

Экспрессия рецепторов гонадотропных гормонов гипофиза и половых гормонов в клеточных компонентах эндометрия в течение менструального цикла

А.С. Магнаева¹, А.В. Трегубова¹, А.А. Цитрина², А.В. Асатунова^{✉1}, М.В. Шамаракова¹, Г.И. Табеева¹, Л.С. Ежова¹, Е.А. Калинина¹, В.К. Боженко³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН, Москва, Россия;

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Основной функцией эндометрия является создание оптимальных условий для имплантации эмбриона, контроль за которой осуществляется с участием многокомпонентных сигнальных путей. Их реализация модулируется прогестероном и эстрадиолом, действующими через родственные рецепторы эстрогена (ER) и рецепторы прогестерона (PR), в то время как изменения в экспрессии рецепторов стероидных гормонов, а также рецепторов фолликулостимулирующего (FSHR) и лютеинизирующего (LHR) гормонов являются основополагающими факторами развития различных репродуктивных нарушений. Поэтому понимание физиологических особенностей их экспрессии и локализации в гистологических структурах крайне важно для правильной комплексной оценки состояния эндометрия.

Цель. Определить характер экспрессии рецепторов гонадотропных гормонов гипофиза и половых гормонов в клеточных компонентах эндометрия на протяжении менструального цикла.

Материалы и методы. С помощью метода иммунофлюоресценции оценена экспрессия ER, PR, FSHR и LHR в препаратах эндометрия здоровых женщин разных периодов менструального цикла, обратившихся для проведения вспомогательных репродуктивных технологий в связи с мужским бесплодием.

Результаты. Возрастная иммунореактивность ER, PR, FSHR и LHR в железах и строме эндометрия инициируется на стадии ранней пролиферации и достигает максимального уровня на стадии поздней пролиферации. В дальнейшем экспрессия ER в железах и строме постепенно снижается на протяжении ранней и средней стадии секреции, иммунореактивность PR в строме, а также FSHR и LHR во всех компонентах эндометрия сохраняется в течение всей стадии секреции. **Заключение.** Продemonстрировано соответствие между динамикой экспрессии изученных рецепторов и структурными особенностями эндометрия в разные стадии менструального цикла. Возрастная экспрессия ER, PR, FSHR и LHR в эндометрии на стадии пролиферации совпадает с периодом роста слизистой оболочки тела матки, повышенная иммунореактивность PR, FSHR и LHR в течение стадии секреции ассоциирована с ее децидуальной трансформацией и, по-видимому, созданием условий для успешной имплантации и полноценного развития эмбриона в случае наступления беременности.

Ключевые слова: эстрогеновый рецептор, прогестероновый рецептор, рецептор фолликулостимулирующего гормона, рецептор лютеинизирующего гормона, фаза менструального цикла

Для цитирования: Магнаева А.С., Трегубова А.В., Цитрина А.А., Асатунова А.В., Шамаракова М.В., Табеева Г.И., Ежова Л.С., Калинина Е.А., Боженко В.К. Экспрессия рецепторов гонадотропных гормонов гипофиза и половых гормонов в клеточных компонентах эндометрия в течение менструального цикла. Гинекология. 2022;24(3):186–192. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201677

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Асатунова Александра Вячеславовна** – д-р мед. наук, зав. 1-м патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a.asaturova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Магнаева Алина Станиславовна – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-5223-9767

Трегубова Анна Васильевна – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-4601-1330

Цитрина Александра Андреевна – науч. сотр. ФБУН «ИБР им. Н.К. Кольцова». ORCID: 0000-0002-2827-9993

Шамаракова Марина Викторовна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-0972-4350

Табеева Гюзаль Искандеровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-1498-6520

Ежова Лариса Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-9804-8349

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-8922-2878

Боженко Владимир Константинович – д-р мед. наук, рук. отд. молекулярной биологии и экспериментальной терапии ФГБУ РНЦРР. ORCID: 0000-0001-8351-8152

✉ **Alexandra V. Asaturova** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a.asaturova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Alina S. Magnaeva – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-5223-9767

Anna V. Tregubova – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-4601-1330

Alexandra A. Tsitrina – Res. Officer, Koltzov Institute of Developmental Biology. ORCID: 0000-0002-2827-9993

Marina V. Shamarakova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-0972-4350

Guzal I. Tabeeva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-1498-6520

Larisa S. Ezhova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-9804-8349

Elena A. Kalinina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-8922-2878

Vladimir K. Bozhenko – D. Sci. (Med.), Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. ORCID: 0000-0001-8351-8152

Expression of pituitary gonadotropic hormone and sex hormones receptors in endometrial cellular components during menstrual cycle

Alina S. Magnaeva¹, Anna V. Tregubova¹, Alexandra A. Tsitrina², Alexandra V. Asaturova^{✉1}, Marina V. Shamarakova¹, Guzal I. Tabeeva¹, Larisa S. Ezhova¹, Elena A. Kalinina¹, Vladimir K. Bozhenko³

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Koltzov Institute of Developmental Biology, Moscow, Russia;

³Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The main function of the endometrium is to create the optimal environment for embryo implantation, controlled by multicomponent signaling pathways. They are modulated by progesterone and estradiol acting through related estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR). Alteration in steroid hormone, follicle-stimulating hormone (FSHR), and luteinizing hormone (LGHR) receptor expression are underlying factors in the development of various reproductive disorders. Therefore, understanding the physiological features of receptors' expression and localization in tissues is extremely important for a proper comprehensive assessment of the endometrial condition.

