

НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ПОИСКА ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Е. Н. Карева, Г. Н. Голухов, Д. С. Гуторова [✉], А. В. Овчинникова, Т. Н. Ивановская, К. В. Щербатюк

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Причины неэффективности гормональной терапии пролиферативных процессов эндометрия (ППЭ) в постменопаузе остаются неясными. Влияние гормональной терапии ППЭ на активность иммунной системы достаточно не изучено. Целью работы было на основании результатов исследования экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия, клетках мононуклеарной фракции периферической крови (МНФК) определить целесообразность и возможность назначения гормональной терапии ППЭ у пациенток в постменопаузе. Обследовали 92 пациентки в постменопаузе с ППЭ: с железисто-фиброзными полипами — 37; с гиперплазией без атипии (ГЭ) — 7; атипичной гиперплазией (АГЭ) — 8; умереннодифференцированной аденокарциномой — 31; высокодифференцированной аденокарциномой — 9. В МНФК и образцах ткани эндометрия исследовали экспрессию ER α , ER β , mER, PRA, PRB, mPR, PGRmC1 методом РТ-ПЦР. В эксперименте определяли изменение рецепторного профиля МНФК после инкубации клеток с прогестероном и мифепристоном у пациенток с полипами эндометрия и здоровых женщин. При анализе результатов в ткани ГЭ обнаружен высокий уровень ER α , ER β , PRA, PRB, mPR, PGRmC1. В МНФК при АГЭ выявлен высокий уровень mER, ER α , PRA. Это может свидетельствовать о подавлении функции моноцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. При аденокарциноме эндометрия рецепторный транскриптом в МНФК не нарушен, что может означать развитие автономности опухоли. В исследовании *in vitro* мифепристон снижает экспрессию ER α , ER β , mPR, PGRmC1, PRA, PRB в МНФК у пациенток с полипами эндометрия. На наш взгляд, это нивелирует негативное действие половых стероидных гормонов на иммунокомпетентные клетки.

Ключевые слова: пролиферативные процессы эндометрия, гиперплазия эндометрия, постменопауза, гормональная терапия, ER α , ER β , mER, PRA, PRB, mPR, PGRmC1

Финансирование: работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Молекулярно-фармакологические маркеры рецидивирования пролиферативных процессов тканей репродуктивного тракта у пациенток постменопаузального возраста» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России 2018–2020 гг. УДК 577.21 Рег. № НИОКТР АААА-А18-118051590095-4 Рег. № ИКРБС АААА-Б20-220100690049-5.

Вклад авторов: Г. М. Савельева — дизайн и руководство исследованием; В. Г. Бреусенко — руководство клинической частью исследования; Е. Н. Карева — руководство и проведение лабораторной части исследования, анализ полученных лабораторных данных; Г. Н. Голухов — консультирование, анализ результатов, редактирование статьи; Д. С. Гуторова — выполнение всей работы, сбор базы данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов, написание статьи; А. В. Овчинникова — помощь в статистической обработке материала; Т. Н. Ивановская — анализ части историй болезни; К. В. Щербатюк — дополнение базы данных.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 210 от 30 августа 2021 г.). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Дина Сергеевна Гуторова
ул. Лобачевского, д. 42, г. Москва, 119415, Россия; gutorova-d@rambler.ru

Статья получена: 18.05.2022 **Статья принята к печати:** 13.06.2022 **Опубликована онлайн:** 28.06.2022

DOI: 10.24075/vrgmu.2022.036

A NEW STRATEGY IN SELECTION OF HORMONE THERAPY FOR ENDOMETRIAL PROLIFERATIVE PROCESS IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS

Savelieva GM, Breusenko VG, Kareva EN, Golukhov GN, Gutorova DS [✉], Ovchinnikova AV, Ivanovskaya TN, Shcherbatyuk KV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The limited efficacy of hormone therapy for endometrial proliferative process (EPP) in postmenopausal patients and its side effects on the immune system functionalities have not been studied in detail. Here we assess the feasibility of hormone therapy for EPP in postmenopausal patients through evaluation of estradiol and progesterone receptor gene expression in endometrial tissue and peripheral blood mononuclear cells (PBMC). The study enrolled 92 postmenopausal patients with EPP, including 37 pts with glandular-fibrous polyps, 7 pts with non-atypical endometrial hyperplasia (EH), 8 pts with atypical endometrial hyperplasia (AEH), 31 pts with moderately differentiated adenocarcinoma and 9 pts with highly differentiated adenocarcinoma. The PBMC isolates and endometrial samples were tested for ER α , ER β , mER, PRA, PRB, mPR and PGRmC1 expression by reverse real time polymerase chain reaction (RT-PCR). Differential changes in PBMC receptor profiles upon *in vitro* exposure to progesterone or mifepristone were determined for patients with endometrial polyps and healthy women. The results indicate elevated expression of ER α , ER β , PRA, PRB, mPR and PGRmC1 by endometrial tissues in EH and elevated expression of mER, ER α and PRA by PBMC in AEH, apparently reflecting suppressed functionalities of monocytes, macrophages, T-cells and natural killer cells. Unaltered expression of the studied genes by PBMC in endometrial adenocarcinoma may reflect the incrementing tumor autonomy. *In vitro*, mifepristone inhibited ER α , ER β , mPR, PGRmC1, PRA and PRB expression in PBMC isolated from patients with endometrial polyps. We suppose that such effects can mitigate the negative influence of sex steroid hormones on immunocompetent cells.

Keywords: endometrial proliferative process, endometrial hyperplasia, postmenopause, hormonal therapy, ER α , ER β , mER, PRA, PRB, mPR, PGRmC1

Funding: the study was carried out as a part of "Molecular pharmacological markers of recurrence for proliferative processes of the reproductive tract tissues in postmenopausal patients" 2018–2020 research project at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (universal decimal classifier 577.21; R&D No. АААА-А18-118051590095-4; info reg. ID No. АААА-Б20-220100690049-5)

Author contribution: Savelieva GM — design and supervision; Breusenko VG — clinical supervision; Kareva EN — laboratory supervision, laboratory tests and analysis of the data; Golukhov GN — consulting, data interpretation, manuscript editing; Gutorova DS — concept, patient database construction, statistical processing, analysis and interpretation of the data, manuscript writing; Ovchinnikova AV — statistical processing of the data; Ivanovskaya TN — formal analysis; Shcherbatyuk KV — patient data management.

Compliance with ethical standards: the study was approved by Ethical Review Board at the Pirogov Russian National Research Medical University (Protocol № 210 of 30 August 2021). All patients provided voluntary informed consent for the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Dina S. Gutorova
Lobachevskogo, 42, Moscow, 119415, Russia; gutorova-d@rambler.ru

Received: 18.05.2022 **Accepted:** 13.06.2022 **Published online:** 28.06.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.036

Рак эндометрия занимает второе место по распространенности среди всех онкологических заболеваний [1]. В возрастной группе 65–69 лет показатель заболеваемости наивысший — 98,1 случай на 100 тыс. женщин соответствующего возраста. Аденокарцинома эндометрия является наиболее распространенным вариантом рака тела матки. Это гормонозависимое заболевание, которое нередко развивается на фоне пролиферативных процессов эндометрия (ППЭ) [2]. Гормональная терапия не является высокоэффективным методом лечения рака эндометрия, и ее проводят в исключительных случаях — у молодых пациенток с начальной стадией высококодифференцированного рака тела матки. При атипичической гиперплазии эндометрия рекомендуется также оперативное лечение в связи с большой вероятностью развития (40–60%) сопутствующей аденокарциномы эндометрия у этих пациенток [3]. Несмотря на то что эффективность терапии гиперплазии эндометрия без атипии может достигать 100%, для достижения этого гестагенные препараты должны напрямую и длительно воздействовать на эндометрий (левоноргестерелсодержащая внутриматочная система) [4, 5]. Эффективность пероральных форм препаратов составляет 50–69% [6]. Большой ответ на гестагенную терапию в виде внутриматочной системы, вероятно, может быть связан с ее низким системным влиянием.

