УДК 576.08:576.5:612.63
DOI: 10.7868/S3034606126020047

РЕЦЕПТОРЫ СЕМЕЙСТВА C-ERBB И ИХ ЛИГАНДЫ В РЕГУЛЯЦИИ ИМПЛАНТАЦИИ БЛАСТОЦИСТЫ ЧЕЛОВЕКА

Н. Н. Дзюмина[1, 2], Р. С. Каменцева[1], Е. С. Корнилова[1, 2], М. В. Харченко[1, *]

[1] Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 190064, Российская Федерация

[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

** E-mail: kharchenko_m@incras.ru*

Аннотация. Обзор посвящен участию тирозинкиназных рецепторов семейства c-ErbB и их лигандов на начальных стадиях имплантации бластоцисты в стенку матки: аппозиции, адгезии и инвазии. Обсуждаются имеющиеся данные о наличии рецепторов семейства и их лигандов в клетках эндометрия и трофобласта человека, роль различных механизмов в регуляции количества рецепторов и лигандов на разных стадиях имплантации. Представлены данные об экспрессии рецепторов семейства, регуляторной роли эндоцитоза лиганд-рецепторных комплексов и шеддинге лигандов, который обеспечивает изменение межклеточных взаимодействий. Обсуждаются существующие в литературе модели исследования имплантации бластоцисты, их достоинства и недостатки; сравниваются данные, полученные на млекопитающих разных видов. Анализ данных свидетельствует о необходимости поддержания определенного уровня рецептора EGF и c-ErbB4, а также их лигандов Areg и HB-EGF как на клетках эндометрия, так и на трофобласте для успешной подготовки и реализации имплантации.

Ключевые слова: рецепторы семейства c-ErbB, EGFR, ErbB4, EGF, амфирегулин, HB-EGF, трофобласт, эндометрий, модели имплантации

Принятые сокращения: МСК — мезенхимные стромальные клетки; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; ADAM — семейство дезинтегринов и металлопротеиназ (A Desintegrin and metalloproteinase); Areg — амфирегулин; BTC — бетацеллюлин; EGF — эпидермальный фактор роста; c-ErbB — белок, подобный рецептору EGF; HB-EGF — гепарин-связывающий EGF-подобный фактор роста; EPN — эпиген; EPR — эпирегулин; NRG — нейрорегулин; TGFα — трансформирующий фактор роста альфа.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-14-00335: «Механизмы эндосомальной регуляции функционирования рецептора эпидермального фактора роста в мезенхимных стволовых/стромальных клетках человека»).

Соблюдение этических стандартов. В работе отсутствуют эксперименты с участием человека или животных в качестве объектов исследования.

Конфликт интересов. Авторы работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Для цитирования: Дзюмина Н. Н., Каменцева Р. С., Корнилова Е. С., Харченко М. В. Рецепторы семейства c-ErbB и их лиганды в регуляции имплантации бластоцисты человека. *Цитология / Cell and Tissue Biology*. 2026. Т. 68. № 2. С. 142—156. https://doi.org/10.7868/S3034606126020047

Поступила в редакцию 01.12.2025
После доработки 10.12.2025
Принята к публикации 10.12.2025

© Дзюмина Н. Н., Каменцева Р. С., Корнилова Е. С., Харченко М. В., 2026

ЦИТОЛОГИЯ / CELL AND TISSUE BIOLOGY, 2026, том 68, № 2, с. 142—156

DOI: 10.7868/S3034606126020047

The c-ErbB Family Receptors and Their Ligands in the Regulation of Human Blastocyst Implantation

N. N. Dzyumina[1, 2], R. S. Kamentseva[1], E. S. Kornilova[1, 2], M. V. Kharchenko[1, *]

[1] Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 190064, Russian Federation
[2] St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034, Russian Federation

** E-mail: kharchenko_m@incras.ru*

Abstract. The review focuses on the involvement of c-ErbB family tyrosine kinase receptors and their ligands in the initial stages of blastocyst implantation into the uterine wall: apposition, adhesion, and invasion. It discusses available data on the presence of family receptors and their ligands in human endometrial and trophoblast cells, and the role of various mechanisms in regulating the quantity of receptors and ligands at different implantation stages. Data are presented on the expression of family receptors, the regulatory role of ligand-receptor complex endocytosis, and ligand shedding, which facilitates changes in intercellular interactions. Existing models for studying blastocyst implantation from the literature are discussed, along with their advantages and disadvantages, and data obtained from different mammalian species are compared. The analysis of the data indicates the necessity of maintaining a specific level of EGF receptor and c-ErbB4, as well as their ligands Areg and HB-EGF, both on endometrial cells and on trophoblast cells for successful preparation and execution of implantation.

Keywords: c-ErbB family receptors, EGFR, ErbB4, EGF, amphiregulin, HB-EGF, trophoblast, endometrium, implantation models

Funding. This work was supported by the Russian Scientific Foundation (project ID: № 23-14-00335: Endosomal regulation mechanisms of epidermal growth factor receptor functioning in human mesenchymal stem/stromal cells).

Ethics approval and consent to participate. This work does not contain any studies involving human and animal subjects.

Conflict of interest. The authors of this work declare that they have no conflicts of interest.

For citation. Dzyumina N. N., Kamentseva R. S., Kornilova E. S., Kharchenko M. V. The c-ErbB family receptors and their ligands in the regulation of human blastocyst implantation. *Tsitologiya / Cell and Tissue Biology*. 2026. V. 69. № 2. P. 142—156. https://doi.org/10.7868/S3034606126020047

Received December 01, 2025
Revised December 10, 2025
Accepted December 10, 2025

© Dzyumina N. N., Kamentseva R. S., Kornilova E. S., Kharchenko M. V., 2026

По сравнению со многими другими видами млекопитающих показатели эффективности воспроизведения потомства *Homo sapiens* довольно низкие. Современные статистические данные показывают, что как при естественном оплодотворении, так и при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) самым критическим этапом для начала беременности является имплантация эмбриона, с которой связана почти половина неудачных зачатий (Kolte et al., 2015). Механизмы внутриматочной имплантации различаются среди групп млекопитающих. Так, у кроликов трофобласт сливается с эндометрием и образует симплазму (Wang and Dey, 2006), у мышей при имплантации происходит апоптоз окружающих эндометриальных клеток, у приматов образуются разрастания трофобласта, проникающие в эндометрий. В значительной степени это связано с различиями в половом цикле. Большинство млекопитающих обладают так называемым эстральным циклом, при котором не требуется особая подготовка эндометрия, овуляция сопровождается определенными поведенческими реакциями, и в случае отсутствия оплодотворения эндометрий рассасывается. Лишь у некоторых видов, в том числе у человека высших приматов, рукокрылых и прыгунчиковых, реализуется менструальный цикл, в ходе которого эндометрий предварительно претерпевает существенные изменения, а в случае не произошедшей беременности уже подготовленный к имплантации эндометрий полностью отторгается (Massri et al., 2023). Таким образом, при исследовании процесса имплантации *in vitro* необходимо учитывать используемую модель, и то, что механизмы, обеспечивающие внедрение эмбриона в ткани матери, зависят от видовой принадлежности модели, что по понятным причинам создает дополнительные сложности для исследователей.

В нашем обзоре мы концентрируемся на анализе функционирования EGF-рецепторной системы в эндометрии человека и бластоцисте, поскольку ряд данных связывает успешную имплантацию и предотвращение самопроизвольных абортов с оптимальным количеством рецепторов EGF и его лигандов (Balci, Ozdemir, 2018; Poorasamy et al., 2022).

ОКНО ИМПЛАНТАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Вне зависимости от типа цикла, в имплантации участвуют два основных игрока — бластоциста и эндометрий матки. Каждый из них имеет свои стадии развития, которые четко координируются гормонально. И менструальный, и эстральный циклы регулируются гормональной системой, в частности прогестероном и эстрогеном, секретируемыми яичниками. Пиковый уровень эстрогена приходится на период овуляции, а прогестерона — на середину секреторной фазы, таким образом повышенный уровень эстрогена способствует выходу яйцеклетки из фолликула, а прогестерона — наступлению имплантации эмбриона в матку.

Менструальный цикл эндометрия состоит из трех фаз: менструальной, пролиферативной и секреторной. Морфологически в эндометрии выделяются две области — базальный и функциональный слои. Последний включает в себя четыре клеточных компонента — железистый эпителий, люминальный эпителий, обращенный в просвет матки, строму и сосудистый компартмент. Функциональный слой временный: для успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки, эндометрий должен стать рецептивным, поэтому в секреторной фазе начинается децидуализация. У человека, в отличие от животных с эстральным циклом, децидуализация происходит спонтанно, то есть вне зависимости от наличия эмбриона в полости матки (Altmäe et al., 2017). В ходе децидуализации популяция стромальных клеток разрастается за счет пролиферации и затем дифференцируется в децидуальные клетки, определяющие восприимчивость эндометрия (Fukui et al., 2019). Примерно в середине секреторной фазы открывается «окно имплантации» — единственный временной промежуток за весь цикл, когда бластоциста может провзаимодействовать и прикрепиться к эндометрию (Rogers, 1995). Неудачные имплантации и бесплодие чаще всего связывают с нарушениями эндокринной системы, генетическими аномалиями и иммунологическими факторами. Для успешной имплантации важную роль играет и качество зиготы, которое оценивают по морфологическим признакам. В настоящее время применяют различные неинвазивные методы оценки качества по морфологическим признакам, которые широко используются в медицине (Sciorio et al., 2022).

