

К.М. Мішина, П.В. Кузик, С.Г. Гичка

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Морфологічна маніфестація синтезу глікогену в ендометрії як один із таргетних маркерів репродуктивного успіху

Проблема репродуктивної здатності населення України з року в рік не втрачає актуальності та є однією із провідних причин демографічної кризи. За даними статистики частота жіночого безпліддя залишається дещо вищою за таку чоловічого. Патологічні зміни ендометрія при безплідді досягають 88%, а при неефективних спробах екстракорпорального запліднення — 77,5%. Фертильний ендометрій є одним із найважливіших факторів успішної імплантації та прогресування вагітності, зокрема й під час переносу в матку ембріонів, отриманих методом запліднення in vitro. Вивчення морфологічних маркерів, що транслюють гравідарну спроможність ендометрія, може суттєво зменшити репродуктивні втрати, покращити результати екстракорпорального запліднення та оптимізувати алгоритми ведення хворих із безпліддям.

Ключові слова: ендометрій, глікоген, безпліддя, репродуктивний успіх.

Проблема репродуктивної здатності населення України з року в рік не втрачає своєї актуальності. Частота неплідності серед усіх подружніх пар в Україні коливається в межах 15–25%, що перевищує критичний рівень 15%, названий групою експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (Щербина М.О. та співавт., 2015).

Результати аналізу змін структури населення за останні 10–15 років свідчать про те, що Україна перебуває у стані глибокої демографічної кризи. Перш за все несприятливі демографічні показники характеризуються стійким від'ємним коефіцієнтом приросту населення, тобто коли смертність вища від народжуваності (Камінський В.В. та співавт., 2011). Згідно з доповіддю Організації Об'єднаних Націй «Перспективи світового населення. Перегляд 2017 року», Україна увійшла в десятку країн, яким за період 2017–2050 рр. найбільше загрожує критичне скорочення населення. За прогнозами до 2050 р. населення України зменшиться на 18% — до 36,4 млн, і до 2100 р. на 36,5% — до 28 млн (United Nations, 2017). Тому для українських вчених та лікарів питання мінімізації ризиків і втрат репродуктивної галузі крізь призму збереження нації має майже стратегічний характер.

Безпліддя — багатогранна патологія, яка, окрім медичної проблеми, включає низку немедичних аспектів. Для кожної пацієнтки перш за все це питання несоматичного болю, а для кожної родини часто — каузальний аспект існування. Очевидним є те, що епідеміологія безпліддя щільно вплітається в соціально-економічні аспекти й унеможливорює вирішення питання виключно в медичній площині.

В Україні близько 1 млн безплідних пар (Камінський В.В. та співавт., 2011). За даними державних статистичних звітів частота жіночого безпліддя залишається дещо вищою за таку чоловічого (Центр медичної статистики МОЗ України, 2019). Зниження жіночої фертильності має ряд причин, серед яких на частку маткового фактора безпліддя в ізолюваному або поєднаному варіанті припадає 24–62% (Яроцький М.Є., Семенюк Л.М., 2016).

На підґрунті демографічних реалій України, репродуктивних втрат і актуальності діагнозу безпліддя зростає «ринок» допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, станом на 2017 р. порівняно з 1999 р. кількість розпочатих лікувальних циклів ДРТ збільшилась у 19 разів. Зростає попит, проте в середньому на 100 циклів лише 35% закінчуються клінічною вагітністю та пологами. Фактично в Україні не всі репродуктивні клініки дають змогу брати участь у Національному реєстрі (НР). У європейських країнах відмова участі клініки в обліку НР автоматично призводить до закриття таких центрів, оскільки причиною відмови можуть бути лише дуже низькі результати. Окрім того, для пацієнтів більшості країн Європи основним орієнтиром довіри є лише факт участі закладу в НР. Також варте уваги розпочате ведення протоколів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), кінцеві результати яких

невідомі у зв'язку з небажанням сім'ї повідомити про результати отриманого лікування. Кількість таких циклів щорічно має нестабільний характер (Центр медичної статистики МОЗ України, 2019). Вочевидь, офіційні показники не завжди транслюють реальні можливості галузі, і скоріше за все, наявна певна частка прихованих невдач.