В поисках причины отсутствия успеха гормональной терапии ученые исследовали экспрессию про- и антиапоптотических белков, рецептивность эндометрия в целом и различия экспрессии рецепторов в железах / строме эндометрия [7–11]. Однако убедительных результатов на уровне ткани получено не было. Чувствительность ткани к гормональному влиянию была высокой, но ее системному действию не уделялось должного внимания. Нет данных о влиянии гормональной терапии ППЭ на активность иммунной системы, которая имеет принципиальное значение. Имеются сведения об отсутствии связи вида патологии эндометрия с составом иммунокомпетентных клеток, однако не оценена их функциональная активность [12].

В молекулярно-биологических исследованиях было показано, что гормональные средства (эндогенные гормоны и лекарственные препараты) влияют на функцию иммунокомпетентных клеток за счет связывания со специфичными типами рецепторов [13]. Для разных иммунокомпетентных клеток характерно преобладание определенных типов рецепторов в них [13]. Однако данные исследования проводили у здоровых доноров крови, часто без учета возраста.

Целью нашей работы было определение целесообразности и возможности назначения гормональной терапии ППЭ у пациенток в постменопаузе на основании результатов исследования экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия, клетках МНФК, а также исследование *in vitro* влияния гормональных препаратов на рецепторный профиль МНФК как критерия их функциональной активности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили с 2012 по 2021 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии п/ф РНИМУ им. Н. И. Пирогова (ГКБ № 31). Часть материала была взята в онкогинекологическом отделении онкодиспансера № 1 г. Москвы. В исследовании участвовали 92 пациентки. Основную группу составили 55 пациенток в постменопаузе

с различными вариантами ППЭ: гиперплазией эндометрия без атипии — 7, атипичической гиперплазией — 8, аденокарциномой — 40 (умереннокодифференцированной — 31, высококодифференцированной — 9). В группу сравнения вошли 37 больных с полипами эндометрия, в связи с их низкой пролиферативной активностью (при гистологическом исследовании верифицирован железисто-фиброзный полип эндометрия). При изучении экспрессии генов рецепторов в мононуклеарах периферической крови дополнительно была сформирована контрольная группа, в которую были включены 10 здоровых женщин периода постменопаузы без гинекологической патологии. Ее составили сотрудники РНИМУ Н. И. Пирогова и ГКБ № 31 без клинических проявлений ППЭ. Отсутствие патологии эндометрия и других гинекологических заболеваний было подтверждено данными УЗИ малого таза. У здоровых женщин были взяты образцы крови.

Критерии включения пациенток: наличие патологии эндометрия по данным патоморфологического метода исследования образцов ткани эндометрия; период постменопаузы. Согласно критериям классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2014 г., гистологические препараты были верифицированы как гиперплазия эндометрия без атипии, атипичическая гиперплазия эндометрия, аденокарцинома эндометрия (умереннокодифференцированная, высококодифференцированная), полип эндометрия (железисто-фиброзный вариант).

Критерии исключения из исследования основной группы, группы сравнения, а также контрольной группы: прием гормональных препаратов (эстроген-гестагены, гестагены, агонисты гонадотропин-релизинг-гормона, заместительная гормональная терапия и тамоксифен) в течение 6 месяцев до проведения исследования, гинекологические заболевания (миома матки размерами более 6–7 недель беременности, опухоли яичников), воспалительные процессы различной локализации на момент взятия образцов.

Возраст пациенток, основной, контрольной и группы сравнения колебался от 53 до 80 лет, в среднем составил $64,2 \pm 6,27$ лет. Длительность периода постменопаузы была различной и зависела от возраста.

Причиной поступления в стационар было наличие патологии эндометрия по данным УЗИ малого таза у 60 (65,22%) пациенток. Кровяные выделения из половых путей были у 32 (34,78%) пациенток.

Из сопутствующей гинекологической патологии наиболее часто (63,04%) встречалась миома матки малых размеров в стадии регресса. Патология эндометрия в анамнезе (полипы, гиперплазия эндометрия без атипии) в различные периоды жизни диагностирована у 28,26% пациенток.

Среди экстрагенитальной патологии гипертоническая болезнь была выявлена у 80,43%, ишемическая болезнь сердца — у 72,82%, избыточный вес различной степени выраженности — у 90,2% пациенток.

Всем пациенткам проводили стандартное обследование, включая УЗИ по стандартной методике на аппарате LOGIC E9 (GE; США) с использованием внутриматочного микроконвексного датчика 4–10 МГц. У всех наблюдаемых выявлено увеличение толщины эндометрия (М-ЭХО) более 4 мм, отмечена неоднородность эхоструктуры и наличие гиперэхогенных включений.

Гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки было проведено у 55 (59,78%)

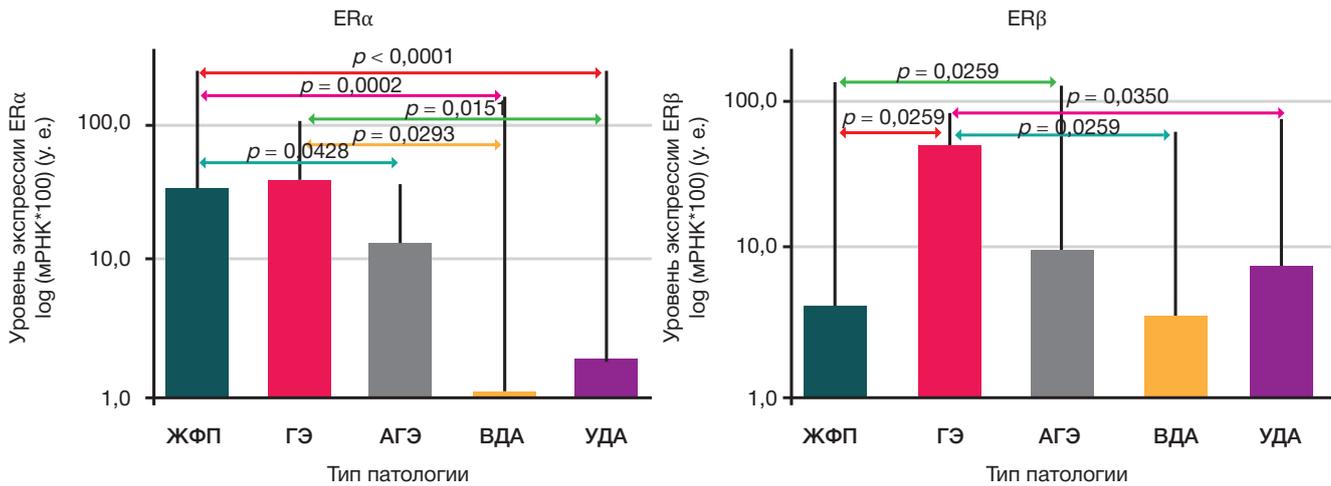


Рис. 1. Экспрессия генов ядерных рецепторов эстрадиола в ткани эндометрия у пациенток с пролиферативными процессами эндометрия в постменопаузе. Ось ординат: \lg уровня мРНК $(1/2-\Delta Ct) \times 10^2$, ген сравнения GAPDH; ГЭ — гиперплазия эндометрия без атипии, АГЭ — атипичная гиперплазия эндометрия, УДА — умереннодифференцированная аденокарцинома, ВДА — высокодифференцированная аденокарцинома, ЖФП — железисто-фиброзный полип эндометрия; p — уровень статистической значимости

пациенток, из них у 16 — резекция или абляция эндометрия. Экстирпация матки с придатками выполнили у 37 (40,22%) пациенток: лапаротомическим доступом — у 30, лапароскопическим — у 6 и влагалищным — у 1.

