

Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с нарушениями репродуктивной функции при различной функциональной активности желтого тела яичника

С.С. Аганезов¹, А.В. Кузьмина², В.Н. Эллиниди³, К.Э. Гогичашвили¹, Н.В. Аганезова^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Женская консультация №18», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить экспрессию рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии в период имплантационного «окна» у женщин с нарушениями репродуктивной функции при невысокой ($16,1 < P < 30$ нмоль/л) и высокой ($P \geq 30$ нмоль/л) функциональной активности желтого тела яичника.

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое когортное сравнительное исследование. В основную группу включили пациенток с бесплодием ($n=93$) и невынашиванием беременности ($n=47$) неясного генеза, в контрольную – 16 здоровых фертильных женщин. Во всех случаях проводили аспирационную биопсию эндометрия на 6–8-й день после овуляции с одномоментным получением образца периферической крови для определения уровней эстрадиола (E_2) и прогестерона (P). Эндометриальные биоптаты исследовали гистологическим и иммуногистохимическим (экспрессия ER, PR) методами.

Результаты. Женщины основной (1-й) и контрольной (2-й) групп имели овуляторный менструальный цикл. Значения уровней E_2 в крови в исследуемых группах составили $691,3 \pm 26,5$ (в 1-й) и $707,4 \pm 66,1$ пмоль/л (во 2-й группе); P – $46,1 \pm 1,8$ (1-я группа) и $39,1 \pm 4,9$ нмоль/л (2-я группа). Полноценная среднесекреторная трансформация эндометрия при гистологическом исследовании определена у всех здоровых женщин ($n=16$) и 46% ($n=64$) пациенток основной группы. У всех женщин контрольной группы и 45% ($n=63$) основной группы обнаружили сходные гормон-рецепторные характеристики эндометрия. Сравнительный анализ экспрессии ER, PR в эндометрии при различной функциональной активности желтого тела яичника проводили в 1 и 2-й группе при различных репродуктивных дисфункциях в анамнезе (значимых различий не выявлено; $p > 0,05$); подгрупповый анализ – в когортах женщин с полноценным (63 женщины 1-й группы и 16 – 2-й) и неполноценным (77 пациенток 1-й группы) гормонально-рецепторным статусом эндометрия. Значимых различий экспрессии ER, PR в эндометрии при невысокой/высокой функциональной активности желтого тела яичника при сходных морфологических характеристиках эндометрия не выявили ($p > 0,05$). Корреляционный анализ не определил существенных взаимосвязей между уровнем P в крови и показателями эндометриальной экспрессии ER, PR ($p > 0,05$).

Заключение. В исследованных когортах не установлена прогностическая значимость функциональной активности желтого тела яичника для полноценности экспрессии ER и PR. Для уточнения наличия/отсутствия эндометриальной дисфункции у женщин с неудачами репродукции в анамнезе следует проводить морфологическое исследование эндометрия фазы средней секреции.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, прогестерон, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, желтое тело яичника, бесплодие, невынашивание беременности

Для цитирования: Аганезов С.С., Кузьмина А.В., Эллиниди В.Н., Гогичашвили К.Э., Аганезова Н.В. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с нарушениями репродуктивной функции при различной функциональной активности желтого тела яичника. Гинекология. 2021;23(6):516–523. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201068

ORIGINAL ARTICLE

Expression of estrogen and progesterone receptors in the endometrium in women with impaired reproductive function with different functional activity of the corpus luteum of the ovary

Sergey S. Aganezov¹, Anastasiya V. Kuzmina², Vera N. Ellinidi³, Ksenia E. Gogichashvili¹, Natalia V. Aganezova^{✉1}

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Maternity Welfare Center №18, Saint Petersburg, Russia;

³Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the expression of estrogen (ER) and progesterone receptors (PR) in the endometrium during the implantation "window" in women with impaired reproductive function with low ($16,1 < P < 30$ nmol/l) and high ($P \geq 30$ nmol/l) functional activity of the corpus luteum of the ovary.

Materials and methods. A prospective single-center cohort comparative study. The main group included patients with infertility ($n=93$) and miscarriage ($n=47$) of unclear reason in the anamnesis, the control group – 16 healthy fertile women. In all cases, vacuum-aspiration endometrial biopsy was performed on the 6–8 days after ovulation

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Аганезова Наталия Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570

✉ Natalia V. Aganezova – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570

Аганезов Сергей Станиславович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922

Sergey S. Aganezov – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922

with simultaneous collection of a peripheral blood sample to determine the levels of estradiol and progesterone. Endometrial samples were studied by histological and immunohistochemical (ER, PR expression) methods.

Results. Women of the main (1) and control (2) groups had an ovulatory menstrual cycle. The serum estradiol (E_2) level was 691.3 ± 26.5 pmol/l (1) and 707.4 ± 66.1 pmol/l (2); progesterone (P) – 46.1 ± 1.8 nmol/l (2) and 39.1 ± 4.9 nmol/l (2). Mid-secretory endometrium (results of histological examination) was determined in all healthy women ($n=16$) and in 46% ($n=64$) of the patients of the main group. All women in the control group had adequate hormone-receptor characteristics of the endometrium, in women in the main group – in 45% ($n=63$). Comparative analysis of the expression of ER, PR in the endometrium in patients with different functional activity of the corpus luteum of the ovary was carried out in the groups 1 and 2, in women with different reproductive dysfunctions in the anamnesis (without significant differences; $p>0.05$); subgroup analysis was performed in cohorts of women with normal (63 women in group 1 and 16 in group 2) and inadequate (77 patients in group 1) hormone-receptor status of the endometrium. There were no significant differences in the expression of ER, PR in the endometrium with low/high functional activity of the corpus luteum of the ovary with similar morphological characteristics of the endometrium ($p>0.05$). Correlation analysis did not reveal significant relationships between the level of P in the blood and indicators of endometrial expression ER, PR ($p>0.05$).

