J, Addley H, Freeman S, et al. MRI of the endometrium - from normal appearances to rare pathology. *The British Journal of Radiology*. 2021;94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20201347>
- Mytsyk Y, Borzhiyevskyy A, Dutka I, Shulyak A, Kowal P, Vorobets D, et al. Local recurrence of renal cell carcinoma after partial nephrectomy: applicability of the apparent diffusion coefficient of MRI as an imaging marker – a multicentre study. *Polish Journal of Radiology*. 2022;87:325–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.5114/pjr.2022.117593>
- Mytsyk Yu, Borys Yu. Yu, Dutka I. I, Datz I, Motrynets N, Kucher A, et al. Application of the diffusion-weighted MRI for prediction of the intraoperative blood loss during the nephrectomy in patients with renal cell carcinoma after embolization of renal artery. *Inter Collegas*. 2017;4:158–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.35339/ic.4.4.158-163>
- Young SW, Jha P, Chamié L, Rodgers S, Kho RM, Horrow MM, et al. Society of Radiologists in Ultrasound Consensus on Routine Pelvic US for Endometriosis. *Radiology*. 2024;311. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.232191>
- Pro vnesennia zmin do Standartiv medychnoi dopomohy “Koronavirusna hvoroba (COVID-19)” [On Amendments to the Medical Care Standards "Coronavirus Disease (COVID-19)"]. *Nakaz Ministerstva Ohorony Zdorovya Ukrayiny № 230 – Order of the Ministry of Health Care of Ukraine № 230*. 2022. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-04022022--230-pro-vne>

- sennja-zmin-do-standartiv-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-hvoroba-covid-19 [in Ukrainian]
14. Metodychni rekomendatsiyi z patomorfologichnoyi di-ahnostyky "Orhanizatsiya roboty zakladiv i pidrozdiliv patolohoanatomichnoyi sluzhby Ukrayiny" [Methodological recommendations for pathomorphological diagnosis "Work Organization of the institutions and pathology service units of Ukraine"]. Ministerstvo Ohorony Zdorovya Ukrayiny – Ministry of Health Care of Ukraine. Kyiv; 2017. Available from: [http://patholog.org.ua/upload/intext/mp30\\_2017.pdf](http://patholog.org.ua/upload/intext/mp30_2017.pdf) [in Ukrainian]
  15. Pro zatverdzhennya Poriadku orhanizatsiyi provedennya epidemiologichnoho nahliadu za hrypom ta hostryimi respiratornymi virusnymi infektsiyamy, zakhodiv z hotovnosti v mizhepidemiologichnyi period i reahuvannya pid chas epidemichnoho sezonu zakhvoryuvanosti na hryp I HRVI [On the approval of the Procedure for organizing epidemiological surveillance of influenza and acute respiratory viral infections, preparedness measures in the inter-epidemic period and response during the epidemic season of influenza and ARVI] Ministerstvo Ohorony Zdorovya Ukrayiny – Ministry of Health Care of Ukraine. 2019. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0595-19#Text> [in Ukrainian]
  16. Boudry L, Essahib W, Mateizel I, Van de Velde H, De Geyter D, Piérard D, et al. Undetectable viral RNA in follicular fluid, cumulus cells, and endometrial tissue samples in SARS-CoV-2-positive women. *Fertility and Sterility*. 2022;117: 771–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.032>
  17. de Miguel-Gómez L, Romeu M, Castells-Ballester J, Pellicer N, Faus A, Mullor JL, et al. Undetectable viral RNA from SARS-CoV-2 in endometrial biopsies from women with COVID-19: a preliminary study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226:434–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.10.019>
  18. Qi R, Guan R, Cai S, Xu M, Yang W jui, Wang CC. Comprehensive molecular expression profiling of SARS-CoV-associated factors in the endometrium across the menstrual cycle and elevated susceptibility in women with recurrent pregnancy loss. *Frontiers in Genetics*. 2023;14. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2023.1246725>
  19. Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, Gianaroli L, Lundin K, Rautakallio-Hokkanen S, et al. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Human Reproduction Update*. 2022;29:177–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmac037>
  20. Kindrativ EO, Sikoryn YY, Vasylyk VM, Lenchuk TL, Matskevych VM. Pathological changes of the placenta at diagnosed COVID-2019 during pregnancy: sonographic and morphological correlation. *Art of Medicine*. 2023;28(4):41–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.21802/artm.2023.4.28.41>
  21. Lovkina OL, Dubas LG, Tarasiuk SA, Prolygina OV. The potential effect of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2023;27:174–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(1\)-30](http://dx.doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-30)
  22. Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Dweik RA, Cherfane M, Moch H, et al. COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility? *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54:549–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1891-6621>
  23. Błażejowski G, Witkoś J. The Impact of COVID-19 on Menstrual Cycle in Women. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12:4991. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12154991>
  24. Sakurada Y, Matsuda Y, Motohashi K, Hasegawa T, Otsuka Y, Nakano Y, et al. Clinical characteristics of female long COVID patients with menstrual symptoms: a retrospective study from a Japanese outpatient clinic. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2024;45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/0167482X.2024.2305899>

