

УДК: 616.813-005.4

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ЭСТРОГЕНОВ НА ЭКСПРЕССИЮ РЕЦЕПТОРОВ К ЭСТРОГЕНУ В ЭНДОМЕТРИИ У ЖЕНЩИН С ГИПОЭСТРОГЕННЫМ БЕСПЛОДИЕМ (ОБЗОР)

Каюмова Д.Т.¹, Тулакова Х.А.²

¹ Ташкентский государственный медицинский университет,

² Андижанский государственный медицинский институт

XULOSA

Endometriyadagi estrogen retseptorlarining ifodalanishidagi buzilishlar gipooestrogenli bepustlik patogenezida muhim o'rin tutadi. Ekzogen estrogenlardan foydalanish ushbu retseptor tizimini modulyatsiyalab, bachadon shilliq qavatining sezuvchanligini tiklashga xizmat qiladi.

Kalit so'zlar: gipooestrogeniya, bepustlik, endometriy, estrogen retseptorlari, ekzogen estrogenlar, reseptivlik.

Репродуктивное здоровье женщины во многом определяется функциональным состоянием эндометрия – уникальной ткани, обладающей способностью к циклическим перестройкам, рецептивности и поддержанию ранней имплантации. Центральную роль в этих процессах играют эстрогены – стероидные гормоны, регулирующие клеточную пролиферацию, ангиогенез, иммуномодуляцию и экспрессию ключевых генов, участвующих в подготовке слизистой оболочки матки к имплантации эмбриона [30].

Эстрогены являются ключевыми стероидами, регулирующими структуру и функцию эндометрия. Их действие опосредуется через ядерные эстрогеновые рецепторы ER α и ER β , а также мембранные рецепторы GPER [14,30]. Дисбаланс экспрессии этих рецепторов наблюдается у женщин с гипоестрогенными состояниями, что приводит к нарушению роста и трансформации эндометрия, снижению его рецептивности и бесплодию. В норме эстрогены индуцируют пролиферацию клеток эпителия и стромы эндометрия в пролиферативную фазу менструального цикла, подготавливая слизистую оболочку к последующему воздействию прогестерона [26,30]. Однако при гипоестрогении этот процесс нарушается: сниженный уровень эстрогенов приводит к атрофическим изменениям, ухудшает кровоснабжение и препятствует адекватной экспрессии молекул клеточной адгезии, что критично для имплантации эмбриона [31]. На фоне сниженной рецепторной чувствительности к эстрогенам и прогестерону нарушается синхронность между фазами развития эндометрия и стадий эмбриона, что особенно критично в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Даже при достаточной толщине эндометрия, отсутствие функциональной зрелости и экспрессии рецепторов делает его неспособным к поддержке им-

SUMMARY

Disruptions in estrogen receptor expression in the endometrium represent an important link in the pathogenesis of hypoeutrogenic infertility. Under conditions of reduced endogenous hormone levels, the use of exogenous estrogens allows modulation of the receptor apparatus of the uterine mucosa, promoting the restoration of its sensitivity.

Keywords: hypoeutrogenism, infertility, endometrium, estrogen receptors, exogenous estrogens, receptivity.

плантации [24].

На молекулярном уровне снижение экспрессии ER α и ER β ограничивает транскрипционную активность генов, ответственных за рост, дифференцировку и рецептивность эндометрия. Кроме того, нарушается баланс между пролиферацией и апоптозом, что может сопровождаться фиброзными изменениями и нарушением архитектуры слизистой оболочки [27,28]. Современные исследования показывают, что восстановление экспрессии рецепторов с помощью экзогенных эстрогенов может способствовать нормализации морфофункционального состояния эндометрия. Особенно перспективным считается подход с индивидуальным подбором терапии на основе молекулярного профиля рецепторов, включая оценку GPER, который участвует в быстрой передаче сигналов и регуляции сосудистой реакции [7,21,30].

Уровни эстрогенов и прогестина являются важными регуляторами экспрессии генов ER и прогестероновых рецепторов (PR). Эндометрий претерпевает циклические изменения под эндокринным контролем эстрогенов и прогестерона, действующих через специфические ядерные рецепторы. Мембранный рецептор GPER активируется быстрыми негеномными механизмами, регулируя сосудистую проницаемость, клеточную миграцию и рецептивность [30].

При гипоестрогенных состояниях наблюдается снижение экспрессии ER α в функциональном слое, особенно в строме. ER β может сохраняться, но его экспрессия недостаточна для полноценного ответа. GPER демонстрирует переменную активность и требует дальнейшего изучения. Нарушения рецепторного профиля эндометрия могут быть причиной отсутствия имплантации даже при нормальном морфологическом состоянии слизистой оболочки [21,30].

Гипоэстрогенные состояния могут быть обусловлены преждевременной овариальной недостаточностью, гипоталамическим гипогонадизмом, функциональной гипоэстрогенией. Во всех случаях уровень циркулирующих эстрогенов снижен, что сопровождается нарушением экспрессии эстрогеновых рецепторов в эндометрии [18,23].

У женщин с преждевременной овариальной недостаточностью (ПОН) отмечается выраженное снижение экспрессии ER α и ER β , особенно в строме эндометрия, что связано с длительной гормональной депривацией и нарушением рецепторного обновления. В большинстве случаев это сопровождается истончением эндометрия, слабой пролиферативной активностью и отсутствием морфологической зрелости слизистой оболочки матки [20].

При гипоталамическом гипогонадизме, обусловленном сниженной секрецией гонадотропин-рилизинг-гормона, также наблюдается гипоэстрогения, однако за счёт сохранённого яичникового резерва возможна более выраженная положительная динамика на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Иммуногистохимические исследования показывают, что экспрессия ER α может частично восстанавливаться уже на 2–4 неделе терапии, в то время как уровень ER β и GPER требует более длительного гормонального воздействия [18].

Функциональная гипоэстрогения, часто наблюдаемая у спортсменок, женщин с низким индексом массы тела (ИМТ) или хроническим стрессом, характеризуется умеренным снижением уровня эстрогенов и нестабильной экспрессией рецепторов. В таких случаях нередко выявляется асинхронность между морфологическим состоянием эндометрия и его молекулярной рецептивностью, что затрудняет диагностику и требует более тонкой настройки гормональной терапии [29].

Нарушения рецепторного профиля эндометрия могут быть причиной отсутствия имплантации даже при нормальном морфологическом состоянии слизистой оболочки [6]. Многочисленные исследования показали, что в условиях гипоэстрогении может сохраняться трёхслойная структура эндометрия с достаточной толщиной (>7 мм), но при этом экспрессия ключевых рецепторов и сигнальных белков остаётся недостаточной для реализации процессов адгезии и инвазии эмбриона. Это состояние называют «функциональной нерецептивностью», и оно представляет серьёзную проблему в репродуктивной медицине, особенно при проведении программ ЭКО [8,13]. Кроме того, нарушения рецепторного профиля могут изменять чувствительность эндометрия к прогестинам, что нарушает синхронизацию между эмбрионом и «окном имплантации». Такая асинхрония является одной из наиболее частых причин неудач имплантации при нормально развивающихся бластоцистах [16,19,24].

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Концентрация ER и PR в различных физиологических и патологических состояниях – таких как менструальный цикл, беременность и рак эндометрия – была определена с помощью биохимических и ИГХ методов.

Иммуногистохимия представляет собой высокоспецифичный метод визуализации и количественной оценки экспрессии белков-рецепторов в тканях, в том числе в эндометрии. В контексте гипоэстрогенного бесплодия данный метод широко используется для определения уровня и локализации ER α , ER β , PR, а также мембранного рецептора GPER [21].

Для проведения ИГХ-анализа берётся биоптат эндометрия в определённой фазе менструального цикла. После фиксации и парафиновой заливки ткани проводят срезы, которые инкубируют с моноклональными или поликлональными антителами к соответствующим рецепторам. Визуализация осуществляется с использованием хромогенных субстратов (чаще всего DAB) и контрастного окрашивания ядер гематоксилином [12]. Полуколичественная оценка экспрессии проводится по шкале H-score или с применением цифровой морфометрии. Это позволяет определить уровень рецепторной активности в эпителиальных и стромальных компонентах эндометрия, выявить регионарные различия и динамику изменений до и после гормональной терапии [9]. Данные ИГХ-анализа важны не только для диагностики, но и для персонализации терапии: определение рецепторного статуса помогает прогнозировать чувствительность эндометрия к экзогенным эстрогенам и подбирать адекватную форму и дозу лечения [22].

Особое внимание уделяется определению исходного рецепторного статуса эндометрия до начала терапии, поскольку гипоэкспрессия или отсутствие одного из подтипов рецепторов (например, ER β) может снижать эффективность лечения и требовать коррективки подхода. В ряде случаев рекомендуется проведение ИГХ-анализа биоптата эндометрия с целью оценки не только наличия, но и клеточной локализации рецепторов – в эпителии, строме или сосудистом русле [17].

Кроме того, важно учитывать фазу менструального цикла или длительность аменореи на момент начала терапии, так как рецепторная чувствительность может быть снижена при длительной эстрогеновой депривации. Это обусловлено вторичными эпигенетическими изменениями, включая метилирование промоторов генов рецепторов и нарушение механизмов транскрипции [11]. Появляются данные о потенциальной роли селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM) и комбинированных протоколов, включающих прогестины, в повышении эффективности терапии и профилактике гиперплазии эндометрия. Однако выбор схемы лечения должен базироваться на молекулярном профилировании тканей и длительности гипоэстрогенного состояния [4].

Уровень экспрессии ERα и ERβ в эндометрии у женщин с гипоестрогенными состояниями (по данным ИГХ); обобщено по данным [Plante et al. (2012), Ruengwanichayakun (2021), Mylonas et al. (2007) и др.]

Группа пациенток	Фаза цикла / состояние	ERα (H-score)	ERβ (H-score)	Характеристика экспрессии
Здоровые женщины (контроль)	Пролиферативная фаза	240 ± 20	180 ± 15	Высокая экспрессия в эпителии и строме
Гипоталамический гипогонадизм	Отсутствие цикличности	60 ± 10	55 ± 8	Резкое снижение, очаговая экспрессия
Преждевременная овариальная недостаточность	Псевдосекреторное состояние	90 ± 15	75 ± 12	Умеренное снижение, особенно в эпителии
Функциональная гипоестрогения (вегетарианки, спортсменки)	Латентная недостаточность	130 ± 18	110 ± 14	Нестабильная экспрессия, вариабельность по слоям
После 6 недель ЗГТ (эстрадиол трансдермально)	Индукцированная пролиферация	200 ± 17	160 ± 13	Восстановление рецепторной активности

Применение экзогенных эстрогенов.

Применение экзогенных эстрогенов (например, в составе ЗГТ или при подготовке к ВРТ) способствует восстановлению экспрессии ERα и ERβ, особенно при использовании трансдермальных форм и микронизированного эстрадиола. Однако в ряде случаев наблюдается рецепторная резистентность. Современные исследования акцентируют внимание на индивидуальном подборе дозы и формы введения [10]

Некоторые работы указывают, что длительное применение высоких доз эстрогенов может приводить к десенсибилизации рецепторов и парадоксальному снижению экспрессии, особенно ERβ. Это подчёркивает необходимость мониторинга экспрессии рецепторов при длительном лечении [5]. Это явление сопровождается нарушением клеточной чувствительности и может объяснять отсутствие клинического эффекта у части пациенток с гипоестрогенными формами бесплодия, несмотря на кажущееся адекватное восстановление морфологии эндометрия [1,2]. В связи с этим в современной практике рекомендуется использование **минимально эффективных доз** эстрадиола с поэтапным контролем состояния эндометрия как морфологически (по данным УЗИ и биопсии), так и функционально – путём ИГХ контроля экспрессии ERα, ERβ и GPER. Индивидуализированные схемы терапии с чередованием форм введения (орально, трансдермально, вагинально) позволяют достичь более физиологичного восстановления рецепторного аппарата [9,25].