Conclusion. In the studied cohorts, the prognostic significance of the functional activity of the corpus luteum of the ovary for the adequate expression of estrogen and progesterone receptors has not been established. To clarify the presence/absence of endometrial dysfunction in women with a history of reproductive failures, a morphological examination of the endometrium of the middle secretion phase should be carried out.

Keywords: endometrial receptivity, progesterone, estrogen receptors, progesterone receptors, ovarian corpus luteum, infertility, miscarriage

For citation: Aganezov SS, Kuzmina AV, Ellinidi VN, Gogichashvili KE, Aganezova NV. Expression of estrogen and progesterone receptors in the endometrium in women with impaired reproductive function with different functional activity of the corpus luteum of the ovary. *Gynecology*. 2021;23(6):516–523. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201068

Введение

Бесплодие и невынашивание беременности (НБ) остаются актуальными медицинскими и демографическими проблемами. В России частота бесплодных браков в разных регионах находится в диапазоне 17–24% случаев [1]. По данным актуального Европейского руководства «Привычная потеря беременности» (2017 г.), каждая 5-я беременность прерывается досрочно [2]. Известно множество причин нарушения фертильности женщин. В то же время частота идиопатического бесплодия и необъяснимых потерь беременностей не имеет тенденции к снижению. Одной из наименее изученных причин репродуктивных неудач является эндометриальная дисфункция.

Эндометрий является специализированной популяцией клеток, претерпевающей циклические структурно-функциональные изменения под воздействием половых стероидных гормонов – эстрадиола (E_2) и прогестерона (P). Совокупность морфофункциональных характеристик слизистой тела матки, обеспечивающая оптимальные условия для имплантации плодного яйца и его дальнейшего развития, определяют как рецептивность эндометрия [3–5]. Известно, что эндометрий является наиболее рецептивным в среднюю стадию фазы секреции – так называемый период «окна» имплантации, который наступает на 6–8-й день после овуляции [6, 7]. В настоящее время активно изучают стероидную рецепцию в слизистой тела матки при помощи иммуногистохимического исследования (ИГХ). Установлено, что экспрессия рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии циклически меняется под воздействием половых стероидов, вырабатываемых яичниками. E_2 потенцирует синтез как собственных рецепторов, так и PR; P, наоборот, подавляет экспрессию ER и PR [8].

P является главенствующим регулятором процесса имплантации blastocysts, обеспечивая сложнейшие процессы, итогом которых являются адекватная секреторная

трансформация и децидуализация эндометрия, контроль контрактильной активности матки, иммунная супрессия и толерантность эндометрия к эмбриону – семиаллотрансплантату [9–11].

Ряд исследователей отмечают, что более высокие абсолютные значения уровня P в периферической крови предопределяют большую вероятность полноценной секреторной трансформации эндометрия [12]. С. Ку и соавт. (2015 г.) представили данные о том, что активность желтого тела яичника можно считать высокой при уровне P в периферической крови 30 нмоль/л и более [9].

Большинство различных по методологии исследований эндометриальных образцов проводят у женщин, имеющих повторные неудачи имплантации плодного яйца в циклах с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). У пациенток, которые отмечают репродуктивные неудачи при естественном зачатии, таких исследований многократно меньше. В практическом здравоохранении морфологическое исследование эндометрия не является обязательным на этапе прегравидарного обследования женщин с дисфункциями репродукции в анамнезе. Таким пациенткам, планирующим зачатие в естественных циклах, акушеры-гинекологи в ряде случаев назначают гестагены на прегравидарном этапе, ориентируясь на уровень P в крови. Обоснованность такой тактики остается дискуссионной.

Цель исследования – оценить экспрессию ER и PR в эндометрии в период имплантационного «окна» у женщин с нарушениями репродуктивной функции при невысокой ($16,1 < P < 30$ нмоль/л) и высокой ($P \geq 30$ нмоль/л) функциональной активности желтого тела яичника.

Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое когортное сравнительное исследование. Критерии включения в основную группу: возраст от 20 до 40 лет; наличие репродуктивных дис-

Кузьмина Анастасия Владиславовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог СПб ГБУЗ «Женская консультация №18». E-mail: morotskayaanastasia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6783-1923

Эллиниди Вера Николаевна – канд. мед. наук, доц., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова», засл. работник здравоохранения РФ. E-mail: ellinidiv@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7091-3142

Гогичашвили Ксения Эдуардовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: kseniagogichashvili@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5430-7118

Anastasiya V. Kuzmina – Cand. Sci. (Med.), Maternity Welfare Center №18. E-mail: morotskayaanastasia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6783-1923

Vera N. Ellinidi – Cand. Sci. (Med.), Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine of the Emergencies Ministry of Russia. E-mail: ellinidiv@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7091-3142

Ksenia E. Gogichashvili – Graduate Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: kseniagogichashvili@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5430-7118

функций неясного генеза в анамнезе (бесплодие, НБ до 12 нед гестации); нормогонадотропное, нормопролактинемическое, эутиреоидное состояние; овуляторный менструальный цикл, наличие подписанного информированного согласия. Критерии включения в контрольную группу: возраст от 20 до 40 лет, отсутствие нарушений репродуктивной функции в анамнезе; наличие подписанного информированного согласия. Критерии исключения для всех женщин: тяжелые соматические заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, тяжелые заболевания печени и почек, органическая патология центральной нервной системы и т.д.); системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и другие, за исключением аутоиммунного тиреоидита при эутиреозе); злокачественные и гормонпродуцирующие опухоли в прошлом/настоящем; ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²); отягощенный личный и/или семейный тромботический анамнез; выявленные генетические маркеры наследственных тромбофилий, аномалии развития полового аппарата; эндометриоз; клинически значимая миома матки (размер миоматозных узлов ≥ 30 мм, субмукозные узлы); прием препаратов половых гормонов менее чем за 3 мес до включения в исследование [13, 14].