Имплантация начинается с аппозиции, под которой понимается первичный контакт бластоцисты и просветного эпителия матки. Затем происходит адгезия трофэктодермы бластоцисты с эпителием и начинается инвазия бластоцисты в стромальную децидуальную ткань для достижения капилляров матери, которые обеспечивают связь между двумя тканями.

Таким образом, две системы, участвующие в имплантации — эндометрий и бластоциста,— имеют собственные циклы развития, которые должны, тем не менее, синхронизироваться для успешной имплантации. Очевидно, что и бластоциста, и клетки эндометрия секретируют и экспрессируют на своей поверхности разные молекулы, обеспечивающие связь между двумя тканями. При этом необходимо помнить, что ткань эндометрия состоит из множества типов клеток. Некоторые из этих клеток могут быть источниками лигандов, которые будут связываться с рецепторами на эндометриальных клетках другого типа, а также влиять на клетки трофобласта (Marečková et al., 2024). Понимание молекулярных механизмов, регулирующих имплантацию в норме и ее нарушение при различных патологиях, приобретает первостепенное значение. К настоящему времени известно много разных белковых факторов, регулирующих этот процесс: COXs, LIF, IL6, IL11, TGF-β, IGF, NODAL, интегрины, кадгерины и селектины. Известно, что рецептор эпидермального фактора роста (EGF) и его лиганды участвуют

в этом процессе, но не известны молекулярные механизмы регуляции имплантации (Achache, Revel, 2006). Таким образом, аппозиция, адгезия и инвазия зависят от согласованной экспрессии определенного набора молекул в эмбрионе и в рецептивном эндометрии.

Количество рецептора к EGF (EGFR) в клетках эндометрия человека может предопределять исход имплантации. При слишком высоком или низком его количестве наблюдаются самопроизвольные аборты (Balci, Ozdemir, 2018; Poorasamy et al., 2022). Используя мышиную модель с заблокированной экспрессией рецептора в матке, но не в других органах, Лардж и соавторы (Large et al., 2014) обнаружили, что результатом стали нарушения имплантации эмбриона и значительное снижение количества произведенного потомства. Авторы предположили, что это связано с нарушением процесса децидуализации, то есть морфологического и функционального изменения эндометрия в ходе дифференцировки стромальных клеток эндометрия в децидуальные (Okada et al., 2018).

Децидуальные клетки контролируют имплантацию, процессы взаимодействия воспалительных и иммунных факторов матери и плода и играют поддерживающую роль в развитии беременности (Mikhailov, 2003; Okada et al., 2018). Дефекты децидуализации, то есть неполноценная дифференцировка стромальных клеток в децидуальные, могут быть связаны с недостаточной пролиферацией и последующей дифференцировкой, что приводит к низкой выживаемости клеток, и как следствие — отсутствию рецептивного эндометрия для контакта с бластоцистой. Эти выводы были подтверждены и на культуре эндометриальных стромальных клеток человека: снижение экспрессии рецептора EGF приводило к нарушениям децидуализации и подготовки эндометрия к имплантации (Large et al., 2014; Clemente, Bird, 2023). Кроме того, оказалось, что важное значение имеет наличие рецептора на трофобласте (Takeuchi et al., 2017), а это означает, что в эпителии эндометрия должен присутствовать лиганд (или лиганды), обеспечивающий взаимодействие с этим рецептором (Yuan et al., 2018; Zhang et al., 2024). Однако до сих пор представления о том, какие именно рецепторы и лиганды экспрессируются в клетках эндометрия, как в стромальных и (или) децидуальных, так и в эпителиальных, а какие — на поверхности трофобласта, какова конкретная роль каждого из этих игроков и как регулируются уровни рецепторов и лигандов в разных фазах цикла, весьма неполны и противоречивы, в особенности в случае человека.

РЕЦЕПТОРЫ ERBB И ИХ ЛИГАНДЫ

Рецептор EGF относится к семейству рецепторных тирозинкиназ c-ErbB и включает в себя четыре ортолога: EGFR (HER-1/ErbB1), HER-2/neu/ ErbB2, HER-3/ ErbB3 и HER-4/ ErbB4 (Ferguson, 2008). Рецептор содержит четыре экстраклеточных домена, которые отвечают за связывание лиганда и димеризацию рецептора (Ogiso et al., 2002), один короткий трансмембранный гидрофобный домен и внутриклеточные тирозинкиназный и С-концевой регуляторный домены (рис. 1*a*). После связывания с лигандом рецепторы меняют свою конформацию и димеризуются с образованием гомодимеров или гетеродимеров (Hervent, De Keulenaer, 2012). В результате сближаются их внутриклеточные киназные домены, что приводит к кросс-фосфорилированию тирозиновых остатков на С-концевом домене рецептора и запуску сигнальных каскадов.

Существует ряд лигандов, узнающих рецепторы c-ErbB: EGF, трансформирующий фактор роста α (TGFα), амфирегулин (Areg), бетацеллюлин (BTC), эпиген (EPN), эпирегулин (EPR), гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста (HB-EGF) и семейство нейрорегулинов (NRG) (Ferguson, 2008; Hervent, de Keulenaer, 2012). Лиганды, в свою очередь, могут быть специфическими для конкретного рецептора или способными связываться с несколькими рецепторами. Первые взаимодействуют только с рецептором c-ErbB1 (это лиганды EGF, Areg и TGFα), тогда как вторые узнают рецепторы двух типов — c-ErbB1 и c-ErbB4, к которым относятся HB-EGF, BTC и EPR.

Различные сплайс-формы NRG связываются с рецепторами c-ErbB3 и c-ErbB4. Для рецептора c-ErbB2 нет известных лигандов (Ferguson, 2008). Лиганды классифицируются и по степени аффинности к рецептору: низкоаффинные, к которым относятся Areg, EPR и EPN, и высокоаффинные — EGF, TGFα, BTC и HB-EGF (Singh et al., 2016). Как отражается аффинность на сигнальных свойствах лиганд-рецепторных комплексов?

Во-первых, аффинность лиганда, активирующего рецептор, может влиять на силу и продолжительность сигнала. Например, активация такого важного сигнального пути, как ERK1/MAP-киназный каскад, напрямую зависит от аффинности лигандов. По сути, аффинность отражает основной механизм взаимодействия лигандов и рецепторов, которое характеризуется отношением констант ассоциации и диссоциации. Чем ниже аффинность, тем больше диссоциация лиганда превалирует над ассоциацией, и тем легче свободный лиганд диффундирует в межклеточном пространстве, обеспечивая вовлечение в передачу сигнала большего количества клеток (Deguchi et al., 2024).

Во-вторых, рецепторы, в зависимости от взаимодействующих с ними лигандов, способны формировать несколько вариантов димеров с отличающимися взаиморасположениями экстраклеточных доменов, что в свою очередь влияет на конформацию тирозинкиназных и сигнальных доменов. Так, высокоаффинные лиганды, в частности EGF, в клетках опухоли молочной железы MCF7 приводят к образованию симметричных димеров, в результате чего сигнал внутри клетки оказывается значительным по амплитуде, но непродолжительным. Такой сигнал приводит к стимуляции пролиферации. Лиганды, которые приводят к формированию несимметричных лиганд-рецепторных комплексов (EPR, EPN), в этих же клеточных линиях генерируют очень