Materials and methods. The expression of ER, PR, FSHR, and LGHR in endometrial samples of healthy females from different menstrual periods, who applied for assisted reproductive technologies (ART) due to male infertility, was assessed by immunofluorescence.

Results. The increase in immunoreactivity of ER, PR, FSHR, and LGHR in the glands and stroma of the endometrium is initiated during the early proliferation stage and reaches its maximum during the late proliferation stage. Subsequently, ER expression in the glands and stroma gradually decreases throughout the early and middle stages of secretion; PR immunoreactivity in the stroma and FSHR and LGHR in all endometrial components persists throughout the secretion stage.

Conclusion. The correspondence between the change of the studied receptors' expression and endometrium structural features at different stages of the menstrual cycle was demonstrated. The increased expression of ER, PR, FSHR, and LGHR in the endometrium at the proliferation stage coincides with the growth period of the uterine body mucosa, and the increased immunoreactivity of PR, FSHR, and LGHR during the secretion stage is associated with its decidual transformation and seems to create conditions for successful implantation and embryo development if pregnancy occurs.

Keywords: estrogen receptor, progesterone receptor, follicle-stimulating hormone receptor, luteinizing hormone receptor, menstrual cycle phase

For citation: Magnaeva AS, Tregubova AV, Tsitrina AA, Asaturova AV, Shamarakova MV, Tabeeva GI, Ezhova LS, Kalinina EA, Bozhenko VK. Expression of pituitary gonadotropic hormone and sex hormones receptors in endometrial cellular components during menstrual cycle. *Gynecology*. 2022;24(3):186–192. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201677

Введение

Эндометрий представляет собой уникальную, динамически изменяющуюся ткань, основная функция которой заключается в создании оптимальных условий для имплантации эмбриона, обеспечении его роста и развития до формирования плаценты [1]. Известно, что nidация плодного яйца – это сложный процесс взаимодействия эмбриона со слизистой оболочкой тела матки, происходящий исключительно в течение средней стадии секреции и подразумевающий способность эндометрия к децидуальной трансформации, необходимой для имплантации бластоцисты [1]. Контроль за данным процессом осуществляется посредством прогестерона и эстрадиола, действующими через их родственные рецепторы эстрогена (ER) и рецепторы прогестерона (PR). Нарушение экспрессии ER и PR ведет к развитию различных репродуктивных нарушений: невозможности имплантации, что приводит к бесплодию, а также неадекватной или аномальной имплантации, приводящим к самопроизвольному прерыванию беременности или развитию преэклампсии [1–3].

Проведенные в последнее время научные работы показали присутствие в эндометрии иммунореактивности рецепторов фолликулостимулирующего (FSHR) и лютеинизирующего (LHR) гормонов [4, 5], хотя ранее полагали, что экспрессия FSHR присуща лишь клеткам гранулезы яичника [6], а иммунореактивность LGHR – только тека-клеткам и лютеиновым клеткам яичника [7]. Кроме того, доказана активность FSHR и LHR в слизистой оболочке тела матки, поскольку их стимуляция способствовала внутриклеточному накоплению циклического аденозинмонофосфата и усилению регуляции по крайней мере двух генов, стимулирующих стероидогенез [8]. Вероятно, FSHR, LHR, ER и PR оказывают сочетанное влияние на функционирование эндометрия. Однако работ, касающихся комплексного исследова-

ния иммунореактивности всех перечисленных маркеров в эндометрии, проведено крайне мало.

Цель работы – изучение экспрессии ER, PR, FSHR и LHR в образцах эндометрия женщин в разные периоды менструального цикла.

Материалы и методы

Материалом для настоящего исследования послужили образцы эндометрия 7 женщин, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» для проведения вспомогательных репродуктивных методов в связи с мужским бесплодием. Препараты эндометрия получены при раздельном диагностическом выскабливании матки или аспирации биоптата в процессе обследования пациенток. У всех женщин отмечен регулярный менструальный цикл; гормональные препараты в течение 3 мес, предшествующих манипуляции, ни одна из женщин, вошедших в исследование, не получала. Возраст пациенток составил 25–45 лет. Гистологическое исследование проводилось традиционным способом, препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, оценивались тремя разными патоморфологами. В исследование включены образцы слизистой оболочки тела матки, соответствующие фазе пролиферации (ранней, средней и поздней), а также фазе секреции (ранней, средней и поздней) и предменструального эндометрия.

Для иммуногистохимического исследования гистологические срезы, приготовленные из парафиновых блоков, предварительно депарафинизировали и регидратировали в серии ксилола и этанола соответственно. Восстановление антигена проводили с использованием специального буфера (25 mM Tris-HCl (pH 8,5), 1 mM EDTA, 0,05% SDS) при температуре 95°C в течение 40 мин. С целью блокировки неспецифического связывания гистологические срезы в течение 30 мин при

Таблица 1. Список антител и белков, использованных для иммуногистохимии**Table 1. List of antibodies and proteins used for IHC**

Мишень	Хост	Каталожный номер	Разведение
Anti-ER	Rabbit	MA5-14501, Invitrogen	1:200
Anti-PR	Rabbit	MA5-14505, Invitrogen	1:200
Anti-FSHR	Rabbit	PA5-77397, Invitrogen	1:100
Anti-LHR	Rabbit	PA5-21271, Invitrogen	1:100
Anti-CK19	Mouse	BA17, eBioscience	1:300
Anti-aSMA	Mouse	MA5-11547, Invitrogen	1:500
Anti-vWF	Rabbit	A0082, Dako	1:500
Anti-CD68	Mouse	MA5-13324, Invitrogen	1:100
HABP-biotin	–	385911, Sigma Aldrich	1:100
Aanti-mouse AlexaFluor 488	Goat	A32723, Invitrogen	1:1000
Anti-rabbit AlexaFluor 594	Goat	A32740, Invitrogen	1:1000
Tiramide SuperBoost kit	Goat anti-mouse	B40912, Invitrogen	Согласно протоколу производителя
Streptavidin Alexa Fluor 647	–	S21374, Invitrogen	1:500
HCS Nuclear Blue	–	H10325, Invitrogen	1:2000

комнатной температуре обрабатывали фосфатным буфером, содержащим 10% раствор сыворотки крови козы. Первичные антитела наносились вместе с блокирующим буфером на ночь при температуре 4°C. Далее на срезы добавляли соответствующие флуоресцентно-меченные вторичные антитела (табл. 1). Для изучения экспрессии CD68 проводили дополнительную амплификацию сигнала с помощью Tyramide SuperBoost™ Kit по протоколу производителя. При исследовании HABP-biotin окраску выявляли с использованием флуоресцентно-меченного стрептавидина в сочетании с вторичными антителами. Срезы докрашивались ядерным красителем HCS Nuclear Blue (Thermo Fisher 1:2000). После промывания в растворе PBS-0,2% Triton-X 100 и дистиллированной воде срезы заключали в гипертонический раствор фруктозы.

Флуоресцентная микроскопия

Готовые препараты анализировали с применением флуоресцентного широкопольного микроскопа Leica DMI6000, оснащенного диодными источниками освещения (385, 470, 530, 590 и 620 нм) и набором соответствующих им светофильтров. В каждом препарате с использованием ахроматического объектива с 20-кратным увеличением (×20, объектив для микроскопа Leica HI PLAN 20×) фотографировали минимум 20 полей зрения. Полученные изображения изучали с помощью программного пакета LAS X и Fiji.

Уровень экспрессии изученных маркеров оценивали по двум критериям: число позитивных клеток по отношению к общему числу клеток, составляющих анализируемую структуру (эпителий, строма, α-SMA-позитивные клетки), и интенсивность их окрашивания, подразделяющуюся на низкую, среднюю и высокую. Уровень иммунореактивности всех рецепторов выражали в Q-score согласно алгоритму [9], приведенному в табл. 2.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы GraphPad Prism 8. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному

Таблица 2. Алгоритм оценки экспрессии исследуемых рецепторов
Table 2. Studied receptors' expression evaluation algorithm

Доля позитивно окрашенных клеток, % (PS) × интенсивность окрашивания (IS) = Q-score (0–12)		
Доля позитивно окрашенных клеток, % (PS)	Интенсивность окрашивания (IS), баллы	Уровень экспрессии (Q-score)
0% – 0 баллов	Нет окрашивания – 0	Негативный – 0–1
1–10% – 1 балл	Слабая – 1	Низкий – 2–3
11–50% – 2 балла	Умеренная – 2	Умеренный – 4–8
51–80% – 3 балла	Выраженная – 3	Высокий – 9–12
>80% – 4 балла		

распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение исследуемых групп выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты

Экспрессия ER

Экспрессия ER в эпителиоцитах эндометрия оказалась наименьшей в стадию ранней пролиферации и наибольшей – в стадию поздней пролиферации, постепенно снижаясь к концу менструального цикла (рис. 1, а). Экспрессия ER в фибробластах была наименьшая в стадию поздней секреции и предменструальной слизистой, достигнув пика в стадию поздней пролиферации. Экспрессия ER в миофибробластах и эндотелиоцитах отмечалась лишь на стадии поздней пролиферации (рис. 1, b, c). Во всех изучаемых популяциях клеток выявлена статистическая значимость различий, полученных в отношении экспрессии ER на разных стадиях менструального цикла ($p < 0,05$). Экспрессия ER в ядрах макрофагов не определялась ни на одной из стадий менструального цикла, однако в некоторых случаях экспрессия ER выявлена в цитоплазме отдельных макрофагов (рис. 2, а).

