



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ

© Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, Э.К. Айламазян, И.Ю. Коган

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Айламазян Э.К., Коган И.Ю. Молекулярные механизмы циклической трансформации эндометрия // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 1. — С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/JOWD6815-12>

Поступила: 30.11.2018

Одобрена: 10.01.2019

Принята: 11.02.2019

- Структурная трансформация эндометрия в течение менструального цикла является генетически детерминированным процессом и обеспечивается сложными молекулярно-биологическими взаимодействиями, нацеленными на наступление и развитие беременности. Ключевую роль в морфогенезе эндометрия играют половые стероидные гормоны, которые опосредованно или непосредственно влияют на ангиогенез и иммуногенез.
- **Ключевые слова:** менструальный цикл; эндометрий; рецепторы эстрогена и прогестерона; ангиогенез; иммуногенез; хронический эндометрит.

MOLECULAR MECHANISMS OF CYCLIC TRANSFORMATION OF THE ENDOMETRIUM

© G.Kh. Tolibova, T.G. Tral, E.K. Ailamazyan, I.Yu. Kogan

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Tolibova GKh, Tral TG, Ailamazyan EK, Kogan IYu. Molecular mechanisms of cyclic transformation of the endometrium. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):5-12. <https://doi.org/10.17816/JOWD6815-12>

Received: November 30, 2018

Revised: January 10, 2019

Accepted: February 11, 2019

- Structural transformation of the endometrium during the menstrual cycle is a genetically determined process and is provided by complex molecular-biological interactions aimed at the onset and development of pregnancy. Sex steroid hormones play a key role in endometrial morphogenesis, which mediate or directly affect angiogenesis and immunogenesis.
- **Keywords:** menstrual cycle; endometrium; estrogen and progesterone receptors; angiogenesis; immunogenesis; chronic endometritis.

Эндометрий, в котором происходят сложные молекулярные взаимодействия биологически активных веществ с целью создания оптимальных условий для осуществления самой важной функции — имплантации плодного яйца и развития беременности, интересует исследователей уже много десятилетий, но до сих пор не удается до конца раскрыть его функциональную активность. С развитием медицины в последующем уточнялись и расширялись знания о строении и функциональной актив-

ности эндометрия. Полноценная пролиферативная и секреторная трансформация эндометрия в течение менструального цикла является генетически детерминированным процессом, основанным на балансе взаимодействия стероидогенеза, ангиогенеза и иммуногенеза в эндометрии, начиная еще с внутриутробного развития плода.

Эмбриональное развитие матки начинается у 8–9-недельного плода. Железистый компонент эндометрия берет свое начало из вы-

стилающего эпителия мюллеровых протоков, источником стромы эндометрия и миометрия тела матки служат клетки прилежащей мезенхимы. В начале развития эндометрий представлен низким цилиндрическим эпителием, однако по мере увеличения срока гестации высота эндометрия увеличивается, а с 18 недель происходит формирование первых желез эндометрия. С 20 недель беременности отмечается активный рост матки, который связан с развитием рецепторов и чувствительностью органа к половым гормонам матери, в частности к эстрогенам. К 24 неделям беременности в эпителии эндометрия отмечаются первые признаки субнуклеарной вакуолизации и эндометрий приобретает черты секреторноподобного. Хорошо выраженные признаки секреции в эндометрии и эндоцервикальном эпителии прослеживаются с 28-й недели с пиком к 35–36 неделям гестации, когда плацента максимально секретирует эстроген и прогестерон.

Эндометрий в независимости от возраста имеет толщину от 0,5 до 1,5 мм, содержит значительное количество клеток (лимфоциты, фибробласты, плазмоциты) и малое количество волокон. В период новорожденности железистый компонент эндометрия представлен железистоподобными «погружениями», и лишь с первого года жизни железы приобретают черты типичного строения и происходит увеличение их количества. К периоду половой зрелости наблюдается значительный рост и разветвление желез без увеличения толщины эндометрия [1].