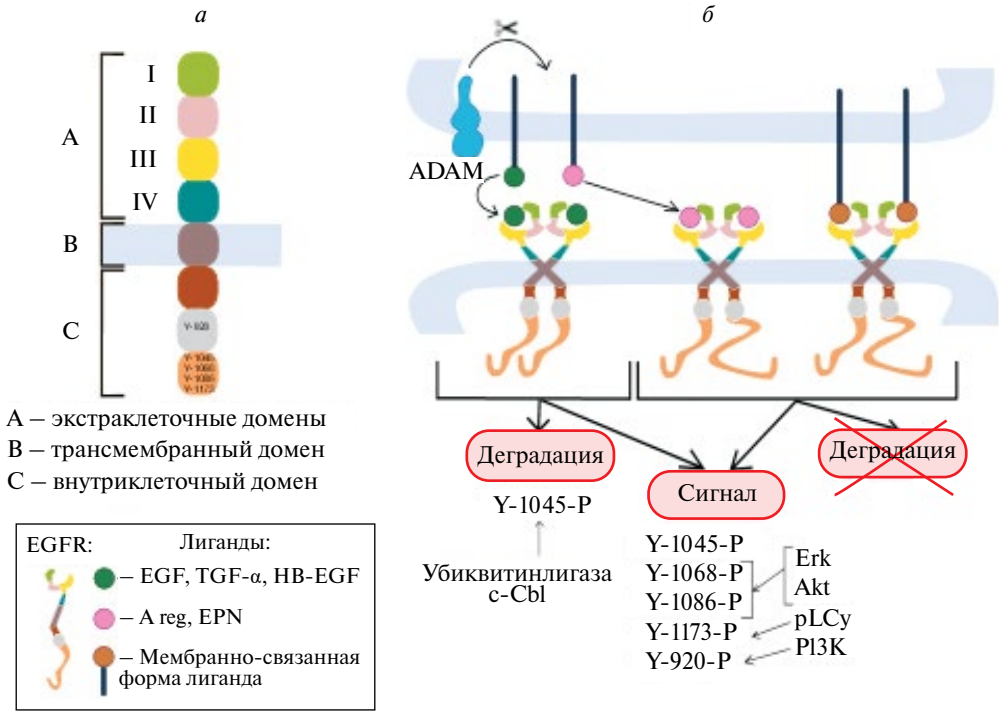


Рис. 1. Схема доменной организации рецептора EGF и генерируемых им сигнальных путей после взаимодействия разных лигандов с рецептором. *а* — Схема строения рецептора EGF (EGFR): A, B, C — соответственно экстраклеточная часть, трансмембранный гидрофобный домен и цитоплазматический домен. Часть A состоит из четырех доменов: домен II отвечает за димеризацию, I и III — за связывание лиганда; конформация домена B важна для сближения тирозинкиназных доменов; домен C состоит из подмембранного, тирозинкиназного и регуляторного доменов; последний содержит ряд остатков тирозина, подвергающихся кросс-фосфорилированию партнерами в димере; каждый фосфорилированный сайт узнается SH2-доменами соответствующих белков, что инициирует конкретный сигнальный каскад; в рамке указаны лиганды. *б* — Взаимодействие соседних клеток с участием лигандов и рецептора EGFR. Верхняя клетка синтезирует лиганды рецептора; на схеме указана трансмембранная проформа лиганда (справа) и секреторные формы, которые появляются после активации металлопротеазы (слева). Нижняя клетка — рецепторная, в ней генерируется сигнал, который будет зависеть от типа лиганда, его аффинности и способности действовать в свободном или мембранно-связанном виде; указаны номера тирозиновых остатков, ключевые для передачи внутриклеточного сигнала

устойчивый продолжительный сигнал небольшой амплитуды, и при этом стимулируют дифференцировку. Более того, было показано, что степень симметрии экстраклеточных областей отражается во взаимном расположении и коротких трансмембранных доменов, которые определяют в свою очередь взаимное расположение цитоплазматических доменов (Freed et al., 2017; Huang et al., 2021). По названным причинам разные лиганды приводят к фосфорилированию разных остатков тирозина, взаимодействующих с определенным набором нижестоящих сигнальных партнеров, что приводит к различающимся ответам клетки, в том числе взаимоисключающим — таким, как дифференцировка и пролиферация (Zhang et al., 2005).

Кроме того, вариабельность ответов может зависеть от набора ортологов рецептора, экспрессируемых конкретной клеткой, и их количественного соотношения, которое влияет на соотношение гомо- и гетеродимеров. Таким образом, даже при наличии одного рецептора из всего семейства c-ErbB пластичность клеточных ответов может осуществляться за счет разнообразия его различных лигандов. Традиционно считается, что EGF и TGFα стимулируют пролиферацию. Однако данные, полученные на биопсийном материале эндометрия, противоречивы: было показано влияние и на пролиферацию, и на дифференцировку клеток (Large et al., 2014).

Все лиганды рецептора EGF синтезируются в клетке как мембранно-связанные белки, экспонируемые на плазматической мембране клетки-хозяина. Очевидно, что в таком случае они способны связываться с соответствующими рецепторами только на мембранах соседних клеток, осуществляя таким образом аутокринную сигнализацию, генерируя в клетке-мишени продолжительный по времени сигнал. Однако такие проформы лигандов

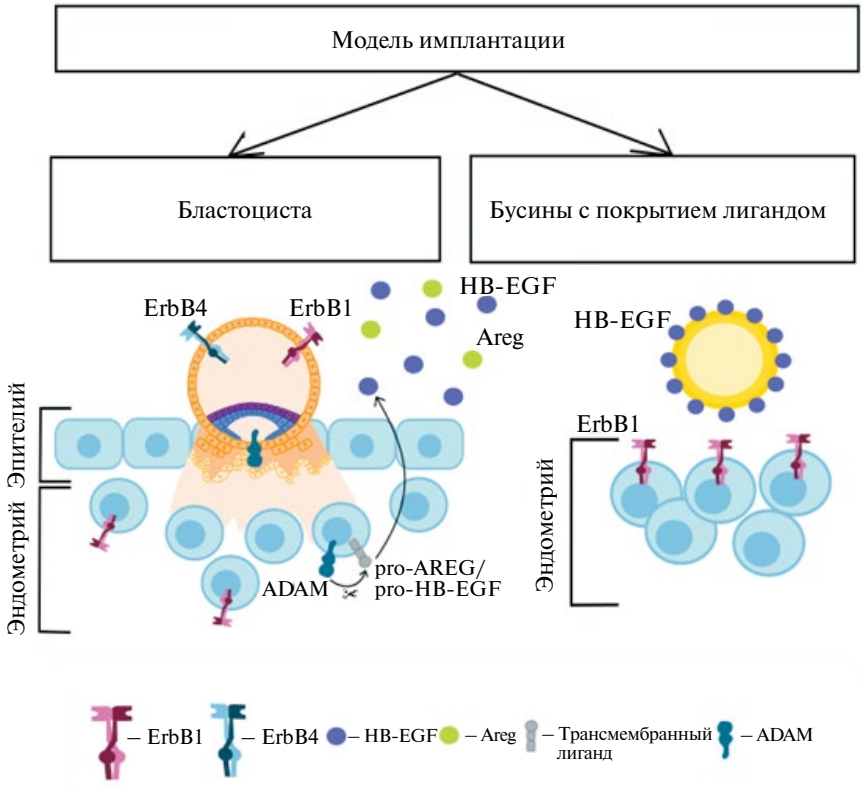


Рис. 2. Обобщенная модель лиганд — рецепторных взаимодействий при исследовании имплантации бластоцисты в эндометрий. Справа отображена модель 3D-визуализации имплантации в эндометрий (голубой цвет) бусин Affi-gel blue beads (агарозная гранула, желтый цвет), покрытых рекомбинантным белком HB-EGF человека (фиолетовый цвет). Таким образом, лиганды расположены на искусственной бластоцисте, рецепторы ErbB1 — на эндометрии (по данным: Paria et al., 2001; Yuan et al., 2018; Deryabin et al., 2022; Deryabin, Borodkina, 2022; Poh et al., 2024). Слева отображена мышиная модель имплантации бластоцисты. Оранжевым обозначена бластоциста, голубым — материнские клетки эпителия и эндометрия. На бластоцисте рецепторы ErbB1 и ErbB4 взаимодействуют с лигандами HB-EGF и Areg, которые синтезируются в эндометрии в мембранной форме и подвергаются шеддингу металлопротеиназой семейства ADAM. Показано наличие рецепторов ErbB1 в эндометрии и металлопротеиназы ADAM на бластоцисте (по данным: Das et al., 1994; Paria et al., 1999; Takeuchi et al., 2017; Wang et al., 2024; Kosheverova et al., 2025; Liu et al., 2025)

могут подвергаться сайтспецифическому протеолизу, в результате чего лиганд оказывается во внеклеточной среде и может участвовать в паракринной передаче сигнала. Основным регулятором перехода лиганда из мембранно-связанной формы в свободную (так называемого шеддинга) являются металлопротеазы семейства ADAM (Blobel, 2005; Zbodakova et al., 2021). Например, ADAM17 имеет большое количество различных субстратов, но существуют механизмы, обеспечивающие специфичность шеддинга конкретных лигандов. Например, специфичность ADAM 17 зависит от того, с какой сплайс-формой белка iRhom он образует комплекс (Saad et al., 2019). Еще один факт, усложняющий исследование функционирования EGF-рецепторной системы, связан с тем, что многие клетки способны синтезировать не только рецепторы EGF, причем в комбинации с разными ортологами, но и лиганды, т. е. регулировать самих себя по аутокринному механизму, но на биопсийном материале идентифицировать клетки-продуценты практически невозможно.

Очень важным аспектом биологии EGF-рецепторной системы, практически не учитываемой в работах по определению ее компонентов и их роли в каждой фазе как в эндометрии, так и в трофобласте, является то, что многие лиганды рецептора EGF стимулируют быструю интернализацию в эндосомы, приводящую к разным эффектам в зависимости от pH-чувствительности диссоциации лиганда и рецептора. Так, лиганд-рецепторные комплексы могут интернализоваться в ранние эндосомы, где под действием сниженного уровня pH (6.5—6.0) лиганд диссоциирует с рецептором, который при этом деактивируется и рециклирует обратно на мембрану, как это происходит в случае ErbB1 и TGFα. В этом случае свободные лиганды связываются с рециклирующим

рецептором, и такие циклы могут повторяться многократно. Учитывая, что рецептор на мембране активирован, генерируемый им сигнал будет длиться столько, сколько времени в среде присутствует такой лиганд. В случае, если лиганд диссоциирует только при pH ниже 5.0, типичном для лизосом (классическим примером является сам EGF), то после интернализации такие комплексы проходят канонический путь через ранние и поздние эндосомы и доставляются в лизосомы, где и лиганд, и рецептор деградируют. Очевидно, что при достаточно высокой концентрации лиганда сигнал достаточно быстро прерывается, и клетка становится невосприимчивой к действию лигандов EGF-семейства, пока количество рецептора на мембране не восстановится за счет синтеза *de novo* (Kamentseva et al., 2023).