Исследование проведено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» – СПб ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции».

В основную (1-ю) группу включили пациенток с бесплодием (n=93) и НБ ранних сроков (n=47) в анамнезе, в контрольную (2-ю) – 16 здоровых фертильных женщин.

Применяли клиничко-анамнестический метод: все пациентки заполняли разработанные карты-анкеты.

Уровни гормонов в крови определяли иммуноферментным и хемилюминесцентным методом. Уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) определяли в крови, полученной из локтевой вены на 2–3-й день менструального цикла (дмц). Уровни общего тестостерона (Т), свободного тестостерона (FTest), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) оценивали на 3–5-й дмц, концентрацию пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (FT4) – в любой дмц. Гормональное обследование проводили при помощи тест-систем компаний: АлкорБио (Россия) – ФСГ, ЛГ, ДГЭА-С, 17-ОНР, ПРЛ, ТТГ, FT4; DRG Diagnostics (Германия) – FTest; Beckman Coulter (США) – E₂, P.

Всем испытуемым проводили ультразвуковое мониторирование роста фолликула и овуляции, отслеживали динамику изменения М-эхо (исследование матки) в 2 менструальных циклах подряд и в том, когда выполняли биопсию эндометрия.

Аспирационную биопсию эндометрия проводили на 6–8-й день после овуляции. Пациенткам рекомендовали использовать барьерный метод контрацепции в течение менструального цикла, в котором осуществляли биопсию эндометрия. У всех женщин инвазивное внутриматочное вмешательство выполнили при нормоценозе ургенитального тракта. В асептических условиях шейку матки обнажали в зеркалах Куско, фиксировали пулевыми щипцами. Биопсию эндометрия осуществляли с применением ургенитального зонда типа Pipelle (Jiangsu Suyun Medical Materials Co. Ltd., Китай).

В день проведения биопсии эндометрия получали образец периферической крови для определения уровней E₂ и P.

Гистологическое исследование и ИГХ образцов эндометрия проводили в ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова». В гистопроцессоре Leica ASP200 (Германия) из образцов

Таблица 1. Значения уровней гонадотропинов, ПРЛ, некоторых половых стероидных гормонов, показателей функционирования щитовидной железы в периферической крови у женщин, включенных в исследование

Table 1. Levels of gonadotropins, prolactin, some sex steroid hormones, and indicators of the functioning of the thyroid gland in the peripheral blood of women included in the study

Показатели	Основная группа (n=140), M±m		Группа контроля (n=16), M±m	Референсные значения
	бесплодие (n=93)	НБ (n=47)		
ФСГ (2–3 дмц), МЕ/мл	7,1±0,3		6,2±0,5	1,8–11,3
	7,3±0,4	6,6±0,4		
ЛГ (2–3 дмц), мМЕ/мл	5,6±0,4		5,3±0,4	1,1–8,7
	5,4±0,4	6,1±0,8		
ПРЛ, мМЕ/мл	289,1±18,0		285,4±25,7	70–566
	284,3±20,9	303,5±36		
17-ОНР (3–5 дмц), нмоль/л	3,1±1,2		1,7±0,5	0,3–2,8
	2,0±0,6	1,9±0,2		
ДГЭА-С (3–5 дмц), мкмоль/л	4,7±0,4		4,6±0,4	0,8–10,1
	4,9±0,4	4,3±0,8		
FTest (3–5 дмц), пмоль/л	3,8±0,6		4,1±0,2	0,1–9,89
	3,2±0,4	5,3±1,8		
ТТГ, мМЕ/мл	1,6±0,1		1,5±0,3	0,34–3,5
	1,6±0,1	1,5±0,2		
FT4, нмоль/л	12,2±0,7		12,4±0,4	10,2–23,2
	12,7±0,7	11,3±1,5		

эндометрия формировали парафиновые блоки, с которых в дальнейшем выполняли срезы толщиной 3–5 мкм при помощи микротомы Microm HM340E (Thermo Scientific, США). Срезы окрашивали эозином и гематоксилином для проведения гистологического исследования.

Применяли ИГХ-методику окрашивания биоматериала для оценки экспрессии рецепторов половых стероидов в железах и в строме эндометрия при помощи полимерного EnVision-метода с применением системы визуализации (DakoCytomation, Дания). Для окрашивания использовали моноклональные мышинные антитела к ER – clone 1D5, RTU (DakoCytomation, Дания), моноклональные антитела к PR – clone PgR 636, RTU (DakoCytomation, Дания).

Счет ER и PR в эндометрии определяли при помощи микроскопа Leica DM200 и рассчитывали H-score (Histochemical Score): H-score=1× (% клеток со слабо окрашенными ядрами) +2× (% клеток с умеренно окрашенными ядрами) +3× (% клеток с сильно окрашенными ядрами). Значения H-score находились в диапазоне от 0 до 300 [13, 14].

Дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол №10 от 09.11.2016).

Полученные результаты обрабатывали в программе Statistica portable v.13.5 (TIBCO Software Inc., США). Количественные показатели оценивали при помощи методов непараметрической статистики (критерии Краскела–Уолиса, Манна–Уитни). Количественные данные представлены в формате M±m. Качественные показатели оценивали при помощи двустороннего критерия Фишера, они представлены в виде процентных величин. Для изучения статистических взаимосвязей между показателями использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при p<0,05.

Таблица 2. Содержание половых стероидных гормонов (E₂, P) в периферической крови в цикле проведения биопсии эндометрия у женщин, включенных в исследование (6–8-й день после овуляции)

Table 2. The amount of sex steroid hormones (estradiol, progesterone) in peripheral blood in the cycle of endometrial biopsy in women included in the study (6–8 days after ovulation)

Группы, показатели (6–8-й день после овуляции)	Основная группа (n=140), M±m		Группа контроля (n=16), M±m	p	Референсные значения
	бесплодие (n=93)	НБ (n=47)			
	1	2	3		
E ₂ , пмоль/л	691,3±26,5 688,2±32 697,4±47,3		707,4±66,1	p ₁₋₂ =0,6 p ₁₋₃ =0,7 p ₂₋₃ =0,5	180–1070
P, нмоль/л	46,1±1,8 46,0±2,3 46,4±2,8		39,1±4,9	p ₁₋₂ =0,3 p ₁₋₃ =0,1 p ₂₋₃ =0,3	16,1–59,1
E ₂ /P	16,6±0,8 16,7±1,0 16,5±1,4		19,9±1,8	p ₁₋₂ =0,7 p ₁₋₃ =0,06 p ₂₋₃ =0,4	

Таблица 3. Показатели ИГХ-счета ER и PR в эндометрии у женщин основной группы при различной функциональной активности желтого тела яичника

Table 3. Indicators of IHC-score of ER and PR in the endometrium in women of the main group with different functional activity of the ovarian corpus luteum

Группа, показатели (6–8-й день после овуляции)	Основная группа (n=140), M±m		p
	P<30 нмоль/л (n=37)	P≥30 нмоль/л (n=103)	
ER в железах	176,8±13,8	165,5±7,8	0,5
ER в строме	139,4±14,2	152,2±7,6	0,4
PR в железах	130,0±20,7	163,8±11,0	0,1
PR в строме	273,5±4,2	266,7±3,5	0,3

Результаты

Средний возраст женщин основной (1-й) группы составил 32,7±0,4 года, контрольной группы – 32,5±0,6 (от 20 до 40 лет). Средний возраст менархе пациенток 1-й группы – 13,1±0,1 года (от 10 до 17 лет), 2-й – 12,9±0,7 (от 11 до 15 лет).

Все испытуемые имели нормальные значения уровней гонадотропных гормонов, ПРЛ, исследованных андрогенов, гормонов, характеризующих работу щитовидной железы. Соответствующие показатели сравнимы у женщин основной и контрольной групп, а также у пациенток с бесплодием и НБ (p>0,05); табл. 1.

Все участницы исследования имели овуляторный менструальный цикл (табл. 2). Значения уровней E₂ и P в крови не отличались в группах и подгруппах.

Значение М-эхо на 12–14 дмц составило 9,3±0,3 мм у женщин основной группы и 8,3±0,8 мм – контрольной группы (p>0,05).

По данным литературы, уровень P в периферической крови (6–8-й день после овуляции), свидетельствующий о высокой функциональной активности желтого тела яичника, – ≥30 нмоль/л [9]. Нижней границей овуляторного уровня P в периферической крови (лютеиновая фаза менструального цикла) была 16,1 нмоль/л, что соответствует референсному интервалу тест-системы Beckman Coulter (США).

В основной и контрольной группах проанализированы показатели счета ER, PR в эндометрии в зависимости от уровня P в крови (табл. 3, 4).

Таблица 4. Показатели ИГХ-счета ER и PR в эндометрии у женщин контрольной группы при различной функциональной активности желтого тела яичника

Table 4. Indicators of IHC-score of ER and PR in the endometrium in women of the control group with different functional activity of the ovarian corpus luteum

Группа, показатели (6–8-й день после овуляции)	Группа контроля (n=16), M±m		p
	P<30 нмоль/л (n=7)	P≥30 нмоль/л (n=9)	
ER в железах	114,3±6,8	113,3±14,1	0,9
ER в строме	82,8±11,3	78,9±13,3	0,8
PR в железах	30,0±0	26,7±4,4	0,5
PR в строме	282,8±3,6	286,7±1,7	0,3

В основной группе 74% (n=103) пациенток имели высокую функциональную активность желтого тела яичника, соответственно, у 26% (n=37) уровень P в периферической крови в цикле проведения биопсии эндометрия находился ниже 30 нмоль/л (см. табл. 3). В контрольной группе распределение женщин с невысокой/высокой функциональной активностью желтого тела было примерно одинаковым – соответственно 44 (n=7) и 56% (n=9); см. табл. 4. Не выявили различий в группах в гормон-рецепторных показателях в зависимости от уровня P в крови (p>0,05).