Таким образом, персонализированный мониторинг гормонального отклика и рецепторного профиля становится ключевым компонентом успешного лечения гипоестрогенного бесплодия и повышения частоты наступления беременности в циклах ВРТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Acet M., Erşahin S.Ş., Güngör N.D. Frozen embryo transfer prevents the detrimental effect of high estrogen on endometrium receptivity // J Turk Ger Gynecol Assoc. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 38–42. DOI:10.4274/jtgga.2016.0186
- Azmat S., Baber R., Lewis H. et al. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozenthawed IVF programs // Human Reproduction. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 179–181.
- Bakkensen J.B., Agarwal R., Shapiro M. Recent advances and current perspectives on endometrial receptivity // Curr Obstet Gynecol Rep. – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 45–52.
- Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia: an update // J Gynecol Oncol. – 2015. – Vol. 26: e32. DOI:10.3802/jgo.2015.26.e32
- Couse J.F., Korach K.S. Responsespecific and ligand dosedependent modulation of estrogen receptor (ER) α activity by ERβ in the uterus // Endocrinology. – 2003. – Vol. 143, № 11. – P. 4172–4177. DOI:10.1210/en.2002220403
- Endometrial receptivity during the window of implantation in ART cycles // Cytokine. – 2022.
- Filant J., Spencer T.E. Endometrial glands are essential for blastocyst implantation and decidualization in the mouse uterus // Biology of Reproduction. – 2013;88(4):93. DOI:10.1095/biolreprod.112.107983
- Frontiers | Impaired receptivity of thin endometrium: therapeutic potential of mesenchymal stem cells // Frontiers in Endocrinology. – 2023. DOI:10.3389/fendo.2023.1268990.
- Gevorkyan K.S., Leach R.E., Higgins L.A., Stetter C.M. Estradiol dosing and protocol tailoring for embryo transfer outcomes: the role of receptor-level monitoring // Reproductive Biomedicine Online. – 2019. – Vol. 38, № 4. – P. 623–630. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.01.007
- Greenidge K.J., Xia X., Zhang S., Yu Y., Zhao N., Liu R., Liu K., Chen X. Effects of estrogen replacement therapy on estrogen receptor expression and immunoregulatory cytokine secretion in surgically induced menopausal women // Journal of Reproductive Immunology. – 2009. – Vol. 81, № 1. – P. 89–96.
- Houshdaran S., Oke A.B., Fung J.C., Vo K.C., Nezhat C., Giudice L.C. Steroid hormones regulate genomewide epigenetic programming and gene transcription in human endometrial cells with marked