UDC 618.14+612.663.52+616.98:578.834

**METHODOLOGY OF ENDOMETRIAL TISSUE SAMPLING IN WOMEN WITH INFERTILITY AND A HISTORY OF POST-COVID SYNDROME**I.S. Golovchak<sup>1</sup>, O.H. Boychuk<sup>1</sup>, V.M. Matskevych<sup>2</sup>, I.M. Kupchak<sup>1</sup>, I.P. Polishchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8076-0506>, e-mail: [holovchak18@gmail.com](mailto:holovchak18@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4439-3099>, e-mail: [l.bojchuk@gmail.com](mailto:l.bojchuk@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4833-7134>, e-mail: [irkupchak@ifnmu.edu.ua](mailto:irkupchak@ifnmu.edu.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7527-4554>, e-mail: [ipolishuk@ifnmu.edu.ua](mailto:ipolishuk@ifnmu.edu.ua)*

<sup>2</sup>*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Radiology and Radiation Medicine, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2663-9702>, e-mail: [vmatskevych@ifnmu.edu.ua](mailto:vmatskevych@ifnmu.edu.ua)*

**Abstract. The aim.** To increase the methodology efficiency of the endometrium biological material sampling in patients with infertility and a compromised anamnesis of post-COVID syndrome.

**Materials and methods.** During the 2022-2023 period 106 women with diagnosed infertility were included in the study, of which 65 women were selected to the study group with post-COVID syndrome, and 41 women were qualified to the control group. The main requirement for inclusion patient into the study group was signs of post-COVID syndrome (symptoms after the acute phase of COVID-19 lasting more than 12 weeks). The criterion for inclusion in the control group was the absence of confirmed COVID-19 in the anamnesis. The exclusion criteria for patients of both cohorts were the presence of human immunodeficiency virus, viral hepatitis, other sexually transmitted infections, tuberculosis of the genitourinary system, and malignant tumors. After a transvaginal ultrasound examination of the pelvic organs, a hysteroscopy was performed at the State institution

"Carpathian Human Reproduction Centre" of the Ministry of Health of Ukraine, during which biological samples of the endometrium were taken, followed by their cooling and sampling in the pathohistological laboratory of one tissue specimen with a size of 1 cm<sup>3</sup> for histological (and subsequent immunohistochemical) examination and additional sampling of tissue of a similar size for PCR and the third specimen - with a volume of 2 mm<sup>3</sup> for electron microscopic examination. If a viral infection was suspected, the sample taken for PCR before being sent to the appropriate laboratory is packed in three layers and cooled to plus 4°C or frozen to minus 80°C. A sample of endometrial biological material for pathohistological examination was fixated in neutral buffered 10% formalin for 72 hours, and a sample selected for electron microscopic examination is fixated in a prepared 4% solution of glutaraldehyde. The tools used during the sampling of endometrial tissue were thoroughly disinfected.

**The results.** The median age of the control group was 31 years, and the median age of the study group was 34 years. Post-COVID syndrome was characterized by complaints of headache, long-term loss of taste and smell or their distortion, pain in the back, in the region of the heart, general weakness, rapid fatigue and exhaustion, functional bowel disorders, long-term increasing in body

temperature, unproductive cough, anxiety disorders and depressed mood. Comorbid conditions for both cohorts were: diabetes, hypertension, anamnesis of abortion, nicotine addiction, rheumatoid arthritis, nodular goiter, anemia, chronic bronchitis, bronchial asthma, excess body weight. In the patients of the study group, when the samples were sent for virological testing by PCR, no SARS-CoV-2 RNA was detected. Paraffin blocks were made from the endometrial tissue samples for histopathological examination, followed by staining of the sections with hematoxylin-eosin, as well as for further immunohistochemical examination. Epoxy blocks were made from the taken samples with a volume of 2 mm<sup>3</sup>, and following production of semithin sections and the next stage – ultrathin sections.

**Conclusions.** Advanced sampling of endometrial tissue during hysteroscopy allows to compare pathomorphological, immunohistochemical, and ultrastructural changes and conduct additional virological study in selected endometrial biomaterial samples of women with infertility and post-COVID syndrome in the anamnesis.

**Keywords:** infertility, assisted reproductive technologies, COVID-19, endometrium, hysteroscopy, morphology diagnostics.

Стаття надійшла в редакцію 30.05.2024 р.

Стаття прийнята до друку 18.06.2024 р.