Также не обнаружили существенных различий экспрессии ER, PR в эндометрии в зависимости от варианта репродуктивных неудач (бесплодие/НБ) у пациенток основной группы (p>0,05), исключение – показатели экспрессии PR в строме у женщин с бесплодием и НБ в анамнезе при невысокой продукции P в желтом теле яичника (p<0,05), однако существенная экспрессия PR в строме сохраняется на высоком уровне у всех женщин, включая здоровых, и этот показатель не является ведущим в оценке гормон-рецепторного статуса эндометрия (табл. 5).

В результате проведения корреляционного анализа значимый уровень половых стероидов в периферической крови, величины М-эхо и счета ER и PR в слизистой тела матки у обследованных женщин существенных связей не выявили (p>0,05); табл. 6.

По результатам гистологического исследования эндометриальных образцов, полученных у здоровых женщин, полноценную секреторную трансформацию эндометрия определили во всех случаях. В основной группе адекватные секреторные преобразования эндометрия установлены только в 46% (n=64) ситуаций, в остальных случаях у женщин с неудачами репродукции выявлена неполноценная фаза секретиции эндометрия.

Не выявили значимых различий значений уровней E₂ (пмоль/л) и P (нмоль/л) у пациенток основной группы с гистологически полноценными (1), неполноценными (2) секреторными преобразованиями слизистой тела матки и у женщин контрольной группы (3): E₂ – 649,3±36,4 (1), 727,3±37,7 (2), 707,4±66,1 (3); P – 42,5±2,9 (1), 49,1±2,3 (2), 39,1±4,9 (3); p>0,05 для всех показателей.

Эндометриальная экспрессия ER, PR у здоровых фертильных женщин имела следующие характеристики: низкую экспрессию ER, PR в железах, снижение ER в строме, высокую экспрессию PR в строме эндометрия. Описанные динамические показатели экспрессии ER, PR в эндометрии условно определили как полноценный вариант гормон-рецепторных эндометриальных характеристик [15]. Сходные с контрольной группой показатели счета ER, PR обнаружили у 45% (n=63) женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе. В 55% (n=77) случаев у пациенток основной группы

Таблица 5. Показатели ИГХ-счета ER и PR в эндометрии у женщин основной группы с НБ и бесплодием в анамнезе при различной функциональной активности желтого тела яичника**Table 5. Indicators of IHC-score of ER and PR in the endometrium in women of the main group with miscarriage and infertility in the anamnesis with different functional activity of the ovarian corpus luteum**

Группа, показатели (6–8-й день после овуляции)	Основная группа (n=140), M±m				P
	P<30 нмоль/л (n=37)		P≥30 нмоль/л (n=103)		
	бесплодие (n=26)	НБ (n=11)	бесплодие (n=67)	НБ (n=36)	
	1	2	3	4	
P, нмоль/л	23,3±0,7	23,6±1,1	55,8±2,4	52,2±2,4	$p_{1-2}=0,8$ $p_{1-3}=1\times 10^{-8}$ $p_{1-4}=1\times 10^{-7}$ $p_{2-3}=1\times 10^{-6}$ $p_{2-4}=1\times 10^{-7}$ $p_{3-4}=0,3$
ER в железах	175,0±17,3	180,9±22,8	163,8±10,3	168,8±11,7	$p_{1-2}=0,8$ $p_{1-3}=0,6$ $p_{1-4}=0,8$ $p_{2-3}=0,5$ $p_{2-4}=0,6$ $p_{3-4}=0,8$
ER в строме	134,2±18,3	151,8±21,2	152,2±9,8	152,3±11,7	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{1-4}=0,4$ $p_{2-3}=1,0$ $p_{2-4}=1,0$ $p_{3-4}=1,0$
PR в железах	138,8±25,9	109,1±33,4	157,9±13,6	175,1±19,1	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,5$ $p_{1-4}=0,2$ $p_{2-3}=0,2$ $p_{2-4}=0,1$ $p_{3-4}=0,5$
PR в строме	279,6±3,8	259,1±9,8	268,4±4,7	263,4±5,2	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,2$ $p_{1-4}=0,05$ $p_{2-3}=0,4$ $p_{2-4}=0,7$ $p_{3-4}=0,5$

установили отличные от нормы варианты гормон-рецепторных показателей в эндометрии, характеризующихся изолированным или сочетанным повышением экспрессии стероидных рецепторов в железах и/или строме слизистой тела матки.

Авторы данного исследования проанализировали результаты в когортах женщин с нормальными и отличными от таковых показателями счета ER, PR в эндометрии. Несмотря на относительную однородность таких когорт, ученые проверяли наличие различий или тенденций в показателях экспрессии изучаемых стероидных рецепторов, чтобы получить еще более детальные сведения о значении уровней половых стероидов в крови для гормон-рецепторных характеристик эндометрия.

В 1 и 2-й группах оценили значения уровней E_2 и P в периферической крови, величины M-эхо в соотношении с вариантами гормон-рецепторных эндометриальных характеристик. Значения уровней половых стероидов в крови, величина M-эхо, счет PR в строме эндометрия не отличались у женщин исследуемых подгрупп ($p>0,05$); табл. 7. Экспрессия ER, PR в железах, ER в строме эндометрия у пациенток основной группы с нарушенным эндометриальным «ответом» существенно отличалась от таковой у женщин (1-я группа) с нормальными гормон-рецепторными эндометриальными показателями и участниц 2-й группы ($p<0,01$). Показатели счета рецепторов половых стероидов не имели различий у пациенток с репродуктивными дисфункциями в прошлом,

Таблица 6. Результаты корреляционного анализа значений уровней E_2 , P в периферической крови, величины M-эхо и экспрессии ER, PR в эндометрии (для всех показателей $p>0,05$)**Table 6. Results of correlation analysis of the values of E_2 , P levels in peripheral blood, the indicators of M-echo and the expression of ER, PR in the endometrium (for all indicators – $p>0,05$)**

Показатели	Уровни E_2 , P, M-эхо	E_2	P	M-эхо
		r^2		
ER в железах		0,01	-0,003	-0,03
ER в строме		-0,03	0,06	0,09
PR в железах		-0,08	0,19	-0,12
PR в строме		-0,02	0,003	0,06

имеющих полноценный гормон-рецепторный эндометриальный «ответ», и у здоровых женщин, что позволило объединить их в одну когорту для дальнейшего анализа ($p>0,05$); см. табл. 7.