С началом полового развития в эндометрии происходит сложный циклический каскад молекулярных и нейроиммуноэндокринных взаимодействий под контролем гипоталамо-гипофизарно-яичниковых связей и формируется генетически детерминированный менструальный цикл. Эндометрий представляет собой сложную и взаимосвязанную систему, состоящую из люминального, железистого эпителия, стромы и сосудистого компонента.

От ранней стадии фазы пролиферации до поздней стадии фазы секреции эпителий желез и клетки стромы характеризуются гетерогенностью, которая обеспечивает процессы клеточной трансформации. С началом фазы пролиферации начинается реэпителизация эндометрия с процесса миграции эпителиальных клеток из растущих желез до начала пролиферативной активности стромальных и эпителиальных

клеток. Этот процесс полностью охватывает всю раневую поверхность матки, и происходит быстрое восстановление функционального слоя [2–4].

Применение сканирующей электронной микроскопии менструального эндометрия показало, что эпителиальные клетки возникают из мезенхимальных клеток стромы в десквамированных участках, а не только из эпителиальных желез, что позволяет предположить перепрограммирование стромальных клеток эндометрия еще в фазу менструального распада [5, 6]. При этом мезенхимальные клетки изменяют свои характеристики и становятся эпителиальными клетками, этот процесс известен как мезенхимально-эпителиальный переход (МЕТ). Доказательства данной гипотезы были получены в эксперименте на мышцах с использованием белка цитоскелета панцитокератина и маркера стромальных клеток виментина. В эндометриальных клетках через 24 часа после отмены прогестерона были выявлены значительные изменения в МЕТ [7].

В работе Cousins et al. (2014) была показана активация процессов пролиферации в участках поврежденной стромы эндометрия у женщин под влиянием цитокератина и остеопонтина, сходная с процессом МЕТ [8]. В силу чего можно предположить, что базальный слой эндометрия способствует реэпителизации десквамированной поверхности.

Существует и обратный процесс МЕТ — эпителиально-мезенхимальный переход (ЕМТ), необходимый для заживления ран и развития фиброза [9]. Роль ЕМТ в эндометрии остается неясной, но вполне вероятно, что баланс ЕМТ и МЕТ имеет большое значение для процессов полноценной репарации эндометрия в фазе десквамации. Строгий контроль этих факторов в эндометрии дает возможность ткани заживать без рубцов [10].

Для перфузии растущей ткани необходим адекватный ангиогенез. К 5–6-му дню менструального цикла увеличивается синтез эстрадиола растущими фолликулами, что напрямую стимулирует неоваскуляризацию эндометрия путем экспрессии в эндотелии ангиопоэтина-2 (Ang-2). Эстроген не оказывает существенного влияния на репарацию эндометрия в раннюю стадию фазы пролиферации. Однако в период средней и поздней стадий фазы пролиферации, когда основным механизмом ангиогенеза является увеличение длины сосудов, эстроген совместно с VEGF (vas-

cular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов), синтезируемым клетками стромы, обеспечивает эстрогензависимую регенерацию и повышенную сосудистую проницаемость [11–13].

В эксперименте на животных, подвергшихся овариэктомии, были показаны три пика влияния VEGF на эндометрий: в ранней стадии фазы пролиферации на поверхностный эпителий, в средней стадии фазы пролиферации на фибробласты стромы и во время поздней стадии фазы секреции на железистый компонент [14].

Значимость сосудистого компонента при регенерации эндометрия была подтверждена исследованиями стромального фактора роста (SDF-1) через рецепторы профибротического CXCR4 или прорегенеративного CXCR7. Стромальный фактор роста (SDF-1) присутствует во всех фазах менструального цикла, при этом экспрессия CXCR4 выражена в ранней пролиферативной фазе как в эпителиальных, так и в эндотелиальных клетках [15].