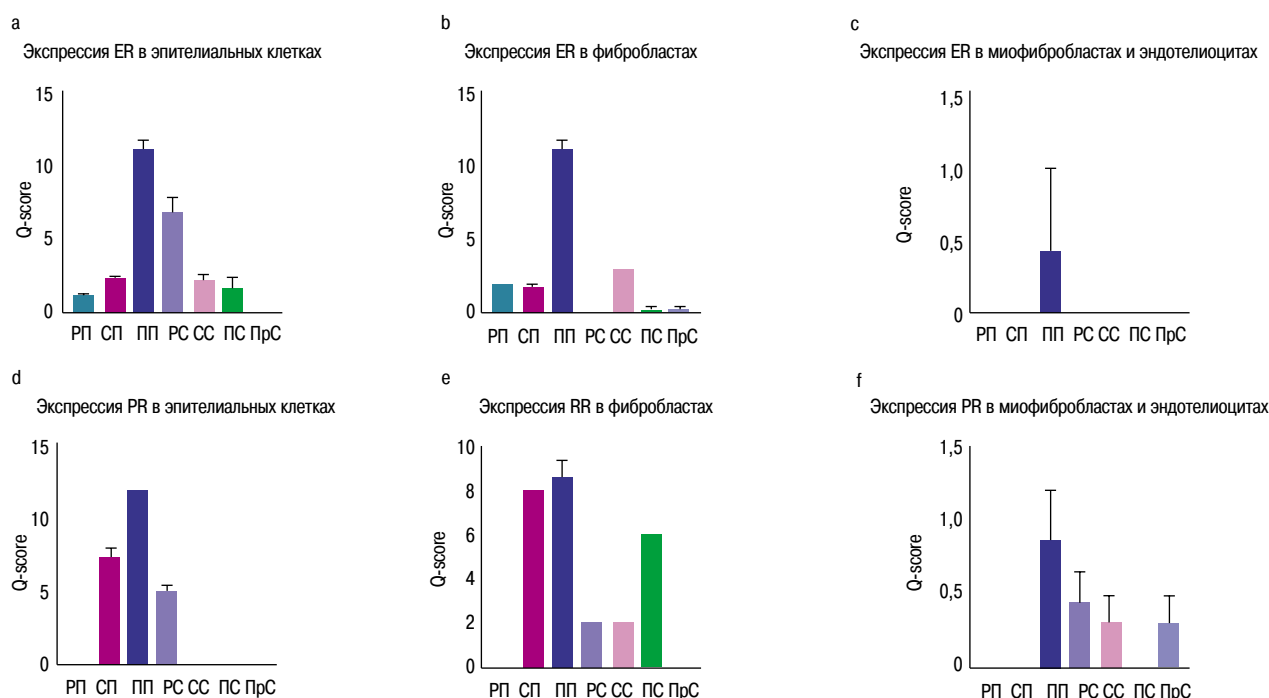
Экспрессия PR

Экспрессия рецептора прогестерона PR в эпителиоцитах эндометрия оказалась наименьшей в предменструальной слизистой, достигая максимума в стадию поздней пролиферации (рис. 1, d). Экспрессия PR в фибробластах являлась наименьшей в стадию ранней секреции и наибольшей – в стадии поздней пролиферации. Экспрессия PR в миофибробластах отмечалась на стадии средней и поздней пролиферации и средней секреции, причем максимальных значений данный показатель достигал на стадии поздней пролиферации (рис. 1, e, f). Во всех изучаемых популяциях клеток выявлена статистическая значимость различий, полученных в отношении экспрессии PR на разных стадиях менструального цикла ($p < 0,05$). Слабая экспрессия PR наблюдалась в менее 30% макрофагов на стадии средней пролиферации, стадии ранней секреции и в предменструальном эндометрии, при этом окрашивание локализовалось в цитоплазме клеток.

Экспрессия FSHR

При исследовании эпителиального и стромального компонента эндометрия обнаружена экспрессия FSHR как в клетках эпителия, так и фибробластах, миофибробластах и эндотелиоцитах в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла (рис. 3, а–с). Наиболее выраженная экспрессия во всех исследуемых типах клеток отмечалась в позднюю стадию фазы пролиферации.

