

Рецепторні аспекти зниження лубрикації у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом



**Л. М. Семенюк, Т. Ю. Юзвенко, Л. В. Дем'яненко,
Л. С. Чернуха, А. О. Белебеєва**

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Відомо, що народжуваність дітей залежить від сексуального здоров'я молодого населення країни. Проблема гормональних гіпоандрогенних дисфункцій у жінок раннього та середнього віку пов'язана з коефіцієнтом відтворення народонаселення [1, 2].

У попередніх роботах [3—6] ми дійшли висновку, що жіноча сексуальна дисфункція (ЖСД) у жінок репродуктивно-активного віку виявляється насамперед порушенням лубрикації та зниженням статевого потягу, що зумовлено гіпоандрогенним тлом їхнього стероїдного забезпечення [4, 7, 8].

Триває дискусія щодо маркерів гіпоандрогенії у жінок, зокрема рівень яких гормонів є провідним у встановленні діагнозу [9—11]. Бажане мас-спектрометричне лабораторне їхнє дослідження — метод мультистероїдного аналізу. Більшість дослідників вважають, що дефіцит/недостатність андрогенів можливі у жінок при зниженні вмісту андрогенів більше ніж на чверть щодо рівня здорових жінок відповідного віку. При цьому наголошується, що вміст естрогенів не має бути нижчим за нижній показник референтного значення.

Під час пошуку критеріїв діагностики гіпоандрогенії у жінок репродуктивного віку ми багато уваги приділяли особливостям функціонування церві-

кально-вагінальної системи жінки. Зокрема, вивчаючи властивості цервікального слизу при ЖСД, відзначили дисбаланс глікозаміногліканів у всіх фазах менструального циклу у цього контингенту жінок [8], що дало підставу припустити наявність ендотеліальної дисфункції у вагінально-цервікальному епітелії [12]. З огляду на відсутність єдиної думки щодо використання препаратів з андрогенною складовою для усунення урогенітальних розладів у жінок на тлі зниження рівня андрогенів нами було проведено дослідження особливостей рецепторної складової вагінального епітелію у жінок з гіпоандрогенною дисфункцією (ГД) і ЖСД. Підґрунтям для дослідження були дані про те, що дистальний відділ урогенітального тракту вкритий багаточисельним сквамозним епітелієм [13], який є чутливим до циклічних змін стероїдних гормонів організму жінки [14, 15]. При цьому дія естрогенів опосередковується активацією естрогенових α - і β -рецепторів (ЕРа і ЕР β). За даними Г. М. Балана і співавт. [16], основним рецептором, який опосередковує вагінальну відповідь на 17 β -естрадіол, є ЕРа. Дослідження останніх років свідчать про те, що дія двох ізоформ естрогенових рецепторів може змінюватися в одній і тій самій тканині залежно від дії естрогенів [17]. У деяких роботах

©Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія

©Семенюк Людмила Миколаївна, д. мед. н., доцент, завідувача відділу репродуктивної медицини та хірургії. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7354-7061>. E-mail: semeniukliudmyla1@gmail.com;

©Юзвенко Тетяна Юріївна, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; ©Дем'яненко Леся Володимирівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу репродуктивної медицини та хірургії; ©Чернуха Людмила Сергіївна, лікар акушер-гінеколог, відділ репродуктивної медицини та хірургії; ©Белебеєва А.О., лікар акушер-гінеколог, відділ репродуктивної медицини та хірургії.

доведено участь EP β у фолікулогенезі. Результати дослідження Hegele-Hartung і співавт. [18] вказують на те, що селективний агоніст EP β аналогічно 17 β -естрадіолу стимулює ранній фолікулогенез, знижує атрезію фолікулів, індукує експресію низки оваріальних генів, збільшує кількість фолікулів, здатних до овуляції [17, 19].

Андрогенові рецептори (AR) локалізуються в епідермальних кератиноцитах, сальних і потових залозах, волосяних фолікулах та фібробластах вульви, а також в епітелії і фібробластах стінки піхви. Кількість AR зростає у напрямку від проксимального відділу вагіни до шкіри лобка [18]. При цьому в слизовій оболонці піхви імунореактивність AR низька [18]. Дослідники відзначають зміну експресії стероїдних гормонів залежно від віку, фази менструального циклу, фізіологічного стану на тлі замісної гормональної терапії (ЗГТ) естрогенами і андрогенами. Встановлено, що AR та EP α не мають значущих відмінностей за розподілом та експресією залежно від зазначених чинників [16]. У дослідженні Baldassarre Metal при порівнянні груп жінок пре- і менопаузального віку відзначено зниження імунореактивності AR в епітелії піхви з віком на відміну від строми, де імунореактивність AR незмінна [21].

Мета роботи — дослідити рецептивність вагінального епітелію у жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та гіпоандрогенізмом на преградивдарному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Місце проведення дослідження: Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Стан репродуктивного здоров'я та сексуальна дисфункція у жінок різного віку із дефіцитом андрогенів. Розробка критеріїв діагностики» (номер державної реєстрації 0119U001422 (2018—2020)). Пацієнтки підписали інформовану згоду на проведення діагностики, лікування та обробку персональних даних. Усі дослідження виконано з дотриманням основних біотичних норм і вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), Положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Протокол схвалено етичним комітетом Українського науково-

практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України для всіх учасників.

У дослідження було залучено 20 жінок репродуктивного віку (середній вік — $31,9 \pm 8,1$ року) з біохімічно діагностованим (хемілюмінесцентний імуноаналіз) гіпоандрогенізмом (відповідно до консенсусу Ендокринного товариства з клінічної практики (Endocrine Society Clinical Practice) 2002 р. щодо жіночого андрогенного дефіциту [20]. Згідно з цим документом жіночий гіпоандрогенізм діагностують як групу клінічних виявів при нормальному вмісті естрогенів і зниженому рівні тестостерону).

Пацієнток розподілили на дві групи. У жінок основної групи показники стероїдного забезпечення організму були такими: тестостерон загальний — $0,95 \pm 0,51$ нмоль/л, ДГЕА-С — $(75,4 \pm 34,2)$ мкг/дл, естрадіол — $(131,3 \pm 61,0)$ пг/мл. У 20 здорових жінок (контрольна група) відповідні показники були такими: тестостерон загальний — $(1,42 \pm 0,38)$ нмоль/л, ДГЕА-С — $(268,7 \pm 48,6)$ мкг/дл, естрадіол — $(148,9 \pm 55,8)$ пг/мл. Жіночу сексуальну дисфункцію діагностовано з використанням алгоритму оцінки і лікування гіпоактивного розладу статевого потягу (HSDD), розробленого Міжнародним товариством з вивчення сексуального здоров'я жінок (ISSWSH). Тривалість клінічної маніфестації сексуальної дисфункції > 6 міс.

Проведено імуногістохімічне дослідження щільності AR і EP у дистальному відділі вагінального тракту жінок. Для імуногістологічного дослідження використовували біоптат нижньої третини слизової вагіни, отриманий за допомогою дермопанча діаметром 3 мм. Для дослідження застосовували комерційні імуногістохімічні системи LSAB2 SystemHRP (Dako, США). Гістологічні препарати вивчали з використанням мікроскопа «Olympus BX 51», цифрової камери «Olympus C 5050 Z» та програмного забезпечення «Olympus DP-Soft».

Статистичну обробку проводили із застосуванням методів варіаційної та кореляційної статистики, а також програмного пакета Statistica for Windows (версія 5.5). При порівнянні використовували непараметричний метод Манна—Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Нами виявлено помірне забарвлення EP α як в епітелії, так і в стромі стінки вагіни.

Імунореактивність EP α в епітелії в основній та контрольній групі становила $47,2 \pm 22,2$ і $86,1 \pm 8,0$

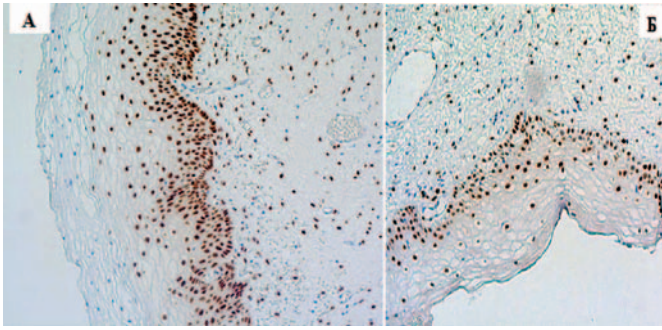


Рис. 1. Ядерне забарвлення ЕР α (коричневий колір) у стінці вагіни: експресія ЕР α у клітинах епітелію фібробластів стромі: А — контрольна група; Б — основна група. $\times 200$