До проведения оперативного лечения были взяты образцы крови. Получение мононуклеаров из периферической крови осуществляли методом *Boym* [14]. Биоптаты ткани эндометрия зеркально разделяли на две равные части: для проведения исследования экспрессии генов рецепторов половых стероидов и для гистологического исследования. Ткань эндометрия помещали в криопровирки Thermo scientific nunc Cryo Tube Vials 1,5 мл, маркировали и замораживали в жидком азоте. Выделение мРНК из ткани эндометрия проводили с помощью набора «Рибо-преп» (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; Россия) согласно инструкции производителя. В ткани эндометрия и клетках МНФК исследовали экспрессию генов рецепторов эстрадиола ($ER\alpha$, $ER\beta$, mER) и прогестерона (PRA, PRB, mPR , $PGRmC1$). Выделение мРНК, проведение реакции обратной транскрипции и анализ количества ДНК проводили стандартными методами полимеразной цепной реакции в реальном времени *iCycler iQ real-time PCR* (BioRad; Германия). В качестве гена сравнения использовали ген GAPDH (глицеральдегидфосфатдегидрогеназы).

Для оценки числа копий мРНК применяли ΔCt метод относительного определения количества по формуле $(1/2)^{\Delta Ct}$, где $\Delta Ct = Ct(mER) - Ct(GAPDH)$ и $2 \times (-\Delta \Delta Ct)$, где $\Delta \Delta Ct = \Delta Ct$ (при патологии) - ΔCt (контрольная ткань).

Дополнительно было проведено исследование *in vitro*, где определяли влияние гестагенных препаратов на экспрессию генов рецепторов половых стероидных гормонов в мононуклеарах периферической крови. Для этого мононуклеары периферической крови здоровых женщин и женщин с полипами эндометрия инкубировали с прогестероном, мифепристоном (конечная концентрация в инкубационной среде составила 10^{-8} М) и без использования препаратов в качестве группы контроля. После инкубирования определяли экспрессию генов рецепторов эстрадиола и прогестерона по описанной выше методике.

Определение жизнеспособности МНФК проводили методом МТТ-теста после инкубации с гестагенными препаратами [15].

В результате анализа историй болезни пациенток с ППЭ была сформирована база исследования с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 7,0 (Microsoft; США) для Windows 2007 (Microsoft; США) и Numbers версия 4.3 (5046) (Apple; США) для MacBook Pro 2013 (Apple; США). При анализе результатов осуществляли сравнение качественных и количественных признаков,

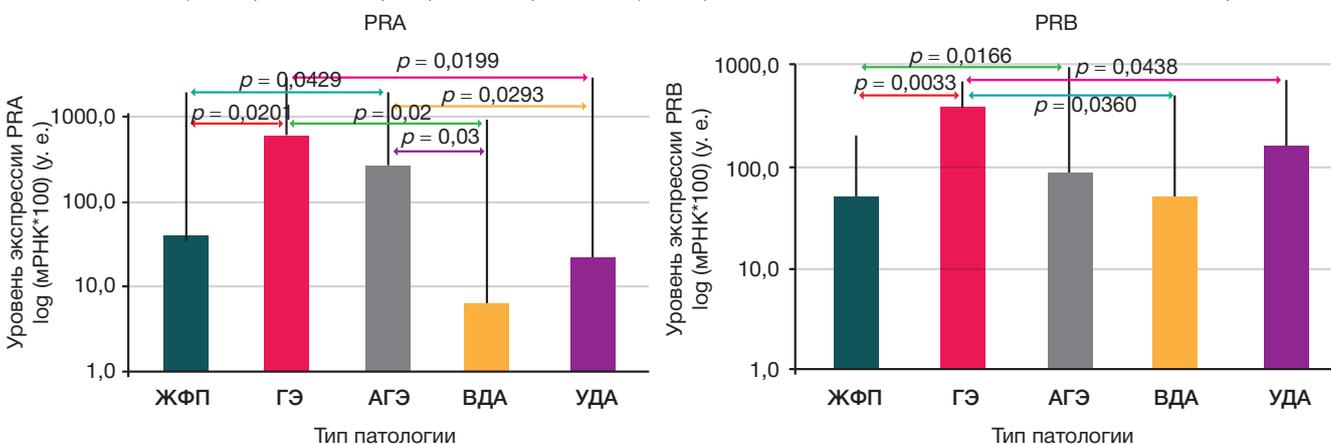


Рис. 2. Экспрессия генов ядерных рецепторов прогестерона в ткани эндометрия у пациенток с пролиферативными процессами эндометрия в постменопаузе. Ось ординат: \lg уровня мРНК $(1/2-\Delta Ct) \times 10^2$, ген сравнения GAPDH; ГЭ — гиперплазия эндометрия без атипии, АГЭ — атипичная гиперплазия эндометрия, УДА — умереннодифференцированная аденокарцинома, ВДА — высокодифференцированная аденокарцинома, ЖФП — железисто-фиброзный полип эндометрия; p — уровень статистической значимости

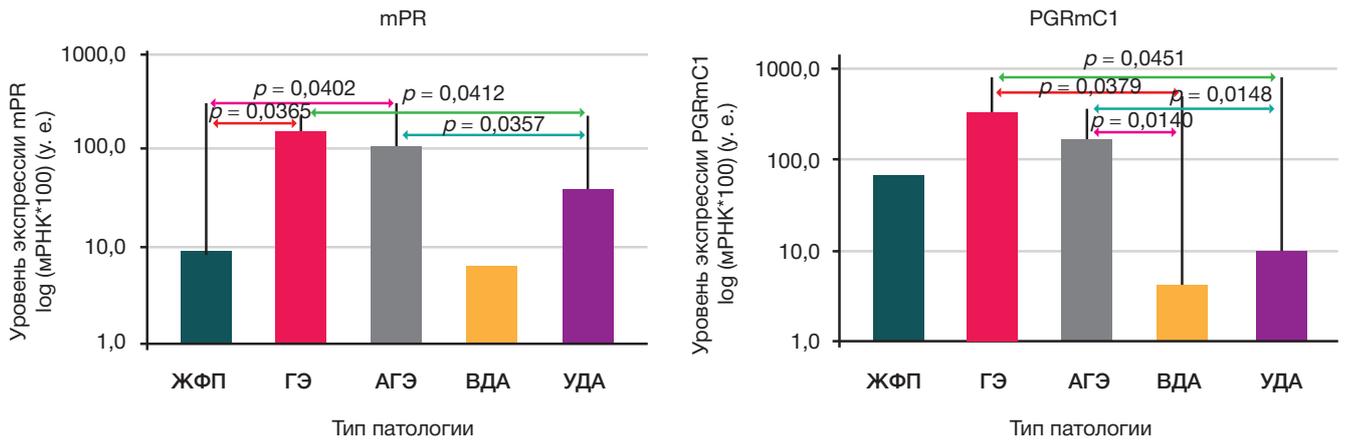


Рис. 3. Экспрессия генов мембранных рецепторов прогестерона в ткани эндометрия у пациенток с пролиферативными процессами эндометрия в постменопаузе. Ось ординат: lg уровня мРНК (1/2-ΔCt) × 10², ген сравнения GAPDH; ГЭ — гиперплазия эндометрия без атипии, АГЭ — атипичная гиперплазия эндометрия, УДА — умереннодифференцированная аденокарцинома, ВДА — высокодифференцированная аденокарцинома, ЖФП — железисто-фиброзный полип эндометрия; p — уровень статистической значимости

характерных для изучаемых групп. Статистическую обработку и построение диаграмм проводили с помощью программного пакета GraphPad Prism версия 5.0 (GraphPad Software; США) и программного пакета STATISTICA 8 (StatSoftInc; США). Обработку данных выполняли с использованием критериев Фишера и Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия с вероятностью не менее 95% или $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам проведенного исследования, экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия зависит от характера патологии эндометрия.

