

УДК577.171.6:577.175.64:618.36:618.24

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-125-133

## РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРОГЕНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЧАСТЬ 2

И.В.Довжикова, И.А.Андриевская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ.** Статья представляет собой обзор литературы, состоящий из двух частей, в котором собраны современные данные о рецепторах эстрогенов. В первой части сообщения были описаны виды рецепторов, механизмы их действия и регуляция. Настоящая часть обзора литературы посвящается роли рецепторов эстрогенов во время беременности. Особое внимание уделено их значению в процессе трансформации эндометрия в период гестации. Рассмотрена роль рецепторов в обеспечении кровотока матки. Показано, каким образом рецепторы эстрогенов способствуют началу родовой деятельности. Зафиксированы доказательства локализации рецепторов в различных областях репродуктивного тракта, представлены гипотезы предполагаемой роли разных видов рецепторов эстрогенов в плаценте. Анализ данных литературы, касающихся состояния рецепторов при различных осложнениях беременности, позволил сделать вывод о недостаточной изученности этого вопроса.

*Ключевые слова:* эстроген, рецептор эстрогена, беременность, плацента, матка.

## ESTROGEN RECEPTORS (REVIEW). PART 2

I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

**SUMMARY.** The article is a two-part review of the literature in which modern data on the receptors of estrogens are analyzed. The first part of the review describes the types of estrogen receptors, their mechanisms of action and regulation. This part of the literature review focuses on the role of estrogen receptors during pregnancy. Particular attention is paid to the significance of estrogen receptors in the process of endometrial transformation during gestation. The role of receptors in ensuring the blood flow of the uterus is viewed. It is shown how estrogen receptors contribute to the labor. The evidence of receptor localization in different areas of the reproductive tract is recorded, hypotheses of the supposed role of different types of estrogen receptors in the placenta are presented. Analysis of literature data on the receptors in various complications of pregnancy allowed to conclude that this issue needs further study.

*Key words:* estrogen, estrogen receptor, pregnancy, placenta, uterus.

Эстрогены играют важную роль во время беременности, в том числе в трансформации эндометрия для имплантации зародыша. Связываясь со своими специфическими ядерными рецепторами, они контролируют процессы пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия путем строгой регуляции экспрессии определенных генов, связанных с обеспечением восприимчивости матки. Лишенная рецепторов эстрогенов (РЭ) матка не может имплантировать эмбрионы. Причем для нормального развития беременности необходимы

как ядерные, так и мембраносвязанные рецепторы [14].

### Эндометрий и рецепторы эстрогенов

Анализ локализации РЭ в эндометрии человека показал, что концентрация рецепторов растет в направлении от функционального к базальному слою. Это соответствует установлению максимальной рецептивности матки, необходимой для имплантации. Существуют исследования по распределению РЭ по подтипам, в результате которых было обнаружено, что

### Контактная информация

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dov\_kova100@rambler.ru

### Correspondence should be addressed to

Inna V. Dovzhikova, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dov\_kova100@rambler.ru

### Для цитирования:

Довжикова И.В., Андреевская И.А. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 2 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.125–133. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-125-133

### For citation:

Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.V. Estrogen receptors (review). Part 2. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:125–133 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-125-133

наивысший уровень экспрессии РЭβ обнаруживался в эпителиальных клетках эндометрия в первую фазу менструального цикла. В стенках сосудов эндометрия и периваскулярных клетках стромы экспрессируется РЭα и β [16]. В клетках железистого эпителия выявлено присутствие РЭα и β.

Для понимания рецептор-опосредованных эффектов эстрогена в репродукции были разработаны модели с «нокаутом» РЭ у мышей. Исследования с использованием нокаутных по РЭα и РЭβ животных показали, что РЭα необходимы для восприимчивости эндометрия. Удаление РЭα в эпителиальных клетках матки приводило к невозможности имплантации эмбрионов, и, следовательно, к бесплодию [27]. Сформировано мнение, что экспрессия РЭβ ассоциирована с секреторной функцией, в то время как экспрессия РЭα связана с процессами пролиферации клеток. Оба подтипа рецепторов принимают участие в процессах децидуализации, необходимых для имплантации [25, 31]. РЭβ участвуют в процессе «созревания» шейки матки в течение беременности [31].

Совокупность многих исследований предполагает, что именно специфическая регуляция экспрессии гена РЭ определяет окно имплантации [21]. Анализ окна имплантации показал, что влияние эстрогена на эндометрий строго регулируется [21, 22]. W.G.Ma et al. [18] продемонстрировали, что низкие уровни эстрогенов имеют тенденцию поддерживать восприимчивость матки, а более высокие концентрации закрывают это временное окно. Точный механизм данного явления пока не установлен.

Хорошо известно, что эстрогены играют ключевую роль в преобразовании эндометрия матки на ранних сроках гестации. Функционируя через свои рецепторы, они управляют волнами пролиферации, дифференцировки и ремоделирования клеток маточной ткани, чтобы подготовить ее к имплантации эмбриона и становлению беременности [22]. Так, например, у экспериментальных животных в течение первых двух дней беременности преовуляторный эстроген стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия [15, 27]. После образования желтого тела эстроген дополнительно усиливает пролиферацию стромальных клеток, стимулированную прогестероном. Вторая доимплантационная волна гормона прекращает пролиферацию эпителиальных клеток и позволяет вершиться дифференцировке. Во время ремоделирования эпителия матки эпителиальные клетки теряют полярность из-за подавления межклеточных молекул адгезии [17, 30]. В них ингибируется гликопротеин муцин 1 (MUC1) и развиваются выпячивания вдоль апикальной поверхности. Проницаемость эндометриальных капилляров повышается в месте прикрепления бластоцисты и при последующей децидуализации стромальных клеток [27].