Экспрессия FSHR на стадии средней пролиферации, стадии поздней пролиферации и стадии средней секреции

Рис. 1. Характеристика экспрессии ER (a–c) и PR (d–f) в различных типах клеток эндометрия.**Fig. 1. Patterns of ER (a–c) and PR (d–f) expression in different types of endometrial cells across the menstrual cycle.**

Примечание. Здесь и на рис. 3: РП – ранняя пролиферация, СП – средняя пролиферация, ПП – поздняя пролиферация, РС – ранняя секреция, СС – средняя секреция, ПС – поздняя секреция, ПрС – предменструальная слизистая.

выявлена в 65, 90 и 90% макрофагов соответственно. Слабая интенсивность экспрессии FSHR в макрофагах отмечалась на стадии средней пролиферации и стадии средней секреции, умеренная интенсивность – на стадии поздней пролиферации (рис. 2, б).

Экспрессия LHR

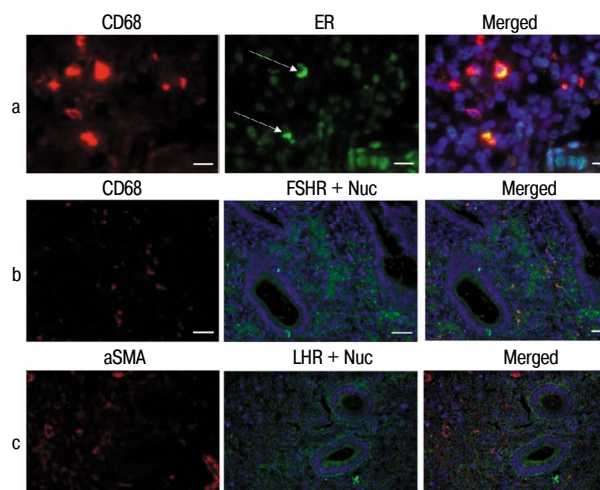
Экспрессия LHR в эпителиоцитах эндометрия постепенно нарастала со стадии средней пролиферации к стадии ранней секреции и потом постепенно снижалась, достигая минимума в предменструальной слизи тела матки (рис. 3, д). Экспрессия LHR в фибробластах оказалась наименьшей в стадию ранней секреции, постепенно нарастая к концу менструального цикла. В стадию пролиферации максимальная экспрессия LHR в фибробластах отмечена на стадии поздней пролиферации. Экспрессия LHR в миофибробластах и эндотелиоцитах отмечалась лишь в конце пролиферативной и секреторной фаз менструального цикла (рис. 3, е, ф; рис. 2, с). Во всех изучаемых популяциях клеток выявлена статистическая значимость различий, полученных в отношении экспрессии LHR на разных стадиях менструального цикла ($p < 0,05$). Более 90% макрофагов, выявленных на стадиях средней и поздней пролиферации, а также на стадиях ранней и средней секреции отличались позитивной экспрессией LHR, преимущественно с низкой интенсивностью сигнала, на стадии поздней пролиферации этот показатель возрастал до среднего значения.

Обсуждение

Настоящая работа продемонстрировала соответствие между динамикой изменений иммунореактивности изученных рецепторов и структурными особенностями эндометрия в разные стадии менструального цикла. Выявлено, что имеют место инициация возрастания иммунореактивности