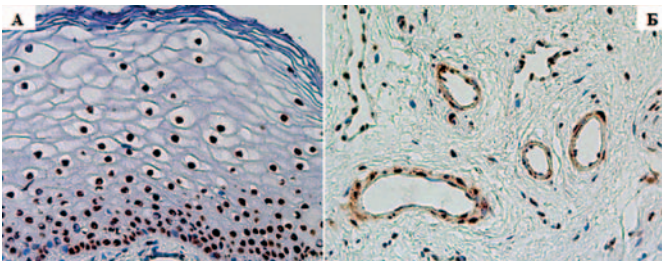


Рис. 2. Забарвлення ЕР β у вагінальній стінці: А — експресія ЕР β у базально-парабазальних і проміжних клітинах епітелію; Б — експресія ЕР β у фібробластах та судинах стромі. $\times 400$

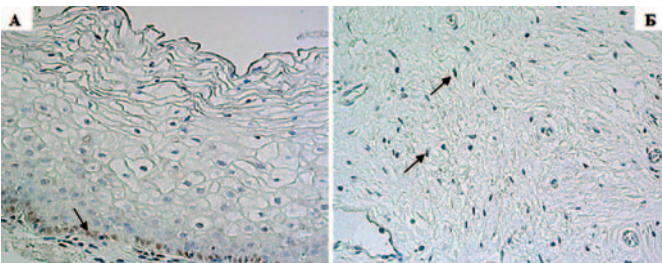


Рис. 3. Експресія АР у вагінальному епітелії: А — АР у базальних клітинах епітелію; Б — поодинокі АР-слабкопозитивні клітини стромі. $\times 400$

($p < 0,001$), у стромі — відповідно $13,9 \pm 16,8$ та $86,1 \pm 8,3$ ($p < 0,001$). Отже, імунореактивність в епітелії була статистично значущо вище, ніж у стромі ($p < 0,01$). Такий розподіл ЕР α відповідає даним літератури та відображує їхню безпосередню участь у регуляції процесів проліферації і диференціювання вагінального епітелію під впливом естрадіолу (Е2) [22, 23, 25]. У жінок контрольної групи відзначено більшу (в 1,8 разу) щільність забарвлених ЕР α .

Розташування ЕР α у вагінальному епітелії обох груп: клітини базально-проміжного шару вздовж базальної мембрани та проміжний шар. Клітин, які експресують ЕР α , у поверхневому шарі ми не виявили. У стромальних клітинах ЕР α містилися у фібробластах та гладеньком'язових клітинах (рис. 1).

ЕР β виявлено у клітинах базально-парабазального шару, проміжного шару, зрідка — поверхневого шару епітелію вагіни. Також ЕР β виявлено у фібробластах, ендотелії судин, де відзначено як ядерне, так і цитоплазматичне забарвлення (рис. 2).

Імунореактивність ЕР β в епітелії статистично не відрізнялася від показника у стромі: $33,1 \pm 22,4$ і $41,1 \pm 17,2$ ($p > 0,05$). Нами відзначено, що кількість ЕР β -позитивних клітин була дещо вище в базально-парабазальному шарі здорових жінок порівняно з пацієнтками з гіпоестрогенізмом: $59,3 \pm 36,3$ та $49,5 \pm 32,2$ ($p > 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу між ЕР α та ЕР β в обох групах не виявили чітких зв'язків у слизовій вагінального епітелію ($r = 0,24$; $p < 0,05$).

За результатами імуногістохімічного дослідження АР у вагіні частка АР-позитивних клітин у здорових жінок була мізерною ($3,8 \pm 2,2$), що суттєво менше, ніж у пацієнток з андрогенним дефіцитом ($18,8 \pm 8,3$), та порівняно з іншими рецепторами.

Локалізувалися АР переважно в базальному шарі вздовж базальної мембрани. У стромі траплялися поодинокі АР-позитивні фібробласти (рис. 3).

Можливо, завдяки такому розташуванню та кількості андрогенних рецепторів терапія вагінальними формами андрогенів не має андрогенізувальної дії [24—26].

Саме дефіцит андрогенів та збільшення АР у вагінальному епітелії, можливо, є причиною зниження лубрикації, яка за даними авторів, є стероїдзалежною [27].

ВИСНОВКИ

1. Рецептори естрогену α беруть участь у регуляції процесів проліферації та диференціювання вагінального епітелію під впливом естрогенів, про що свідчить збільшена у 1,8 разу щільність забарвлених рецепторів естрогену α у здорових жінок.