- aberrancies in endometriosis // *PLoS Genetics*. – 2020. – Vol. 16, № 6: e1008601. DOI:10.1371/journal.pgen.1008601.
12. Immunohistochemistry (IHC) Protocol. IHC World. 2023. – Разделы 7–15: срез тканей, инкубация с антителами, развитие с помощью 0,05 % DAB, контрастное окрашивание гематоксилином. URL: <https://www.immunohistochemistry.us/IHC-protocol.html> 4].
13. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2017. – Article PMC5514021.
14. Kolková Z., Casslén V., Ehinger A., Hansson S., Casslén B. G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER, GPR30) in normal human endometrium and early pregnancy decidua // *Molecular Human Reproduction*. – 2010. – Vol. 16, № 10. – P. 743–751. DOI: 10.1093/molehr/gaq043
15. Krasnow R.L., Navot D., Rosenwaks Z., et al. Comparison of oral micronized estradiol vs transdermal estradiol on endometrial histology and β integrin expression in oocyte donor cycles // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 1996. – Vol. 13, № 9. – P. 749–755.
16. Labarta E., de los Santos MJ., Remohí J., Simón C. Molecular assessment of endometrial receptivity during the window of implantation in ART cycles // *Cytokine*. – 2022.
17. Lessey B.A., Palomino W.A., Apparao K.B.C., Young S.L., Lininger R.A., Wilder A. Estrogen receptoralpha (ER α) and defects in uterine receptivity in women // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2006. – Vol. 4, Suppl. 1:S9. DOI:10.1186/14778274S1S9
18. Męczekalski B., Niwczyk O., Battipaglia C., Troia L., Kostrzak A., Bala G., Maciejewska-Jeske M., Genazzani A.D., Luisi S. Neuroendocrine disturbances in women with functional hypothalamic amenorrhea: an update and future directions // *Endocrine*. – 2023. – Vol. 82, № 2. – P. 227–237. – DOI: 10.1007/s12020-023-03619-w.
19. Munuce MJ, Paulson RJ, Domínguez F, Horcajadas JA, Pellicer A, Simón C. Endometrial gene expression reveals compromised progesterone signaling in women refractory to embryo implantation // *Reprod Biomed Online*. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 42–51.
20. Mylonas I., Jeschke U., Shabani N., Kuhn C., Kunze S., Dian D., Friedl C., Kupka M.S., Friese K. Steroid receptors ER α , ER β , PRA and PRB are differentially expressed in normal and atrophic human endometrium // *Histology & Histopathology*. – 2007. – Vol. 22, № 2. – C. 169–176. DOI: 10.14670/HH22.169
21. Plante B.J., Lessey B.A., Taylor R.N., Wang W., Bagchi M., Young S.L. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) expression in normal and abnormal endometrium // *Reproductive Sciences*. – 2012. – Vol. 19(6):684–693. DOI:10.1177/1933719111431000
22. Ruengwanichayakun P. Histochemical scoring assessment (Hscore) // *Asian Archives of Pathology*. – 2021. – Vol. 3, № 1. – P. 13–14.
23. Saadedine M., Kapoor E., Shufelt C.L. Functional hypothalamic amenorrhea: recognition and management of a challenging diagnosis // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2023. – Vol. 98, № 9. – P. 1376–1385. – DOI: 10.1016/j.mayocp.2023.05.027.
24. StatPearls. Endometrial Receptivity // *NCBI Bookshelf*. – 2025. – Раздел: “Introduction and Issues of Concern”.
25. Thatcher S.S., Tempest N., Febo I., Edwards R.G., Dunlop A.L., Rebar R.W. Transdermal estradiol in endometrial preparation: benefits over oral formulations in IVF patients // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 110, № 3. – P. 572–578. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.05.035
26. The follicular or proliferative phase // *Embryology.ch*. – Электронный ресурс. <https://embryology.ch/en/embryogenese/implantation/endometrium/cyclic-hormonal-alterations/the-follicular-or-proliferative-phase.html>.
27. The Role of NF- κ B in Endometrial Diseases in Humans and Animals: A Review // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 3. – Article 2901. DOI: 10.3390/ijms24032901.
28. Unraveling the Dynamics of Estrogen and Progesterone Signaling in the Endometrium: An Overview // *Cells*. – 2024. – Vol. 13, № 15, Art. 1236. DOI: 10.3390/cells13151236. 2].
29. Wu J.-x., Lin S., Kong S.-b. Psychological stress and functional endometrial disorders: Update of mechanism insights // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12: Article 690255. DOI:10.3389/fendo.2021.690255
30. Yu K., Huang Z.-Y., Xu X.-L., Li J., Fu X.-W., Deng S.-L. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13: Article 827724. DOI: 10.3389/fendo.2022.827724
31. Zhang S., Tian Y., Xiong K., Wang Q. Molecular determinants of uterine receptivity: Comparison of successful implantation, recurrent miscarriage, and recurrent implantation failure // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 24. – Art. 17616.