Как было опубликовано ранее [16], высокие показатели экспрессии генов рецепторов эстрадиола ERα, ERβ характерны для ткани гиперплазии эндометрия и низкие — для ткани аденокарциномы эндометрия (рис. 1).

При анализе экспрессии генов ядерных рецепторов прогестерона [16] мы выявили их высокий уровень в ткани гиперплазии эндометрия с атипией и без нее (рис. 2). Уровни экспрессии PRA и PRB между группами пациенток схожи, однако различаются при сравнении показателей у пациенток с аденокарциномой и АГЭ. Мы выявили ожидаемое резкое снижение экспрессии PRA в ткани аденокарциномы ниже показателей АГЭ, однако уровень экспрессии PRB не достиг таких низких значений.

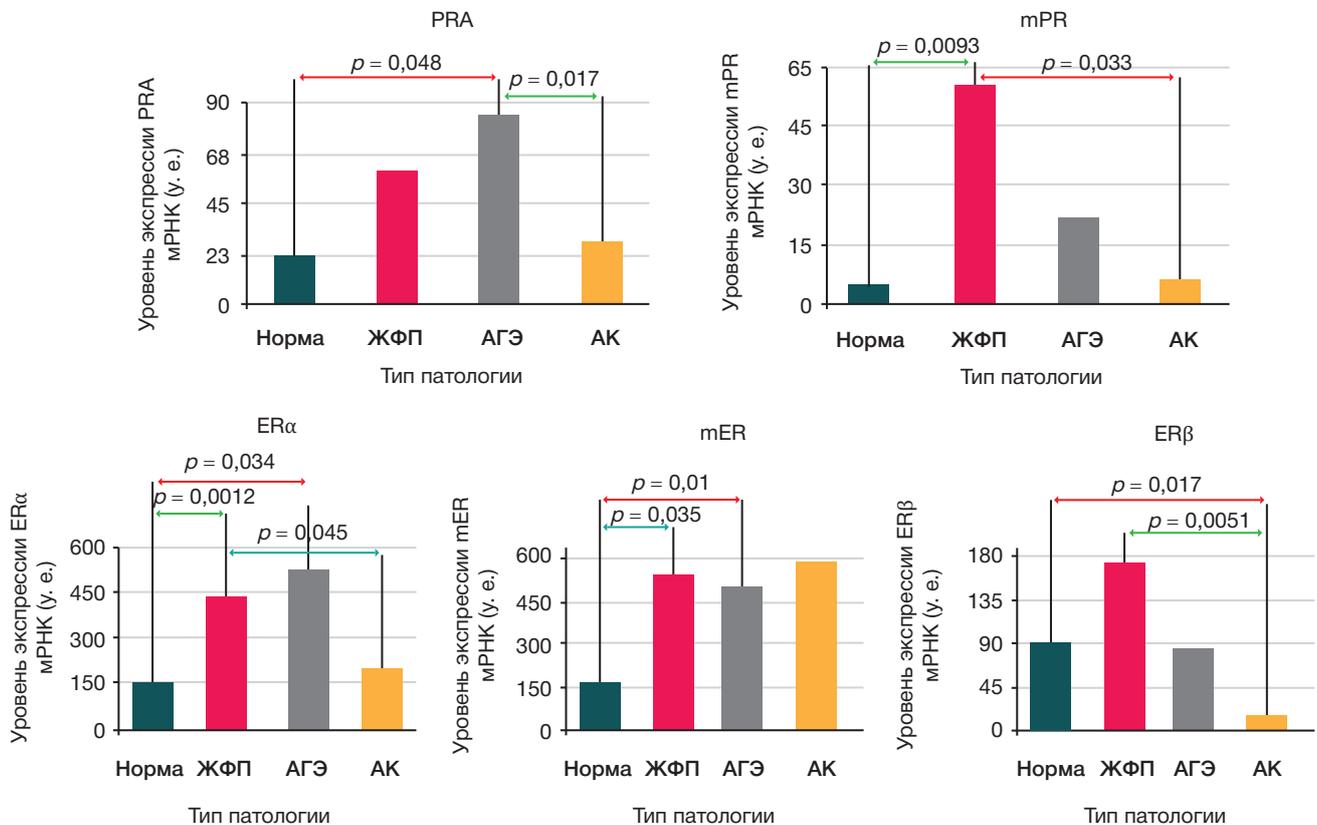


Рис. 4. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в мононуклеарах периферической крови у пациенток с пролиферативными процессами эндометрия в постменопаузе. Ось ординат: lg уровня мРНК (1/2-ΔCt) × 10⁴, ген сравнения GAPDH; норма — здоровые женщины постменопаузального периода, ЖФП — железисто-фиброзный полип эндометрия, АГЭ — атипичная гиперплазия эндометрия, АК — аденокарцинома, p — уровень статистической значимости

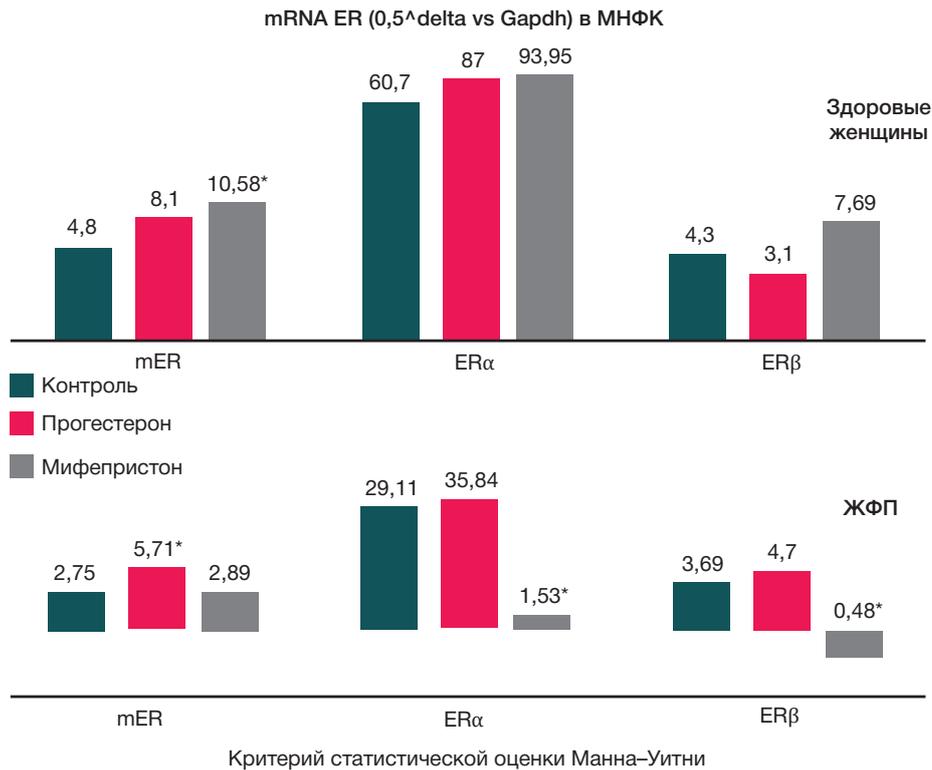


Рис. 5. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола в МНФК после инкубации *in vitro* с прогестероном и мифепристоном. Ось ординат: уровень мРНК $(1/2-\Delta Ct) \times 100$, ген сравнения GAPDH; ось абсцисс: тип рецептора; ЖФП — железисто-фиброзный полип эндометрия. * — $p \leq 0,05$ относительно контроля

Отмечен высокий уровень экспрессии mPR в ткани ГЭ без и с атипией (рис. 3). Показатели экспрессии PGRmC1 были низкими в ткани аденокарциномы эндометрия (рис. 3).