Известно, что циклические превращения эндометрия происходят путем реализации гормонального влияния на слизистую оболочку тела матки половых стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона) при связывании с соответствующими специфическими ядерными рецепторами клетки. Рецепторы половых стероидных гормонов представляют собой лигандзависимые факторы транскрипции, состоящие из определенной последовательности аминокислот и образующие лигандрецепторные комплексы, в которых посредством коактиваторов или косупрессоров происходит процесс активации или деактивации определенного гена [16, 17].

В настоящее время известно два вида рецепторов эстрогена (ER) — это ER- α , связанный с пролиферативными изменениями клеток, и ER- β , ассоциированный с фазой секреции менструального цикла и подготовкой сосудистого русла к адекватному кровотоку и процессам децидуализации стромы эндометрия [18]. Рецептор прогестерона (PR) также представлен двумя основными изоформами — PR-A и PR-B. Рецепторы прогестерона A и B идентичны по структуре, но различаются наличием 164 аминокислотных остатков на N-концевой последовательности PR-B, которая отсутствует в рецепторе прогестерона A [19, 20].

Особенностью эстрадиола является усиление синтеза собственных рецепторов, а также

рецепторов прогестерона и рецепторов андрогенов, при этом андрогены могут усиливать синтез только собственных рецепторов. Следует отметить, что рецепторы прогестерона в эндометрии присутствуют как в пролиферативную, так и в секреторную фазу цикла и имеют разное соотношение изоформ. Прогестерон не только не усиливает синтез собственных рецепторов, но и подавляет их, а также подавляет и синтез рецепторов ER. В течение менструального цикла содержание рецепторов PR в базальном слое эндометрия почти не изменяется, тогда как в функциональном слое рецепторы имеют разную временную и локальную экспрессию. В фазу секреции происходит снижение количества PR в ядрах желез эпителиальных клеток функционального слоя, а количество PR в строме, напротив, сохраняется, особенно в периваскулярной области. При этом прогестерон оказывает кратковременное пролиферативное влияние на клетки стромы [21–24]. Низкая экспрессия PR в эндометрии может быть обусловлена мутациями в гене рецептора, несмотря на нормальные показатели уровня прогестерона в сыворотке крови, что может быть причиной спонтанных выкидышей в I триместре [25].

Следует отметить, что снижение экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов ER и RP в эндометрии независимо от фазы менструального цикла говорит о наличии хронического воспалительного процесса при ряде гинекологических заболеваний, детерминирующих в последующем эндометриальную дисфункцию у пациенток с бесплодием, невынашиванием беременности и неэффективными программами ВРТ [26–28].

Многолетние клиничко-морфологические исследования эндометрия, проведенные в ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» с использованием световой конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, иммуногистохимического и иммунофлюоресцентного методов и метода культивирования клеток эндометрия, показали, что в течение полноценного овуляторного цикла рецепторы половых стероидных гормонов (ER и RP) в эндометрии характеризуются следующими паттернами экспрессии:

- динамическим — характерен для рецепторов эстрогенов в железах и строме с максимальными значениями в среднюю стадию фазы пролиферации и последующим снижением до минимальных значений в ран-

ную стадию фазы секреции; для рецепторов прогестерона в железах с максимальными значениями от средней стадии фазы пролиферации до ранней стадии фазы секреции со снижением экспрессии до минимальных значений в среднюю секреторную фазу цикла;

- постоянным — наблюдается во всех фазах менструального цикла, характерен для экспрессии рецепторов прогестерона в строме [29, 30]. В продолжение менструального цикла максимальному ремоделированию подвергается именно железистый компонент эндометрия. Стромальный компонент эндометрия является относительно стабильной структурой и характеризуется значительными колебаниями уровня экспрессии ER при относительном постоянном и высоком уровне экспрессии PR в течение всех фаз менструального цикла, что обусловлено основной функциональной способностью эндометрия — инвазией бластоцисты и развитием беременности.