РЭα и РЭβ вовлечены в процесс превращения клеток эндометрия в уникальную секреторную ткань, из-

вестную как децидуальная оболочка, которая контролирует эмбриональный рост и выживание [25, 31]. На сегодняшний день наиболее изучено участие подтипа РЭα. S.Pawar et al. [25] показали, что РЭα контролируют децидуализацию матки с помощью паракринного механизма посредством эпителиально-стромального перекрестного взаимодействия во время ранней имплантации. Проведенная в эксперименте на животных делеция гена рецептора, как в эпителиальном, так и в стромальном отделах матки приводила к полной блокаде дифференцировки клеток эндометрия в децидуальную оболочку. Нижестоящим медиатором эффектов эпителиального РЭ в регуляции стромального децидуального ответа, по мнению авторов, является фактор LIF (Leukemia Inhibitory Factor). В свою очередь LIF контролирует экспрессию ключевого фактора для имплантации – ИНН (Indian Hedgehog Homolog) в эпителии через ERK1/2-зависимый путь, а также активируя транскрипционный фактор STAT3. Последний регулирует экспрессию генов, участвующих в ремоделировании эпителиального соединительного комплекса [25].

Для успешной имплантации РЭα индуцирует группу стромальных паракринных факторов, например, таких как, семейство FGF и IGF-1. Факторы роста, активируя сигнальные каскады PI3K/AKT и ERK1/2, стимулируют пролиферацию эпителия эндометрия через фосфорилирование и инактивацию различных ферментов (например, таких как гликогенсинтаза-киназа 3β) [27]. РЭβ, вероятно, контролирует экспрессию рецептора эпидермального фактора роста в матке [23].

В самом начале беременности биологический эффект эстрогенов, опосредуемый собственными рецепторами, может быть связан с сигнальным путём Wnt, который представляет собой семейство генов, кодирующих большую группу гликопротеинов, играющих значительную роль в эмбриональном развитии [27].

В этот же период существенное значение в регуляции эстроген-зависимой РЭα-опосредованной транскрипции генов имеет белок Bir (также известный как grp78). Он является шапероном – членом семейства белков теплового шока HSP70. Функциональная активация РЭα через Bir имеет большое значение для регулируемого роста и дифференцировки посредством передачи сигналов эстрогена в матке [27].

Существуют данные о прямом взаимодействии небольшого ядрышкового рибонуклеопротеина – Sik-SP с РЭα для обеспечения РЭα-зависимой регуляции генов в матке в самом начале беременности. Таким образом, координируются необходимые тканевые ответы для ее соответствующего роста под руководством эстрогенов [27].

Совсем недавно было обнаружено, что в эндометрии РЭ действуют через белки семейства RAS (а конкретно через белок RASD1), принадлежащие к классу малых ГДФ/ГТФ-связывающих гуанинтрифосфатаз. RASD1 способствует успешной имплантации, дей-

ствуя как сигнальный фактор соответствующих изменений в матке (таких как специфичный рост и дифференцировка клеток). И наоборот, снижение уровня RASD1 в эндометрии, наблюдаемое в ответ на уменьшение действия эстрогенов, приводит к нарушению регуляции необходимых клеточных процессов в матке, и, как следствие к срыву процесса имплантации. Передача сигнала с РЭ происходит следующим образом, сначала PI3K, связанная с РЭ, активируется посредством фосфорилирования протеинкиназы C. Последняя индуцирует фосфорилирование и рекрутирование RAS в комплексе РЭ/Src/PI3K с последующей стимуляцией RAS, что приводит к активации сигнального пути, включающего RAF [10, 11].

### Сосуды и рецепторы эстрогенов

Исследования *in vivo* показали, что белки РЭ $\alpha$  и РЭ $\beta$  экспрессируются в артериальном эндотелии репродуктивной системы, в том числе и в эндотелии эндометрия. Тем не менее существует мнение, что пролиферация эндотелиальных клеток, ангиогенная активность и сосудистая проницаемость в матке строго опосредованы главным образом РЭ $\beta$  [16, 24, 31].

Во время беременности кровотоки матки увеличиваются в 50 раз, чтобы обеспечить достаточное количество питательных веществ и кислорода для роста и функционирования плаценты и плода. Недостаточное кровоснабжение при патологической беременности связано с внутриутробной задержкой роста плода и более высокой пренатальной и неонатальной заболеваемостью и даже смертностью. Фундаментальную роль в увеличении маточного кровотока при беременности играют эстрогены. Они регулируют продукцию мощного вазодилатора – NO посредством увеличения экспрессии и активности фермента NO-синтазы. Кроме этого, участвуют в краткосрочной и долгосрочной адаптации эндотелия во время гестации, для этого существуют механизмы, которые стимулируют связанные с эстрогеном различные процессы ангиогенеза. Как сосудорасширяющие, так и ангиогенные эффекты стимулируются РЭ-опосредованными процессами, что было доказано в экспериментах на животных [24].