Как опубликовано ранее [17], в МНФК мы определили высокий уровень экспрессии mER, ER α , PRA при АГЭ по сравнению со здоровыми женщинами (рис. 4). Экспрессия ER β в МНФК при аденокарциноме эндометрия была достоверно ниже показателей контрольной группы.

При сопоставлении экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия и МНФК

мы выявили совпадение профилей рецепторов ER α и PRA (рис. 1, 2, 4).

В исследовании *in vitro* инкубация МНФК здоровых женщин как с мифепристоном, так и прогестероном, увеличивала экспрессию генов рецепторов эстрадиола и прогестерона (рис. 5, 6).

У пациенток с полипами эндометрия инкубация МНФК с прогестероном приводила к повышению экспрессии mER, mPR, PGRmC1. При инкубации с мифепристоном обнаружено снижение экспрессии ER α , ER β , mPR, PGRmC1, PRA, PRB.

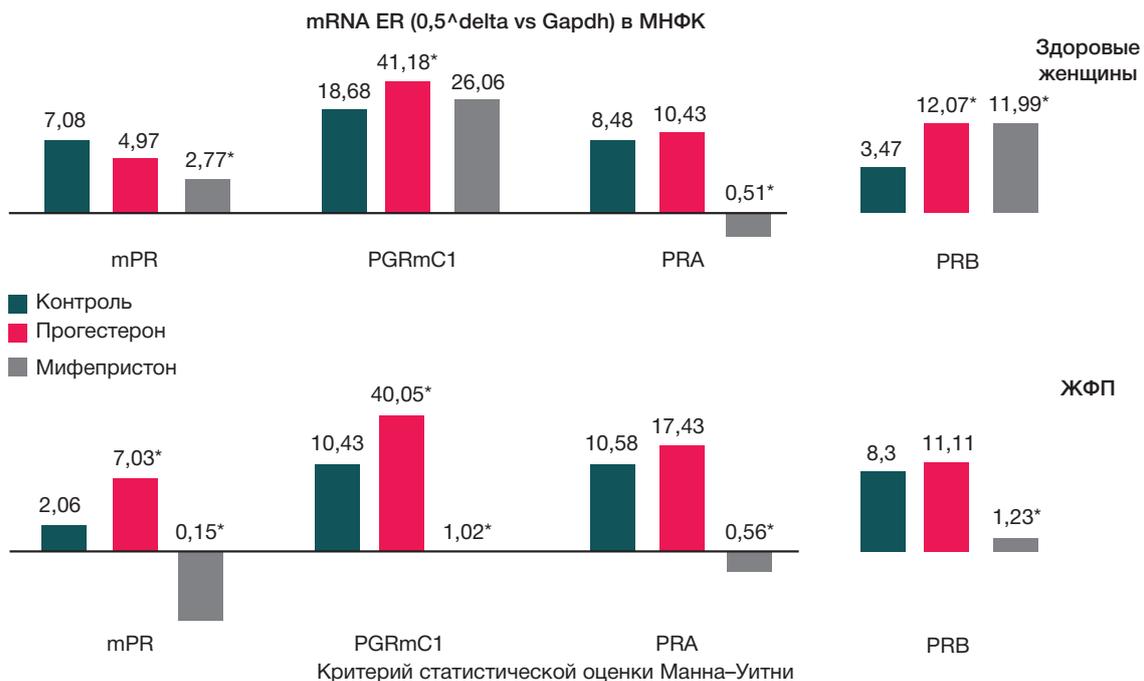


Рис. 6. Экспрессия генов рецепторов прогестерона в МНФК после инкубации *in vitro* с прогестероном и мифепристоном. Ось ординат: уровень мРНК $(1/2-\Delta Ct) \times 100$, ген сравнения GAPDH; ось абсцисс: тип рецептора; ЖФП — железисто-фиброзный полип эндометрия. * — $p \leq 0,05$ относительно контроля

При изучении жизнеспособности клеток методом МТТ-теста при инкубации с мифепристоном мы определили, что он снижает количество живых пролиферирующих, активно продуцирующих цитокины иммуннокомпетентных клеток ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

С целью подбора гормональной терапии пациенткам периода постменопаузы с ППЭ необходимо понимание рецепторного статуса ткани эндометрия. При низких значениях экспрессии рецепторов ответ ткани на гормональное воздействие не будет достигать терапевтических значений [4, 6, 7]. Однако у ряда пациенток периода постменопаузы отсутствует эффект от проводимой терапии и возникают рецидивы заболевания при высоком уровне экспрессии рецепторов. Причина этого не ясна, и необходимы дальнейшие исследования.

Основные рецепторы, посредством которых эстрогены реализуют свое пролиферативное действие в ткани эндометрия, — ER α и ER β [18]. При этом главную роль играет ER α . Выявленные нами высокие показатели экспрессии ER α , ER β (рис. 1) в ткани гиперплазии эндометрия с атипией и без нее могут свидетельствовать о потенциальной эффективности ингибиторов ароматазы (блок синтеза эстрогенов) у пациенток в постменопаузе.

В сравнении с показателями контрольной группы более высокий уровень экспрессии ER β в ткани гиперплазии эндометрия с атипией и без нее (рис. 1) свидетельствует об участии данного рецептора в патогенезе ППЭ. Известно, что ER β может проводить как пролиферативный, так и антипролиферативный сигнал эстрогенов. Это служит потенциальной мишенью для лекарственной терапии и обосновывает необходимость разработки новых препаратов — селективных лигандов ER β . По литературным данным, при исследовании экспрессии ER α и ER β в ткани аденокарциномы эндометрия показана связь повышения экспрессии ER β с более агрессивными вариантами аденокарциномы эндометрия [18], что подтверждает нашу гипотезу о более важной роли ER β в патогенезе ППЭ. Другие авторы отмечали высокий уровень экспрессии ядерных рецепторов эстрадиола в ткани гиперплазии эндометрия при исследовании методом иммуногистохимии [19]. Однако они проводились в смешанных по возрасту группах.

Выявленный нами высокий уровень экспрессии ядерных рецепторов прогестерона в ткани гиперплазии эндометрия с атипией и без нее (рис. 2) может быть компенсаторным механизмом при развитии пролиферативного процесса. Это свидетельствует о недостаточности эндогенного гестагена и патогенетически обосновывает назначение синтетических гестагенов при данной патологии эндометрия. Однако тот факт, что уровень экспрессии PRB в ткани аденокарциномы эндометрия не достиг резкого снижения, как PRA, и его уровень сопоставим с показателями экспрессии в ткани АГЭ, может отражать неравноценное участие PRA и PRB в патогенезе АГЭ, что подтверждают данные других авторов [20]. Известно, что PRB в отсутствие PRA может способствовать пролиферации ткани [21]. В связи с этим, при преобладании экспрессии PRB в ткани гиперплазии эндометрия логично ожидать отсутствие подавляющего действия прогестерона на ткань гиперплазии эндометрия. Назначение гестагенных препаратов в этом случае может приводить либо к неэффективности терапии

либо к прогрессии заболевания. Указанное требует проведения индивидуального анализа рецепторного профиля удаленной ткани эндометрия перед назначением синтетических гестагенов. При высоких показателях PRA назначение гестагенных препаратов возможно, в то время как при высоких показателях экспрессии PRB назначение гестагенов сомнительно.

Мембранный рецептор прогестерона mPR может потенцировать проведение сигнала PRB, обуславливая его эффекты, и самостоятельно способствовать прогрессии аденокарциномы эндометрия [22]. mPR и PRB реализуют пролиферативную активность гестагенов в клетках-мишенях. Следовательно, выявленный нами высокий уровень экспрессии mPR в ткани ГЭ без и с атипией (рис. 3) может быть неблагоприятным фактором наряду с высокими показателями PRB.