Зазначимо, що, за даними Української асоціації репродуктивної медицини, кількість розпочатих лікувальних циклів, які закінчилися клінічною вагітністю, прогресивно збільшується (34,80 та 21,89 на 100 розпочатих лікувальних циклів у 2017 та 1999 р. відповідно) (Центр медичної статистики МОЗ України, 2019). Проте підвищення ефективності лікування методом ДРТ залишається актуальним завданням сучасної репродуктивної медицини, адже більше ніж за 40-річну історію існування ефективність лікування не перевищує 35% (Крылова Ю.С. і соавт., 2013; Ferraretti A.P. et al., 2013; Центр медичної статистики МОЗ України, 2019).

Процес імплантації ембріона до сьогодні залишається не до кінця вивченим етапом запліднення, що зокрема лімітує кількість успішних циклів ЕКЗ. Провідну роль у процесі імплантації займає рецептивна якість ендометрія, тобто здатність останнього забезпечити необхідні етапи імплантації (Веропотвелян П.Н., Цехмистренко І.С., 2017). Відомо, що частота патологічних змін ендометрія при безплідді досягає 88%, а при неефективних спробах ЕКЗ — 77,5% (Яроцький М.Є., Семенюк Л.М., 2016).

Фертильний стан ендометрія є одним із найважливіших факторів успішної імплантації та виношування вагітності. Враховуючи те, що в діагностиці внутрішньоматкових патологічних змін зазвичай останнє слово залишається за біопсією ендометрія та патоморфологічним висновком — кінче актуальним є вивчення потенційних гістогравідарних маркерів. Адже удосконалення морфологічної діагностики ендометрія здатне не лише дати нові евідентні базові уявлення про діагноз безпліддя, а й вивести ДРТ на новий якісний рівень.

Клітини епітелію ендометрія людини мають здатність, яка не виявлена в жодній іншій тканині, — утворювати і секретувати глікоген. Цитоплазма епітеліальних клітин ендометрія містить численні включення. Проте найсуттєвішим у функціональному та діагностичному значенні вважається саме включення глікогену (Толчичева О.І. і соавт., 1978).

Глікоген — одна з основних форм запасу енергії в організмі людини. За структурою він становить сотні пов'язаних між собою молекул глюкози і переважно концентрується в печінці та скелетних м'язах. У печінці глікоген є сховищем глюкози. Печінка виступає в ролі своєрідного буфера глюкози, тобто допомагає підтримувати концентрацію глюкози в крові близько до нормального діапазону та забезпечує покриття енергетичних потреб у глюкозі для всього організму. У м'язах глікоген потрібен як джерело енергії, яка доступна виключно для локального споживання (Вороніна Л.М. та співавт., 2000).

Яка ж фундаментальна функція та визначальна роль глікогену в ендометрії? Безсумнівно матковий глікоген також має свій біологічний зміст, проте суть останнього недостатньо вивчена.

Протягом нормального менструального циклу (МЦ) усі зміни, що виникають в ендометрії, спрямовані на створення умов для імплантації та розвитку заплідненої яйцеклітини. Зокрема змінюється структура ендометрія, відбуваються відповідні зсуви в обміні нуклеїнових кислот, глікогену, глікозаміногліканів та ліпідів. Глікоген є одним з основних субстратів, що продукують залози ендометрія (Топчиева О.І. і соавт., 1978; Verma V., 1983).

При електронно-мікроскопічному дослідженні глікоген виявляється вперше в середній фазі проліферації на 9-й день МЦ. У цей період глікоген з'являється в базальних відділах частини епітеліальних клітин у вигляді невеликих скупчень великих темних гранул. На 11-й день МЦ спостерігається як фокальне, так і дифузне розподілення гранул глікогену. На 14-й день МЦ (пізня фаза проліферації) усе більше клітин містять глікоген, який знаходиться як у базальних відділах, так і в інших компартментах клітини. При світловій мікроскопії глікоген можна виявити у вигляді великих вакуолей у кінці фази проліферації та протягом майже всієї фази секреції. У покривному епітелії ендометрія зазвичай кількість гранул глікогену менше залежить від фаз МЦ, ніж в епітелії залоз (Топчиева О.І. і соавт., 1978).

Під час рутинного гістологічного дослідження локалізація та кількість глікогену в ендометрії вважаються одними з найточніших ознак, що дозволяє встановити день нормального МЦ, а також його патологічні коливання. Поява великих субнуклеарних гранул в епітелії залоз у відповідні дні МЦ зазвичай свідчить про факт овуляції та є критерієм двофазного циклу. Щодо наявності субнуклеарних вакуолей існує ряд інших тригерів, не пов'язаних із овуляцією, проте подібні зміни носять фокусний характер та зазвичай не супроводжуються зміною конфігурації залоз. Накопичується глікоген під впливом прогестерону, виділяється у просвіт залоз шляхом апокринової секреції та є енергетичним субстратом, що зокрема забезпечує життєдіяльність заплідненої яйцеклітини (Топчиева О.І. і соавт., 1978; Запорожан В.М., Цегельський М.Р., 2002; Семенюк Л.М., 2016).