Классические геномные эффекты РЭ в сосудистой системе матки включают: 1) поддержание вазодилатации посредством усиления активности ключевого фермента (такого, как eNO-синтаза); 2) стимулирование ангиогенеза путем усиления пролиферации, миграции клеток и образования капиллярных трубок, а также выработки фактора адгезии в эндотелиоцитах 3) ремоделирование кровеносных сосудов пропорционально маточно-плацентарному росту. Быстрым негеномным действием как РЭ $\alpha$ , так и РЭ $\beta$ , расположенных на мембране, опосредуется индуцирование мультисайтного фосфорилирования eNO-синтазы, способствующее продукции оксида азота. Авторы исследования полагают, что негеномные механизмы передачи сигналов РЭ $\alpha$  и РЭ $\beta$  используются для быстрого активирования

клеточных функциональных возможностей, необходимых для острой динамической вазодилатации, тогда как геномная передача сигналов может опосредовать долгосрочное клеточное программирование для хронической адаптации, необходимой для поддержания эстроген-индуцированного увеличения маточного кровотока во время беременности [24]. В совокупности эти функции являются неотъемлемыми компонентами парадигмы ангиогенеза.

Увеличение уровня эстрогенов приводит к измененной экспрессии многочисленных генов и белков, связанных с балансом вазодилатации и вазоконстрикции, регулирующих тонус сосудов.

### Миометрий и рецепторы эстрогенов

Эстрогены способствуют началу родовой деятельности, стимулируя различные биохимические и физические изменения в клетках миометрия, увеличивающие сократимость и возбудимость тканей матки. Многочисленные исследования показали, что данные гормоны повышают экспрессию генов в клетках миометрия, кодирующих белки щелевого контакта, рецепторы гормонов, такие как окситоцин и простагландин F $_{2\alpha}$  и ферменты, включая простагландин-эндопероксидсинтазу-2. Например, при изучении сокращения матки, связанного со стимуляцией экспрессии гена, кодирующего рецептор окситоцина, было установлено, что действие эстрогенов в миометрии человека во время беременности может быть опосредовано передачей внутриядерного сигнала через РЭ $\alpha$  посредством активации пути, состоящего из ERK 1/2 и митоген-активируемой протеинкиназы [34].

Экспрессия мРНК РЭ $\alpha$  и GPER1 подтверждена в миометрии женщин во время беременности практически всеми исследователями, которые занимались изучением данного вопроса. Оценка экспрессии мРНК РЭ $\beta$  дала достаточно разные результаты. По одним данным она практически не была выражена [32, 34], по другим, обнаруживалась в малых количествах [3], еще одна группа исследователей выявляла существенный переход от экспрессии РЭ $\alpha$  к экспрессии РЭ $\beta$  в миометрии в период гестации, который, по их мнению, необходим для поддержания беременности [35]. Возможно, разноречивость данных можно объяснить тем, что в разные гестационные сроки экспрессия РЭ $\beta$  выражается по-разному.

Интересные результаты были получены коллективом ученых, которые выявили, что эстрогены через РЭ $\beta$  могут ингибировать активность белка-активатора AP-1 в миометрии и, таким образом, блокировать индукцию различных генов, связанных с инициацией родовой деятельности. Поэтому был сделан вывод, что потеря миометриальной экспрессии РЭ $\beta$  будет приводить к началу родовой деятельности [35]. Факт наступления родов после исчезновения экспрессии РЭ $\beta$  был подтвержден и другими исследователями [13].

В миометрии во время беременности хорошо опре-

деляются мРЭ. Тем не менее, их роль окончательно не установлена. На основании опытов с животными обнаружено, что GPER опосредует деполяризацию и сокращение гладкомышечных клеток матки [4]. Однако исследование миометриальных артерий человека дало неоднозначные результаты. J.J.Cogogan et al. [7] показали независимость индуцированной эстрадиолом вазорелаксации от активации GPER. Другие исследователи установили вероятность участия данного рецептора плазматической мембраны в физиологии миометрия человека во время беременности. Ряд авторов идентифицирует его как потенциальную мишень для изменения активности матки в период гестации через фосфорилирование MAPкиназы и небольшого белка теплового шока 27, модифицирующего актин [19].

Примечательно, что в миометрии «быстрые» эффекты, вызванные GPER, противоположны эффектам, вызванным РЭа. Данный вывод был сделан при изучении ингибирования кальциевой проводимости через каналы L-типа клеточной мембраны. Как оказалось, через РЭа происходит ингибирование L- и T-кальциевых каналов в миометрии [3, 32]. В целом можно отметить, что данные литературы о регуляции кальциевых каналов L-типа с помощью РЭ носят противоречивый характер. Тем не менее, существует мнение, объясняющее разницу тканеспецифичностью действия эстрогенов через рецепторы [3, 9]. Так, например, эстрогены модулируют тонус маточных и плацентарных артерий во время беременности по-разному [7].

### Рецепторы эстрогенов в плаценте

Эксперименты на животных показали, что, несмотря на то, что белок РЭа экспрессируется в бластоцисте, его отсутствие не влияет на развитие или имплантацию эмбрионов. H.Matsumoto [21] был сделан вывод, что экспрессия РЭа в бластоцистах в течение этого периода не нужна, а избыточное выражение РЭа приводит даже к негативным последствиям. Он же обнаружил, что при имплантации бластоцисты (в течение периода периимплантации) происходит подавление РЭа. Деградация экспрессии РЭа в активированных бластоцистах регулируется с помощью убиквитин-протеасомного пути [21].

Долгое время локализация РЭ в плаценте человека оставалась неясной, что впоследствии было объяснено недостатками используемых методик. В начале 2000-х годов экспрессия белка РЭ в данном органе была продемонстрирована. По данным J.Fujimoto et al. [8] содержание РЭ  $\alpha$  и  $\beta$  увеличивалось с начала гестации до второго триместра, а затем происходило его уменьшение вплоть до окончания беременности. Наличие РЭ в плаценте ранних сроков позволило M.Maliqueo et al. [20] прийти к выводу о регуляции эстрогенами инвазивной способности трофобласта в гипоксической среде в начале беременности.

Белок РЭа сначала был обнаружен в цитотрофобласте ворсин хориона, сосудистых перицитах и амниотических фибробластах. Позднее локализация РЭа была выявлена и в других клетках плаценты [26]. По мнению A.Bukovsky et al. [6] большое количество эстрогенов, синтезируемых в период беременности, которые реализуют свое действие через РЭа, играет свою роль в стимуляции терминальной дифференцировки мононуклеарных клеток трофобласта в синцитиотрофобласт, а также в стимулировании функции плаценты.

Обнаружение рецепторов в перицитах и фибробластах свидетельствует как об усилении пролиферации фибробластов, так и об ингибировании миграции клеток сосудов эстрогенами. Связывание эстрогенов с фибробластами также стимулирует их взаимодействие с эпителиальными клетками с последующим ускорением созревания последних [6].

РЭ $\beta$  обнаружен в синцитиотрофобласте хорионического ворсинок, в эндотелиальных клетках, амниотических эпителиальных клетках и фибробластах, вневорсинчатом трофобласте и децидуальных клетках [5, 26]. Поскольку трофобласт является основным источником плацентарных гормонов, экспрессия РЭ $\beta$  клетками трофобласта может быть вовлечена в стимуляцию гормональной продукции плаценты эстрогенами.

Данные, полученные при исследовании плаценты, показывают, что при дифференциации трофобластов РЭа ассоциируется с менее, а РЭ $\beta$  – с более дифференцированным состоянием клеточного слоя [5]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эстрогены, действующие через РЭа, принимают активное участие в процессе дифференцировки цитотрофобласта в синцитиальные структуры.

Последовательность наблюдений позволила этим же авторам прийти к выводу о возможности взаимодополняющих и последовательных эффектов РЭа и РЭ $\beta$ , поскольку РЭа, по-видимому, необходим для базового развития чувствительных к эстрогену тканей, а РЭ $\beta$  – для их функционального созревания, что указывает на уникальную роль гормон-связывающего домена РЭ $\beta$  в регуляции функции плаценты. Данный вывод подтверждался еще и тем, что терминальное старение и дегенерация чувствительных к эстрогену клеток сопровождалась прогрессирующей потерей экспрессии РЭ $\beta$  [5].

Экспрессия мРНК РЭа и РЭ $\beta$  в плацентарных артериях человека наблюдалась в меньшей степени, чем в артериях миометрия. Это подчеркивает различную модуляцию тонуса матки и плацентарных артерий эстрогенами. Данное обстоятельство, по мнению авторов исследования, свидетельствует о тканеспецифичном регулировании маточно-плацентарного кровотока. Дискретная регуляция тонуса сосудов в кровотоке матки и плаценты человека является ключевым фактором, определяющим адекватность маточно-плацентарного кровообращения, способствующего успешному



поддержанию и сохранению беременности [7].

В плаценте хорошо определяются мембраносвязанные рецепторы. По некоторым данным, имеется даже избыток рецепторов GPER. Однако их роль в данном провизорном органе до настоящего времени полностью не определена [7, 29, 36].

Относительно мало работ, касающихся регуляции активности рецепторов в плаценте. В исследовании S.C.Kim et al. [12] выявлено, что активность РЭ преимущественно в синцитиотрофобласте контролируется с помощью их коактиваторов – семейства SRC, включая SRC1, SRC2 и SRC3.

### Рецепторы эстрогенов при осложнениях беременности

По некоторым данным в плацентах, полученных при преждевременных родах, обусловленных гестационной артериальной гипертензией, экспрессия РЭа была выше по сравнению с плацентами от женщин, родивших в срок при физиологическом течении беременности [26]. По мнению авторов, поскольку эстроген-рецепторные эффекты управляют процессом ангиогенеза, то изменение содержания РЭ по сравнению с нормальной беременностью может указывать на нарушение активности синтеза гормонов или их транспорта в плаценту, что, в свою очередь, могло явиться причиной развития гипертензии. В плацентах, полученных от беременных с преэклампсией, также отмечено значительное повышение экспрессии РЭа/РЭβ [28] по сравнению с плацентами от женщин с нормальной беременностью.

Российские исследователи выявили повышение экспрессии РЭ в железах эндометрия и децидуальной ткани при замершей беременности ранних сроков [1]. По их мнению, высокий процент повышения экспрессии РЭ обусловлен нарушенным гормональным статусом женщины и обратным развитием гравидарного

эндометрия в связи с прекращением прогрессирования беременности.

Получены результаты, свидетельствующие о связи снижения экспрессии белков РЭβ в клетках трофобласта плаценты и синдромом задержки внутриутробного развития плода [28]. Авторы данного исследования предполагают, что выявленные факты являются следствием изменения РЭ-зависимой дифференцировки трофобласта при патологической беременности.