Относительно некоторых лигандов данные достаточно противоречивы: в случае Areg существуют данные о его рециклировании (Baldys et al., 2009), однако в наших исследованиях даже интернализации Areg не было обнаружено ни в клеточных линиях эндометриальных МСК (мезенхимных стромальных клетках), ни в клетках линии HeLa. Насколько важен фактор эндоцитоза, показало наше сравнительное исследование влияния EGF и TGFα на динамику деградации рецептора и в клетках опухолевого происхождения HeLa, и в нескольких линиях МСК, полученных из десквамированного эндометрия (Kamentseva et al., 2023). Если в HeLa TGFα приводил к рециклированию рецептора в соответствии с распространенными воззрениями, а EGF вызывал быструю (в течение 2—4 ч) деградацию рецептора в лизосомах с последующим быстрым (за 8—12 ч) восстановлением до исходного уровня, то в эндометриальных МСК оба лиганда стимулировали лизосомную деградацию рецептора. Однако в этом случае процесс развивался медленно (6—8 ч), и существенного восстановления уровня рецептора не наблюдали в течение, по крайней мере, 5 сут (Kamentseva et al., 2023).

Анализируя экспрессионный портрет культивируемых клеток МСК разного тканевого происхождения, в том числе полученных из десквамированного эндометрия, мы обнаружили, что профиль экспрессии рецепторов ErbB чрезвычайно схож — практически все линии клеток показали высокий уровень мРНК двух рецепторов — EGF (EGFR) и ErbB2 (HER2) и лишь следовые количества ErbB4, находящиеся на пределе чувствительности метода, тогда как линии клеток опухолевого происхождения демонстрировали достаточно разнообразные сочетания. Также не было выявлено секреции EGF и TGFα (Kosheverova et al., 2025). Несомненно, эти данные требуют подтверждения на уровне ткани, поскольку клетки в культуре изолированы не только от других типов клеток эндометрия, но и не подвергаются гормональным воздействиям.

Таким образом, аффинность лигандов к рецептору, вероятность шеддинга и способность к интернализации с различным итогом (рециклирование или деградация) — создают сложную картину взаимодействий, в которых все эти процессы в значительной степени определяются «действующим» количеством рецепторов и конкретным лигандом. Основная масса работ по изучению роли рецепторов ErbB и их лигандов опирается на определения уровня мРНК того или иного белка, что не отражает реальную картину взаимодействий и может приводить к ложным выводам.

МОДЕЛИ ИЗУЧЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ БЛАСТОЦИСТЫ

При анализе данных из литературы необходимо разделять, что именно исследовали в объекте — экспрессию на уровне белка или экспрессию на уровне мРНК (Kosheverova et al., 2025), так как для передачи сигнала важно именно количество молекул рецепторов и лигандов, способных взаимодействовать друг с другом. Особенно сложно трактовать данные по мРНК лигандов, так как они могут находиться как в мембранной, так и в секреторной форме, что не отражается на уровне мРНК. Для изучения уровня белка чаще всего используют методы иммуногистохимии или анализа смеси клеток после биопсии методом белкового электрофореза, иммуноферментный анализ же используется достаточно редко из-за сложностей с интерпретацией, так как нет полных данных для нормализации полученных результатов. Тем не менее, учитывая важность проблемы, исследователи пытаются искать модели, в разной степени адекватные.

При исследовании эндометрия важно учитывать физиологические особенности и регуляцию, однако изучение всех процессов у человека затруднительно из-за этических ограничений. По этой причине изучение лиганд-рецепторных взаимодействий у человека происходит на материале тканей, полученных после спонтанного или индуцированного аборта (Balci, Ozdemir, 2018) или при изучении патологий (Clemente, Bird, 2023; Bashendjieva et al., 2024; Wang et al., 2024; Waye et al., 2025) с помощью одного из доступных, но трудоемких методов — сбора биопсийного материала, содержащего смесь эпителиальных, мезенхимных и эндотелиальных клеток с последующим выводом в чистые культуры, или исследование МСК, полученных из менструальной крови пациентов. Сейчас активно разрабатывается новый подход к изучению взаимодействия бластоцисты с эндометрием с использованием органоидов на основе клеток трофобласта, бластоцисты и эндометрия (Rawlings et al., 2021). Известно, что для поддержания органоидов необходимо наличие EGF в культуральной среде, модель непосредственно имплантации до сих пор находится на стадии разработки (Wang et al., 2025).

Очевидно, что в смеси клеток трудно понять, какие именно типы клеток экспрессируют те или иные компоненты EGF-рецепторной системы, поэтому получение линий с дальнейшим культивированием *in vitro* является самым очевидным подходом (Кожухарова et al., 2025). Клетки можно выделять как из биопсийного материала, так и из десквамированного эндометрия,

но в линию, способную расти в течение 30—40 пассажей, выходят стромальные компоненты эндометрия, тогда как получение эпителиальных клеток и их культивирование представляет собой достаточно сложную задачу. Тем не менее если в случае биопсии известно, на какой стадии цикла был взят материал, то наиболее щадящая процедура — получение линий из десквамированного эндометрия — не позволяет точно сказать, в какой стадии цикла находятся стромальные клетки: в конце секреторной фазы цикла или в начале пролиферативной стадии следующего. Кроме того, часть полученных клеток является «переживающей»: клетки уже вступили на путь дифференцировки. Выведенные в культуру клетки, как уже упоминалось, находятся вне ниши и не имеют естественной гормональной регуляции.

Есть еще одна существенная проблема биопсийного материала: его можно получить или от пациентов с патологиями, или от пациентов, проходящих плановую проверку перед проведением ЭКО. Материал эндометрия, полученный после биопсии, представляет собой суспензию клеток, которая подвергается очистке от эритроцитов, а затем двухэтапному отбору эпителиальных и стромальных клеток с помощью магнитных шариков Dynabeads, покрытых антителами к эпителиальным клеткам и лейкоцитам. Полученные клетки затем культивируются (Schwab et al., 2005; Schüring et al., 2011). Однако несмотря на очистку, клеточные культуры остаются неоднородными, поэтому на таком материале можно получить только среднее представление об уровне рецепторов, мРНК и белка во всей ткани образца.

Показанного недостатка лишена упрощенная модель исследования имплантации и влияния рецептора и лиганда — исследование имплантации опухоли трофобластов (Ojosnegros et al., 2021). На линии клеток BeWo показано, что EGF может индуцировать экспрессию α2-интегрина, тем самым повышая хемокинетическую активность и способность инвазии в эндометрий (Nakatsuji et al., 2003).

При исследовании на уровне целого организма сложно разделить влияние лиганд-рецепторной системы только на определенный этап зрелости эндометрия без влияния на созревание яйцеклетки, непосредственно на имплантацию и последующее развитие эмбриона. Например, снижение экспрессии Areg в клетках кумулюса у матери приводит к неэффективности имплантации в связи со снижением качества не эндометрия, а яйцеклеток (Bashendjieva et al., 2024). В представленной работе мы сосредоточились на анализе фактов, связанных непосредственно с имплантацией, но, возможно, что они частично могут быть связаны и с более ранними стадиями, в частности с влиянием на яйцеклетки, яичники, созревание фолликулов и т. д. в случае, если патология имеется с материнской стороны.

Еще одним методом исследования имплантации является применение для эндометриальной культуры клеток бусин, покрытых лигандом HB-EGF. В этом методе используют бусины Affi-gel blue beads, которые представляют собой сшитую агарозную гранулу с красителем и покрытые рекомбинантным белком HB-EGF человека (Yuan et al., 2018; Poh et al., 2024). В этом случае понятен источник лиганда, но поскольку HB-EGF загружают в агарозную бусину, он может работать и как иммобилизованный, и как свободный лиганд, вымываясь из бусины в слой эндометрия. К тому же на такую бусину можно посадить лиганд, но не рецептор, что объясняется большим размером молекулы и отсутствием «правильного» липидного окружения, обеспечивающего рецептор нужной для активации конформацией.

Таким образом, в настоящее время не существует идеальной модели исследования процессов имплантации у человека, тем не менее интерпретируемые с осторожностью данные, полученные с помощью описанных методов, позволяют постепенно углублять наши представления о процессе, оставляя, однако, без ответа многие важные вопросы.

EGF-РЕЦЕПТОРНАЯ СИСТЕМА В ИМПЛАНТАЦИИ БЛАСТОЦИСТЫ

В настоящее время HB-EGF считается основным фактором, участвующим на этапе аппозиции (Lim, Dey, 2009). Необходимо заметить, что HB-EGF взаимодействует не только с рецепторами семейства ErbB, а именно с ErbB1 и ErbB4, но и с гепарансульфатпротеогликанами через гепарин-связывающий домен (Higashiyama et al., 1993). При изучении имплантации у мышей было показано, что основными рецепторами для HB-EGF являются ErbB1 и ErbB4 (Paria et al., 1999). Бусина с HB-EGF, имитирующая бластоцисту, при взаимодействии с рецептором на эндометрии запускала процесс имплантации, который не инициировался в отсутствие лиганда на бусине. Рецепторы ErbB1 и ErbB4 на клетках эндометрия мыши, связавшиеся с HB-EGF, передают сигнал по пути ERK и STAT3, приводящий к активации транскрипционного фактора E2F8 и к экспрессии циклина D3 (Qi et al., 2015). Эти пути обеспечивают полиплоидизацию клеток эндометрия мыши (Das, 2012). При этом показано, что в ходе децидуализации происходит снижение количества рецепторов в клетках эндометрия человека. К тому же в клетках, полученных от возрастных доноров, нарушается децидуальная дифференцировка стромальных стволовых клеток эндометрия. В таких клетках уровень рецептора EGF выше, чем у дифференцированных клеток от более молодых доноров. Таким образом, уменьшение количества рецепторов EGF в эндометриальных стромальных клетках после децидуализации критически важно для имплантации искусственной бластоцисты (Deryabin et al., 2022; Deryabin, Borodkina, 2022). Интересно, что в наших экспериментах на эндометриальных МСК человека EGF стимулировал их пролиферацию, но затем количество рецептора EGF падало на порядок в результате эндоцитоза и сохранялось на таком уровне в течение нескольких суток (Kamentseva et al., 2023), что может свидетельствовать об общей тенденции — необходимости поддерживать низкий уровень рецептора EGF при приближении к окну рецептивности.

Результаты, полученные на упрощенной модели, согласуются и с исследованием патологий имплантации у человека, в частности спонтанных абортов (Balci, Ozdemir, 2018). Повышенный уровень рецептора EGF на поздних стадиях цикла может приводить к разрастанию эндометрия (Chatterjee et al., 2018; Wang et al., 2019). Таким образом, с учетом данных, полученных на разных моделях, складывается впечатление, что для успешной децидуализации и имплантации важно поддержание оптимального, т. е. не очень высокого уровня рецепторного белка в клетках эндометрия. При этом лиганды, воздействующие на этот рецептор, могут секретироваться как развивающейся бластоцистой, так и синтезироваться клетками эндометрия, или доставляться с кровотоком (Kjær et al., 2019).

Модель исследования имплантации с помощью 3D-визуализации и использования бусин с покрытием может быть приближена к природной, так как рецепторы и лиганды присутствуют у всех участников имплантации: эндометрия, эпителия и бластоцисты (Paria et al., 2001; Hamatani et al., 2004), при этом критическую роль играет металлопротеаза ADAM17 (Horiuchi et al., 2007) в развивающемся эмбрионе, участвуя в шеддинге лигандов, которые взаимодействуют с рецептором на эндометрии (Clemente, Bird, 2023). Поэтому на основании данных, полученных при использовании экспериментальной модели бусин с лигандом, можно сделать вывод о том, что при имплантации крайне важно взаимодействие рецепторов, которые расположены на эндометрии (эпителии эндометрия), с лигандами, секретирующимися бластоцистой. Например, в исследовательской группе д-ра Hogan показали, что для имплантации критически важно наличие HB-EGF и IGF-1, но не других лигандов на поверхности шариков Affi-gel blue при имплантации в матку мыши (Paria et al., 2001). Эти данные согласуются с наличием белка HB-EGF в клетках бластоцисты мыши, что было показано методом иммуногистохимии (Hamatani et al., 2004).

Если для протекания нормального процесса необходим шеддинг лиганда, то нарушения в функционировании ADAM тоже могут приводить к проблемам. Однако вопрос активности ADAM на стадии аппозиции и адгезии бластоцисты дискуссионный, поскольку возможно, что на трофобласте должны быть мембранно-связанные лиганды, которые обеспечивали бы заякоривание трофобласта за счет взаимодействия с рецепторами на клетках эпителия эндометрия. С одной стороны, доказано, что активность ADAM в самом деле важна для имплантации, но у белков этого семейства есть еще одна функция — разрыхление внеклеточного матрикса эндометрия непосредственно для облегчения имплантации (Horiuchi et al., 2007; Qu, Khalil, 2022; Jin et al., 2025).

С другой стороны, было показано, что успешная имплантация у мыши происходит при секреции HB-EGF, который синтезируется не трофобластом, а клетками эпителия матки. При этом экспрессия и секреция зависят от эстрогена (Hardy, Spanos, 2002): при отсроченной имплантации за счет прогестерона не происходит секреции этого лиганда. Вероятно, это связано с активацией шеддинга за счет эстрогена. Авторы предполагают, что HB-EGF от матери взаимодействует как с рецептором на клетках бластоцисты, так и паракринно с клетками эндометрия (Das et al., 1994; Kosheverova et al., 2025). При этом показано, что ErbB4 экспрессируется на 4-е сут развития бластоцисты мыши и рецептор детектируется на апикальной поверхности трофэктодермы (Paria et al., 1999). Как мы уже упоминали, для эндометрии человека доказано наличие в нем рецептора EGF на уровне белка, но не ErbB4, хотя обе мРНК детектируются. Отсутствие белка ErbB4 в эндометрии не связано с деградацией его в лизосомах и вероятно регулируется, как и в случае ErbB2, на уровне синтеза белка (Kosheverova et al., 2025).

Одна из самых популярных моделей изучения процесса имплантации бластоцисты в эндометрий — мышь и комбинация мышиных клеток с МСК человека (Wang et al., 2024). При этом в такой модели показана ключевая роль синтеза и секреции лигандов рецептора EGF эндометрием. На бластоцисте находятся рецепторы ErbB1 и ErbB4 (Takeuchi et al., 2017; Liu et al., 2025). Первичный контакт бластоцисты происходит с эпителием, а затем уже с дифференцирующимися децидуальными клетками. Поэтому на первом этапе имплантации необходимо взаимодействие рецепторов бластоцисты с лигандами, которые должны быть на эпителиальных клетках эндометрия.

Выявить роль свободных и связанных лигандов можно было бы с помощью нокаута ADAM, однако обилие его субстратов не позволяет определить конкретный эффект сигнальной системы, так как ADAM вовлечен в регуляцию слишком многих белков (помимо лигандов рецептора EGF), таких как Notch, Muc1 и TNFα (Thathiah et al., 2003; Thathiah, Carson, 2004; Zolkiewska, 2008).

Однако одним из доказательств важности именно секреторных форм лигандов в имплантации является то, что частично дефект имплантации можно снять внутриматочным введением свободных форм лиганда (Hantak et al., 2014). В частности, еще один лиганд рецептора EGF, Areg, также вовлечен в регуляцию имплантации. Было показано, что экспериментальное блокирование синтеза Areg приводит к фиброзу эндометрия с последующей невозможностью успешной имплантации и беременности, и это негативное влияние также можно блокировать добавлением экзогенного Areg (Liu et al., 2024; Wang et al., 2024).

ТРАНСАКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ ERBB И ИХ ЛИГАНДОВ

Лиганд-рецепторная система регулируется на нескольких уровнях: синтез рецептора, синтез лигандов, эндоцитоз и транс-активация за счет усиления шеддинга лигандов (Ancha et al., 2007; Khouma et al., 2023). Говоря о трансактивации, исследователи описывают явление активации рецептора EGF (фосфорилирование определенных тирозиновых остатков в регуляторной

области) вследствие образования других лиганд-рецепторных комплексов, например рецепторов, сопряженных с G-белками.

Например, реакция воспаления, при которой происходит активация гистаминового рецептора 2-го типа в эпителиальных клетках эндометрия, в норме развивается на ранних этапах имплантации и может приводить к активации ADAM, высвобождению лиганда и, как следствие, трансактивации рецептора EGF за счет запуска сигнального пути через Erk1/2 (Ancha et al., 2007; Lai et al., 2016) или протеинкиназы C (Khouma et al., 2023). Известно, что различные способы подавления гистаминовых рецепторов приводят к неуспешности имплантации, и вследствие этого можно предположить, что часть неудачных имплантаций может быть скорректирована экзогенными лигандами рецептора EGF, при условии надежной диагностики недостаточной активности гистаминовых рецепторов.

Другой причиной снижения секреции Areg, не связанной с активностью ADAM, может быть собственно снижение экспрессии лигандов. Это наблюдается вследствие даун-регуляции другими сигнальными системами. Например, нокауты по белку LIF показывают неуспешность имплантации, и авторы доказывают, что это связано непосредственно со снижением экспрессии лигандов HB-EGF, Areg и EPR (Chatterjee et al., 2018; Fukui et al., 2019). Таким образом, различные нарушения как на уровне секреции лигандов, так и на уровне их синтеза и шеддинга могут приводить к различным патологиям имплантации. Возможно, что такие нарушения можно скорректировать добавлением экзогенных лигандов, и в ряде работ показана успешность такого подхода (Liu et al., 2024; Wang et al., 2024). Остается, однако, неясным, как именно в процессе имплантации участвуют лиганды с разным механизмом влияния на рецептор: действуют ли они одновременно, имеют ли разные клетки-мишени или активируются в определенные моменты цикла. Эти вопросы, несомненно, будут привлекать интерес исследователей.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РЕЦЕПТОРА EGF И ЕГО ЛИГАНДОВ

Как упоминалось ранее, весь цикл находится под контролем двух гормонов — эстрогена и прогестерона. При анализе данных по их влиянию на уровень рецепторов семейства ErbB и их лигандов мы попытались разделить данные, полученные на животных с эстральным и менструальным циклом. К сожалению, данные очень противоречивы, и однозначной закономерности выявить не удалось. В целом большинство авторов сходятся в том, что у человека прогестерон стимулирует экспрессию мРНК Areg и HB-EGF, вследствие чего активируется рецептор EGF (Zhang et al., 1994; Lessey et al., 2002; Yamashita et al., 2010), а в случае эстрогена происходит высвобождение лигандов Areg и HB-EGF за счет активации ADAM17, вследствие чего также активируется рецептор EGF (Sternlicht, Sunnarborg, 2008; Jowicz et al., 2013, табл. 1). Эти результаты, однако, никак не объясняют механизм снижения количества рецепторов в секреторной фазе. При этом у коров эстроген не влияет на экспрессию рецептора и лигандов, что не согласуется с данными, полученными на мышах (Das et al., 1994; Rahman et al., 2025). Данные, полученные на коровах, показали, что уровень экспрессии мРНК рецептора EGF и HB-EGF зависит от прогестерона, но не зависит от эстрогена (Rahman et al., 2025). При этом шеддинг лиганда HB-EGF стимулируется под действием эстрогена. Это можно объяснить тем, что экспрессия металлопротеазы зависит от эстрогена. В любом случае данные, полученные на сельскохозяйственных и домашних животных, сложно экстраполировать на человека из-за разницы в регуляции цикла (Puttabyatappa et al., 2013; Zhang et al., 2024; Rahman et al., 2025).

Таким образом, различные нарушения как на уровне секреции лигандов, так и на уровне их синтеза и шеддинга могут приводить к различным патологиям имплантации. Возможно, что такие нарушения можно успешно скорректировать добавлением экзогенных лигандов, что успешно показано в ряде работ (Liu et al., 2024; Wang et al., 2024).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной статье рассмотрены данные, связанные с регуляторной ролью EGF-рецепторной системы в имплантации с точки зрения двух основных участников этого процесса — эндометрия и бластоцисты. К сожалению, исследования в этой области преимущественно посвящены отдельно бластоцисте и отдельно эндометрию, что связано со сложностью изучения процессов на уровне организма

Таблица 1. Влияние прогестерона и эстрогена на участников лиганд-рецепторного взаимодействия в клетках эндометрия человека

Мишень	Воздействие	
	Прогестерон	Эстроген
EGFR	Трансактивация (Zhang et al., 1994; Lessey et al., 2002; Yamashita et al., 2010)	Трансактивация (Sternlicht, Sunnarborg, 2008; Jowicz et al., 2013)
Areg/HB-EGF	Стимулирует экспрессию мРНК (Zhang et al., 1994; Lessey et al., 2002; Yamashita et al., 2010)	Шеддинг лиганда (Sternlicht, Sunnarborg, 2008; Jowicz et al., 2013)
ADAM17	Активация (Yamashita et al., 2010)	Активация (Sternlicht, Sunnarborg, 2008: Jowicz et al., 2013)

и отсутствием разработанных экспериментальных систем. При этом понятно, что для процесса имплантации бластоцисты в эндометрий важна «правильная» работа рассматриваемой сигнальной системы на разных этапах. Возможно, некоторые проблемы с репродуктивным здоровьем, а именно самопроизвольные аборты, нарушения нормального течения беременности и бесплодие, связаны с нарушениями функционирования рецептора EGF и его лигандов как на уровне экспрессии мРНК и белка, так и при нарушениях таких процессов, как эндоцитоз, определяющих баланс синтеза и деградации комплекса соответствующих белков, уровень которых, по всей видимости, должен коррелировать с определенными фазами цикла. Поэтому не вызывает сомнения актуальность изучения регуляции экспрессии как рецепторов, так и лигандов в эндометрии и бластоцисте и их нарушений при различных патологиях, а также поиск и разработка новых методических подходов для решения этих задач.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кожухарова И. В., Кунеев И. К., Шорохова М. А., Харченко М. В., Корнилова Е. С., Домнина А. П.* 2024. Выделение и культивирование клеток эпителия эндометрия человека. Регенерация органов и тканей. Т. 2. № 4. С. 49. (*Kozhukharova I. V., Kuneev I. K., Shorokhova M. A., Kharchenko M. V., Kornilova E. S., Domnina A. P.* 2024. Isolation and cultivation of human endometrial epithelial cells. Tiss. Organ Regeneration. 2024. V. 2. No. 4. P. 49.) https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-4-49-67
2. *Achache H., Revel A.* 2006. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Human Reprod. Update. V. 12. P. 731. https://doi.org/10.1093/humupd/dml004
3. *Altmäe S., Koel M., Võsa U., Adler P., Suhorutšenko M., Laisk-Podar T., Kukushkina V., Saare M., Velthut-Meikas A., Krjutškov K., Aghajanova L., Lalitkumar P. G., Gemzell-Danielsson K., Giudice L., Simón C., Salumets A.* 2017. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. Sci. Rep. V. 7. Art. ID: 10077. doi: 10.1038/s41598-017-10098-3.
4. *Ancha H. R., Kurella R. R., Stewart C. A., Damera, G., Ceresa, B.P., Harty, R.F.* 2007. Histamine stimulation of MMP-1(collagenase-1) secretion and gene expression in gastric epithelial cells: Role of EGFR transactivation and the MAP kinase pathway. Int. J. Biochem. Cell Biol. V. 39. P. 2143. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.06.003
5. *Balci M., Ozdemir G.* 2018. Differential expression of egfr-1, mmp-3, and mmp-9 in spontaneous abortions, induced abortions, and tubal pregnancies. Turk Patoloji Derg. V. 35. Art. ID: 1432. https://doi.org/10.5146/tjpath.2018.01432
6. *Baldys A., Göoz M., Morinelli T. A., Lee M.-H., Raymond J. R., Luttrell L. M., Raymond J. R.* 2009. Essential Role of c-Cbl in amphiregulin-induced recycling and signaling of the endogenous epidermal growth factor receptor. Biochemistry. V. 48. P. 1462. https://doi.org/10.1021/bi801771g
7. *Bashendjieva E. O., Barashkova E. A., Tatishcheva J. A., Kalugina A. S., Enukashvily N. I.* 2024. AREG expression in cumulus cells as a prognostic marker of oocyte quality. Transl. Med. V. 11. P. 407—418. https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-5-407-418
8. *Blobel C.* P. 2005. ADAMs: key components in EGFR signalling and development. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. V. 6. P. 32. https://doi.org/10.1038/nrm1548
9. *Chatterjee K., Jana S., DasMahapatra P., Swarnakar S.* 2018. EGFR-mediated matrix metalloproteinase-7 up-regulation promotes epithelial-mesenchymal transition *via* ERK1-AP1 axis during ovarian endometriosis progression. FASEB J. V. 32. P. 4560. https://doi.org/10.1096/fj.201701382RR
10. *Clemente L., Bird I. M.* 2023. The epidermal growth factor receptor in healthy pregnancy and preeclampsia. J. Mol. Endocrinol. V. 70. Art. ID: e220105. https://doi.org/10.1530/JME-22-0105
11. *Das S. K.* 2012. Developmental regulation of decidual cell polyploidy at the site of implantation. Front. Biosci. V. 4. P. 1475. https://doi.org/10.2741/s347
12. *Das S. K., Wang X.-N., Paria B. C., Damm D., Abraham J. A., Klagsbrun M., Andrews G. K., Dey S. K.* 1994. Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the site of its apposition: a possible ligand for interaction with blastocyst EGF-receptor in implantation. Development. V. 120. P. 1071. https://doi.org/10.1242/dev.120.5.1071

13. *Deguchi E., Lin S., Hirayama D., Matsuda K., Tanave A., Sumiyama K., Tsukiji S., Otani T., Furuse M., Sorkin A., Matsuda M., Terai K.* 2024. Low-affinity ligands of the epidermal growth factor receptor are long-range signal transmitters in collective cell migration of epithelial cells. Cell Reports. V. 43. P. 114986. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114986

14. *Deryabin P. I., Borodkina A. V.* 2022. Stromal cell senescence contributes to impaired endometrial decidualization and defective interaction with trophoblast cells. Human Reproduction. V. 37. P. 1505. https://doi.org/10.1093/humrep/deac112

15. *Deryabin P. I., Ivanova J. S., Borodkina A. V.* 2022. Senescent endometrial stromal cells transmit reactive oxygen species to the trophoblast-like cells and impair spreading of blastocyst-like spheroids. Molecular Human Reproduction. V. 28. Art. ID: gaac039. https://doi.org/10.1093/molehr/gaac039

16. *Ferguson K.* M. 2008. Structure-based view of epidermal growth factor receptor regulation. Annual Rev. Biophys. V. 37. P. 353. https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.37.032807.125829

17. *Freed D. M., Bessman N. J., Kiyatkin A., Salazar-Cavazos E., Byrne P. O., Moore J. O., Valley C. C., Ferguson K. M., Leahy D. J., Lidke D. S., Lemmon M. A.* 2017. EGFR ligands differentially stabilize receptor dimers to specify signaling kinetics. Cell. V. 171. P. 683.e18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.017

18. *Fukui Y., Hirota Y., Matsuo M., Gebril M., Akaeda S., Hiraoka T., Osuga Y.* 2019. Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation. Reprod. Med. Biol. V. 18. P. 234. https://doi.org/10.1002/rmb2.12280

19. *Hamatani T., Daikoku T., Wang H., Matsumoto H., Carter M. G., Ko M. S.H., Dey S. K.* 2004. Global gene expression analysis identifies molecular pathways distinguishing blastocyst dormancy and activation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 101. P. 10326. https://doi.org/10.1073/pnas.0402597101

20. *Hantak A. M., Bagchi I. C., Bagchi M. K.* 2014. Role of uterine stromal-epithelial crosstalk in embryo implantation. Int. J. Dev. Biol. V. 58. P. 139. https://doi.org/10.1387/ijdb.130348mb

21. *Hardy K., Spanos S.* 2002. Growth factor expression and function in the human and mouse preimplantation embryo. J. Endocrinol. V. 172. P. 221. https://doi.org/10.1677/joe.0.1720221

22. *Hervent A.-S., De Keulenaer G. W.* 2012. Molecular mechanisms of cardiotoxicity induced by ErbB receptor inhibitor cancer therapeutics. Int. J. Mol. Sci. V. 13. Frt. ID: 12268. https://doi.org/10.3390/ijms131012268

23. *Higashiyama S., Abraham J., Klagsbrun M.* 1993. Heparin-binding EGF-like growth factor stimulation of smooth muscle cell migration: dependence on interactions with cell surface heparan sulfate. J. Cell Biol. V. 122. P. 933. https://doi.org/10.1083/jcb.122.4.933

24. *Horiuchi K., Kimura T., Miyamoto T., Takaishi H., Okada Y., Toyama Y., Blobel C. P.* 2007. Cutting edge: TNF-α-converting enzyme (TACE/ADAM17) inactivation in mouse myeloid cells prevents lethality from endotoxin shock. J. Immunol. V. 179. P. 2686. https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.5.2686

25. *Huang Y., Ognjenovic J., Karandur D., Miller K., Merk A., Subramaniam S., Kuriyan J.* 2021. A molecular mechanism for the generation of ligand-dependent differential outputs by the epidermal growth factor receptor. Elife. V. 10. Art ID: e73218. https://doi.org/10.7554/eLife.73218

26. *Jin D.-D., He Y.-Y., Ran F., Yang H.-Y., Yan G.-J., Yang Z.-M.* 2025. Embryo-derived human chorionic gonadotropin promotes human decidualization through activating epithelial prostaglandin F2α secretion. Molecular and Cellular Endocrinology. V. 606. Art ID: 112581. https://doi.org/10.1016/j.mce.2025.112581

27. *Jowicz A. P., Brown J. K., McDonald S.E., Shaw J. L.V., Critchley H. O.D., Horne A. W.* 2013. Characterization of the temporal and spatial expression of a disintegrin and metalloprotease 17 in the human endometrium and fallopian tube. Reprod. Sci. V. 20. P. 1321. https://doi.org/10.1177/1933719113485289

28. *Kamentseva R. S., Kharchenko M. V., Gabdrahmanova G. V., Kotov M. A., Kosheverova V. V., Kornilova E. S.* 2023. EGF, TGF-α and amphiregulin differently regulate endometrium-derived mesenchymal stromal/stem cells. Int. J. Mol. Sci. V. 24. Art ID: 13408.
https://doi.org/10.3390/ijms241713408

29. *Khouma A., Moeini M. M., Plamondon J., Richard D., Caron A., Michael N. J.* 2023. Histaminergic regulation of food intake. Front. Endocrinol. V. 14. Art ID: 1202089.
https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1202089

30. *Kjær I. M., Olsen D. A., Alnor A., Brandslund I., Bechmann T., Madsen J. S.* 2019. EGFR and EGFR ligands in serum in healthy women; reference intervals and age dependency. Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM). V. 57. P. 1948.
https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0376

31. *Kolte A. M., Bernardi L. A., Christiansen O. B., Quenby S., Farquharson R. G., Goddijn M., Stephenson M. D.* 2015. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. Human Reprod. V. 30. P. 495—498.
https://doi.org/10.1093/humrep/deu299

32. *Kosheverova V., Kharchenko M., Kamentseva R., Kotov M., Schwarz A., Kuneev I., Kotova A., Enukashvily N., Kornilova E.* 2025. Human mesenchymal stromal cells derived from different tissues show similar profiles of c-ErbB receptor family expression at the mRNA and protein levels. Int. J. Mol. Sci. V. 26. P. 7201.
https://doi.org/10.3390/ijms26157201

33. *Lai X., Ye L., Liao Y., Jin L., Ma Q., Lu B., Sun Y., Shi Y., Zhou N.* 2016. Agonist-induced activation of histamine H3 receptor signals to extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 through PKC-, PLD-, and EGFR-dependent mechanisms. J. Neurochem. V. 137. P. 200.
https://doi.org/10.1111/jnc.13559

34. *Large M. J., Wetendorf M., Lanz R. B., Hartig S. M., Creighton C. J., Mancini M. A., Kovanci E., Lee K.-F., Threadgill D. W., Lydon J. P., Jeong J.-W., DeMayo F. J.* 2014. The epidermal growth factor receptor critically regulates endometrial function during early pregnancy. PLoS Genet. V. 10. Art. ID: e1004451.
https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004451

35. *Lessey B. A., Gui Y., Apparao K. B. C., Young S. L., Mulholland J.* 2002. Regulated expression of heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) in the human endometrium: A potential paracrine role during implantation. Molecular Reproduction Devel. V. 62. P. 446—455.
https://doi.org/10.1002/mrd.10129

36. *Lim H. J., Dey S. K.* 2009. HB-EGF: A unique mediator of embryo-uterine interactions during implantation. Experimental Cell Research. V. 315. P. 619.
https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.07.025

37. *Liu C., Fukui E., Matsumoto H.* 2025. Molecular and cellular regulators of embryo implantation and their application in improving the implantation potential of IVF-derived blastocysts. Reprod. Med. Biol. V. 24. Art. ID: e12633.
https://doi.org/10.1002/rmb2.12633

38. *Liu C., He Y., Chen S., Shi W., Wang Y., Luo H., Yang Z.* 2024. Histamine promotes mouse decidualization through stimulating epithelial amphiregulin release. FEBS J. V. 291. P. 3924.
https://doi.org/10.1111/febs.17219

39. *Marečková M., Garcia-Alonso L., Moullet M., Lorenzi V., Petryszak R., Sancho-Serra C., Oszlanczi A., Icoresi Mazzeo C., Wong F. C. K., Kelava I., Hoffman S., Krassowski M., Garbutt K., Gaitskell K., Yancheva S., Woon E. V., Male V., Granne I., Hellner K., Mahbubani K. T., Saeb-Parsy K., Lotfollahi M., Prigmore E., Southcombe J., Dragovic R. A., Becker C. M., Zondervan K. T., Vento-Tormo R.* 2024. An integrated single-cell reference atlas of the human endometrium. Nat. Genet. V. 56. P. 1925. doi: 10.1038/s41588-024-01873-w.