Зазначимо, що глікоген входить до складу гістотрофу, що є основним джерелом живлення зародка. У свою чергу, ендометрій є безпосереднім джерелом гістотрофу матки. Зокрема, у людини значення гістотрофу зберігається протягом I триместру вагітності, до встановлення гематотрофного харчування. Сьогодні вчені вже дискутують щодо того, що саме неадекватна мобілізація запасів глікогену матки в період доембріонального розвитку та імплантації, очевидно, має тісний зв'язок із порушенням репродуктивної функції (Bazer F.W. et al., 2011; Bowman K., Rose J., 2017). B.G. Welker та співавтори одними з перших запропонували використовувати характеристики структури ендометрія для прогнозу імплантації ембріона (Семенюк Л.М., 2016). Проте класичне патоморфологічне дослідження ендометрія не включає вивчення зв'язку відповідної фертильної спроможності тканини з особливостями синтезу, мобілізації та дистрибуції глікогену.

Механізми синтезу глікогену корелюються статевими гормонами та безпосередньо залежать від оваріально-менструального циклу (Bitman J. et al., 1965; Топчиева О.І. і соавт., 1978; Запорожан В.М., Цегельський М.Р., 2002; Петров Ю.А., 2016; Семенюк Л.М., 2016; Bowman K., Rose J., 2017). Зокрема М. Маеуата та співавторами (1977) доведено високу кореляцію між функцією жовтого тіла та акумуляцією глікогену в ендометрії. У період вагітності відбуваються значні зміни гормонального статусу і, відповідно, змінюється концентрація глікогену в епітеліальних та стромальних клітинах ендометрія, адже для живлення бластоцисти потрібна велика кількість глюкози (Топчиева О.І. і соавт., 1978; Семенюк Л.М., 2016).

Сучасні морфологічні уявлення про гравідарну трансформацию ендометрія мають певні достовірні ознаки. Наряду з децидуалізацією та реакцією Аріас — Стелли (Запорожан В.М., Цегельський М.Р., 2002; Кондриков Н.І., Барінова І.В., 2019) також фіксується поява клітин зі світлою цитоплазмою, що зокрема містять велику кількість глікогену, проте біологічне значення останніх наразі невідоме (Кондриков Н.І., Барінова І.В., 2019). Під час гестаційних змін тканин матки в залозах розпочинається додаткова продукція глікогену, що візуалізується в їхньому просвіті. Збагачений глікогеном епітелій залоз починає розширюватися й набуває світлого гіперсекреторного вигляду (Запорожан В.М., Цегельський М.Р., 2002). Зокрема цитоплазма децидуальних клітин наповнена

глікогеном, що також свідчить про якісну та кількісну роль останнього в гравідарному аспекті (Михайлов В.М., 1998; Gray W., Kosjan G., 2010; Кондриков Н.І., Барінова І.В., 2019).

Відомо, що у тварин з інтерстиціальною імплантацією тільки клітини матки, включаючи децидуальні клітини, здатні створювати комплекс умов, що дозволяє реалізувати розвиток бластоцисти (Михайлов В.М., 1998). Відповідно патоморфологічні зміни епітеліальних та стромальних клітин ендометрія можуть корелювати з метаболічними девіаціями ендометрія та безпосередньо впливати на репродуктивний успіх. Знання цих процесів та вміння їх діагностувати актуально як у рамках прогностичного аспекту на першому етапі протоколу ЕКЗ, так і в лікуванні при безплідді будь-якими іншими методами.

З точки зору патології морфологічна маніфестація порушеного обміну речовин, зокрема вуглеводного, трактується дистрофією. Проте сьогодні в морфологічній номенклатурі поняття дистрофії ендометрія не існує або використовується як певне збірне поняття, без чіткого комплексу морфологічних критеріїв.

K. Bowman, J. Rose (2017) вважають, що регуляція метаболізму глікогену в матці за допомогою гормонів повинна привернути увагу дослідників як потенційної мішені для підвищення репродуктивної функції, а також розроблення нових і, можливо, безпечніших засобів контролю над народжуваністю. Відомо, що синтез і катаболізм глікогену відбуваються водночас у самих клітинах, і власне фактичний вміст глікогену відображає відносний рівень анаболічних і катаболічних процесів. Показано, що індукція естрадіолом призводила до підвищеного синтезу глікогену в матці шурів (Bitman J. et al. 1965). Синтез глікогену стимулюється естрадіолом у матці не лише шурів, а й кроликів, морських свинок та норок (Demers L. et al., 1972; 1973a; b; Rose J. et al., 2011). У шурів з оваріоектомією екзогенний естрадіол підвищував вміст глікогену в матці (Paul P.K., Duttagupta P.N., 1973), проте при одночасному лікуванні естрадіолом і прогестероном концентрації глікогену в матці були нижчими порівняно із впливом тільки естрадіолу. На думку дослідників, у сукупності ці дані свідчать про те, що прогестерон сприяє катаболізму глікогену в матці, а естроген є тригером, що стимулює синтез (Bowman K., Rose J., 2017). Сьогодні, наприклад, не зрозуміло, як другий етап протоколу ЕКЗ — стимуляція суперовуляції — може впливати на вищезазначені метаболічні процеси. Чи здатне гормональне навантаження згідно з протоколом (наказ МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787) призвести до виснаження метаболічного потенціалу глікогену в поточному МЦ і в результаті мінімізувати репродуктивний успіх? Наразі ці питання залишаються не до кінця зрозумілими.

Зазначимо, що гліоконеогенез не відбувається безпосередньо в матці (Zimmer D.B., Magnuson M.A., 1990; Yanez A.J. et al., 2003). Глюкоза всмоктується у травному тракті й транспортується у просвіт матки, де метаболізується як енергетичний субстрат, а її надлишок зберігається у вигляді глікогену (Bowman K., Rose J., 2017).

У дослідженні, проведеному на американських норках Neovison vison, глікоген яскраво фігурує саме в ролі гравідарного буфера. Вчені виявили, що запаси глікогену в матці норки майже повністю виснажені в інтервалі від запліднення до імплантації. Вони припускають, що рівень анаболічної активності все ще може бути дуже високим у цей період і відігравати важливу роль у захопленні та секвестрації материнської глюкози в матку (Bowman K., Rose J., 2017). На підтримку цього припущення варто згадати, що гіпоглікемічні стани часто відзначають у період вагітності й найбільш імовірні в I триместр (Heller S. et al., 2010). На III Міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів» (2020) у доповіді М. Паулсон (M. Paulson, Karolinska Institute), Швеція, зазначено, що гомеостаз глюкози є надзвичайно важливим фактором для нормальної функції ендометрія, адже в цій тканині відбувається низка динамічних змін, що потребує великих енергетичних затрат. Окрім того, факт наявності інсулінових рецепторів в ендометрії робить його функцію залежною не тільки від коливань рівня інсуліну, а й від кількості та якості релевантних сигнальних молекул. У доповіді представлені дані дослідження за участю жінок із синдромом полікістозних яєчників, де жінки з інсулінорезистентністю мали нижчу частоту імплантацій та настання вагітності порівняно з тими, хто мав нормальний рівень інсуліну.

У матці Neovison візон синтез глікогену в залозах ендометрія та покривному епітелії стимулюється естрадіолом та досягає максимуму в період від проєструса (активного дозрівання фолікулів) до еструса (овуляції та можливості запліднення). Згодом глікоген мобілізується майже до завершення циклу, щоб забезпечити енергетичні потреби доембріонального розвитку та імплантації завдяки поки ще невизначеним механізмам. Вчені припускають, що прогестерон, який, у свою чергу, відповідальний за катаболізм запасів глікогену в матці, вивільняючи глюкозу, яка необхідна для підтримання преембріонального виживання та імплантації, — є фактором, що забезпечує репродуктивний успіх. Аналогічно й матка людини запасає велику кількість глікогену в інтервалі з пізньої проліферації до ранньої секреції та мобілізує в середній та пізній секреторній фазі (Verma V., 1983; Cornillie F.J. et al., 1985; Spornitz U.M., 1992). На підставі отриманих даних вчені дискутують щодо того, що порушення репродуктивної функції у норок може бути частково пов'язане з недостатньою кількістю глікогену, що накопичується в матці під час проєструса та еструса; неадекватною мобілізацією запасів глікогену матки в період доембріонального розвитку та імплантації та нездатності виведення достатньої кількості глюкози з материнського кровотоку в матку у ранній період вагітності (Bowman K., Rose J., 2017).