Наступление и развитие беременности неразрывно связано с наличием физиологических и патологических воспалительно-иммунных реакций в эндометрии и непосредственно в зоне nidации. Одна из важных особенностей репродуктивного тракта женщины заключается в постоянстве физиологической микробной популяции и предупреждении воспалительных реакций. Иммунный компонент слизистой оболочки женских половых путей в разных отделах полового тракта представлен преобладающим пулом Т-клеток, макрофагами/дендритными клетками, натуральными киллерами (NK), нейтрофилами и тучными клетками [31, 32]. Макрофаги (CD68⁺), плазмоциты (синдиканы) и В-клетки присутствуют в эндометрии на всех этапах менструального цикла в небольших количествах. Кроме того, во время пролиферативной фазы синдиканы индуцируют ангиогенез [33–35].

В базальном слое эндометрия содержатся истинные лимфоидные фолликулы, формирующиеся из зародышевых центров, светлые центры которых состоят из В-клеток, окруженных Т-клетками и внешним ореолом макрофагов (CD14⁺). В позднюю стадию фазы пролиферации и в фазу секреции происходит увеличение лимфоидных фолликулов в размерах, при этом В-клетки экспрессируют CD19⁺, а Т-клетки — почти исключительно CD8⁺ и крайне редко CD4⁺ [36].

В функциональном слое эндометрия фазы пролиферации находятся преимущественно цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺), обладающие повышенной цитолитической активностью по сравнению с секреторной фазой цикла. При этом подавление цитолитической активности CD8⁺ отмечается только в секреторном эндометрии и маточных трубах в отличие от шейки матки [37]. Содержание количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) и Т-хелперов (CD4⁺) в нормальном эндометрии составляет до 10 клеток в поле зрения, В-лимфоцитов (CD20⁺) до 3 клеток в поле зрения [38]. Увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и наличие плазмоцитов (CD138⁺) свидетельствует о наличии хронического эндометрита [29, 38].

Процесс децидуализации стромы эндометрия характеризуется ограничивающим влиянием на воспалительные процессы в функциональном слое, при этом базальный слой остается интактным, что имеет решающее значение для эффективных репаративных процессов эндометрия. Кроме того, прогестерон блокирует активацию металлопротеиназ (MMP) во время секреторной фазы цикла [41, 42].

Иммунологический клеточный состав эндометрия секреторной фазы представлен НК-клетками, которые экспрессируют поверхностные рецепторы CD56⁺, CD16⁺, CD3⁺ и фенотипически отличаются от НК-клеток периферической крови. Увеличение CD56⁺ во время средней стадии фазы секреции с преимущественно перигландулярной и периваскулярной локализацией связано с поддержанием иммунной толерантности материнского организма к наступившей и развивающейся беременности [39, 40].

К концу фазы секреции в эндометрии значительно увеличивается популяция нейтрофильных лейкоцитов (до 7–15 %), содержащих высокие уровни MMP для инициации распада эндометрия. Лейкоциты не имеют рецепторов к эстрогену и прогестерону и проникают в эндометрий путем хемотаксиса в ответ на физиологические и патологические воспалительные реакции в ткани [43, 44]. Особенностью нейтрофилов в этот период является устойчивость к апоптозу и гипоксии под влиянием медиаторов воспаления, что усиливает повреждение ткани [45, 46].

Прогестерон, помимо секреторных превращений эндометрия, влияет и на сократительную

способность миометрия. Снижение экспрессии PR в позднюю стадию фазы секреции приводит к активации миометрия и повышению сократительной активности в фазе менструального распада, при этом уровень прогестерона в сыворотке крови не коррелирует с концентрацией прогестерона в миометрии [47, 48].

В фазу десквамации чрезмерный или увеличенный во времени воспалительный ответ может привести к значительному повреждению ткани и полименорее, при этом повышается уровень фактора некроза опухоли и провоспалительных цитокинов, а также увеличивается экспрессия мРНК циклооксигеназы-2 (СОХ-2) [49]. Уже через 36 ч после начала менструации в эндометрии начинаются репаративные процессы.