40. *Massri N., Loia R., Sones J. L., Arora R., Douglas N. C.* 2023. Vascular changes in the cycling and early pregnant uterus. JCI Insight. V. 8. Art. ID: e163422.
https://doi.org/10.1172/jci.insight.163422

41. *Mikhailov V. M.* 2003. Life cycle of decidual cells, in: Int. Review Cytol. V. 227. P. 1.
https://doi.org/10.1016/S0074-7696(03)01007-6

42. *Nakatsuji Y., Nishio Y., Tani N., Adachi K., Ohmichi M., Hisamoto K., Morishige K., Kurachi H., Tasaka K., Murata Y., Matsuura N.* 2003. Epidermal growth factor enhances invasive activity of BeWo choriocarcinoma cells by inducing ALPHA.2 Integrin yxpression. Endocrinol. J. V. 50. P. 703.
https://doi.org/10.1507/endocrj.50.703

43. *Ogiso H., Ishitani R., Nureki O., Fukai S., Yamanaka M., Kim J.-H., Saito K., Sakamoto A., Inoue M., Shirouzu M., Yokoyama S.* 2002. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. Cell. V. 110. P. 775.
https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00963-7

44. *Ojosnegros S., Seriola A., Godeau A. L., Veiga A.* 2021. Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques. Human Reprod. Update. V. 27. P. 501.
https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa054

45. *Okada H., Tsuzuki T., Murata H.* 2018. Decidualization of the human endometrium. Reprod. Med. Biol. V. 17. P. 220.
https://doi.org/10.1002/rmb2.12088

46. *Poorasamy J., Garg D., Bharti J., Nambirajan A., Patil A., Sengupta J., Ghosh D.* 2022. Overexpression of ErbB-1 (EGFR) Protein in eutopic endometrium of infertile women with severe ovarian endometriosis during the 'Implantation window' of menstrual cycle. Reprod. Med. V. 3. P. 280.
https://doi.org/10.3390/reprodmed3040022

47. *Paria B. C., Elenius K., Klagsbrun M., Dey S. K.* 1999. Heparin-binding EGF-like growth factor interacts with mouse blastocysts independently of ErbB1: a possible role for heparan sulfate proteoglycans and ErbB4 in blastocyst implantation. Development. V. 126. P. 1997.
https://doi.org/10.1242/dev.126.9.1997

48. *Paria B. C., Ma W., Tan J., Raja S., Das S. K., Dey S. K., Hogan B. L. M.* 2001. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 98. P. 1047.
https://doi.org/10.1073/pnas.98.3.1047

49. *Poh Q. H., Rai A., Cross J., Greening D. W.* 2024. HB-EGF-loaded nanovesicles enhance trophectodermal spheroid attachment and invasion. Proteomics. V. 24. Art ID: 2200145.
https://doi.org/10.1002/pmic.202200145

50. *Puttabyatappa M., Brogan R. S., VandeVoort C.A., Chaffin C. L.* 2013. EGF-like ligands mediate progesterone's anti-apoptotic action on macaque granulosa cells1. Biol. Reprod. V. 88. P. 18.
https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.103002

51. *Rawlings T. M., Makwana K., Tryfonos M., Lucas E. S.* 2021. Organoids to model the endometrium: implantation and beyond. Reprod. Fertil. V. 2. Art. ID: R85-R101. doi: 10.1530/RAF-21-0023.

52. *Qi Q.-R., Zhao X.-Y., Zuo R.-J., Wang T.-S., Gu X.-W., Liu J.-L., Yang Z.-M.* 2015. Involvement of atypical transcription factor E2F8 in the polyploidization during mouse and human decidualization. Cell Cycle. V. 14. P. 1842.
https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1033593

53. *Qu H., Khalil R. A.* 2022. Role of ADAM and ADAMTS disintegrin and metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia. Biochemical Pharmacology. V. 206. P. 115266.
https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115266

54. *Rahman A.-N.Md.I., Yun C. S., Salama A., Islam Md.R., Khandoker M.A.M.Y., Takahashi T., Miyamoto K., Yamauchi N.* 2025. MMP3 mediates E2-induced bovine endometrial cell proliferation by releasing HB-EGF. J. Reprod. Dev. V. 71. P. 217.
https://doi.org/10.1262/jrd.2025-021

55. *Rogers P.* 1995. Current studies on human implantation: a brief overview. Reproduction, Fertility, and Development. V. 7. P. 1395—1399.
https://doi.org/10.1071/RD9951395

56. *Saad M. I., Rose-John S., Jenkins B. J.* 2019. ADAM17: An emerging therapeutic target for lung cancer. Cancers. V. 11. Art ID: 1218.
https://doi.org/10.3390/cancers11091218

57. *Schüring A. N., Schulte N., Kelsch R., Röpke A., Kiesel L., Götte M.* 2011. Characterization of endometrial mesenchymal stem-like cells obtained by endometrial biopsy during routine diagnostics. Fertility Sterility. V. 95. P. 423.
https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.035

58. *Schwab K. E., Chan R. W.S., Gargett C. E.* 2005. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. Fertility Sterility. V. 84. P. 1124.
https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.056

59. *Sciorio R., Miranian D., Smith G. D.* 2022. Non-invasive oocyte quality assessment. Biology of Reproduction. V. 106. P. 274—290.
https://doi.org/10.1093/biolre/ioac009

60. *Singh B., Carpenter G., Coffey R.J.* 2016. EGF receptor ligands: recent advances. F1000Res. V. 5. Art. ID: 2270. https://doi.org/10.12688/f1000research.9025.1

61. *Sternlicht M.D., Sunnarborg S.W.* 2008. The ADAM17–amphiregulin–egfr axis in mammary development and cancer. J. Mammary Gland BiolNeoplasia. V. 13. P. 181. https://doi.org/10.1007/s10911-008-9084-6

62. *Takeuchi M., Seki M., Furukawa E., Takahashi A., Saito K., Kobayashi M., Ezoe K., Fukui E., Yoshizawa M., Matsumoto H.* 2017. Improvement of implantation potential in mouse blastocysts derived from IVF by combined treatment with prolactin, epidermal growth factor and 4-hydroxyestradiol. MHR: Basic Sci. Reprod. Med. V. 23. P. 557. https://doi.org/10.1093/molehr/gax035

63. *Thathiah A., Blobel C.P., Carson D.D.* 2003. Tumor necrosis factor-α converting enzyme/ADAM 17 mediates MUC1 shedding. J. Biol. Chem. V. 278. P. 3386. https://doi.org/10.1074/jbc.M208326200

64. *Thathiah A., Carson D.D.* 2004. MT1-MMP mediates MUC1 shedding independent of TACE/ADAM17. Biochem. J. V. 382. P. 363. https://doi.org/10.1042/BJ20040513

65. *Wang H., Dey S.K.* 2006. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. Nat. Rev. Genet. V. 7. P. 185. https://doi.org/10.1038/nrg1808

66. *Wang J., Li J., Wang S., Pan Y., Yang J., Yin L., Dou H., Hou Y.* 2024. Amphiregulin secreted by umbilical cord multipotent stromal cells protects against ferroptosis of macrophages via the activating transcription factor 3-CD36 axis to alleviate endometrial fibrosis. Stem Cells. V. 42. P. 763. https://doi.org/10.1093/stmcls/sxae035

67. *Wang X, Yang D, Peng H.* 2025. Female reproductive tract organoids: applications from physiology to pathology. Biomolecules. V. 15. Art ID: 925. https://doi.org/10.3390/biom15070925

68. *Wang Y.-M., Wu M.-J., Lin Y.-H., Chen J.* 2019. Association of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene polymorphisms with endometriosis. Medicine. V. 98. Art. ID: e15137. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000015137

69. *Waye A.A., Moeller J., Veiga-Lopez A.* 2025. Epidermal growth factor receptor in placental health and disease: pathways, dysfunction, and chemical disruption. Toxicol. Sci. V. 205. P. 11. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf024

70. *Yamashita Y., Kawashima I., Gunji Y., Hishinuma M., Shimada M.* 2010. Progesterone is essential for maintenance of Tace/Adam17 mRNA expression, but not EGF-like factor, in cumulus cells, which enhances the EGF receptor signaling pathway during in vitro maturation of porcine COCs. J. Reprod. Dev. V. 56. P. 315. https://doi.org/10.1262/jrd.09-199H

71. *Yuan J., Deng W., Cha J., Sun X., Borg J.-P., Dey Sudhansu K.* 2018. Tridimensional visualization reveals direct communication between the embryo and glands critical for implantation. Nat. Commun. V. 9. P. 603. https://doi.org/10.1038/s41467-018-03092-4

72. *Zbodakova O., Chalupsky K., Sarnova L., Kasparek P., Jirouskova M., Gregor M., Sedlacek R.* 2021. ADAM10 and ADAM17 regulate EGFR, c-Met and TNF RI signalling in liver regeneration and fibrosis. Sci Rep. V. 11. P. 11414. https://doi.org/10.1038/s41598-021-90716-3

73. *Zhang Y., Tang L., Liu H., Cheng Y.* 2024. The multiple functions of HB-EGF in female reproduction and related cancer: molecular mechanisms and targeting strategies. Reprod. Sci. V. 31. P. 2588. https://doi.org/10.1007/s43032-024-01454-6

74. *Zhang Y., Wolf-Yadlin A., Ross P.L., Pappin D.J., Rush J., Lauffenburger D.A., White F.M.* 2005. Time-resolved mass spectrometry of tyrosine phosphorylation sites in the epidermal growth factor receptor signaling network reveals dynamic modules. Mol. Cell. Proteomics. V. 4. P. 1240. https://doi.org/10.1074/mcp.M500089-MCP200

75. *Zhang Z., Funk C., Glasser S.R., Mulholland J.* 1994. Progesterone regulation of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor gene expression during sensitization and decidualization in the rat uterus: effects of the antiprogestin, ZK 98.299. Endocrinology. V. 135. P. 1256. https://doi.org/10.1210/endo.135.3.8070371

76. *Zolkiewska A.* 2008. ADAM proteases: ligand processing and modulation of the Notch pathway. Cell. Mol. Life Sci. V. 65. P. 2056. https://doi.org/10.1007/s00018-008-7586-4