Особливості процесів акумуляції глікогену в ендометрії також корелюються з досягненням контрацептивного ефекту при застосуванні інертних внутрішньоматкових контрацептивів (ВМК). Гістохімічне дослідження вмісту глікогену в ендометрії при застосуванні ВМК показало, що в секреторній фазі МЦ накопичення глікогену в стромі зменшується. На думку дослідників, це може свідчити про підвищений розпад глікогену внаслідок посилення обмінних процесів у ендометрії за наявності в порожнині матки об'єкту у вигляді контрацептиву. Через 6 міс після видалення ВМК виявляли нормальний вміст глікогену у слизовій оболонці матки (Петров Ю.А., 2016). Тобто, умовно кажучи, виснаження глікогенових запасів ендометрія в секреторній фазі МЦ корелюється з фактичною наявністю енергетично затратного об'єкту: у цьому разі ВМК, а в теорії — вагітністю. Відповідно можна припустити, що за наявності ембріона в порожнині матки недостатня кількість запасів глікогену призведе до неможливості забезпечити його життєдіяльність. Енергетично затратним об'єктом також може бути будь-яка патологія матки, від запального процесу до об'ємних утворень, які, у свою чергу, знижують або унеможливають запліднення чи виношування вагітності. Теоретично це можна пояснити тим, що, як і вагітність, патологічні процеси є акцептором великої кількості енергії.

У норок кількість глікогену в залозах та покривному епітелії матки зменшувалася на 99% між еструсом (овуляцією) та періімплантаційним періодом, що доводить роль адекватного синтезу глікогену в аспекті імплантації та утримання вагітності (Dean M. et al., 2014). Життя норок має сезонний характер і розділене на певні періоди, зокрема включає обов'язкову ембріональну діапаузу (стан фізіологічного гальмування обміну речовин). У період діапаузи у норки можуть знаходитися до 17 бластоцист у стані зупиненого розвитку протягом 50–60 днів після коїтусу, що, у свою чергу, призводить до відстрочення імплантації. Цілком імовірно, що саме запаси глікогену в матці є потенційним джерелом енергії, що підтримує передембріональну виживаність бластоцист у діапаузі та подальшу імплантацію (Bowman K., Rose J., 2017). На підтвердження цього припущення існують дані про дослідження глікогену в матці неплідних жінок або тих, у кого спостерігали спонтанні аборти. Результати показали значне зниження глікогену порівняно зі здоровими жінками і навіть у деяких випадках його відсутність (Hughes E.C. et al., 1963; 1969; Rubulis A. et al., 1965; Maeyama M. et al., 1977; Zawar M.P. et al., 2003; Girish C.J. et al., 2012; Bowman K., Rose J., 2017).

Таким чином, в умовах сьогодення проблема ранніх репродуктивних втрат набуває надзвичайної актуальності. З одного боку, рання втрата вагітності є універсальним біологічним механізмом природного відбору, з іншого — кожен випадок потребує ретельного обстеження жінки. У процесі клінічної діагностики етіологічних чинників репродуктивних втрат вагома роль відводиться патоморфологічному дослідженню елементів плідного яйця та ендометрія. Проте чітких діагностичних критеріїв ще й досі не розроблено, що потребує подальшого поглибленого вивчення (Трохимович О.В. та співавт., 2014; Литвин Н.В., Генік Н.І., 2017).

Вочевидь у сучасному діагностичному алгоритмі роль маткового глікогену недооцінена й потребує більшої уваги. Враховуючи вже відомі факти та наукові припущення, вчені відзначають, що матковий глікоген вартий уваги як один із вагомих морфологічних маркерів фертильності, що безпосередньо бере участь у досягненні репродуктивного успіху.

Сучасні демографічні реалії, тенденції та ритм ХХІ століття, а також актуальне явище психологічної маскулізації жінок, імовірно, призведуть до того, що все більше сімей волітиме відкласти народження первістка, і в перспективі не зможе або навіть не захоче вагітніти традиційним методом. У сучасному медичному та соціальному просторі вже існує таке явище, як свідомо бездітність — *childfree*, що наразі є вагомим фактором демографічної кризи у розвинених країнах (Думанська В.П., 2018). На відміну від країн Європи, в Україні етіологічним фактором свідомої бездітності, передусім, є обмеження певних економічних та медико-соціальних можливостей для суспільства (Гарашенко Т.М., 2011; Мішина К.М. та співавт., 2014). Вочевидь цілком передбачуване зростання попиту на ДРТ-опції в найближчому майбутньому. Разом із попитом зростатиме і конкуренція, що, без сумніву, позитивно вплине на розвиток галузі, а це значить, що запитів і вимог до репродуктологів буде значно більше, ніж сьогодні. Досить скоро може настати час, коли пацієнт прийде за медичною допомогою не вимушено, а свідомо, і дискусія пацієнт — лікар проходитиме дещо в іншому форматі. Лікар не буде в ролі «останньої надії», а пацієнт не буде жертвою обставин: вони стануть партнерами. Саме тому вже сьогодні лікарі повинні готувати ґрунт для такої форми дискусії та роботи.