Считается, что эстрогены стимулируют рост, как во внутриутробном, так и в постнатальном периодах посредством активации эстромединов (группы эстроген-индуцированных факторов роста), действие которых опосредовано РЭ. Кроме этого, эстромедины активируют паракринные факторы роста, а именно IGF-1, дополнительно способствующие росту. Шведские исследователи установили, что более низкие уровни РЭа и РЭβ (наряду с рецепторами прогестерона) в плаценте являются факторами, способствующими развитию осложнений беременности в виде задержки внутриутробного роста и развития плода [2]. Изменения уровней рецепторов стероидных гормонов при задержке роста и преэклампсии позволяют предположить их роль в патогенезе этих клинических проблем.

Значительное уменьшение экспрессии РЭа обнаружено и в плацентах с нарушением развития [6].

Имеются лишь единичные публикации, посвященные содержанию РЭ и развитию инфекционного процесса. Так, например, обнаружены свидетельства того, что реактивация вируса простого герпеса, стимулируемая 17-β эстрадиолом, зависит от РЭ [33].

Таким образом, несмотря на то, что изучение РЭ значительно продвинулось с момента их обнаружения Э.В.Дженсеном в 1958 году, состояние РЭ при различных осложнениях беременности исследовано недостаточно.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Траль Т.Г., Толибова Г. Х., Сердюков С. В., Полякова В.О. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т.62, №3. С.83–87.
2. Akram S.K., Sahlin L., Ostlund E., Hagenäs L., Fried G., Söder O. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population // Horm. Res. Paediatr. 2011. Vol.75, №2. P.131–137. doi: 10.1159/000320466
3. Banciu A., Banciu D.D., Mustaciosu C.C., Radu M., Cretoiu D., Xiao J., Cretoiu S.M., Suciu N., Radu B.M. Beta-estradiol regulates voltage-gated calcium channels and estrogen receptors in telocytes from human myometrium // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol.19, №5. P.E1413. doi: 10.3390/ijms19051413
4. Barton M., Filardo E.J., Lolait S.J., Thomas P., Maggiolini M., Prossnitz E.R. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: Historical and personal perspectives // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2018. Vol.176. P.4–15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.021
5. Bukovsky A., Caudle M.R., Cekanova M., Fernando R.I., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F. Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant-comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells // Reprod. Biol. Endocrinol. 2003. Vol.1. P.36. doi: 10.1186/1477-7827-1-36
6. Bukovsky A., Cekanova M., Caudle M.R., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F. Expression and localization of estrogen receptor-alpha protein in normal and abnormal term placentae and stimulation of trophoblast differentiation by estradiol // Reprod. Biol. Endocrinol. 2003. Vol.1, P.13. doi: 10.1186/1477-7827-1-13