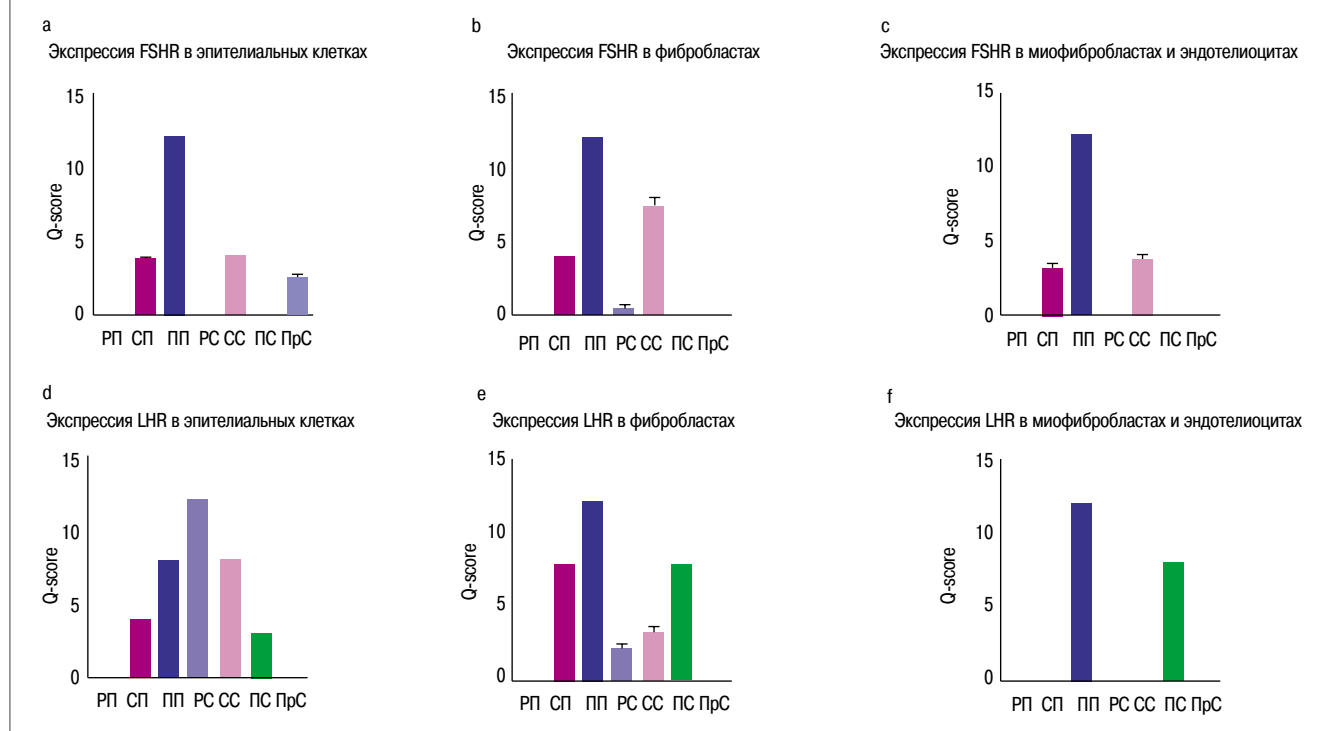
Рис. 2: а – экспрессия ER в цитоплазме отдельных макрофагов (масштабный отрезок – 15 μ m); б – экспрессия FSHR в макрофагах; с – экспрессия LHR в миофибробластах (масштабный отрезок – 50 μ m).

Fig. 2: а – ER cytoplasmic immunopositivity in single macrophages (scale bar – 15 μ m); б – FSHR immunoreactivity in macrophages; с – LHR immunoreactivity in myofibroblasts (scale bar – 50 μ m).



ности ER и PR в железах на стадии ранней пролиферации и достижение ее максимального уровня на стадии поздней пролиферации, возникновение увеличения экспрессии ER и PR в строме на стадии ранней пролиферации, пик иммунореактивности ER в среднюю стадию пролиферации, максимальное значение экспрессии PR – в позднюю стадию пролиферации. Такая динамически изменяющаяся экспрессия

Рис. 3. Характеристика экспрессии FSHR (a–c) и LHR (d–f) в разных типах клеток эндометрия в различные стадии менструального цикла.
Fig. 3. Patterns of FSHR (a–c) and LHR (d–f) in different types of endometrial cells across menstrual cycle.



стероидных гормонов в эндометрии является основополагающим фактором, ответственным за циклический рост эндометрия, процесс его отторжения и регенерации. Во время фолликулярной фазы менструального цикла эстроген, действуя через ER, индуцирует рост слизистой тела матки, способствует ее утолщению [10].

После овуляции наличие прогестерона ингибирует индуцированный эстрогеном рост и способствует трансформации рецептивного статуса эндометрия для имплантации бластоцисты [11].

Следует отметить, что максимальное значение экспрессии ER и PR выявлено в миофибробластах и эндотелиоцитах эндометрия в среднюю стадию секреции, что говорит о регуляции эстрогенами и прогестероном процесса ремоделирования сосудов, происходящего в этот период, о чем свидетельствуют и результаты, полученные в некоторых других исследованиях [12–14].

Важность поддержания баланса между экспрессией ER и PR изучалась и в исследованиях, направленных на изучение причин ненаступления беременности у пациенток, которым планируется применение вспомогательных репродуктивных технологий. Показано, что нарушение рецепторного статуса слизистой оболочки матки при бесплодии связано с нарушением экспрессии PR в железах эндометрия: в фазу пролиферации экспрессия этих рецепторов ниже, чем у фертильных женщин; в фазу секреции – выше [15, 16].

Результаты последних исследований демонстрируют наличие экспрессии FSHR и LHR не только в клетках гранулезы, тека-клетках и лютеиновых клетках яичника соответственно, но и в других клеточных популяциях женской репродуктивной системы. Так, по данным ряда авторов, FSHR и LHR обнаружены в различных структурно-функциональных компонентах матки [4, 5, 17]. Например, зависящая от фазы менструального цикла экспрессия описанных рецепторов выявлена как в железистом, так и в стромальном компоненте эндометрия, что согласуется с результата-

ми нашего исследования. Полученные нами данные также согласуются с данными других авторов, продемонстрировавших положительную реакцию клеток эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с FSHR и LHR [5, 18].