2. Відсутність кореляційних зв'язків між рецепторами естрогену α та β ($r = 0,24$; $p < 0,05$) може свідчити про здатність змінюватися в одній і тій самій тканині залежно від сили впливу естрогенів на організм жінки.

3. Топічна локалізація андрогенних рецепторів у базальному шарі свідчить на користь безпечності

застосування місцевих форм андрогенів для подолання зниження лубрикації.

Рекомендації щодо подальших досліджень: доцільним вважаємо визначення кореляційних зв'язків між основними андрогенами жіночого організму та щільністю рецепторів до них у більшій за чисельністю групі жінок.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Участь авторів: обстеження і лікування хворих, написання тексту, статистичний аналіз — Л. В. Дем'яненко, Л. С. Чернуха, А. О. Белебєва; концепція та дизайн дослідження — Л. М. Семенюк; дизайн дослідження, редагування тексту — Т. Ю. Юзвенко.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. От высокой продолжительности жизни к общему улучшению здоровья женщин в Европе. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015 г. <http://www.euro.who.int/ru/healthtopics/healthdeterminants/gender/publications/2015/beyond-the-mortality-advantage-investigating-womens-health-in-europe>.
2. Look P, Heggenhougen K, Qua H. Sexual and reproductive health. Academic Press. 2011:348.
3. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Яроцька КМ. Ендокринні дисбаланси як предиктори формування постгістеректомічного синдрому у жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. ПЛ Шупика випуск 29 частина 1. Київ 2018:171-176.
4. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС, Яроцька КМ. Жіноча сексуальна дисфункція у жінок різного репродуктивного віку. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України 2019. Випуск 1(43):95-100.
5. Semeniuk L, Yuzvenko T, Borodkin H, Kryzhanovskaya O. Determination of the risks of infertility in women with thyroid pathology and hypoandrogenic ovarian dysfunction. Світ медицини та біології №3(73), 2020 рік:111-115. doi: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-111-115.
6. Semeniuk L, Demianenko L. Inhibin B as marker of androgen insufficiency in women of reproductive age with sexual dysfunction. Technology transfer innovative solutions in medicine:18-21.
7. Семенюк Л. Оптимізація реабілітації репродуктивної та сексуальної функції у жінок з яєчниковою дисфункцією. Здоровье женщин. 2019; 10(146):39-45.
8. Семенюк ЛМ, Дем'яненко ЛВ, Чернуха ЛС, Крижанівська ОІ. Склад цервікального слизу як показник фертильності жінок із зниженою рубрикацією та недостатністю андрогенів. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020; 1(69):14-21.
9. Семенюк ЛН, Дем'яненко ЛВ. Опыт лечения сексуальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста с андрогеновым дефицитом Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020; 3(10):281-286.
10. Калиниченко СЮ, Тюзиков ИА, Тишова ЮА, Ворслов ЛО. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин. Доктор.ру. 2015;14(115):59-64.
11. Шестакова ИГ, Бриль ЮА. Женские андрогены: ищем золотую середину. Status praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2014;4(21):55-61.
12. Study of level of nitric oxide in vaginal excretions of patients of different reproductive age with sexual dysfunction. L Semeniuk 13 congress of the European Society of Gynecology Viena 16-10 october 2019.
13. Sargeant P, Moate R, Harris JE, Morrison GD. Ultrastructural study of the epithelium of the normal human vulva. J submicrosc Cytol Pathol. 1996;28:161-170.
14. Аполихина ИА, Горбунова ЕА. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии. Медицинский Совет. 2014;(9):110-117. doi: 10.21518/2079-701X-2014-9-110-117.
15. Ездаков ЯМ, Гимаев ИА, Тихонов ДА. Обзор современных представлений о строении и функции эстрогеновых рецепторов, их конформационных изменениях при взаимодействии с агонистами и антагонистами. Universum: химия и биология: эл. науч. журнал. 2017. № 9 (39). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/5083> (дата обращения: 09.04.2021).
16. Балан ГМ, Бубало НН, Лепешкин ИВ, Бубало ВА. Ядерные рецепторы – ключевые регуляторы биотрансформации ксенобиотиков. Часть 2. Ядерные ксено- и гормональные рецепторы: структура, номенклатура и роль в метаболизме и гомеостазе / Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2016;1:24-42. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/spt_2016_1_5.
17. Estrogen Hormone Biology. Hamilton KJ, Hewitt SC, Arao Y, Korach KS. Curr Top Dev Biol. 2017; 125:109-146. doi: 10.1016/bs.ctdb.2016.12.005. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28527569.