Таким образом, совокупность молекулярных, эндокринных, биохимических, иммунологических факторов приводит к полноценной трансформации эндометрия в течение менструального цикла. Секреторная трансформация эндометрия с соответствующим соотношением и распределением экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, полноценный ангиогенез и иммунологический баланс детерминируют имплантацию, плацентацию и развитие беременности.

Литература

1. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. — М.: Медицина, 1976. [Volkova OV, Pekarskiy MI. Embriogenez i vozrastnaya gistologiya vnutrennikh organov cheloveka. Moscow: Meditsina; 1976. (In Russ.)]
2. Bigsby RM. Control of growth and differentiation of the endometrium: the role of tissue interactions. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955:110-117. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02771.x>.
3. Ferenczy A, Bertrand G, Gelfand MM. Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133(8):859-867. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(79\)90302-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(79)90302-8).
4. Schatz F, Krikun G, Caze R, et al. Progesterin-regulated expression of tissue factor in decidual cells: implications in endometrial hemostasis, menstruation and angiogenesis. *Steroids.* 2003;68(10-13):849-860. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(03\)00139-9](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(03)00139-9).
5. Garry R, Hart R, Karthigasu KA, Burke C. A re-appraisal of the morphological changes within the endometrium during menstruation: a hysteroscopic, histological and scanning electron microscopic study. *Hum Reprod.* 2009;24(6):1393-1401. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep036>.
6. Ludwig H, Spornitz UM. Microarchitecture of the human endometrium by scanning electron microscopy: menstrual desquamation and remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;622:28-46. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb37848.x>.
7. Patterson AL, Zhang L, Arango NA, et al. Mesenchymal-to-epithelial transition contributes to endometrial regeneration following natural and artificial decidualization. *Stem Cells Dev.* 2013;22(6):964-974. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0435>.
8. Cousins FL, Murray A, Esnal A, et al. Evidence from a mouse model that epithelial cell migration and mesenchymal-epithelial transition contribute to rapid restoration of uterine tissue integrity during menstruation. *PLoS One.* 2014;9(1):e86378. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086378>.
9. Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal.* 2014;7(344):re8. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005189>.
10. Kothari AN, Mi Z, Zapf M, Kuo PC. Novel clinical therapeutics targeting the epithelial to mesenchymal transition. *Clin Transl Med.* 2014;3:35. <https://doi.org/10.1186/s40169-014-0035-0>.
11. Gambino LS, Wreford NG, Bertram JF, et al. Angiogenesis occurs by vessel elongation in proliferative phase human endometrium. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1199-1206. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.5.1199>.
12. Girling JE, Rogers PA. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005;8(2):89-99. <https://doi.org/10.1007/s10456-005-9006-9>.
13. Charnock-Jones DS, MacPherson AM, Archer DF, et al. The effect of progestin on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium. *Hum Reprod.* 2000;15(3):85-95. https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl_3.85.
14. Nayak NR, Critchley HO, Slayden OD, et al. Progesterone withdrawal up-regulates vascular endothelial growth factor receptor type 2 in the superficial zone stroma of the human and macaque endometrium: potential relevance to menstruation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3442-3452. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6769>.
15. Laird SM, Widdowson R, El-Sheikhi M, et al. Expression of CXCL12 and CXCR4 in human endometrium; effects of CXCL12 on MMP production by human endometrial cells. *Hum Reprod.* 2011;26(5):1144-1152. <https://doi.org/10.1093/humrep/der043>.
16. Beato M, Klug J. Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update.* 2000;6(3):225-236. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.3.225>.