В нашей работе колебания полученных значений экспрессии FSHR и LHR в зависимости от фазы менструального цикла практически полностью совпадали с изменениями иммунореактивности ER и PR. Обнаруженное повышение иммунореактивности FSHR и LHR в железах и строме эндометрия средней и поздней стадии пролиферации может свидетельствовать в пользу их содействия в увеличении толщины функционального слоя слизистой оболочки тела матки. Необходимо также отметить, что присутствие экспрессии FSHR и LHR во всех изученных компонентах эндометрия в среднюю стадию секреции, вероятно, связано с децидуализацией стромы эндометрия и формированием благоприятных условий для развития плаценты, следующими за имплантацией бластоцисты. В пользу этого свидетельствует ряд работ, установивших, что стимуляция описанных рецепторов способствует развитию децидуального фенотипа клеток стромы эндометрия *in vitro* [5, 19]. Так, A. Das и соавт. в своем исследовании показали, что в результате связывания фолликулостимулирующего гормона с его рецептором, присутствующим в эндометрии, происходит активация ароматазы, которая, в свою очередь, способствует локальной выработке эстрогенов. Последние регулируют экспрессию белков, способствующих децидуальной трансформации стромальных клеток и укреплению межклеточных контактов между ними. Кроме того, локально секретируемые эстрогены стимулируют экспрессию транскрипционного фактора HIF2 α , контролирующего синтез сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, обеспечивающего ремоделирование сосудов и формирование новой кровеносной сети, необходимых для полноценного роста и развития эмбриона на ранних сроках беременности [20]. Одновременно с этим существуют научные работы, демонстрирующие развитие

аденомиоза, эндометриоза и лейомиомы матки в процессе активации ароматазы и изменения локального биосинтеза эстрогенов [21–23].

В настоящее время обнаружено, что эндометриальные макрофаги принимают участие в регенерации ткани после менструации, секреторной трансформации слизистой оболочки тела матки, предшествующей имплантации, инициации менструального отторжения эндометрия и фагоцитарного клиренса остатков эндометрия после менструации [24, 25]. Результаты настоящей работы также подтверждают существенную роль макрофагов в эндометрии, поскольку иммунореактивность всех изученных рецепторов визуализировалась на протяжении менструального цикла. Кроме того, экспрессия разных маркеров наблюдалась в различные периоды менструального цикла, позволяя предположить регуляцию стероидными и гонадотропными гормонами функционирования макрофагов.

Заключение

Таким образом, настоящая работа продемонстрировала соответствие между динамикой изменений иммунореактивности изученных рецепторов и структурными особенностями эндометрия в разные стадии менструального цикла. Показано, что увеличение экспрессии ER, PR, FSHR и LHR в эндометрии женщины в среднюю и позднюю стадии пролиферации совпадает с периодом роста слизистой тела матки, повышенная иммунореактивность PR в строме на протяжении фазы секреции связана с децидуализацией эндометрия, способствующей успешной последующей имплантации, увеличенная экспрессия FSHR и LHR в железах и строме в среднюю стадию секреции ассоциирована с децидуальной трансформацией слизистой тела матки и, по-видимому, с созданием условий для полноценного развития эмбриона в случае наступления беременности.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.С. Магнаева – сбор и обработка материала; А.В. Трегубова – сбор и обработка материала; А.А. Цитрина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; А.В. Асатурова – сбор и обработка материала, редактирование; М.В. Шамаракова – концепция и дизайн исследования, написание текста; Г.И. Табеева – редактирование; Л.С. Ежова – редактирование; Е.А. Калинина – редактирование; В.К. Боженко – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. AS Magnaeva – collected the data and performed the analysis; AV Tregubova – collected the data and performed the analysis; AA Tsitritina – conceived the study and designed the experiment, collected the data and performed the analysis, wrote the paper; AV Asaturova – collected the data and performed the analysis, edited the manuscript; MV Shamarakova – conceived the study and designed the experiment, wrote the paper; GI Tabeeva – edited the manuscript; LS Ezhova – edited the manuscript; EA Kalinina – edited the manuscript; VK Bozhenko – edited the manuscript.

Госзадание

Источник финансирования. Исследование поддержано Правительством РФ. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Ку-

лакова» (№122020900122-7) и при финансовой поддержке гранта РФФИ №16-29-07434.

Funding source. The study was supported by the Governmental. The study was carried out within the framework of State Assignment to Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (№122020900122-7) and was supported by the Russian Foundation for Basic Research, Project №16-29-07434.

Литература/References

1. Lu J, Kong S, Wang H. Uterine Receptivity: The Status of Uterus for Implantation, Ed. MK Skinner. Encyclopedia of Reproduction (Second Edition), Academic Press, 2018; p. 394-99. DOI:10.1016/B978-0-12-801238-3.64660-3
2. Cai H, Tian L, Wang H, Shi J. Is hormone replacement for endometrial preparation associated with pregnancy loss in frozen-thawed single-blastocyst transfer cycles. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(2):480-1. DOI:10.1002/ijgo.14054
3. Rall K, Barresi G, Wallwiener D, et al. Uterine rudiments in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome consist of typical uterine tissue types with predominantly basalis-like endometrium. *Fertil Steril.* 2013;99(5):1392-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.12.002
4. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3822. DOI:10.3390/ijms20153822
5. Chrusciel M, Ponikwicka-Tyszko D, Wolczynski S, et al. Extragonadal FSHR Expression and Function-Is It Real? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:32. DOI:10.3389/fendo.2019.00032
6. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics.* 2014;13(2):397-406. DOI:10.1074/mcp.M113.035600
7. Shimizu K, Nakamura T, Bayasula, et al. Molecular mechanism of FSHR expression induced by BMP15 in human granulosa cells. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(6):1185-94. DOI:10.1007/s10815-019-01469-y
8. Roy N, Mascolo E, Lazzaretti C, et al. Endocrine disruption of the follicle-stimulating hormone receptor signaling during the human antral follicle growth. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:791763. DOI:10.3389/fendo.2021.791763
9. Remmele W, Stegner HE. Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe.* 1987;8(3):138-40.
10. Klonos E, Katopodis P, Karteris E, et al. Endometrial changes in estrogen and progesterone receptor expression during implantation in an oocyte donation program. *Exp Ther Med.* 2020;20:178. DOI:10.3892/etm.2020.9308
11. Yu K, Huang ZY, Xu XL, et al. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:827724. DOI:10.3389/fendo.2022.827724
12. Mandalà M. Influence of Estrogens on Uterine Vascular Adaptation in Normal and Preeclamptic Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2592. DOI:10.3390/ijms21072592
13. Chen DB, Magness RR. Vascular smooth muscle cells during spiral artery remodeling in early human pregnancy†. *Biol Reprod.* 2021;104(2):252-4. DOI:10.1093/biolre/ioaa220
14. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1149-79. DOI:10.1152/physrev.00031.2019
15. Ganesh V, Venkatesan V, Koshy T, et al. Association of estrogen, progesterone and follicle stimulating hormone receptor polymorphisms with in vitro fertilization outcomes. *Syst Biol Reprod Med.* 2018;64(4):260-5. DOI:10.1080/19396368.2018.1482030

16. Čuš M, Vlaisavljević V, Repnik K, et al. Could polymorphisms of some hormonal receptor genes, involved in folliculogenesis help in predicting patient response to controlled ovarian stimulation? *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(1):47-55. DOI:10.1007/s10815-018-1357-4
17. Rao CV. Récepteurs à la LH: follicule et endomètre [LH receptors: follicle and endometrium]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2002;31(2 Pt 2):1S7-11.
18. Robin B, Planeix F, Sastre-Garau X, et al. Follicle-stimulating hormone receptor expression in endometriotic lesions and the associated vasculature: an immunohistochemical study. *Reprod Sci.* 2016;23:885-91. DOI:10.1177/1933719115623647
19. Ponikwicka-Tyszko D, Chrusciel M, Stelmaszewska J, et al. Functional expression of FSH receptor in endometriotic lesions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2905-14. DOI:10.1210/jc.2016-1014
20. Das A, Mantena SR, Kannan A, et al. De novo synthesis of estrogen in pregnant uterus is critical for stromal decidualization and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(30):12542-7. DOI:10.1073/pnas.0901647106
21. Huhtinen K, Saloniemi-Heinonen T, Keski-Rahkonen P, et al. Intra-tissue steroid profiling indicates differential progesterone and testosterone metabolism in the endometrium and endometriosis lesions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):E2188-97. DOI:10.1210/JC.2014-1913
22. Robin B, Planeix F, Sastre-Garau X, et al. Follicle-stimulating hormone receptor expression in endometriotic lesions and the associated vasculature: An immunohistochemical study. *Reprod Sci.* 2016;23(7):885-91. DOI:10.1177/1933719115623647
23. Иванов И.И., Гордиенко Ю.В., Попова-Петросян Е.В., и др. Особенности рецепторного аппарата простой и пролиферирующей миомы матки. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2021;4(16):391-5 [Ivanov II, Gordienko YV, Popova-Petrosyan EV, et al. Features of the receptor apparatus of simple and proliferating uterine myoma. *Medical News of the North Caucasus.* 2021;4(16):391-5 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2021.16093
24. Qi Y, Ning F, Lash GE. Chapter 3 – Uterine macrophages: Essential roles for a successful human pregnancy. *Reproductive Immunology.* 2021:39-53. DOI:10.1016/B978-0-12-818508-7.00008-7
25. Thiruchelvam U, Dransfield I, Saunders PT, Critchley HO. The importance of the macrophage within the human endometrium. *J Leukoc Biol.* 2013;93(2):217-25. DOI:10.1189/jlb.0712327

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022