В ткани аденокарциномы эндометрия пониженная рецепция прогестерона (PRA, mPR, PGRmC1) объясняет низкую эффективность гормональной терапии у этих больных и согласуется с известным фактом, что назначение гормональной терапии при аденокарциноме эндометрия целесообразно после определения экспрессии рецепторов в ткани [11].

Известно, что пролиферативные процессы контролирует иммунная система. При ее нарушении процесс может принять неуправляемый характер и привести к злокачественной трансформации ткани. Доказано, что половые стероидные гормоны влияют на функцию иммуннокомпетентных клеток через собственные рецепторы [13]. Однако работ, посвященных исследованию экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона в МНФК при ППЭ, нам неизвестно.

В проведенной работе мы обнаружили нарушение чувствительности МНФК к стероидам, что свидетельствует об изменении их функциональной активности, так как известно, что клеточный состав белой крови при ППЭ не меняется [12]. Кроме того, для разных видов мононуклеаров крови характерно преобладание определенных типов рецепторов [13], что позволяет нам на основании полученных результатов косвенно судить об изменении функции иммуннокомпетентных клеток.

ER α является основным типом рецептора эстрадиола в моноцитах / макрофагах и Т-хелперах. Эстрадиол подавляет моноцитарно-макрофагальное и стимулирует Т-хелперное звено иммунитета [23, 24]. Выявленные нами высокие показатели экспрессии ER α в МНФК при АГЭ (рис. 4) свидетельствуют о повышенной чувствительности клеток к подавляющему действию эстрадиола на моноцитарно-макрофагальное и стимулирующему на Т-хелперное звено иммунитета. Подобное стимулирование Т-клеточного иммунного ответа, согласно литературным данным, приводит к активации макрофагов и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [23, 24], что объясняет персистенцию хронического воспалительного процесса как одного из патогенетических механизмов развития злокачественной опухоли.

В Т-киллерах, представляющих первый этап борьбы с опухолевой прогрессией, практически полностью отсутствуют ядерные рецепторы эстрадиола, но известно, что эстрогены подавляют активность Т-киллеров [24]. Указанное свидетельствует о проведении сигнала эстрогенов именно посредством мембранного рецептора mER. Следовательно, выявленное нами повышение чувствительности мононуклеаров при АГЭ (рис. 4) может способствовать сохранению клона атипических клеток в ткани эндометрия.

В МНФК PRA выявлен исключительно в натуральных киллерах и через него прогестерон подавляет секрецию цитокинов [25]. Обнаруженный нами высокий уровень экспрессии PRA в натуральных киллерах (рис. 4) потенцирует прогестероном атипичной гиперплазии эндометрия.

Таким образом, при атипичной гиперплазии эндометрия подавлена функция моноцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Это можно объяснить следующим образом: гиперэкспрессия рецепторов приводит к высокой чувствительности мононуклеаров к гормонам (эндогенным и фармакологическим средствам), что в свою очередь приводит к подавлению функции иммунокомпетентных клеток. В связи с указанным процесс становится неконтролируемым, что может быть причиной озлокачествления ткани АГЭ. Этим можно объяснить недостаточную эффективность (а иногда и опасность назначения) гормональной терапии пациенткам периода постменопаузы с АГЭ.

В отличие от АГЭ при аденокарциноме уровень экспрессии генов рецепторов ER α , PRA, mPR в МНФК соответствует показателям здоровых женщин (рис. 4), что неожиданно, так как логично было бы прогрессивное снижение функции иммунитета. Представленность ER α и PRA в МНФК описана выше. Согласно литературным данным, mPR является основным типом рецепторов в Т-лимфоцитах и в моноцитах / макрофагах [26]. Следовательно, по нашим данным, рецепторный транскриптом моноцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов и натуральных киллеров не нарушен при аденокарциноме эндометрия у пациенток в постменопаузе. Указанное может свидетельствовать об ускользании злокачественной опухоли из-под контроля иммунной системы.

Неожиданные изменения в иммунном статусе выявлены в отношении рецептора ER β (рис. 4). Данный рецептор реализует сигнал эстрогена в В-лимфоцитах [27]. Уровень его экспрессии, по нашим данным (рис. 4), резко снижен при аденокарциноме эндометрия ниже показателей контрольной группы. Это, на наш взгляд, свидетельствует не столько о потере чувствительности опухоли к внешним сигналам (так как в этой ситуации скорее можно было бы ожидать значений экспрессии рецепторов, близких к нормальному), сколько о вторичном подавлении опухоли В-клеточного звена иммунитета.

При сопоставлении показателей экспрессии генов рецепторов в ткани эндометрия и МНФК мы выявили совпадение профилей ER α и PRA. При аденокарциноме эндометрия это может свидетельствовать о маскировании опухоли как от прямого влияния гормонов на ткань, так и от действия иммунной системы на нее. Следовательно, назначение гормональной терапии пациенткам периода постменопаузы с аденокарциномой эндометрия нецелесообразно.

При АГЭ высокий уровень экспрессии PRA (рис. 2, 4) в ткани эндометрия и мононуклеарах говорит о повышенной чувствительности к гестагенам, что в случае МНФК способствует сохранению клона атипичных клеток.

Таким образом, фармакологическая стратегия в лечении ППЭ у пациенток в постменопаузе должна учитывать в качестве мишени не только ткань эндометрия, но и МНФК. Назначать гормональные препараты необходимо с осторожностью, учитывая их возможное отрицательное действие на иммунокомпетентные клетки.

Для определения синтетического препарата, наиболее щадящего на иммунную систему, мы изучили относительную связывающую активность

рецепторов прогестерона в МНФК с гестагенами (P4 = 100%) и определили, что так называемые сильные гестагены (медроксипрогестерона ацетат и норэтистерон), которые используются для лечения ППЭ, в 2 раза слабее связываются с МНФК по сравнению с прогестероном ($p < 0,05$). Тем не менее данные препараты будут оказывать гестагенное действие на иммунокомпетентные клетки, т. е. снижать антипролиферативную активность. Поэтому в качестве перспективного лекарственного препарата для контроля этих процессов в нашем экспериментальном исследовании был выбран препарат с антигестагенным действием (мифепристон).

Мифепристон активно и хорошо связывается с рецепторами прогестерона в мононуклеарах, и его широко изучают в клинических исследованиях для лечения гормонзависимых процессов [28]. Нами был использован мифепристон, а не более современные препараты, потому что он обладает противоопухолевой активностью и не гепатотоксичен [29], что очень важно для пациенток периода постменопаузы.

В эксперименте при изучении действия прогестерона на МНФК мы выявили, что он повышает уровень экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона у здоровых женщин и пациенток с полипами эндометрия (рис. 5, 6), а значит и чувствительность к отрицательному действию половых стероидных гормонов на функцию МНФК. В других работах изучали дифференциальное влияние различных концентраций прогестерона на синтез цитокинов [30]. Полученные нами данные (мы применяли прогестерон в наномолярных концентрациях) не противоречат этим данным.

При изучении влияния мифепристона мы выявили его положительное действие на МНФК пациенток с полипами эндометрия в виде снижения экспрессии генов рецепторов ER α , ER β , mPR, PGRmC1, PRA, PRB в МНФК (рис. 5, 6), что, на наш взгляд, нивелирует негативное действие половых стероидных гормонов на иммунокомпетентные клетки. Это свидетельствует о целесообразности назначения данного препарата пациенткам с патологией эндометрия с целью снижения чувствительности МНФК к подавляющему действию половых гормонов и нормализации иммунного фона. Полученные данные требуют проведения дальнейших исследований.