17. Cheng L. *Molecular Surgical Pathology*. London: Springer-Verlag; 2013.
18. Mangal RK, Wiehle RD, Poindexter AN, 3rd, Weigel NL. Differential expression of uterine progesterone receptor forms A and B during the menstrual cycle. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1997;63(4-6):195-202. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(97\)00119-2](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(97)00119-2).
19. Bhurke AS, Bagchi IC, Bagchi MK. Progesterone-Regulated Endometrial Factors Controlling Implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(3):237-245. <https://doi.org/10.1111/aji.12473>.
20. Conneely OM, Mulac-Jericevic B, Lydon JP, De Mayo FJ. Reproductive functions of the progesterone receptor isoforms: lessons from knock-out mice. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;179(1-2):97-103. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(01\)00465-8](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(01)00465-8).
21. Смирнов А.Н. Молекулярная биология прогестерона // Российский химический журнал. — 2005. — Т. 49. — № 1. — С. 64–74. [Smirnov AN. Molekulyarnaya biologiya progesterona. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal*. 2005;49(1):64-74. (In Russ.)]
22. Mertens HJ, Heineman MJ, Theunissen PH, et al. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;98(1):58-65. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(00\)00554-6](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(00)00554-6).
23. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, et al. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(2):334-340. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-334>.
24. Press MF, Udove JA, Greene GL. Progesterone receptor distribution in the human endometrium. Analysis using monoclonal antibodies to the human progesterone receptor. *Am J Pathol*. 1988;131(1):112-24.
25. Schweikert A, Rau T, Berkholz A, et al. Association of progesterone receptor polymorphism with recurrent abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113(1):67-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2003.04.002>.
26. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., и др. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 64. — № 6. — С. 17–26. [Aylamazyan EK, Tolibova GK, Tral' TG, et al. Clinical and morphological determinants of infertility associated with inflammatory diseases of the pelvic organs. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2015;64(6):17-26. (In Russ.)]
27. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., и др. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов, провоспалительных маркеров и ингибитора циклинзависимой киназы p16ink4a в эндометрии при наружном генитальном эндометриозе // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — Т. 65. — № 3. — С. 4–11 [Aylamazyan EK, Tolibova GK, Tral' TG, et al. The features of the expression of sex steroids hormone receptors, pro-inflammatory markers and cyclin-dependent kinase inhibitor protein p16ink4a in endometrium at external genital endometriosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(3):4-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD6534-11>.
28. Толибова Г.Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 1. — С. 65–72. [Tolibova GK. Pathogenetic determinants of endometrial dysfunction in patients with myoma. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(1):65-72. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD67165-72>.
29. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., и др. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции // Молекулярная морфология. Методологические и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии. — М.: ШИКО, 2015. — С. 239–252. [Tolibova GK, Tral' TG, Kogan IY, et al. Molekulyarnye aspekty endometrial'noy disfunktsii. In: Molekulyarnaya morfologiya. Metodologicheskie i prikladnye aspekty neuroimmunoendokrinologii. Moscow: SHKO; 2015. P. 239-252. (In Russ.)]
30. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., и др. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия. Верификация экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в течение менструального цикла // Молекулярная медицина. — 2017. — Т. 15. — № 3. — С. 27–31. [Aylamazyan EK, Tolibova GK, Tral' TG, et al. Confocal laser scanning microscopy. the verification of receptors expression of estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Molekuliarnaia meditsina*. 2017;15(3):27-31. (In Russ.)]
31. Lee SK, Kim CJ, Kim DJ, Kang JH. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw*. 2015;15(1):16-26. <https://doi.org/10.4110/in.2015.15.1.16>.
32. Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M, et al. Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: the role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(2):236-258. <https://doi.org/10.1111/aji.12252>.
33. Taylor RN, Lebovic DI, Hornung D, Mueller MD. Endocrine and paracrine regulation of endometrial angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;943:109-121. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03795.x>.
34. Langford JK, Yang Y, Kieber-Emmons T, Sanderson RD. Identification of an invasion regulatory domain within the core protein of syndecan-1. *J Biol Chem*. 2005;280(5):3467-3473. <https://doi.org/10.1074/jbc.M412451200>.

35. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update*. 2000;6(1):28-36. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.1.28>.
36. Yeaman GR, Collins JE, Fanger MW, Wira CR. CD8⁺ T cell receptor Vb usage in human uterine endometrial lymphoid aggregates shows no clonal restriction: evidence that uterine lymphoid aggregates arise by cell trafficking. *Immunology*. 2001;102(4):434-440. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2001.01199.x>.
37. Salamonsen LA, Lathbury LJ. Endometrial leukocytes and menstruation. *Hum Reprod Update*. 2000;6(1):16-27. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.1.16>.
38. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещёв М.А., и др. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 67. — № 4. — С. 69–78 [Tolibova GK, Tral' TG, Kleshchev MA, et al. Endometrial dysfunction: an algorithm for histological and immunohistochemical studies. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2015;67(4):69-78. (In Russ.)]
39. Koopman LA, Kocow HD, Rybalov B, et al. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med*. 2003;198(8):1201-1212. <https://doi.org/10.1084/jem.20030305>.
40. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev*. 2005;26(1):44-62. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0021>.
41. Ludwig H, Spornitz UM. Microarchitecture of the human endometrium by scanning electron microscopy: menstrual desquamation and remodeling. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;622:28-46. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb37848.x>.
42. Vassilev V, Pretto CM, Cornet PB, et al. Response of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases messenger ribonucleic acids to ovarian steroids in human endometrial explants mimics their gene- and phase-specific differential control *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5848-5857. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0762>.
43. Healy LL, Cronin JG, Sheldon IM. Polarized Epithelial Cells Secrete Interleukin 6 Apically in the Bovine Endometrium. *Biol Reprod*. 2015;92(6):151. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.127936>.
44. Dunbar B, Patel M, Fahey J, Wira C. Endocrine control of mucosal immunity in the female reproductive tract: impact of environmental disruptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;354(1-2):85-93. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.002>.
45. Cross A, Barnes T, Bucknall RC, et al. Neutrophil apoptosis in rheumatoid arthritis is regulated by local oxygen tensions within joints. *J Leukoc Biol*. 2006;80(3):521-528. <https://doi.org/10.1189/jlb.0306178>.
46. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol*. 2005;6(12):1191-1197. <https://doi.org/10.1038/ni1276>.
47. Akerlund M, Batra S, Helm G. Comparison of plasma and myometrial tissue concentrations of estradiol-17 beta and progesterone in nonpregnant women. *Contraception*. 1981;23(4):447-455. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(81\)90033-0](https://doi.org/10.1016/0010-7824(81)90033-0).
48. de Ziegler D, Bulletti C, Fanchin R, et al. Contractility of the nonpregnant uterus: the follicular phase. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;943(1):172-184. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03801.x>.
49. Smith OP, Jabbour HN, Critchley HO. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation. *Hum Reprod*. 2007;22(5):1450-1456. <https://doi.org/10.1093/humrep/del503>.

■ **Информация об авторах** (*Information about the authors*)

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии. Отдел патоморфологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** gulyatolibova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>.

Татьяна Георгиевна Траль — канд. мед. наук, врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением с прозектурой. Отдел патоморфологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** ttg.tral@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>.

Gulrukhsor Kh. Tolibova — PhD, Senior Researcher. The Laboratory of Cell Biology, the Department of Pathology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** gulyatolibova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>.

Tatyana G. Tral — MD, PhD, the Head of the Pathology Department with the Prosectorium. The Department of Pathology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** ttg.tral@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>.

Эдуард Карпович Айламазян — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, засл. деят. науки РФ, научный руководитель отдела акушерства и перинатологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, ВрИО директора. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>.

Eduard K. Ailamazyan — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honoured Scholar of the Russian Federation, the Scientific Director of the Department of Obstetrics and Perinatology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Igor Yu. Kogan — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, Interim Director. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>.