18. Androgen actions in the ovary: Balance is key(Review) Prizant H, Gleicher N, Sen A. Journal of Endocrinology. 2014;222(3):141-151.
19. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH: Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. Reprod Biol Endocrinol. 2011;9:23-10.1186/1477-7827-9-23.
20. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: A randomized trial. Obstet Gynecol. 2005 May; 105(5 Pt 1):944-52.
21. Sylvia C. Hewitt, Jennifer Collins, Sherry Grissom, Katherine Hamilton, Kenneth S. Korach Endocrinology. 1 May 2006;147(5):2203-2214. doi: 10.1210/en.2005-1292.
22. Literature Review of Vaginal Stenosis and Dilator Use in Radiation Oncology. Damast S, Jeffery DD, Son CH, Hasan Y, Carter J, Lindau ST, Jhingran A. Pract Radiat Oncol. 2019 Nov;9(6):479-491. doi: 10.1016/j.prro.2019.07.001. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31302301.
23. Estren Behaves as a Weak Estrogen Rather than a Nongenomic Selective Activator in the Mouse Uterus Sylvia C. Hewitt, Jennifer Collins, Sherry Grissom, Katherine Hamilton, Kenneth S. Korach Endocrinology. 1 May 2006;147(5):2203-2214. doi: 10.1210/en.2005-1292.
24. Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, Armillotta F, Battaglia C, Costantino A, Venturoli S, Meriggiola MS. Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. International Journal of Impotence Research. 2013;25:7-11.
25. Шурыгина ОВ. Эстрогеновые рецепторы в тканях стенки влагалища млекопитающих. Фундаментальные исследования. 2013;3(1):181-183.
26. Sturdee DW, Pines A. On behalf of the International Menopause Society Writing Group Updated IMS recommendations on post-menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2011;14:302-320.
27. Калинченко СЮ, Апетов СС. Индивидуализация выбора заместительной гормональной терапии с учетом разных типов климактерических расстройств (с преимущественным дефицитом эстрогенов и андрогенов, по смешанному типу). Consilium Medicum. 2012;14(6):80-84.
28. Калинченко СЮ, Апетов СС. Особенности коррекции гипогонадизма у женщин при хирургической менопаузе. Гинекология. 2011;3:19-23.

РЕЗЮМЕ

Рецепторні аспекти зниження лубрикації у жінок репродуктивного віку з гіпоандрогенізмом

Л. М. Семенюк, Т. Ю. Юзвенко, Л. В. Дем'яненко, Л. С. Чернуха, А. О. Белебеєва

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Мета роботи — дослідити рецептивність вагінального епітелію у жінок із жіночою сексуальною дисфункцією (ЖСД) та гіпоандрогенізмом.

Матеріали та методи. Проведено імуногістохімічне дослідження щільності андрогенних (АР) та естрогенових рецепторів (ЕР) у дистальному відділі вагінального тракту жінок репродуктивного віку із гіпоандрогенним забезпеченням їхнього гормонального тла. Для імуногістологічного дослідження використовували біоптат нижньої третини слизової вагіни, взятий за допомогою дермопанча діаметром 3 мм у 20 жінок із ЖСД та гіпоандрогенізмом. Контрольну групу утворено із 20 жінок репродуктивного віку без виявів ЖСД та порушень гормонального тла. Обстеження виконане на етапі прегравідарної підготовки. Місце проведення: Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Результати. Імунореактивність ЕР α в епітелії в основній та контрольній групі становила $47,2 \pm 22,2$ і $86,1 \pm 8,0$ ($p < 0,001$), у стромі — відповідно $13,9 \pm 16,8$ та $86,1 \pm 8,3$ ($p < 0,001$), тобто імунореактивність в епітелії була статистично значущо вище, ніж у стромі ($p < 0,01$). Розташування ЕР α у вагінальному епітелії обох груп: клітини базально-проміжного шару вздовж базальної мембрани та проміжний шар. Клітин, які експресують ЕР α , в поверхневому шарі не виявлено. У стромальних клітинах ЕР α містилися у фібробластах та гладеньком'язових клітинах. ЕР β виявлено у клітинах базально-парабазального шару, проміжного шару, зрідка — поверхневого шару епітелію вагіни, а також у фібробластах, ендотелії судин, де відзначено як ядерне, так і цитоплазматичне забарвлення. За результатами імуногістохімічного дослідження АР у вагіні частка АР-позитивних клітин у здорових жінок була мізерною ($3,8 \pm 2,2$), що суттєво менше, ніж у пацієнок з андрогенним дефіцитом ($18,8 \pm 8,3$), та порівняно з іншими рецепторами. Локалізувалися АР переважно в

базальному шарі вздовж базальної мембрани. У строї траплялися поодинокі AR-позитивні фібробласти.