Сравнительный анализ проводили в когортах женщин с нормальным гормон-рецепторным эндометриальным «ответом» – здоровые женщины (n=16), пациентки 1-й (n=63) группы (табл. 8) и (n=77) с неполноценными гормон-рецепторными характеристиками эндометрия (1-я группа); табл. 9. Не выявили значимых отличий эндометриальной экспрессии ER и PR, а также значений M-эхо в когортах женщин с адекватным и неполноценным гормон-рецепторным статусом

Таблица 7. Показатели концентрации E₂, P в периферической крови, M-эхо и ИГХ-счета ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, в соотношении с характером гормон-рецепторного статуса эндометрияTable 7. Indicators of the concentration of E₂, P in peripheral blood, M-echo and the IHC-score of ER and PR in the endometrium in women included in the study, in relation to the variant of the hormone-receptor status of the endometrium

Показатели	Основная группа (n=140), M±m		Группа контроля, M±m	p
	нормальный гормон-рецепторный статус эндометрия (n=63)	нарушенный гормон-рецепторный статус эндометрия (n=77)	нормальный гормон-рецепторный статус эндометрия (n=16)	
	1	2	3	
E ₂ (6–8-й день после овуляции), пмоль/л	722,1±40,0	665±35,2	707,4±66,1	p ₁₋₂ =0,08 p ₁₋₃ =0,3 p ₂₋₃ =0,9
P (6–8-й день после овуляции), нмоль/л	44,7±2,9	47,3±2,2	39,1±4,9	p ₁₋₂ =0,6 p ₁₋₃ =0,07 p ₂₋₃ =0,1
E ₂ /P (6–8-й день после овуляции)	17,9±1,0	15,5±1,2	19,9±1,8	p ₁₋₂ =0,4 p ₁₋₃ =0,06 p ₂₋₃ =0,07
M-эхо (12–14 дмц), мм	8,8±0,3	10±1,5	8,3±0,8	p ₁₋₂ =0,4 p ₁₋₃ =0,7 p ₂₋₃ =0,8
ER в железах (6–8-й день после овуляции)	108,6±5,9	217,5±7,7	113,8±8,3	p ₁₋₂ =1×10 ⁻⁶ p ₁₋₃ =0,5 p ₂₋₃ =1×10 ⁻⁶
ER в строме (6–8-й день после овуляции)	120,5±8,5	172,1±9,3	80,6±8,7	p ₁₋₂ =1×10 ⁻⁵ p ₁₋₃ =0,2 p ₂₋₃ =9×10 ⁻⁵
PR в железах (6–8-й день после овуляции)	46,5±6,4	243,5±8,0	30,8±3,8	p ₁₋₂ =1×10 ⁻⁶ p ₁₋₃ =0,3 p ₂₋₃ =1×10 ⁻⁶
PR в строме (6–8-й день после овуляции)	263,6±5,1	272,5±3,0	285,0±1,8	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,07 p ₂₋₃ =0,3

эндометрия при различной функциональной активности желтого тела яичника. Нежелательных явлений не возникло.

Обсуждение

В ряде литературных источников описано, что более высокие уровни P в периферической крови определяют большую вероятность полноценных секреторных преобразований эндометрия [12]. В то же время другие ученые предполагают, что первостепенное значение для обеспечения рецептивных свойств эндометрия имеет функциональное взаимодействие P с собственными клеточными рецепторами, а не абсолютное значение уровня P в крови [8].

Эндометриальная ткань претерпевает циклические изменения под воздействием стероидных гормонов яичника [4, 16]. В фолликулярную фазу менструального цикла женщины преобладает продукция эстрогенов в яичниках. Эстрогены обуславливают пролиферацию эндометриальной ткани. На ультраструктурном уровне эстрогены потенцируют синтез и экспрессию ER и PR [8]. Известно, что P абсолютно необходим для успешной имплантации blastocysts. P называют «гормоном беременности» в связи с его способностью поддерживать имплантацию и развитие беременности на ранних стадиях [10, 11, 17]. Биологические эффекты P на молекулярном уровне заключаются в подавлении экспрессии как ER, так и PR [8, 15].