7. Corcoran J.J., Nicholson C., Sweeney M., Charnock J.C., Robson S.C., Westwood M., Taggart M.J. Human uterine and placental arteries exhibit tissue-specific acute responses to 17 $\beta$ -estradiol and estrogen-receptor-specific agonists // *Mol. Hum. Reprod.* 2014. Vol.20, №5. P.433–441. doi: 10.1093/molehr/gat095
8. Fujimoto J., Nakagawa Y., Toyoki H., Sakaguchi H., Sato E., Tamaya T. Estrogen-related receptor in reproductive organs // *Reprod. Med. Biol.* 2005. Vol.4, №2. P.129–131. doi: 10.1111/j.1447-0578.2005.00100.x
9. Grazul-Bilska A.T., Bairagi S., Kraisoorn A., Dorsam S.T., Reyaz A., Navanukraw C., Borowicz P.P., Reynolds L.P. Placental development during early pregnancy in sheep: nuclear estrogen and progesterone receptor mRNA expression in the utero-placental compartments // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2019. Vol.66. P.27–34. doi: 10.1016/j.domaniend.2018.09.002
10. Hewitt S.C., Korach K.S. Estrogen receptors: new directions in the new millennium // *Endocr. Rev.* 2018. Vol.39, №5. P.664–675. doi: 10.1210/er.2018-00087
11. Hong K., Choi Y. Role of estrogen and RAS signaling in repeated implantation failure // *BMB Rep.* 2018. Vol.51, №5. P.225–229.
12. Kim S.C., Park M.N., Lee Y.J., Joo J.K., An B.S. Interaction of steroid receptor coactivators and estrogen receptors in the human placenta // *J. Mol. Endocrinol.* 2016. Vol. 56, №3. P.239–247. doi: 10.1530/JME-15-0248
13. Koehler K.F., Helguero L. A., Haldosén L.A., Warner M., Gustafsson J.A. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta // *Endocr. Rev.* 2005. Vol.26, №3. P.465–478. doi: 10.1210/er.2004-0027
14. Korach K.S., Hewitt S.C., Hamilton K.J., Li Y., Ramsey J. T., Garcia M., Mathura E., Arao Y. Physiological and pathological roles of estrogen receptor: celebrating the 60th anniversary of the discovery of ER // *Estrogen receptor and breast cancer* / X.Zhang (ed.). Springer International Publishing, 2019. P.15–47. doi: 10.1007/978-3-319-99350-8\_2
15. Kumar R., Yadav A., Pakrasi P.L. Expression of ER- $\alpha$  and ER- $\beta$  during peri-implantation period in uterus is essential for implantation and decidualization in golden hamster // *Life Sci.* 2017. Vol.170. P.115–122. doi: 10.1016/j.lfs.2016.12.002
16. Lecce G., Meduri G., Ancelin M., Bergeron C., Perrot-Appianat M. Presence of estrogen receptor in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol.86, №3. P.1379–1386. doi: 10.1210/jcem.86.3.7322
17. Li Y., Sun X., Dey S.K. Entosis allows timely elimination of the luminal epithelial barrier for embryo implantation // *Cell Rep.* 2015. Vol.11, №3. P.358–365. doi: 10.1016/j.celrep.2015.03.035
18. Ma W.G., Song H., Das S.K., Paria B.C., Dey S.K. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol.100, №5. P.2963–2968. doi: 10.1073/pnas.0530162100
19. Maiti K., Paul J.W., Read M., Chan E.C., Riley S.C., Nahar P., Smith R. G-1-activated membrane estrogen receptors mediate increased contractility of the human myometrium // *Endocrinology.* 2011. Vol.152, №6. P.2448–2455. doi: 10.1210/en.2010-0979
20. Maliqueo M., Echiburú B., Crisosto N. Sex steroids modulate uterine-placental vasculature: implications for obstetrics and neonatal outcomes // *Front. Physiol.* 2016. Vol.7. P.152. doi: 10.3389/fphys.2016.00152
21. Matsumoto H. Molecular and cellular events during blastocyst implantation in the receptive uterus: clues from mouse models // *J. Reprod. Dev.* 2017. Vol.63, №5. P.445–454. doi: 10.1262/jrd.2017-047
22. Namiki T., Ito J., Kashiwazaki N. Molecular mechanisms of embryonic implantation in mammals: Lessons from the gene manipulation of mice // *Reprod. Med. Biol.* 2018. Vol.17, №4. P.331–342. doi: 10.1002/rmb2.12103
23. Ozturk S., Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation // *Histol. Histopathol.* 2010. Vol.25, №9. P.1215–1228. doi: 10.14670/HH-25.1215
24. Pastore M.B., Jobe S.O., Ramadoss J., Magness R.R. Estrogen receptor- $\alpha$  and estrogen receptor- $\beta$  in the uterine vascular endothelium during pregnancy: functional implications for regulating uterine blood flow // *Semin. Reprod. Med.* 2012. Vol.30, №1. P.46–61. doi: 10.1055/s-0031-1299597
25. Pawar S., Laws M.J., Bagchi I.C., Bagchi M.K. Uterine epithelial estrogen receptor-alpha controls decidualization via a paracrine mechanism // *Mol. Endocrinol.* 2015. Vol.29, №9. P.1362–1374. doi: 10.1210/me.2015-1142
26. Plewka A., Plewka D., Nowaczyk G. Expression of estrogen receptors in placentas originating from premature deliveries induced by arterial hypertension // *Recent advances in research on the human placenta* / Ed. J.Zheng. InTech, 2012. P.165–178. doi: 10.5772/32336. URL: <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-research-on-the-human-placenta/expression-of-estrogen-receptors-in-placentas-originating-from-premature-deliveries-induced-by-arter>
27. Robertshaw I., Bian F., Das S.K. Mechanisms of uterine estrogen signaling during early pregnancy in mice: an update // *J. Mol. Endocrinol.* 2016. Vol.56. №3. P.127–138. doi: 10.1530/JME-15-0300
28. Schiessl B., Mylonas I., Hantschmann P., Kuhn C., Schulze S., Kunze S., Friese K., Jeschke U. Expression of endothelial NO synthase, inducible NO synthase, and estrogen receptors alpha and beta in placental tissue of normal, preeclamptic, and intrauterine growth-restricted pregnancies // *J. Histochem. Cytochem.* 2005. Vol.53, №12. P.1441–1449. doi: 10.1369/jhc.4A6480.2005
29. Sharma G., Mauvais-Jarvis F., Prossnitz ER. Roles of G protein-coupled estrogen receptor GPER in metabolic reg-

ulation // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol.176. P.31–37. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.02.012

30. Sun X., Park C.B., Deng W., Potter S.S., Dey S.K. Uterine inactivation of muscle segment homeobox (Msx) genes alters epithelial cell junction proteins during embryo implantation // *FASEB J.* 2016. Vol.30, №4. P.1425–1435. doi: 10.1096/fj.15-282798

31. Taylor A.H., Fox K.R. Effectiveness of a primary care exercise referral intervention for changing physical self-perceptions over 9 months // *Health Psychol.* 2005. Vol.24, №1. P. 11–21. doi: 10.1037/0278-6133.24.1.11

32. Tica O.S., Comanescu A., Bogdan M., Alexandru D.O., Tica A.A., Ciurea T. The estrogen-induced effects on myometrium are the result of activation of two different receptor types: GPER and ER $\alpha$  // *Curr. Health Sci. J.* 2015. Vol.41, №3. P.209–212. doi: 10.12865/CHSJ.41.03.03

33. Vicetti Miguel R.D., Sheridan B.S., Harvey S.A., Schreiner R.S., Hendricks R.L., Cherpes T.L. 17-beta estradiol promotion of herpes simplex virus type 1 reactivation is estrogen receptor dependent // *J. Virol.* 2010. Vol.84, №1. P.565–572. doi: 10.1128/JVI.01374-09

34. Welsh T., Johnson M., Yi L., Tan H., Rahman R., Merlino A., Zakar T., Mesiano S. Estrogen receptor (ER) expression and function in the pregnant human myometrium: estradiol via ER $\alpha$  activates ERK1/2 signaling in term myometrium // *J. Endocrinol.* 2012. Vol.212, №2. P.227–238. doi: 10.1530/JOE-11-0358

35. Wu J.J., Geimonen E., Andersen J. Increased expression of estrogen receptor beta in human uterine smooth muscle at term // *Eur. J. Endocrinol.* 2000. Vol.142, №1. P. 92–99.