Выявленное нами подавляющее действие мифепристона на жизнеспособность мононуклеаров требует проведения дальнейших исследований с целью поиска препаратов, наиболее щадяще влияющих на иммунокомпетентные клетки, но в то же время снижающих повышенную экспрессию рецепторов эстрадиола и прогестерона в МНФК.

ВЫВОДЫ

Для выбора варианта патогенетически обоснованной гормональной терапии пациенток с ППЭ в постменопаузе необходимо выяснение рецепторного статуса не только ткани эндометрия, но и мононуклеаров периферической крови пациенток с целью прогнозирования ответа ткани эндометрия и влияния на иммунокомпетентные клетки гормональной терапии. Высокий уровень мПНК PRA в ткани гиперплазии эндометрия является предиктором эффективности противорецидивной гормональной терапии гестагенными препаратами. При высоких показателях PRB гестагенотерапия может быть опасной — способной привести к непредсказуемому ответу ткани и прогрессированию пролиферации.

Текущая неэффективность стандартной гестагенной гормональной терапии ППЭ, по-видимому, объясняется недооценкой ее ингибирующего влияния на иммунную систему. Перспективно дальнейшее изучение влияния

гормональных препаратов на функцию МНФК и поиск препаратов, нивелирующих негативное действие половых стероидных гормонов на функцию иммунокомпетентных клеток, но не снижающих их жизнеспособность.

Литература

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О., редакторы. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021; 239 с.
- Курцер М. А., Бреусенко В. Г., Голухов Г. Н., Голова Ю. А., Есипова И. А., Овчинникова А. В., Ляфшишева Д. М. Диагностика и лечение доброкачественных внутриматочных заболеваний у пациенток в постменопаузе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (3): 71–79.
- Vetter MH, Smith B, Benedict J, Hade EM, Bixel K, Copeland LJ, et al. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222 (1).
- Думановская М. Р., Чернуха Г. Е., Табеева Г. И., Асатурова А. В. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 23–31.
- Mittermeier T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 9 (9): CD012658. DOI:10.1002/14651858.CD012658.pub2.
- Dolapcioglu K, Boz A, Baloglu A. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013; 40: 122–6.
- Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Ивашина С. В., Бабаева Н. А., Алешикова А. И., Баранов И. И. Оптимизация диагностической тактики у пациенток с аномальными маточными кровотечениями в периоды пери- и постменопаузы. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения, 2019; 1 (23). Доступно по ссылке (дата обращения: 07.06.2021): <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-diagnosticheskoy-taktiki-u-patsientok-s-anomalnymi-matochnymi-krovotecheniya-v-periody-peri-i-postmenopauzy>.
- Russo M, Newell JM, Budurlean L, Houser KR, Sheldon K, Kesterson J, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer.* 2020; 126 (12): 2775–83. DOI: 10.1002/cncr.32822.
- Унанян А. Л., Сидорова И. С., Коган Е. А., Бабурин Д. В. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста. ПМЖ «Медицинское обозрение». 2018; 1 (1): 67–71.
- Patel MV, Shen Z, Rodriguez-Garcia M, Usherwood EJ, Tafe LJ, Wira CR. Endometrial Cancer Suppresses CD8+ T Cell-Mediated Cytotoxicity in Postmenopausal Women. *Front Immunol.* 2021. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.657326>.
- Wang C, Tran DA, Fu MZ, Chen W, Fu SW, Li X. Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Markers in Endometrial Cancer. *J Cancer.* 2020; 11 (7): 1693–701. DOI: 10.7150/jca.41943.
- Кадагидзе З. Г. Субпопуляции лимфоцитов при злокачественном росте. *Вопр. онкологии.* 1984; 1: 90–97.
- Dama A, Baggio C, Boscaro C, Albiero M, Cignarella A. Estrogen Receptor Functions and Pathways at the Vascular Immune Interface. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 4254. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22084254>.
- Bouman A, Schipper M, Heineman MJ, Faas M. 17beta-estradiol and progesterone do not influence the production of cytokines from lipopolysaccharide-stimulated monocytes in humans. *Fertil Steril.* 2004; 82 (Suppl 3): 1212–9.
- Фисенко В. П., редактор. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Ремедиум, 2000; 398 с.
- Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Карева Е. Н., и др. Изучение роли экспрессии генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии для решения вопроса о тактике ведения больных с указанными патологическими изменениями эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018; 18 (6): 17–24. DOI: 10.17116/rosakush20181806117.
- Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Карева Е. Н., Ивановская Т. Н., Тихонов Д. А., Гуторова Д. С. Стероидно-рецепторный профиль мононуклеаров периферической крови у пациенток в постменопаузе с пролиферативными процессами эндометрия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019; 18 (3): 80–86.
- Obata T, Nakamura M, Mizumoto Y, Iizuka T, Ono M, Terakawa J, et al. Dual expression of immunoreactive estrogen receptor — and p53 is a potential predictor of regional lymph node metastasis and postoperative recurrence in endometrial endometrioid carcinoma. *PLoS ONE;* 12 (11): 2017: e0188641. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188641>.
- Singh P, Chaurasia A, Dhingra V, Misra V. Expression of ERα and PR in Various Morphological Patterns of Abnormal Uterine Bleeding-Endometrial causes in Reproductive Age Group. *J Clin Diagn Res.* 2016;10 (8): EC06-EC9. DOI: 10.7860/JCDR/2016/19565.829.
- Swasti. Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer: where are we today? *Gynecol Obstet.* 2018; 8: 2. DOI: 10.4172/2161-0932.1000e127.
- Greca A, Bellora N, Dily F, Jara R, Nacht AS, Oliete JQ, et al. Chromatin topology defines estradiol-primed progesterone receptor and PAX2 binding in endometrial cancer cells. 2022; *eLife.* 11: e66034. Available from: <https://doi.org/10.7554/eLife.66034>.
- Sinreich M, Knific T, Thomas P, Frković Grazio S, Rižner TL. Membrane progesterone receptors — and — have potential as prognostic biomarkers of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 178: 303–11. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.01.011. PMID: 29353001.
- Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, Trevisi L, Bolego C, Cignarella A. Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puzzle. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (3): 859. DOI: 10.3390/ijms19030859. PMID: 29543707. PMCID: PMC5877720.
- Navarro FC. Herrmreiter C, Nowak L, Watkins SK. Estrogen Regulation of T-Cell Function and Its Impact on the Tumor Microenvironment. *Gender and the Genome.* 2018; 2 (3): 81–91. DOI: 10.1177/2470289718801379 journals.sagepub.com/home/gng.
- Arrivito L, et al. NK Cells Expressing a Progesterone Receptor Are Susceptible to Progesterone-Induced Apoptosis. *J Immunol.* 2008; 180 (8): 5746–5753. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5746>.
- Polikarpova AV, Levina IS, Sigai NV, Zavarzin IV, Morozov IA, Rubtsov PM, Guseva AA, Smirnova OV, Shchelkunova TA. Immunomodulatory effects of progesterone and selective ligands of membrane progesterone receptors. *Steroids.* 2019; 145: 5–18. DOI: 10.1016/j.steroids.2019.02.009. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30753845.
- Hasni MS, Yakimchuk K. Expression and effects of ligand-activated estrogen receptors in chronic lymphocytic leukemia. *Anticancer research.* 2019; 39: 167–172. DOI: 10.21873/anticancer.13093.
- Shen Q, Zou S, Sheng B, Zhao M, Sun LZ, Zhu X. Mifepristone inhibits IGF-1 signaling pathway in the treatment of uterine leiomyomas. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 3161–70. DOI: 10.2147/DDDT.S212157. PMID: 31564832. PMCID: PMC6731989.
- Lukovic J, Milosavljević Z, Zečević Luković T, Mitrović M,

- Andjelković M, et al. Antitumor effect of mifepristone on human endometrial stromal cell line. *Vojnosanitetski Pregled*. 2021; 78 (6).
30. Kırıcı P, Tanrıverdi E. Effects of different progesterone doses on

the concentrations of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pregnant women with threatened abortion. 2021; 13 (11): e19333. DOI: 10.7759/cureus.19333.