Висновки. Рецептори естрогену α беруть участь у регуляції процесів проліферації та диференціювання вагінального епітелію під впливом естрогенів, про що свідчить збільшена у 1,8 разу щільність забарвлених рецепторів естрогену α у здорових жінок. Відсутність кореляційних зв'язків між рецепторами естрогену α та β ($r = 0,24$; $p < 0,05$) може свідчити про здатність змінюватися в одній і тій самій тканині залежно від сили впливу естрогенів на організм жінки. Топічна локалізація андрогенних рецепторів у базальному шарі свідчить на користь безпечності застосування місцевих форм андрогенів для подолання зниження лубрикації.

Ключові слова: жіноча сексуальна дисфункція, гіпоандрогенія у жінок, гіпоандрогенна дисфункція, андрогенні рецептори, естрогенові рецептори.

ABSTRACT

Receptor-related aspects of reduced lubrication in women of reproductive age with hypoandrogenism

L. M. Semenyuk, T. Yu. Yuzvenko, L. V. Damianenko, L. S. Chernuha, A. O. Belebeyeva

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Aim — to investigate receptivity of the vaginal epithelium in women with the female sexual dysfunction and hypoandrogenism.

Materials and methods. The immunohistochemical investigation has been performed to define the density of androgen receptors (AR) and estrogen receptors (ER) in the distal part of the vaginal tract of women of reproductive age with hypoandrogenic provision of their hormonal background. For immunohistological examination, a biopsy of the lower third of the vaginal mucosa was taken using a

dermopunch with a diameter of 3 mm in 20 women with female sexual dysfunction (FSD) and hypoandrogenism. The control group consisted of 20 women of reproductive age without FSD manifestations and disturbances in their hormonal levels. The survey was carried out at the stage of pre-conceptional preparation. Location: Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine.

Results. Immunoreactivity of ER α in the epithelium in the main and control groups was 47.2 ± 22.2 and 86.1 ± 8.0 ($p < 0.001$), in the stroma — respectively 13.9 ± 16.8 and 86.1 ± 8.3 ($p < 0.001$), that is, immunoreactivity in the epithelium was significantly higher than in the stroma ($p < 0,01$). The ER α location in the vaginal epithelium was the same in both groups: cells of the basal-intermediate layer along the basement membrane and the intermediate layer. No cells, expressing ER α , were detected in the surface layer. In stromal cells, ER α contained in fibroblasts and smooth muscle cells. ER β was found in cells of the basal — parabasal layer, the intermediate layer, occasionally — on the surface layer of vaginal epithelium, as well as in fibroblasts, vascular endothelium, where both nuclear and cytoplasmic staining was revealed. According to the results of immunohistochemical study of AR in vagina, the proportion of AR-positive cells in healthy women was negligible (3.8 ± 2.2), that is considerably less than in patients with androgen deficiency (18.8 ± 8.3) and compared with other receptors. AR were localized mainly in the basal layer along basement membrane. Single AR-positive fibroblasts occurred in the stroma.

Conclusions. Estrogen receptors α (ER α) are involved in the regulation of the processes of proliferation and differentiation of the vaginal epithelium under the influence of estrogen, as evidenced by a 1.8-fold increase in the density of stained ER α in women of the control group. The absence of correlations between

ER α and ER β receptors ($r = 0.24$; $p < 0.05$) may indicate the ability to change in the same tissue depending on the strength of estrogen effects on the body of a woman. Topical localization of androgen receptors in the basal layer testifies in favour of the safe use of local

forms of androgen to overcome the reduced lubrication.

Keywords: female sexual dysfunction, hypoandrogenism in women, hypoandrogenic dysfunction, androgen receptors, estrogen receptors.

Дата надходження до редакції 07.06.2021 р.

Дата рецензування 20.07.2021 р.

Дата підпису статті до друку 10.08.2021 р.