36. Zimmerman M.A., Budish R.A., Kashyap S., Lindsey S.H. GPER-novel membrane oestrogen receptor // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2016. Vol.130, №12. P.1005–1016. doi: 10.1042/CS20160114

## REFERENCES

1. Tral T.G., Tolibova G.Ch., Serdiukov S.V., Polyakova V.O. Morpho-functional evaluation of the causes of stilled pregnancy in the first trimester. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2013; 62(3):83–87 (in Russian).

2. Akram S.K., Sahlin L., Ostlund E., Hagenäs L., Fried G., Söder O. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population. *Horm. Res. Paediatr.* 2011; 75(2):131–137. doi: 10.1159/000320466

3. Banciu A., Banciu D.D., Mustaciosu C.C., Radu M., Cretoiu D., Xiao J., Cretoiu S.M., Suciu N., Radu B.M. Beta-estradiol regulates voltage-gated calcium channels and estrogen receptors in telocytes from human myometrium. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(5):E1413. doi: 10.3390/ijms19051413

4. Barton M., Filardo E.J., Lolait S.J., Thomas P., Maggiolini M., Prossnitz E.R. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: Historical and personal perspectives. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2018; 176:4–15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.021

5. Bukovsky A., Caudle M.R., Cekanova M., Fernando R.I., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F. Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant--comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1:36. doi: 10.1186/1477-7827-1-36

6. Bukovsky A., Cekanova M., Caudle M.R., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F. Expression and localization of estrogen receptor-alpha protein in normal and abnormal term placentae and stimulation of trophoblast differentiation by estradiol. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1:13. doi: 10.1186/1477-7827-1-13

7. Corcoran J.J., Nicholson C., Sweeney M., Charnock J.C., Robson S.C., Westwood M., Taggart M.J. Human uterine and placental arteries exhibit tissue-specific acute responses to 17 $\beta$ -estradiol and estrogen-receptor-specific agonists. *Mol. Hum. Reprod.* 2014; 20(5):433–441. doi: 10.1093/molehr/gat095

8. Fujimoto J., Nakagawa Y., Toyoki H., Sakaguchi H., Sato E., Tamaya T. Estrogen-related receptor in reproductive organs. *Reprod. Med. Biol.* 2005; 4(2):129–131. doi: 10.1111/j.1447-0578.2005.00100.x

9. Grazul-Bilska A.T., Bairagi S., Kraisoon A., Dorsam S.T., Reyaz A., Navanukraw C., Borowicz P.P., Reynolds L.P. Placental development during early pregnancy in sheep: nuclear estrogen and progesterone receptor mRNA expression in the utero-placental compartments. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2019; 66:27–34. doi: 10.1016/j.domaniend.2018.09.002

10. Hewitt S.C., Korach K.S. Estrogen receptors: new directions in the new millennium. *Endocr. Rev.* 2018. 39(5):664–675. doi: 10.1210/er.2018-00087

11. Hong K., Choi Y. Role of estrogen and RAS signaling in repeated implantation failure. *BMB Rep.* 2018; 51(5):225–229.

12. Kim S.C., Park M.N., Lee Y.J., Joo J.K., An B.S. Interaction of steroid receptor coactivators and estrogen receptors in the human placenta. *J. Mol. Endocrinol.* 2016; 56(3):239–247. doi: 10.1530/JME-15-0248

13. Koehler K.F., Helguero L. A., Haldosén L.A., Warner M., Gustafsson J.A. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr. Rev.* 2005; 26(3):465–478. doi: 10.1210/er.2004-0027

14. Korach K.S., Hewitt S.C., Hamilton K.J., Li Y., Ramsey J. T., Garcia M., Mathura E., Arao Y. Physiological and pathological roles of estrogen receptor: celebrating the 60th anniversary of the discovery of ER. In: Zhang X., editor. Es-