References

- Kaprin AD, Starinskij VV, Shaxzadova AO, redaktory. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshhi naseleniyu Rossii v 2020 godu. M.: MNIOL im. P.A. Gercena, 2021; 239 s. Russian.
- Kurcer MA, Breusenko VG, Goluxov GN, Golova YuA, Esipova IA, Ovchinnikova AV, et al. Diagnostika i lechenie dobrokachestvennykh vnutrimatochnykh zabolevanii u pacientok v postmenopauze. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019; 18 (3): 71–79. Russian.
- Vetter MH, Smith B, Benedict J, Hade EM, Bixel K, Copeland LJ, et al. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222 (1).
- Dumanovskaya MR, Chernuxa GE, Tabeeva GI, Asaturova AV. Giperplaziya ehndometriya: poisk optimal'nykh reshenii i strategii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021; 4: 23–31. Russian.
- Mittermeier T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 9 (9): CD012658. DOI:10.1002/14651858.CD012658.pub2.
- Dolapcioglu K, Boz A, Baloglu A. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013; 40: 122–6.
- Ashrafyan LA, Antonova IB, Ivashina SV, Babaeva NA, Aleshikova AI, Baranov II. Optimizatsiya diagnosticheskoi taktiki u pacientok s anomal'nymi matochnymi krovotocheniami v periody peri- i postmenopauzy. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*, 2019; 1 (23). Dostupno po ssylke (data obrashheniya: 07.06.2021): <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-diagnosticheskoy-taktiki-u-patsientok-s-anomalnymi-matochnymi-krovotocheniya-v-periody-peri-i-postmenopauzy>. Russian.
- Russo M, Newell JM, Budurlean L, Houser KR, Sheldon K, Kesterson J, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer*. 2020; 126 (12): 2775–83. DOI: 10.1002/cncr.32822.
- Unyanan AL, Sidorova IS, Kogan EA, Baburin DV. Klinikopatogeneticheskie osobennosti giperplasticheskikh processov ehndometriya u zhenshin perimenopauzal'nogo vozrasta. *RMZh «Medicinskoe obozrenie»*. 2018; 1 (I): 67–71. Russian.
- Patel MV, Shen Z, Rodriguez-Garcia M, Usherwood EJ, Tafe LJ, Wira CR. Endometrial Cancer Suppresses CD8+ T Cell-Mediated Cytotoxicity in Postmenopausal Women. *Front Immunol*. 2021. Available from: <https://DOI.org/10.3389/fimmu.2021.657326>.
- Wang C, Tran DA, Fu MZ, Chen W, Fu SW, Li X. Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Markers in Endometrial Cancer. *J Cancer*. 2020; 11 (7): 1693–701. DOI: 10.7150/jca.41943.
- Kadagidze Z. G. Subpopulyacii limfocitov pri zlokachestvennom roste. *Vopr. onkologii*. 1984; 1: 90–97.
- Dama A, Baggio C, Boscaro C, Albiero M, Cignarella A. Estrogen Receptor Functions and Pathways at the Vascular Immune Interface. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (8): 4254. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22084254>.
- Bouman A, Schipper M, Heineman MJ, Faas M. 17beta-estradiol and progesterone do not influence the production of cytokines from lipopolysaccharide-stimulated monocytes in humans. *Fertil Steril*. 2004; 82 (Suppl 3): 1212–9.
- Fisenko VP, redaktor. Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshhestv. M.: Remedium, 2000; 398 s. Russian.
- Saveleva GM, Breusenko VG, Kareva EN, i dr. Izuchenie roli ehkspressii genov receptorov ehstrogenov i progesterona v vozniknovenii proliferativnykh processov v ehndometrii dlya resheniya voprosa o taktike vedeniya bol'nykh s ukazannyimi patologicheskimi izmeneniyami ehndometriya. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2018; 18 (6): 17–24. DOI: 10.17116/rosakush20181806117. Russian.
- Saveleva GM, Breusenko VG, Kareva EN, Ivanovskaya TN, Tikhonov DA, Gutorova DS. Steroid-receptor profile of the peripheral blood mononuclear cells in postmenopausal patients with endometrial proliferative processes. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019; 18 (3): 80–86. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-80-86. Russian.
- Obata T, Nakamura M, Mizumoto Y, Iizuka T, Ono M, Terakawa J, et al. Dual expression of immunoreactive estrogen receptor — and p53 is a potential predictor of regional lymph node metastasis and postoperative recurrence in endometrial endometrioid carcinoma. *PLoS ONE*; 12 (11): 2017: e0188641. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188641>.
- Singh P, Chaurasia A, Dhingra V, Misra V. Expression of ERα and PR in Various Morphological Patterns of Abnormal Uterine Bleeding-Endometrial causes in Reproductive Age Group. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10 (8): EC06-EC9. DOI: 10.7860/JCDR/2016/19565.829.
- Swasti. Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer: where are we today? *Gynecol Obstet*. 2018; 8: 2. DOI: 10.4172/2161-0932.1000e127.
- Greca A, Bellora N, Dily F, Jara R, Nacht AS, Oliete JQ, et al. Chromatin topology defines estradiol-primed progesterone receptor and PAX2 binding in endometrial cancer cells. 2022; eLife. 11: e66034. Available from: <https://doi.org/10.7554/eLife.66034>.
- Sinreich M, Knific T, Thomas P, Frković Grazio S, Rižner TL. Membrane progesterone receptors — and — have potential as prognostic biomarkers of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 178: 303–11. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.01.011. PMID: 29353001.
- Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, Trevisi L, Bolego C, Cignarella A. Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puzzle. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (3): 859. DOI: 10.3390/ijms19030859. PMID: 29543707. PMCID: PMC5877720.
- Navarro FC, Herrnreiter C, Nowak L, Watkins SK. Estrogen Regulation of T-Cell Function and Its Impact on the Tumor Microenvironment. *Gender and the Genome*. 2018; 2 (3): 81–91. DOI: 10.1177/2470289718801379 journals.sagepub.com/home/gng.
- Arruvito L, et al. NK Cells Expressing a Progesterone Receptor Are Susceptible to Progesterone-Induced Apoptosis. *J Immunol*. 2008; 180 (8): 5746–5753. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5746>.
- Polikarpova AV, Levina IS, Sigai NV, Zavarzin IV, Morozov IA, Rubtsov PM, Guseva AA, Smirnova OV, Shchelkunova TA. Immunomodulatory effects of progesterone and selective ligands of membrane progesterone receptors. *Steroids*. 2019; 145: 5–18. DOI: 10.1016/j.steroids.2019.02.009. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30753845.
- Hasni MS, Yakimchuk K. Expression and effects of ligand-activated estrogen receptors in chronic lymphocytic leukemia. *Anticancer research*. 2019; 39: 167–172. DOI: 10.21873/anticancer.13093.
- Shen Q, Zou S, Sheng B, Zhao M, Sun LZ, Zhu X. Mifepristone inhibits IGF-1 signaling pathway in the treatment of uterine leiomyomas. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 3161–70. DOI: 10.2147/DDDT.S212157. PMID: 31564832. PMCID: PMC6731989.
- Lukovic J, Milosavljević Z, Zečević Luković T, Mitrović M, Andjelković M, et al. Antitumor effect of mifepristone on human endometrial stromal cell line. *Vojnosanitetski Pregled*. 2021; 78 (6).
- Kırıcı P, Tanrıverdi E. Effects of different progesterone doses on the concentrations of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pregnant women with threatened abortion. 2021; 13 (11): e19333. DOI: 10.7759/cureus.19333.