Зрозуміло, що найбільшчі перспективи репродуктивної медицини спонукають до подальшого розвитку галузі, а саме — продовження роботи над удосконаленням правової, економічної, а головне — науково-доказової бази (Камінський В.В. та співавт., 2011; Центр медичної статистики МОЗ України, 2019).

У 1945 р. Р. Viganò та співавтори проголосили постулат, що став згодом афоризмом: «Бластоциста може віртуально імплантуватися в будь-якому місці людського організму, окрім нерцептивного ендометрія» (Крылова Ю.С. и соавт., 2013). Не викликає сумніву, що при лікуванні будь-яких форм безпліддя наявні морфологічні вади ендометрія не дозволять завагітніти та виносити плід. Відповідно, виділення морфологічних маркерів, що транслюють гравідарну спроможність ендометрія, може суттєво зменшити репродуктивні втрати, покращити статистику ЕКЗ та оптимізувати алгоритми ведення хворих із безпліддям. Окрім цього, можливо буде запобігти не тільки невиправданим витратам ресурсів організму жінки, а й безпідставним високовартісним опціям ДРТ-програм. Зокрема морфологічна діагностика патологічних змін ендометрія і розуміння гістогравідарного дзеркала дозволить перерозподілити всі наявні ресурси в найбільш перспективне русло. Адже відповідні морфологічні уявлення про фертильність «якість» ендометрія вкрай актуальні під час планування переносу в матку ембріонів, отриманих методом запліднення *in vitro*.

Вищезазначені результати спонукають наукову зацікавленість та відкривають широку перспективу подальших досліджень у цьому напрямку.

Список використаної літератури

- Веропотвелян П.Н., Цехмистренко І.С.** (2017) Клинический взгляд на проблему неэффективности попыток ЭКО при рецептивности эндометрия. Репродукт. эндокринол., 33: 32–39.
- Воронина Л.М., Десенко Л.М., Мадієвська Н.М. та ін.** (2000) Біологічна хімія. Основа, Харків, 274–281.
- Гарашенко Т.М.** (2011) Репродуктивні втрати внаслідок мертвонароджень в Україні: демографічний аспект. Демографія та соціальна економіка, 2(16): 156–165. DOI: <https://doi.org/10.15407/dse2011.02.156>.
- Думанська В.П.** (2018) Внесок новітніх репродуктивних технологій у народжуваність в Україні. Demography and Social Economy, 2(33): 82–93. DOI: <https://doi.org/10.15407/dse2018.02.82>.
- Запорожан В.М., Цегельський М.Р.** (2002) Гінекологічна патологія. Атлас. Розділ 4.
- Камінський В.В., Юзько О.М., Дахно Ф.В. та ін.** (2011) Навчальний посібник. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя. Міністерство охорони здоров'я України, Міністерство освіти і науки України. Український державний інститут репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Київ, Україна, 11: 327.
- Кондриков Н.И., Барінова И.В.** (2019) Руководство для врачей. Патология матки. Практическая медицина, Москва, 352 с.

Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. (2013) Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. Журн. акуш. жен. бол., 2: 63–74.

Литвин Н.В., Геник Н.І. (2017) Оцінка причин ранніх втрат вагітності у жінок із безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій. Акуш. гінекол., 1: 84–89. DOI: 10.11603/24116–4944.2017.1.7371.

Михайлов В.М. (1998) Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук «Жизненный цикл децидуальных клеток». Санкт-Петербург. Ч. 1.1, 1.6, 1.7, 3.2.

Мишина К.М., Сердюк Г.П., Дрозд О.О. (2014) Мінімізація абортів як шлях до покращення демографічної ситуації в Україні. Мед. форум, 3(3): 147–151.

МОЗ України (2013) Наказ МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні».