Некоторые исследователи считают, что полноценная секреторная трансформация эндометрия реализуется чаще при высоких абсолютных значениях уровня P в крови [12], а у пациенток с повторными неудачами имплантации плодного яйца при ВРТ ряд авторов отмечает более низкие уровни P в крови по сравнению с таковыми у начинающих лечение бесплодия женщин [18]. Появление ИГХ-исследования экспрессии рецепторов половых стероидов в слизистой тела матки в клинической практике позволило

Таблица 8. Показатели M-эхо и ИГХ-счета ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, с полноценным гормон-рецепторным «ответом» эндометрия при различной функциональной активности желтого тела яичника

Table 8. M-echo indicators and IHC-score of ER and PR in the endometrium in women included in the study with a full-fledged hormone-receptor "response" of the endometrium with different functional activity of the ovarian corpus luteum

Показатели	Основная и контрольная группа, нормальный гормон-рецепторный «ответ» эндометрия (n=79)		p
	P≥30,0 нмоль/л (n=50)	16,1≤P<30,0 нмоль/л (n=29)	
M-эхо (12–14 дмц), мм	8,8±0,4	8,8±0,6	0,3
ER в железах (6–8-й день после овуляции)	110,4±6,9	108,3±6,6	0,4
ER в строме (6–8-й день после овуляции)	113,8±8,3	110±13,8	0,8
PR в железах (6–8-й день после овуляции)	51,8±7,5	38,3±7,3	0,9
PR в строме (6–8-й день после овуляции)	263,6±6,2	275,5±3,7	0,1

получить новые данные и представления об эффектах P на эндометрий. Предположено, что для обеспечения эндометриальной рецептивности важно не абсолютное значение уровня P в крови, а адекватное функциональное взаимодействие P с собственными ядерными рецепторами, которое приводит к запуску множества внутриклеточных реакций, а эндометрий претерпевает секреторную трансформацию и децидуализацию [8, 11, 15]. В исследовании R. Usadi и соавт. (2008 г.) [19] участницы получали P в дозировке 10 или 40 мг. Характеристики гистологического и ИГХ (интегрины) исследования эндометрия в группах не отличались. Ученые

Таблица 9. Показатели М-эхо и ИГХ-счет ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, с нарушенным гормон-рецепторным «ответом» эндометрия при различной функциональной активности желтого тела яичника
Table 9. M-echo indicators and IHC-score of ER and PR in the endometrium in women included in the study with a disturbed hormone-receptor "response" of the endometrium with different functional activity of the ovarian corpus luteum

Показатели	Основная группа, нарушенный гормон-рецепторный «ответ» эндометрия (n=77)		p
	P≥30,0 нмоль/л (n=59)	16,1≤P<30,0 нмоль/л (n=18)	
М-эхо (12–14 дмц), мм	10,3±1,9	8,7±0,6	0,8
ER в железах (6–8-й день после овуляции)	208,3±9,1	247,8±13,0	0,8
ER в строме (6–8-й день после овуляции)	172,7±10,3	170±21,1	0,04
PR в железах (6–8-й день после овуляции)	244,6±8,0	240±22,4	0,3
PR в строме (6–8-й день после овуляции)	273,1±3,2	270,5±7,8	0,3

предположили, что структурные характеристики слизистой тела матки не зависят от уровня циркулирующего в крови P. Эндометрий, в свою очередь, претерпевает полноценные секреторные преобразования и при минимальных овуляторных значениях P в крови. В то же время S. Young (2013 г.) предполагает, что у некоторых женщин эндометриальные прогестероновые рецепторы могут быть резистентны к воздействию P; автор выдвигает гипотезу, что у таких женщин в крови возможны более высокие абсолютные значения уровня P [17]. Y. Liang и соавт. (2018 г.) в экспериментальной модели отметили, что высокие дозы препаратов P пагубно влияют на секреторную трансформацию и децидуализацию эндометрия, нарушая процесс имплантации плодного яйца [20].

Авторы данного исследования провели сравнительный и корреляционный анализ показателей счета половых стероидных рецепторов в эндометрии при различной функциональной активности желтого тела яичника у женщин с бесплодием/НБ неясного генеза в анамнезе и у здоровых женщин без неудач репродукции, оценили данные показатели при различных вариантах репродуктивных дисфункций в анамнезе, провели более детальный анализ в подгруппах при сходных (полноценных/неполноценных) гормон-рецепторных эндометриальных характеристиках. При уровне P в крови 30 нмоль/л и более функциональную активность желтого тела яичника считали высокой, при уровне P в крови от 16,1 нмоль/л (минимальное референсное значение тест-системы Beckman Coulter, США) до 30 нмоль/л – невысокой [9]. В исследуемых группах и когортах счет ER и PR не отличался у женщин с невысокой и высокой функциональной активностью желтого тела яичника. У здоровых женщин при сходных показателях эндометриальной экспрессии ER, PR распределение по признаку невысокой и относительно высокой продукции P желтым телом яичника примерно в одинаковой пропорции. При отличных от здоровых женщин показателях гормон-рецепторных характеристик эндометрия участниц с достаточно высоким уровнем P в крови было в 3 раза больше, чем женщин с уровнем P<30 нмоль/л. Полученные авторами данные согласуются с мнением других исследователей о важнейшем значении гормон-рецепторных характеристик эндометрия, отражающих внутриклеточные эндометриальные взаимодействия молекул [4, 8, 16], а не абсолютных показателей концентрации P в крови. Также полученные авторами результаты согласуются с мнением M. Saxtorph и соавт. (2020 г.) [21] о том, что уров-

ни среднелютеинового P не коррелировали с различными маркерами «созревания» и рецептивности (гистологическими, иммунологическими, генетическими) эндометрия, и с данными G. Barrenetxea и соавт. (2021 г.) [22], которые отметили, что определение уровней P в крови у пациенток не являлось полезным для прогнозирования рецептивного эндометрия. Необходимо подчеркнуть, что приведенные данные последних исследований получили у женщин, входивших в программы ВРТ (с повторными неудачами имплантации плодного яйца и начинающих высокотехнологическое лечение). Исследования рецептивности эндометрия (в том числе определение экспрессии ER, PR в эндометрии в соотношении с гормональными показателями) у пациенток, планирующих естественное зачатие, в доступной литературе единичны.