- trogen receptor and breast cancer. Springer International Publishing; 2019:15–47. doi: 10.1007/978-3-319-99350-8\_2
15. Kumar R., Yadav A., Pakrasi P.L. Expression of ER- $\alpha$  and ER- $\beta$  during peri-implantation period in uterus is essential for implantation and decidualization in golden hamster. *Life Sci.* 2017; 170:115–122. doi: 10.1016/j.lfs.2016.12.002
16. Lecce G., Meduri G., Ancelin M., Bergeron C., Perrot-Applanat M. Presence of estrogen receptor in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(3):1379–1386. doi: 10.1210/jcem.86.3.7322
17. Li Y., Sun X., Dey S.K. Entosis allows timely elimination of the luminal epithelial barrier for embryo implantation. *Cell Rep.* 2015; 11(3):358–365. doi: 10.1016/j.celrep.2015.03.035
18. Ma W.G., Song H., Das S.K., Paria B.C., Dey S.K. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(5):2963–2968. doi: 10.1073/pnas.0530162100
19. Maiti K., Paul J.W., Read M., Chan E.C., Riley S.C., Nahar P., Smith R. G-1-activated membrane estrogen receptors mediate increased contractility of the human myometrium. *Endocrinology* 2011; 152(6):2448–2455. doi: 10.1210/en.2010-0979
20. Maliqueo M., Echiburú B., Crisosto N. Sex steroids modulate uterine-placental vasculature: implications for obstetrics and neonatal outcomes. *Front. Physiol.* 2016; 7:152. doi: 10.3389/fphys.2016.00152
21. Matsumoto H. Molecular and cellular events during blastocyst implantation in the receptive uterus: clues from mouse models. *J. Reprod. Dev.* 2017; 63(5):445–454. doi: 10.1262/jrd.2017-047
22. Namiki T., Ito J., Kashiwazaki N. Molecular mechanisms of embryonic implantation in mammals: Lessons from the gene manipulation of mice. *Reprod. Med. Biol.* 2018; 17(4):331–342. doi: 10.1002/rmb2.12103
23. Ozturk S., Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation. *Histol. Histopathol.* 2010; 25(9):1215–1228. doi: 10.14670/HH-25.1215
24. Pastore M.B., Jobe S.O., Ramadoss J., Magness R.R. Estrogen receptor- $\alpha$  and estrogen receptor- $\beta$  in the uterine vascular endothelium during pregnancy: functional implications for regulating uterine blood flow. *Semin. Reprod. Med.* 2012; 30(1):46–61. doi: 10.1055/s-0031-1299597
25. Pawar S., Laws M.J., Bagchi I.C., Bagchi M.K. Uterine epithelial estrogen receptor- $\alpha$  controls decidualization via a paracrine mechanism. *Mol. Endocrinol.* 2015; 29(9):1362–1374. doi: 10.1210/me.2015-1142
26. Plewka A., Plewka D., Nowaczyk G. Expression of estrogen receptors in placentas originating from premature deliveries induced by arterial hypertension. In: Zheng J., editor. Recent advances in research on the human placenta. InTech; 2012: 165–178. doi: 10.5772/32336. Available at: <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-research-on-the-human-placenta/expression-of-estrogen-receptors-in-placentas-originating-from-premature-deliveries-induced-by-arter>
27. Robertshaw I., Bian F., Das S.K. Mechanisms of uterine estrogen signaling during early pregnancy in mice: an update. *J. Mol. Endocrinol.* 2016; 56(3):R127–138. doi: 10.1530/JME-15-0300
28. Schiessl B., Mylonas I., Hantschmann P., Kuhn C., Schulze S., Kunze S., Friese K., Jeschke U. Expression of endothelial NO synthase, inducible NO synthase, and estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in placental tissue of normal, preeclamptic, and intrauterine growth-restricted pregnancies. *J. Histochem. Cytochem.* 2005; 53(12):1441–1449. doi: 10.1369/jhc.4A6480.2005
29. Sharma G., Mauvais-Jarvis F., Prossnitz ER. Roles of G protein-coupled estrogen receptor GPER in metabolic regulation. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2018; 176:31–37. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.02.012
30. Sun X., Park C.B., Deng W., Potter S.S., Dey S.K. Uterine inactivation of muscle segment homeobox (Msx) genes alters epithelial cell junction proteins during embryo implantation. *FASEB J.* 2016; 30(4):1425–1435. doi: 10.1096/fj.15-282798
31. Taylor A.H., Fox K.R. Effectiveness of a primary care exercise referral intervention for changing physical self-perceptions over 9 months. *Health Psychol.* 2005; 24(1):11–21. doi: 10.1037/0278-6133.24.1.11
32. Tica O.S., Comanescu A., Bogdan M., Alexandru D.O., Tica A.A., Ciurea T. The estrogen-induced effects on myometrium are the result of activation of two different receptor types: GPER and ER $\alpha$ . *Curr. Health Sci. J.* 2015; 41(3):209–212. doi: 10.12865/CHSJ.41.03.03
33. Vicetti Miguel R.D., Sheridan B.S., Harvey S.A., Schreiner R.S., Hendricks R.L., Cherpes T.L. 17- $\beta$  estradiol promotion of herpes simplex virus type 1 reactivation is estrogen receptor dependent. *J. Virol.* 2010; 84(1):565–572. doi: 10.1128/JVI.01374-09
34. Welsh T., Johnson M., Yi L., Tan H., Rahman R., Merlino A., Zakar T., Mesiano S. Estrogen receptor (ER) expression and function in the pregnant human myometrium: estradiol via ER $\alpha$  activates ERK1/2 signaling in term myometrium. *J. Endocrinol.* 2012; 212(2):227–238. doi: 10.1530/JOE-11-0358
35. Wu J.J., Geimonen E., Andersen J. Increased expression of estrogen receptor  $\beta$  in human uterine smooth muscle at term. *Eur. J. Endocrinol.* 2000; 142(1):92–99.



36. Zimmerman M.A., Budish R.A., Kashyap S., Lindsey S.H. GPER-novel membrane oestrogen receptor. *Clin. Sci. (Lond)*. 2016; 130(12):1005–1016. doi: 10.1042/CS20160114

---

**Информация об авторах:**

**Инна Викторовна Довжикова**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: dov\_kova100@rambler.ru

**Author information:**

**Inna V. Dovzhikova**, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dov\_kova100@rambler.ru

**Ирина Анатольевна Андриевская**, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

**Irina A. Andrievskaya**, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

---

Поступила 06.02.2019  
Принята к печати 12.08.2019

Received February 06, 2019  
Accepted August 12, 2019

---