Петров Ю.А. (2016) О механизме противозачаточного действия внутриматочных средств. Междунар. журн. прикл. фундамент. исслед., 8(5): 724–726.

Семенюк Л.М. (2016) Невиношування вагітності у жінок з різними формами гіперандрогенії. Автореф. дис. ... докт. мед. наук, Київ, 35 с.

Топчиева О.И., Прянишников В.А., Жемкова З.П. (1978) Биопсии эндометрия. Москва, Медицина, 232 с.

Трохимович О.В., Бражук М.В., Чубей Г.В. (2014) Патоморфологічний аналіз ендометрія. Акуш. гінекол. репродуктол., 23(3): 227–232.

Центр медичної статистики МОЗ України (2019) Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології України.

Щербина М.О., Ткачова О.В., Скорбач О.І. (2015) Підготовка ендометрію до імплантації в жінок репродуктивного віку. Неонатол. хір. перинат. мед., 3(17): 89–93.

Яроцький М.Є., Семенюк Л.М. (2016) До питання оптимізації відновлення рецепторного потенціалу ендометрія пацієнток із синдромом полікістозних яєчників та звичним невиношуванням вагітності в анамнезі. Здоров'я жінчини, 1(107): 162–166.

Bazer F.W., Wu G., Johnson G.A. et al. (2011) Uterine histotroph and conceptus development: Select nutrients and secreted phosphoprotein 1 affect mechanistic target of rapamycin cell signaling in ewes. Biol. Reprod., 85(6): 1094–1107. DOI: 10.1095/biolreprod.111.094722.

Bitman J., Cecil H.C., Mench M.L., Wrenn T.R. (1965) Kinetics of *in vivo* glycogen synthesis in the estrogen-stimulated rat uterus. Endocrinology, 76: 63–69. DOI: 10.1210/endo-76-1-63.

Bowman K., Rose J. (2017) Estradiol stimulates glycogen synthesis whereas progesterone promotes glycogen catabolism in the uterus of the American mink (*Neovison vison*). Anim. Sci. J., 88(1): 45–54. DOI: 10.1111/asj.12564.

Cornillie F.J., Lauweryns J.M., Brosens I.A. (1985) Normal human endometrium. An ultrastructural survey. Gynecol. Obstet. Invest., 20(3): 113–129. DOI: 10.1159/000298983.

Dean M., Hunt J., McDougall L., Rose J. (2014) Uterine glycogen metabolism in mink during estrus, embryonic diapause and pregnancy. J. Reprod. Dev., 60(6): 438–446. DOI: 10.1262/jrd.2014-013.

Demers L.M., Jacobs R.D., Greep R.O. (1973a) Comparative effects of ovarian steroids on glycogen metabolism of rat, rabbit and guinea pig uterine tissue. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 143(4): 1158–63. DOI: 10.3181/00379727-143-3749.

Demers L.M., Macdonald G.J., Greep R.O. (1973b) Hormonal control of endometrial glycogen metabolism in the Macaca arcoides. Am. J. Phys. Anthropol., 38(2): 183–187. DOI: 10.1002/ajpa.1330380207.

Demers L.M., Yoshinaga K., Greep R.O. (1972) Uterine glycogen metabolism of the rat in early pregnancy. Biol. Reprod., 7(2): 297–304. DOI: 10.1093/biolreprod/7.2.297.

Ferraretti A.P., Goossens V., Kupka M. (2013) Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. Hum. Reprod., 28(9): 2318–2331. DOI: 10.1093/humrep/det278.

Girish C.J., Kotur N.S., Nagarajappa A.H., Manjunath M.L. (2012) A correlative study of endometrial glycogen content and other contributory factors on female infertility. Int. J. Biomed. Adv. Res., 3: 30–35.

Gray W., Kocjan G. (2010) Diagnostic Cytothology. Elsevier, 954 p.

Heller S., Damm P., Mersebach H. et al. (2010) Hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. Diabetes Care, 33(3): 473–477. DOI: 10.2337/dc09-1605.

Hughes E.C., Demers L.M., Csermely T., Jones D.B. (1969) Organ culture of human endometrium. Effect of ovarian steroids. Am. J. Obstet. Gynecol., 105(5): 707–720. DOI: 10.1016/0002-9378(69)90007-6.

Hughes E.C., Jacobs R.D., Rubulis A., Husney R.M. (1963) Carbohydrate pathways of the endometrium. Effects on ovarian growth. Am. J. Obstet. Gynecol., 85: 594–609. DOI: 10.1016/0002-9378(63)90306-5.

Maeyama M., Sudo I., Saito K. et al. (1977) Glycogen estimation by a rapid enzymic method in very small samples of human endometrium: glycogen content in the endometrium of infertile patients during the menstrual cycle. Fertil. Steril., 28(2): 159–162. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)42375-7.

Paul P.K., Duttgupta P.N. (1973) Inhibition of oestrogen-induced increase in hepatic and uterine glycogen by progesterone in the rat. Acta Endocrinol. (Copenh), 72(4): 762–770. DOI: 10.1530/acta.0.0720762.

Rose J., Hunt J., Shelton J. et al. (2011) The effects of estradiol and catecholestrogens on uterine glycogen metabolism in mink (*Neovison vison*). Theriogenology, 75(5): 857–866. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2010.10.028.

Rubulis A., Jacobs R.D., Hughes E.C. (1965) Glycogen synthetase in mammalian uterus. Biochim. Biophys. Acta, 99(3): 584–586. DOI: 10.1016/s0926-6593(65)80222-3.

Spornitz U.M. (1992) The functional morphology of the human endometrium and decidua. Adv. Anat. Embryol. Cell Biol., 124: 1–99. DOI: 10.1007/978-3-642-58099-4.

United Nations (2017) World Population Prospects. The 2017 Revision (<https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-the-2017-revision.html>).

Verma V. (1983) Ultrastructural changes in human endometrium at different phases of the menstrual cycle and their functional significance. Gynecol. Obstet. Invest., 15(4): 93–212. DOI: 10.1159/000299412.

Yanez A.J., Nualart F., Droppelmann C., Bertinat R. (2003) Broad expression of fructose-1,6-bisphosphatase and phosphoenolpyruvate carboxykinase provide evidence for gluconeogenesis in human tissues other than liver and kidney. J. Cell. Physiol., 197(2): 189–97. DOI: 10.1002/jcp.10337.

Zawar M.P., Deshpande N.M., Gadgil P.A., Mahanta A.A. (2003) Histopathological study of endometrium in infertility. Ind. J. Pathol. Microbiol., 46(4): 630–633.

Zimmer D.B., Magnuson M.A. (1990) Immunohistochemical localization of phosphoenolpyruvate carboxykinase in adult and developing mouse tissues. J. Histochem. Cytochem., 38(2): 171–178. DOI: 10.1177/38.2.1688895.

Морфологическая манифестация синтеза гликогена в матке как один из целевых маркеров репродуктивного успеха

К.М. Мишина, П.В. Кузык, С.Г. Гичка

Резюме. Проблема репродуктивной способности населения Украины из года в год не теряет своей актуальности как одна из ведущих причин демографического кризиса. По данным статистики распространенность женского бесплодия остается несколько выше мужского. Патологические изменения эндометрия при бесплодии достигают 88%, а при неэффективных попытках экстракорпорального оплодотворения — 77,5%. Фертильный эндометрий является одним из важнейших факторов успешной имплантации и сохранения беременности, в том числе во время переноса в матку эмбрионов, полученных методом оплодотворения *in vitro*. Изучение морфологических маркеров, транслирующих гравидарную способность эндометрия, может существенно уменьшить репродуктивные потери, улучшить результаты экстракорпорального оплодотворения, а также оптимизировать алгоритмы ведения больных с бесплодием.

Ключевые слова: эндометрий, гликоген, бесплодие, репродуктивный успех.

Morphological manifestation of glycogen synthesis in the uterus as one of the target markers of reproductive success

K.M. Mishyna, P.V. Kuzyk, S.G. Gychka

Summary. The problem of reproductive ability of the Ukraine population from year to year does not lose its relevance and is one of the leading causes of the demographic crisis. According to the statistic data the incidence of female infertility continues to be slightly higher than the male one. Pathological changes in the endometrium with infertility are 88%, and in the case of unsuccessful attempts in vitro fertilization is 77.5%. Fertile endometrium is one of the most important factors for successful implantation and keeps of pregnancy, in particular during embryo transfer to the uterus which has been obtained by fertilization in vitro. The study of endometrial morphological markers which are in relevance according to fertility can significantly reduce reproductive losses, improve in vitro fertilization results, and optimize algorithms for managing patients with infertility.

Key words: endometrium, glycogen, infertility, reproductive success.

Адреса для листування:

Гичка Сергій Григорович
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
кафедра патологічної анатомії № 2
E-mail: nmu.patan2@gmail.com

Одержано 14.04.2020