В целом не установлена прогностическая значимость функциональной активности желтого тела яичника для полноценности экспрессии эндометриальных ER и PR.

Заключение

Овуляторное значение P в периферической крови, высокая функциональная активность желтого тела яичника (P≥30 нмоль/л) не являются маркерами адекватной эндометриальной рецептивности. У женщин с репродуктивными дисфункциями неуточненного генеза для выявления/исключения эндометриальной дисфункции следует проводить морфологическое исследование эндометриальной ткани. В настоящее время интересно и актуально клиническое применение протеомных подходов к исследованию потенциальных биомаркеров рецептивности эндометрия [16].

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

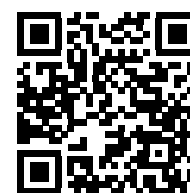
Литература/References

1. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). МЗ РФ, 2019 [Zhenskoe besplodie (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). MZ RF, 2019 (in Russian)].
2. Recurrent pregnancy loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. Version 2. ESHRE early Pregnancy Guideline Development Group, 2017; p. 153.

3. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О., и др. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции. Молекулярная морфология и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии. М.: Шико, 2015; с. 239-52 [Paltsev MA, Kvetnoi IM, Poliakova VO, et al. Molekuliarnye aspekty endometrial'noi disfunktsii. Molekuliarnaia morfologiya i prikladnye aspekty neuroimmunoendokrinologii. Moscow: Shiko, 2015; p. 239-52 (in Russian)].
4. Dvořan M, Vodička J, Dostál J, et al. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. *Ceska Gynkol.* 2018;83(4):291-8.
5. Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):202-23. DOI:10.1093/humupd/dmy044
6. Vasquez YM, Wang X, Wetendorf M, et al. FOXO1 regulates uterine epithelial integrity and progesterone receptor expression critical for embryo implantation. *PLoS Genet.* 2018;14(11):e1007787. DOI:10.1371/journal.pgen.1007787
7. Su RW, Fazleabas AT. Implantation and Establishment of Pregnancy in Human and Nonhuman Primates. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2015;216:189-213. DOI:10.1007/978-3-319-15856-3_10
8. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;2:63-74 [Krylova YuS, Kvetnoy IM, Aylamazyan EK. Endometrial receptivity: the molecular mechanisms regulation of implantation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2013;2:63-74 (in Russian)].
9. Ku CW, Allen Jr JC, Malhotra R. How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage? *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(8):647-51. DOI:10.3109/09513590.2015.1031103
10. Pan-Castillo B, Gazze SA, Thomas S, et al. Morphophysical dynamics of human endometrial cells during decidualization. *Nanomedicine.* 2018;14(7):2235-45. DOI:10.1016/j.nano.2018.07.004
11. DeMayo FJ, Lydon JP. 90 years of progesterone: new insights into progesterone receptor signals in the endometrium required for embryo implantation. *J Mol Endocrinol.* 2020;65(1):T1-T14. DOI:10.1530/JME-19-0212
12. Orazov MR, Radzinskiy VE, Nosenko EN, et al. Combination therapeutic options in the treatment of the luteal phase deficiency. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(Suppl. 1):1-4. DOI:10.1080/09513590.2017.1399695
13. Пономаренко К.Ю. Характеристика гормон-рецепторного аппарата эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2018 [Ponomarenko KYu. Kharakteristika gormon-retseptornogo apparata endometriia u zhenshchin s narusheniami reproduktivnoi funktsii. Avtoref. dis...kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2018 (in Russian)].
14. Кузьмина А.В. Характеристика протеомного уровня рецептивности эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2020 [Kuzmina AV. Kharakteristika proteomnogo urovnia retseptivnosti endometriia u zhenshchin s narusheniami reproduktivnoi funktsii. Dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2020 (in Russian)].
15. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Пономаренко К.Ю., и др. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2018;20(2):63-7 [Aganezov SS, Ellinidi VN, Ponomarenko KYu, et al. Features of the hormone-receptor interaction in the endometrium during ovulatory menstrual cycle in women with reproductive failure. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2018;20(2):63-7 (in Russian)].
16. Paulson RJ. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril.* 2019;111(4):609-10. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.02.029
17. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2013;27(5):497-505. DOI:10.1016/j.rbmo.2013.06.010
18. Saxtorph MH, Hallager T, Persson G, et al. Assessing endometrial receptivity after recurrent implantation failure: a prospective controlled cohort study. *Reprod biomed online.* 2020;41(6):998-1006. DOI:10.1016/j.rbmo.2020.08.015
19. Usadi RS, Groll JM, Lessey BA, et al. Endometrial development and function in experimentally induced luteal phase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):4058-64. DOI:10.1210/jc.2008-0460
20. Liang YX, Liu L, Jin ZY, et al. The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization. *Sci Rep.* 2018;8(1):712. DOI:10.1038/s41598-017-18643-w
21. Saxtorph MH, Persson G, Hallager T, et al. Are different markers of endometrial receptivity telling us different things about endometrial function? *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(6):e13323. DOI:10.1111/aji.13323
22. Barrenetxea G, Romero I, Celis R, et al. Correlation between plasmatic progesterone, endometrial receptivity genetic assay and implantation rates in frozen-thawed transferred euploid embryos. A multivariate analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263:192-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.05.047

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU