

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»

**Довжикова И.В., Андриевская И.А., Ишутина Н.А.,  
Гориков И.Н., Петрова К.К., Приходько Н.Г.**

**ГОРМОНАЛЬНЫЙ ОБМЕН В ПЛАЦЕНТЕ  
ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Благовещенск – 2020

УДК 577.175.6:618.36:618.2 + (618.3-06:578.825.12)

ББК 57.162.1

55.142.1

**Довжикова И.В., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Петрова К.К., Приходько Н.Г.** Гормональный обмен в плаценте при цитомегаловирусной инфекции. Благовещенск, 2020. 174 с. ISBN 978-5-905864-22-3.

В монографии обобщены результаты многолетних исследований авторов в области гормональных отношений в системе «мать-плацента-плод» при физиологической беременности и ее осложнениях, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией. Систематизированы и описаны физиологические эффекты прогестерона и его метаболитов, андрогенов и эстрогенов на разных этапах беременности. Впервые подробно описаны прогестеронсинтетические и метаболические процессы в плаценте, определена роль недостатка прогестерона в развитии осложнений беременности при цитомегаловирусной инфекции. Рассматриваются причины эстрогеновой недостаточности в аспекте преобразований андрогенов в плаценте при цитомегаловирусной инфекции. В отдельном разделе книги изложен материал, касающийся вопросов нарушения синтеза и метаболизма холестерина в плаценте как предшественника стероидных гормонов.

Монография содержит обширный ссылочный аппарат, включающий зарубежные и отечественные источники.

Книга рассчитана на научных работников, аспирантов и врачей различных специальностей, занимающихся проблемами влияния вирусной инфекции на течение и исходы беременности.

Рецензенты:

Перельман Ю.М., член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе ДНЦ ФПД.

Шолохов Л.Ф., д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Утверждено к печати Ученым советом ДНЦ ФПД 14.12.2020, протокол №8.

ISBN 978-5-905864-22-3 © И.В. Довжикова, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, И.Н.Гориков, К.К.Петрова, Н.Г. Приходько, 2020  
© ДНЦ ФПД, 2020

---

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция остается серьезной проблемой для здоровья во всем мире. Возбудителем является ЦМВ, также называемый вирусом герпеса человека 5 типа. ЦМВ относится к I группе Балтиморской классификации, в частности, к подсемейству *Betaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae* (Gugliesi F. et al., 2020). Необходимость изучения ЦМВ обусловлена его широким распространением, причем серопревалентность среди населения мира колеблется от 40-99% в зависимости от географического положения и социально-экономического статуса (Britt W.J., 2018; Collins-McMillen D. et al., 2018). В Российской Федерации, по данным различных авторов, частота выявления маркеров ЦМВ у женщин достигает 90%. Среди женщин старше 30 лет инфицированы 98% (Короткова Н.А., Прилепская В.Н., 2016; Кытикова О.Ю. и соавт., 2017).

ЦМВ обладает широким клеточным тропизмом, который включает эпителиальные клетки железистых и слизистых тканей, гладкомышечные клетки, фибробласты, макрофаги, гепатоциты, дендритные клетки и эндотелиоциты (Sinzger C. et al., 2008). Большая часть патогенеза, связанного с ЦМВ, объясняется способностью вируса устанавливать постоянную пожизненную инфекцию через латентность. В латентном состоянии вирусный геном сохраняется в клетке-хозяине без активной репликации или продукции нового вирусного потомства, но со способностью к репликации вируса (Collins-McMillen D. et al., 2018). Реактивация вируса может происходить в результате ослабления иммунологического контроля. К таким состояниям относят беременность, что сопровождается супрессорной перестройкой иммунной системы, цель которой формирование и поддержка иммунологической толерантности к развивающемуся плоду. Прогнозировать начало материнской ЦМВ инфекции сложно. Симптомы, свидетельствующие о ЦМВ, обычно не распознаются клинически, поскольку отсутствует симптомокомплекс, связанный с ЦМВ инфекцией у беременных (Pass R.F., Arav-Boger R., 2018).

---

Цитомегаловирус является наиболее распространенной причиной врожденной инфекции. Кроме того, врожденная ЦМВ инфекция является ведущей негенетической причиной нейросенсорной потери слуха, причиной умственной отсталости, когнитивных нарушений, микроцефалии, церебрального паралича, гепатоспленомегалии, ретинита, задержки внутриутробного развития и антенатальной гибели плода. Цитомегаловирусная инфекция может протекать бессимптомно, однако в 10-15% таких случаев впоследствии развиваются неврологические, слуховые и зрительные дефекты, которые становятся очевидными в более позднем возрасте (Gugliesi F. et al., 2020).

Цитомегаловирусная инфекция при беременности не всегда приводит к внутриутробному инфицированию плода, однако это не означает полное отсутствие последствий для плода. Патологическое течение беременности, высокий риск развития самопроизвольного выкидыша, плацентарной недостаточности, многоводия, ретроплацентарной гематомы, хронической внутриутробной гипоксии, задержки роста плода (ЗРП) и преждевременных родов описаны многими авторами (Быстрицкая Т.С., Бабенко О.П., 2015; Петрова К.К., 2017; Чешик С.Г., Кистенева Л.Б., 2016; Aziz N. et al., 2015; Eskild A. et al., 2005; Pereira L. et al., 2014; Racicot K., Mor G., 2017; Silasi M. et al., 2015; Turner K.M. et al., 2014).

Подобная ситуация привела к пересмотру взгляда на ЦМВ инфекцию, как на исключительно латентную, не требующую особого внимания, и заставила признать ее роль в развитии различной акушерской и перинатальной патологии.

По нашему мнению, для снижения частоты неблагоприятных явлений у беременных женщин инфицированных ЦМВ необходимо раскрытие всех патогенетических звеньев развивающейся патологии. Несмотря на значительное число научных публикаций по этой теме, изучаемую проблему нельзя считать полностью решенной. На наш взгляд, в первую очередь, это касается этиопатогенетической роли ЦМВ в развитии плацентарной недостаточности, практически всегда сопровождающаяся нарушением гормонального баланса. В данной работе будут показаны не только изменения, происходящие в гормональном фоне, но и предпринята попытка раскрыть причины патологических состояний, ассоциированных с ЦМВ инфекцией.

---

По имеющимся сведениям, в патогенезе осложнений беременности, определяющими звеньями являются инфекционные заболевания у матери и эндокринные нарушения. В монографии отражено текущее понимание процессов, нормальное течение которых обеспечивается прогестероном и эстрогенами, а их недостаточность может приводить к патологическому течению беременности. Анализ основных этапов синтеза прогестерона и эстрогенов в плаценте поможет раскрыть причины изменения их уровней при ЦМВ инфекции.

Так как предшественником всех стероидных гормонов является холестерол, то мы остановили свое внимание на его обмене. Изучив доступную современную литературу, мы не обнаружили исследований холестеринового метаболизма при беременности, осложненной обострением ЦМВ инфекции. Особое внимание будет посвящено таким метаболитам стероидных гормонов как  $5\beta$ -дигидропрогестерон,  $5\beta$ -прегнандиол,  $20\alpha$ -дигидропрогестерон,  $5\alpha$ -прегнан- $3\beta/\alpha$ -ол-20-он, дегидроэпиандростерон и андростендиол.

Мы надеемся, что полученные данные окажутся интересными для специалистов, работающих в этой области.

## ПЛАЦЕНТА – БАЗА ДЛЯ ПРЕВРАЩЕНИЯ ХОЛЕСТЕРОЛА В СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

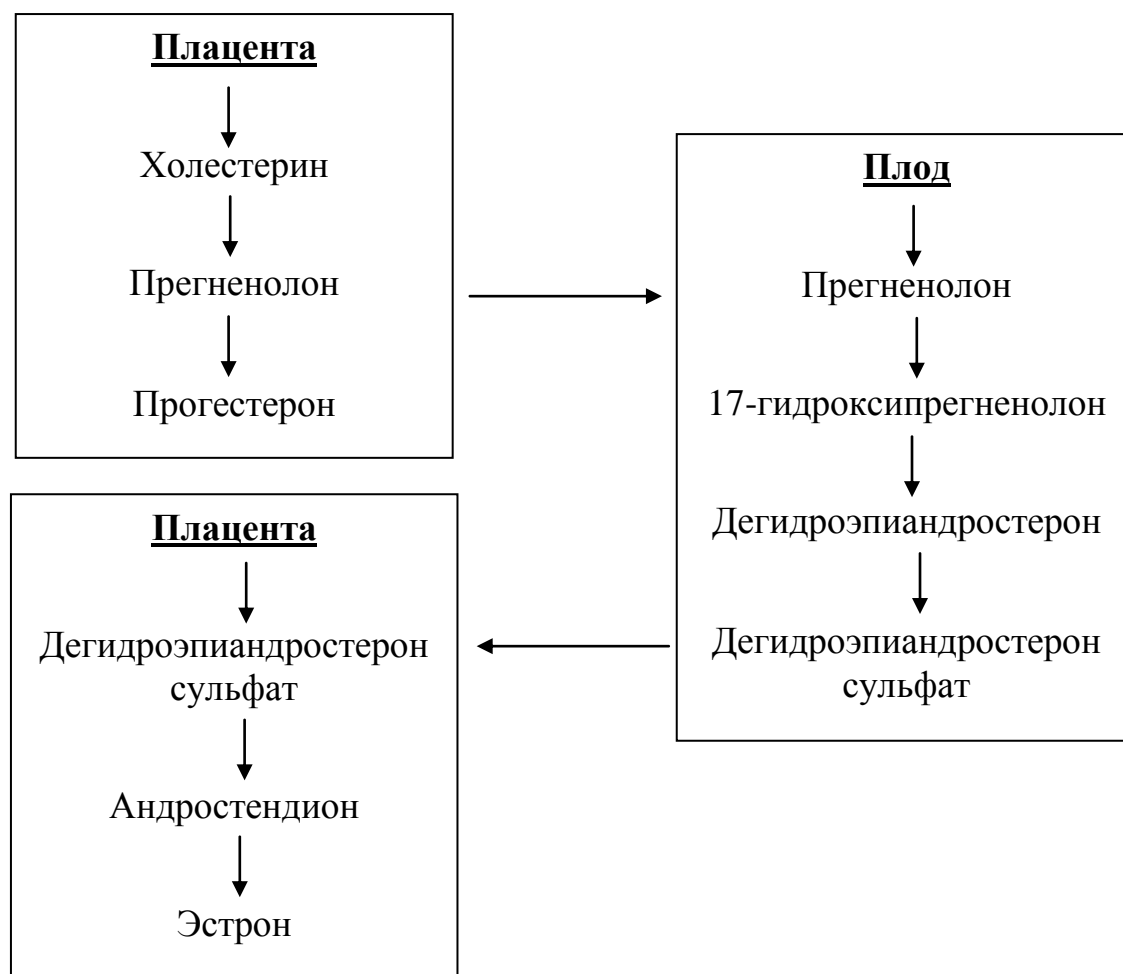
Во время беременности в женском организме появляется важнейший провизорный орган, продуцирующий гормоны – плацента. О способности клеток трофобласта принимать участие в метаболизме стероидов свидетельствуют данные, полученные еще в 60-х – начале 70-х годов XX века (Beck J.S., Ewen S.W., 1970; Grossman S., Bloch E., 1973; Jirasek J.E. et al., 1969; Stemmler H.-J., 1964). Считается, что плацента обеспечивает систему «мать-плод» всеми необходимыми для ее развития гормонами. По некоторым данным, количество стероидных гормонов, производимых плацентой, является существенным уже на пятой неделе беременности (Strauss J.F., Martinez F., Kiriakidou M., 1996; Morel Y. et al., 2016).

Стероидогенез в плаценте имеет целый ряд характерных особенностей. Главной из них является то, что плацента представляет собой функционально неполный эндокринный орган и не может синтезировать стероидные гормоны *de novo*. В результате ряда работ (Diczfalusy E., 1964; 1969; Diczfalusy E., Pion R., Schwiers J., 1965; Schwiers J., Eriksson G., Diczfalusy E., 1965) было установлено, что стероид-продуцирующим органом является фетоплацентарный комплекс (рис. 1). Плод, как и плацента, является неполной стероидогенной системой. Однако, ферменты, отсутствующие в плаценте, имеются в тканях плода, и наоборот.

В последние годы накопилось значительное количество знаний в области ферментов стероидогенеза (Chatuphonprasert W. et al., 2018). Энзимы, участвующие в синтезе стероидных гормонов, относятся к двум семействам: цитохром Р450-ферменты и гидроксистероддегидрогеназы. Одно из главных отличий между р450-ферментами и гидроксистероддегидрогеназами – то, что каждый из Р450-ферментов является продуктом одного отдельного гена, тогда как для гидроксистероддегидрогеназ ситуация совершенно иная.

Существует несколько изоформ гидроксистероиддегидрогеназ, которые кодируются своим собственным отдельным геном.

Разновидности (изоформы) различаются по распределению в тканях, активности катализатора (то есть, функционируют ли они преимущественно как дегидрогеназы или редуктазы), субстратной специфичности, специфичности к кофактору и внутриклеточной локализации (Payne A.H., Hales D.B., 2004; Penning T.M., 1997).



**Рис. 1.** Синтез половых гормонов в системе «плацента-плод».

Что касается изучения ферментов стероидогенеза в плаценте, то еще в 60-х годах прошлого века гистохимически была обнаружена активность  $3\alpha$ ,  $3\beta$ ,  $11\beta$ ,  $16\beta$  и  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназ в трофобласте ворсин плаценты (Чернявская М.А., Сегаль Г.М., Торгов И.В., 1969; Dey Sudhansu K., Dickmann Z., 1974; Diczflusy E., 1964; 1969;

Diczflusy E. et al., 1965; Jirasek J.E., Sulcova J., Capcova A. et al., 1969; Lobel B.L., Deane H.W., Romney S.L., 1962; McKay H.D., 1966; Varangot J., Cerard L., Jonnotti S., 1965). В настоящее время сохраняется тенденция поиска и описания их изомеров: выделение, очистка, клонирование, определение аминокислотной последовательности и структуры.

Биосинтез стероидных гормонов происходит главным образом на микросомах и сводится к реакциям гидроксилирования их стероидных предшественников, приводящим к отщеплению алифатических радикалов и образованию полярных продуктов, а также к дегидрогеназным реакциям, обеспечивающим превращения гидроксильных и кетогрупп.

Начало синтеза одинаково для всех стероидных гормонов в плаценте. Холестерин содержит 27 атомов углерода, тогда как в состав любых стероидных гормонов входит не более 21 атома. Поэтому их образование начинается с отщепления боковой цепи холестерина и формирования ключевого промежуточного продукта синтеза – прегненолона. Ход превращения холестерина сложен, он включает ряд последовательных стадий, в которых боковая цепь холестерина гидроксилируется по атомам  $C_{20}$  и  $C_{22}$  (с образованием промежуточных оксипроизводных: 22R-оксихолестерина и 20,22R-диоксихолестерина), а затем расщепляется под действием десмолазы (фермента, относящегося к классу цитохром P450-ферментов). Все три последовательные реакции катализируются одной и той же молекулой цитохрома P450<sub>ssc</sub>, то есть реализуется полуфункциональный катализ, предусматривающий высокую динамичность в области активного центра в процессе превращения исходного субстрата и промежуточных продуктов его окисления. В случае цитохрома P450<sub>ssc</sub> считается, что строгая последовательность реакций гидроксилирования обеспечивается термодинамическим механизмом стабилизации окистероидов в активном центре гемопротейда: сродство оксипроизводных холестерина к цитохрому P450<sub>ssc</sub> значительно выше, чем исходных соединений.

Цитохром P450-ферменты (CYP) – это мембраносвязанные белки, расположенные либо в митохондриальной мембране, к ним относятся CYP11A, CYP11B1, CYP11B2 (названия даны в соответствии с кодирующим их геном), или эндоплазматическом ретикулуме (микросомальные) – CYP17, CYP19, CYP21. В биосинтезе они катализируют гидроксилирование и расщепление стероидного субстрата. Эти ферменты функ-

ционируют как монооксигеназы, использующие НАДФН в качестве донора электронов (Payne A.H., Hales D.B., 2004). Цитохром P-450 является местом связывания стероидного субстрата в гидроксилирующей цепи. Во всех реакциях участвует локализованная на внутренней мембране многокомпонентная система, содержащая кроме цитохрома P450 флавопротеид и ферредоксин (Усанов С.А., Черноголов А.А., Хонкакоски П. и др., 1990).

К классу цитохром P450-ферментов, участвующих в стероидогенезе половых гормонов, относится P450<sub>ssc</sub> (CYP11A). Энзим катализирует первую реакцию на пути синтеза всех стероидных гормонов, являющуюся также скоростью лимитирующей. Следовательно, регуляция стероидогенеза происходит в основном на данной стадии.

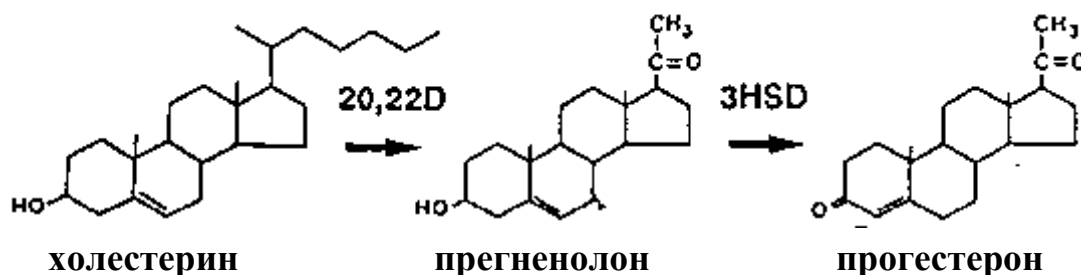
В реакции участвуют три молекулы НАДФН, три молекулы кислорода и митохондриальная система переноса электронов. Фермент P450<sub>ssc</sub> (от английского – side chain cleavage enzyme, фермент, отщепляющий боковую цепь) является продуктом одного отдельного гена, он катализирует три последовательных реакции гидроксирования по 20 и 22 углеродным атомам и отщепление боковой углеродной цепи. Этот энзим наиболее выражен в коре надпочечников, яичнике, яичке и плаценте, кроме того он обнаружен в сердце, центральной и периферической нервной системе. В плаценте фермент локализуется в синцитиотрофобласте (Li Y., Isomaa V., Pulkka A. et al., 2004; Payne A.H., Hales D.B., 2004). Существует мнение о том, что плацентарный ядерный белок SCC1, через активацию белка AP-2, осуществляет регуляцию активности фермента цитохром P450<sub>ssc</sub> в плаценте человека (Ben-Zimra M., 2002; Payne A.H., Hales D.B., 2004).

Вне беременности активность энзима регулируется двумя механизмами. Быстрая регуляция в ответ на стимул (процесс стимулируется адренокортикотропным гормоном) осуществляется путем синтеза специального белка StAR (steroidogenic acute regulator), функцией которого является доставка холестерина к месту его преобразования. Процесс опосредуется системой цАМФ – протеинкиназа А. Еще одним регулятором, воздействующим на синтез стероидных гормонов, является отрицательная обратная регуляция активности фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы холестерином (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000; Alphonse P.A., Jones P.J., 2016).

В плаценте превращение холестерина в прегненолон также является лимитирующей стадией биосинтеза стероидных гормонов. Стимуляция активности происходит при участии цАМФ, лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина. Как оказалось, адренокортикотропный гормон, осуществляющий контроль этой стадии синтеза стероидных гормонов, в плаценте не работает (Payne A.H., Hales D.B., 2004; Strauss J.F. et al., 1996). Фосфолипиды выступают в качестве низкоспинных эфффектов холестерин-гидроксилирующего цитохрома P450 и играют принципиально важную роль в процессе превращения холестерина в прегненолон.

### Синтез прогестерона

Прогестерон синтезируется (рис. 2) из прегненолона в две стадии (Tuckey R. C., 2005; Fraichard C. et al., 2020).

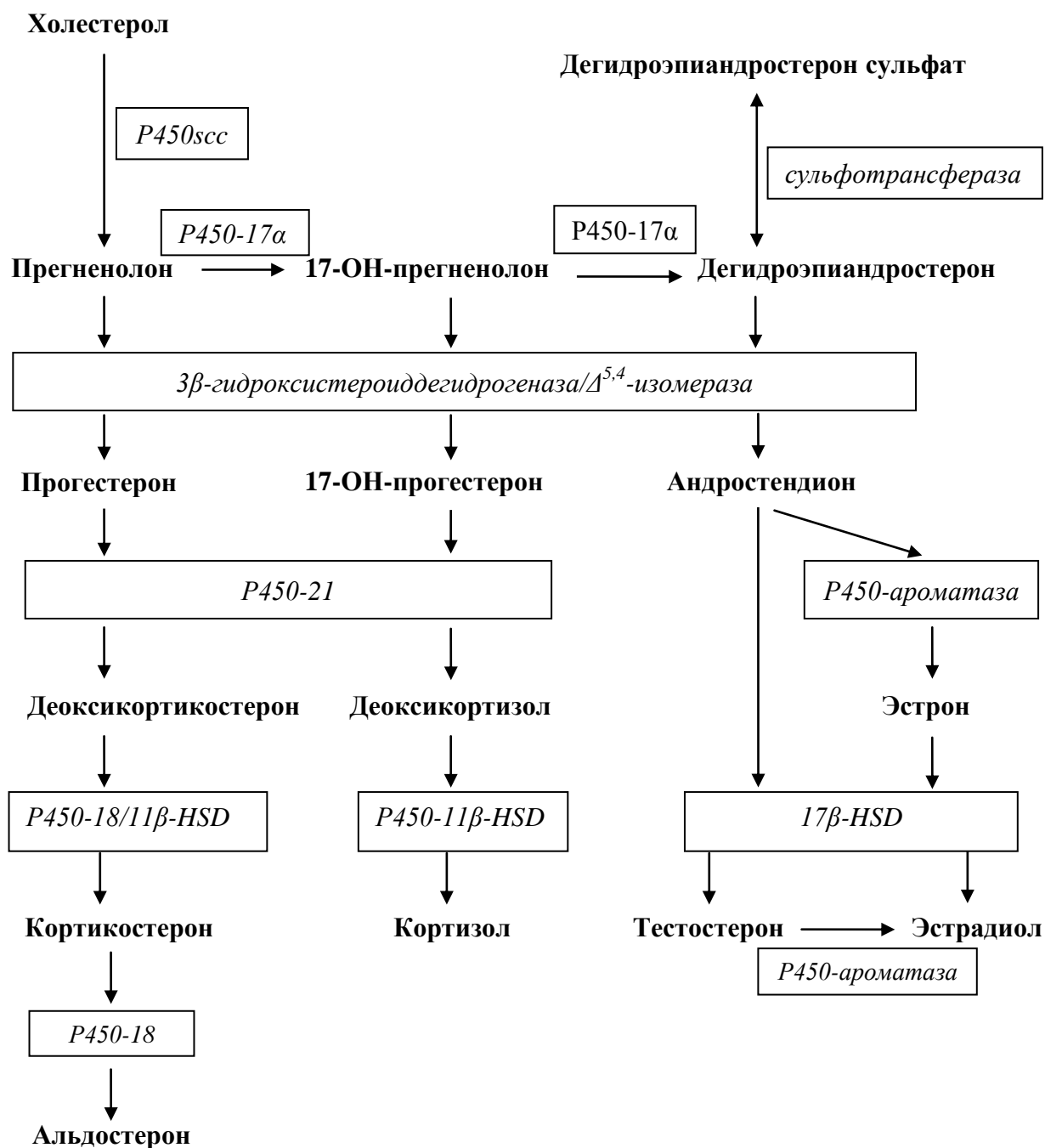


*Рис 2. Синтез прогестерона.*

В молекуле прегненолона 3-гидроксигруппа окисляется в 3-оксогруппу, а двойная связь изомеризуется. Выполняет эту работу один фермент 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа I типа (рис. 3).

В течение последнего времени было выделено и охарактеризовано несколько ее изоформ. На сегодняшний день их известно шесть, каждая из которых является продуктом одного отдельного гена (Payne A.H., Hales D.B., 2004). Свои номера они получали в порядке их обнаружения.

Фермент широко распространен в стероидогенных тканях и хорошо выражен в плаценте человека. Регуляция его работы в плаценте отличается от таковой в других тканях, исследования в этой области продолжаютс до сих пор.



**Рис. 3.** Синтез гормонов из холестерина (Brandt M., 2003).

Вначале этот фермент работает как дегидрогеназа и окисляет гидроксил у 3-го углеродного атома до 3-кетогруппы. Затем он работает как изомераза и катализирует перенос двойной связи из 5-6-го положения в 4-5-е положение, который сопровождается внутри- или межмолекулярным переносом водорода от C<sub>4</sub> к C<sub>6</sub>. Ранее считалось, что в данной ситу-

ации работают два фермента (Юдаев Н.А., 1976; Murota S., Fenselau C.C., Talalay P., 1971). Но позднее было установлено, что обе реакции осуществляются  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой (Payne A.H., Hales D.B., 2004; Thomas J.L., Duax W.L., Addlagatta A. et al., 2003)

Стимулируется данный процесс хорионическим гонадотропином и хорионическим адренокортикотропином посредством активации цАМФ (Chaudhary J., Bhattacharyya S., Das C., 1992; Mason J.I., Ushijima K., Doody K.M. et al., 1993; Tremblay Y., Beaudoin C., 1993; Tuckey R.C., 2005).

В литературе имеются данные о регулировании ферментов P450<sub>scc</sub> и  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы I типа по принципу обратной связи прогестероном и эстрадиолом (Beaudoin C., Blomquist C.H., Bonenfant M. et al., 1997; Strauss J.F., Martinez F., Kiriakidou M., 1996). Ингибирование стероидогенеза на этой стадии может осуществляться и неконъюгированными предшественниками стероидов (Townesley J. D., 1975).

В перфузате плаценты обнаружено большое количество прогестерона. Установлено, что в конце беременности данный орган продуцирует около 300 мг прогестерона в день, что в десять раз превышает количество гормона, секретируемого во время полового цикла (Strauss J.F., Martinez F., Kiriakidou M., 1996). Основная функция прогестерона – это торможение сократительной функции миометрия и преобразование эндометрия.

Метаболизм прогестерона происходит по типу, характерному для других  $\Delta^4$ -3-кетостероидов. Основным его путем является восстановление кольца A; другим ведущим превращением является восстановление боковой цепи в 20-м положении (Steckelbroeck S., Jin Y., Gopishetty B. et al., 2004).

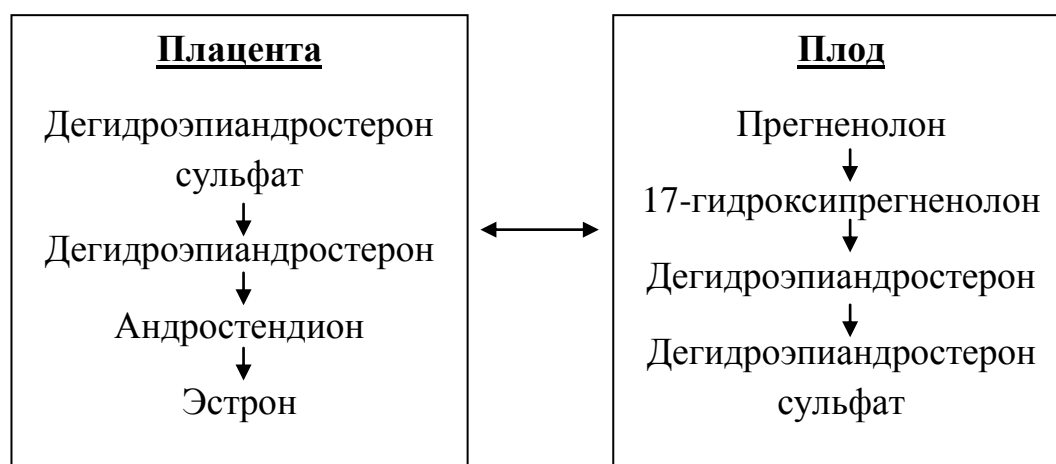
Фермент  $20\alpha$ -гидроксистероиддегидрогеназа катализирует превращение прогестерона в его неактивную форму –  $20\alpha$ -дигидропрогестерон (Jayasekara W.S.N., Yonezawa T., Ishida M. et al., 2005).

Один из последних выводов, существующий на правах гипотезы, сделанный в результате исследования этого энзима, заключается в том, что в плаценте  $20\alpha$ -гидроксистероиддегидрогеназа защищает плод от цитотоксического действия высокого содержания прогестерона и, таким образом, поддерживает нормальное развитие плода.

Фермент 20 $\alpha$ -гидроксистероддегидрогеназа (HSD) считают одной из изоформ 3 $\alpha$ -гидроксистероддегидрогеназ, которые вовлечены в метаболизм всех классов стероидных гормонов (Penning T.M. et al., 2000; Steckelbroeck S., 2004). Они катализируют превращение 5 $\alpha$ -андростан-17 $\beta$ -ол-3-ол (дигидротестостерона) в 5  $\alpha$ -андростан-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -диол (андростандиол), эстрона в 17 $\beta$ -эстрадиол, а также участвуют в прогестероновом метаболизме, где преобразуют гидроксильные группы стероида. По современной терминологии 3 $\alpha$ -гидроксистероддегидрогеназы принадлежат к семейству альдокеторедуктаз (AKR1C1-AKR1C4) (Zeng C.M. al., 2017).

### Синтез эстрогенов

В организме биосинтез эстрогенов на стадии прегненолона может проходить по двум путям:  $\Delta^4$ -путь (данный путь преобладает в яичниках) – через прогестерон, 17 $\alpha$ -оксипрогестерон и андростендион и  $\Delta^5$ -путь (рис. 4) через 17-оксипрегненолон, дегидроэпиандростерон,  $\Delta^5$ -андростендиол и/или тестостерон (осуществляется преимущественно в фетоплацентарном комплексе и надпочечниках).



**Рис. 4.** Синтез эстрогенов.

В этих реакциях участвует целый ряд ферментов: цитохром P450c17, сульфокиназы, сульфатазы  $\Delta^5$ -стероидов, 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, цитохром P450-ароматазы, 17 $\beta$ -

гидроксистероиддегидрогеназы I типа (Strauss J.F., Martinez F., Kiriakidou M., 1996).

Существовало мнение, что образование из прегненолона и прогестерона C<sub>19</sub>-стероидов происходит практически только в тканях плода (Pion R., Jaffe R., Eriksson G. et al., 1965; Varangot J., Cerard L., Jonnotti S., 1965). Как прогестерон, так и прегненолон гидроксилируются плодом в 17 $\alpha$ -положении. Однако отщепление боковой цепи у 17 $\alpha$ -оксипрогестерона происходит в минимальном объеме, и он используется главным образом для синтеза C<sub>21</sub>-кортикостероидов в надпочечниках плода. В то же время для  $\Delta^5$ -стероидов существует свой путь синтеза.

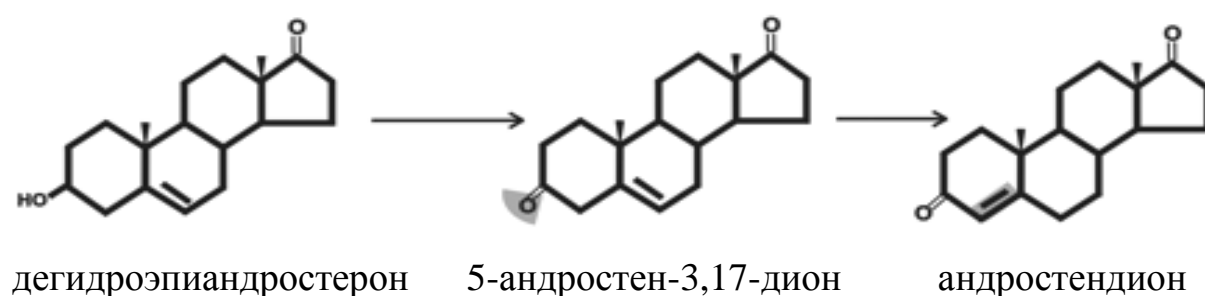
Первоначально считалось, что каждая реакция проводится разными ферментами (Юдаев Н.А. и др., 1976), однако более поздние исследования (Nakajin S., Hall P.F., 1981; Nakajin S., Shively J.E., Yuan P.M. et al., 1981) показали, что один единственный белок катализирует и гидроксилирование и лиазную реакцию, в последующем это было подтверждено.

Фермент P450c17 (CYP17) – представитель класса цитохромных энзимов является продуктом одного гена. Он катализирует две оксидоредуктазные реакции при посредстве цитохром P450, НАДФН, кислорода и микросомальной системы переноса электронов, в результате чего из 17-оксипрегненолона образуются промежуточные соединения – дегидроэпиандростерон (ДЭА) (или в других органах андростендион) – в количественном отношении наиболее важный стероид плода. Как мы уже упомянули, существовало мнение, что энзим хорошо выражен во всех классических стероидогенных тканях, кроме плаценты человека, хотя в плацентах некоторых других видов млекопитающих он был обнаружен. В 2003 году было сообщено об обнаружении экспрессии гена CYP17 в плаценте (Pezzi V., 2003). Кроме того, позднее была подтверждена не только экспрессия гена, но и активность фермента в плаценте (Escobar J.C., 2011б; Noyola-Martinez N., 2017). В синцитиотрофобласте ворсин плаценты мРНК CYP17A1 экспрессируется на гораздо более низком уровне по сравнению с другими ферментами, участвующими в синтезе. По мнению авторов не более 20-30 % эстрогенов, вырабатываемых во время беременности, могут быть результатом конверсии прегненолона плацентарным ферментом CYP17A1. Большинство исследователей счи-

тают, что данная стадия образования C19-стероидов происходит в основном в тканях плода. Синтез 17 $\alpha$ -гидроксипрегненолона в трофобласте регулируется сигнальным путем цАМФ/протеинкиназа А (Escobar J.C. et al., 2011a).

Дегидроэпиандростерон не только служит предшественником эстрогенов, но и выполняет самостоятельные физиологические функции. Основное физиологическое действие ДЭА связано с регуляцией различных звеньев репродуктивной системы и участием в процессе дифференцировки структур мозга. В эмбриональном периоде этот стероид является фактором половой дифференцировки. На практике анализ данного соединения принято вести по его метаболиту – дегидроэпиандростерон-сульфату, имеющего более высокую стабильность, более длительный период полураспада и более высокую концентрацию в крови (Klinge S.M. et al., 2018; Clark B.J. et al., 2018).

Образующийся дегидроэпиандростерон не используется в качестве субстрата 3 $\beta$ -оксистероиддегидрогеназой плода, но под действием высокоактивной сульфокиназы превращается в сульфоформу. Существует предположение, что синтез сульфата в надпочечниках плода происходит на уровне сульфатов уже на стадии прегненолона. Сульфатазная активность в тканях плода очень низка, однако она весьма значительна в плаценте, особенно по отношению к сульфатам  $\Delta^5$ -стероидов (Ugele B., St-Pierre M.V., Pihusch M. et al., 2003). В результате большое количество дегидроэпиандростерон-сульфата, образующегося в тканях плода, быстро гидролизуется плацентой. Образующийся дегидроэпиандростерон превращается плацентой в анростендион (рис. 5), и основная масса последнего быстро ароматизируется в эстрон и эстрадиол.



**Рис 5. Синтез андрогенов.**

Одной из характерных черт ферментного набора плаценты является отсутствие в ней 16 $\alpha$ -гидроксилазы. В результате плацента может, ароматизируя андростендион, образовывать лишь эстрон и эстрадиол, но не эстриол. Синтез последнего осуществляется при участии печени плода. Хорошо известно, однако, что именно эстриол является доминирующим эстрогеном беременности у женщин. Уровень его в крови при беременности возрастает в 5-10 раз по сравнению с небеременными. Эстриол, нейтрализуя действие эстрона и эстрадиола, снижает сократительную способность матки. Он же и является наиболее активным протектором роста матки. Выдвигалась гипотеза об антиоксидантной функции эстриола на уровне развивающейся центральной нервной системы плода (Reves-Romero M.A., 2001). Опыты с различными предшественниками показали, что эстриол может образовываться только в результате ароматизации 16-окисленных нейтральных предшественников плода и (или) матери. Основными предшественниками при образовании эстриола являются 16 $\alpha$ , 17-диоксисоединения:  $\Delta^5$ -андростентриол, 16-кето- $\Delta^5$ -андростендиол и 16 $\alpha$ -оксидегидроэпиандростерон. У плода местом 16-гидроксилирования является в основном печень.

Таким образом, значительная часть дегидроэпиандростерона, образующегося в надпочечниках плода, подвергается 16 $\alpha$ -гидроксилированию в печени и затем ароматизируется в плаценте с образованием эстриола (Kovács K. et al., 2019).

Около 80 % эстриола во время беременности синтезируется из дегидроэпиандростерона-сульфата плодового происхождения и только 10 % – из дегидроэпиандростерон-сульфата, образующегося в коре надпочечников матери (Kallen C.B., 2004; Pasqualini J.R. et al., 2016). Дегидроэпиандростерон сульфат превращается в эстриол двумя путями. Основной путь включает 16 $\alpha$ -гидроксилирование секретируемого фетальными надпочечниками дегидроэпиандростерон-сульфата в печени плода. Образовавшийся 16 $\alpha$ -гидроксидегидроэпиандростерон сульфат в плаценте десульфатируется и под воздействием 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназно-изомеразной системы трансформируется в 16 $\alpha$ -гидроксиандростендион, затем в 16 $\alpha$ -гидрокситестостерон. Ароматизация последнего приводит к образованию эстриола (Pasqualini J.R., 2005; Noyola-Martínez N. et al., 2019). Наряду с 16 $\alpha$ -гидроксилированными производными де-

гидроэпиандростерон-сульфата в печени плода образуется  $\Delta^5$ -андростентриол, который, поступая в плаценту, превращается в эстриол (Pasqualini J.R., 1970). Кроме «нейтрального» пути, биосинтез эстриола при беременности осуществляется 16 $\alpha$ -гидроксилированием (фенольный тип) в печени плода и матери плацентарного эстрона, который, поступая обратно в плаценту, превращается в эстриол. У небеременной женщины синтез эстриола происходит в печени путем преобразования первичных эстрогенов – 17 $\beta$ -эстрадиола и эстрона (Цирельников Н.И., 1980).

Заключительным и уникальным этапом синтеза эстрогенов является ароматизация  $C_{19}$ -стероидов. Эта реакция катализируется целым ферментным комплексом. Результаты опытов по сравнению перехода в эстрогены различных производных андростендиона позволили предположить, что промежуточным этапом при ароматизации нейтральных стероидов является гидроксилирование в 19-м положении. 19-гидроксилирование является лимитирующей реакцией всего процесса ароматизации. Для каждой из трех последовательных реакций смешанного типа (образование 19-оксиандростендиона, 19-кетоандростендиона и эстрона) требуется НАДФН и  $O_2$ . В опытах на плаценте человека обнаружено, что для превращения 1М андростендиона в 1М эстрона требуется 3М НАДФН и 3М  $O_2$ . Ключевым ферментом биосинтеза эстрогенов является цитохром P450-ароматаза, катализирующая процессы, приводящие к ароматизации первого кольца стероидного ядра, и, следовательно, дающая начало эстрогенам – эстрону, эстрадиолу и эстриолу. Реакция включает микросомальную систему переноса электронов, цитохром P450 редуктазу, три молекулы НАДФН и три молекулы кислорода. P450-ароматаза широко распространена в тканях и очень хорошо выражена в плаценте человека (Ясинская И.М., Сумбаев В.В., 2006; Korzekwa K.R., Trager W.F., Smith S.J. et al., 1991; Li Y. et al., 2004; Payne A.H., Hales D.B., 2004).

Регуляция деятельности цитохром P450-ферментов в плаценте отличается от регуляции этих энзимов в других органах (Ясинская И.М., Сумбаев В.В., 2006; Dickey R., Thompson J., 1969; Payne A.H., Hales D.B., 2004; Sofi M., Young M.J., Paramakarios T. et al., 2003). Поиск и идентификация факторов, отвечающих за их активность, велись долго и

продолжаются до сих пор. Существует мнение, что работа фермента цитохром P450-ароматазы находится под контролем специфического плацентарного *exon 1* (Kamat A., 2002). Выявлено, что адренексин является ингибитором для цитохром P450<sub>scc</sub> (Tuckey R.C., McKinley A.J., 2001).

Плацентарный цитохром P450 в комплексе с андростендионом полностью нечувствителен к СО, но обнаруживает значительную чувствительность к окиси углерода с 19-нортестостероном (Ясинская И.М., Сумбаев В.В., 2006). Другие эстрогены образуются главным образом путем гидроксилирования или дегидрирования эстрадиола, поэтому ароматазу можно считать единственным ферментом, лимитирующим образование эстрогенов (Ясинская И.М., Сумбаев В.В., 2006; Korzekwa K.R., Trager W.F., Smith S.J. et al., 1991).

После синтеза эстрон и эстрадиол могут быть катаболизированы в эстриол, эстетрол, катехолэстрогены (или метоксиэстрогены) и конъюгированные формы. Эстетрол является продуктом 15 $\alpha$ /16 $\alpha$ -гидроксилирования эстрадиола, происходящего в печени плода. В результате его концентрация намного выше у плода, чем у матери. Фермент 15 $\alpha$ -гидроксилаза специфичен для печени плода, он не экспрессируется после рождения и, следовательно, эстетрол больше не синтезируется (Berkane N. et al., 2017). Роль этого конкретного эстрогена остается неизвестной, вероятно, он действует как селективный модулятор рецептора эстрогена (Abot A. et al., 2014; Pluchino N. et al., 2014; Coelingh Bennink H.J.T. et al., 2016).

Катехолэстрогены образуются в результате необратимого гидроксилирования эстрона и эстрадиола, катализируемого изоформами цитохрома P450 в плаценте и печени. В плаценте гидроксилирование происходит в основном за счет активности CYP1A1 и CYP3A4 (Lee A.J. et al., 2003). В результате реакции формируются активные метаболиты с геномным и негеномным действием (Berkane N. et al., 2017). Катехолэстрогены превращаются плацентарной катехол-О-метилтрансферазой (COMT) в метоксиэстрогены. Одним из основных метоксиэстрогенов является 2-метоксиэстрадиол (2-ME2), который вырабатывается плацентой, а также локально в месте имплантации (Berkane N. et al., 2017).

Метаболизм эстрогеновых стероидов существенно отличается от других стероидных гормонов. Если основные превращения нейтральных

стероидов (кортикостероиды, андрогены, прогестерон) заключаются в восстановлении кольца А, то характерной особенностью обмена эстрогенов является сохранение у преобладающей массы их метаболитов ароматического кольца А. Первым этапом метаболизма эстрадиола, по-видимому, является его превращение в эстрон, катализируемое НАД(НАДФ)-зависимой 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой (Dupont E., Labrie F., Luu-The V. et al., 1991; Luu-The V., 2001).

Гидроксистероиддегидрогеназы, участвующие в стероидогенезе принадлежат к семейству алкогольдегидрогеназ. Они являются мембраносвязанными (митохондриальными или микросомальными) ферментами, использующими НАД/НАДФ в качестве акцепторов.

У человека 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа катализирует превращения эстрона, 17 $\beta$ -эстрадиола, андростендиона (4-ен-дион), тестостерона, а также дегидроэпиандростерона и андрост-5-ен-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -диола. Таким образом, данный фермент играет важную роль в формировании андрогенов и эстрогенов.

Долгое время были известны две изоформы, катализирующие взаимопревращение у высокоактивных 17 $\beta$ -гидроксистероидов и их 17-кетоторм, тем самым, регулируя биологическую активность половых стероидов. Первой была охарактеризована и клонирована изоформа 1 этого энзима, которая преимущественно катализирует преобразование эстрона в 17 $\beta$ -эстрадиол (впервые она была выявлена именно при исследовании плаценты), тогда как изоформа 2, наоборот, – конверсию эстрадиола в эстрон. По мере продвижения исследований оказалось, что фермент обнаруживает удивительную мультифункциональность, позволяющую контролировать концентрацию не только стероидов, но и также жирных и желчных кислот (Mindnich R. et al., 2004). Были выявлены различные типы 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, все они играют важную роль в метаболизме эстрогенов и андрогенов (Blanchard P.-G., 2007; Deluca D. et al., 2005; Jacobsson J. et al., 2006; Husen B. et al., 2003; Labrie F., 1997; Li Y. et al., 2004; Liu H. et al., 2005; Lin S.-X. et al., 2006; Miettinen M.M., 2007; Mindnich R. et al., 2004; Moeller G. et al., 2006; Moghribi N., Andersson S., 1989; Su E.J. et al., 2007; Vihko P., 2004). Ключевым лидером в изучении типов 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы в мировой науке считается Van Luu-The (Luu-The V., 2001; Luu-The V., Tremblay P., Labrie F., 2006; Luu-The V., Zhang Y., Poirier D. et al., 1995).

17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы различаются по распределению в тканях, каталитическим предпочтениям, субстратной специфичности, субклеточной локализации и механизмам регулирования. Изоформы, катализирующие однонаправленную реакцию восстановления, обозначены цифрами 1, 3, 5 и 7, катализирующие обратную реакцию (окислительную) – 2, 4, 6 и 8. Только три формы этого фермента участвуют в катализе финального шага биосинтеза гормонов – 1, 3 и 7. Недавно введенная номенклатура для 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназ основана на генетическом тождестве и их функциональном значении. Кроме того, 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы номеровались хронологически, в порядке их обнаружения (Peltoketo H. et al., 1999; Lin S.-X., 2005). В 2006 году стало известно о 14-м типе этого фермента (Jansson A.K., Gunnarsson C., Cohen M. et al., 2006). Сегодня у млекопитающих обнаружено 15 ферментов 17 $\beta$ -HSD (He W., 2016). Все выявленные типы фермента активно изучаются.

Тип 5 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, отвечает за трансформацию 4 андростендион (4-дион) в тестостерон. Кроме того, оказалось, что в яичнике он обладает высокой 20 $\alpha$ -гидроксистероиддегидрогеназной активностью. Предполагается, что это необходимо для того, чтобы защитить клетки теки от высокой концентрации прогестерона. Такая двойная активность этого типа фермента в женских репродуктивных органах, вероятно, необходима для оптимизации гормонального баланса (Jacobsson J., Palonek E., Lorentzon M. et al., 2006).

В 2003 году была выявлена новая 17-гидроксистероиддегидрогеназа, получившая наименование 12 тип 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы. Обнаружено, что этот тип фермента трансформирует эстрон в эстрадиол. Что интересно, последовательность этого типа сходна с последовательностью 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 3 типа и они кодируются одним геном (Blanchard P.-G., Luu-The V., 2007; Luu-The V., Tremblay P., Labrie F., 2006). Однако, несмотря на это, эти типы катализируют разные реакции с разными субстратами (3-й тип 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы отвечает за преобразование тестостерона в андростендион). Далее были исследованы 13 и 14 типы фермента (Horiguchi Y. et al., 2008; Jansson A.K. et al., 2006; Sivik T. et al., 2012).

В плаценте идентифицированы 1, 2, 7, 11, 12 типы данного фермента (Peltoketo et al., 1999; Chai Z., 2003). Одной из последних была

описана изоформа 11, в достаточно сильной степени выраженная в синцитиотрофобласте и катализирующая превращение  $5\alpha$ -андростан- $3\alpha$ ,  $17\beta$ -диола в андростерон. Этот субстрат привлекается для поддержания нормального течения беременности и модуляции активности рецепторов к  $\gamma$ -аминобутиратной кислоте. Пришли к заключению, что он играет свою роль и в стероидогенезе андрогенов и в метаболизме нестероидогенных тканей. Он может действовать метаболизируя компоненты, которые стимулируют стероидный синтез и/или генерируя метаболиты, которые его ингибируют (Chai Z., Brereton P., Suzuki T. et al., 2003).

Считается, что многообразие изоформ  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы составляет сложную систему, гарантирующую определенную адаптацию в клетках и регулирование уровней половых стероидных гормонов. Широкая и накладывающаяся субстратная специфичность предполагает взаимодействие  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназ с другими метаболическими путями.

Проводились исследования, касающиеся регуляции работы данного энзима. Среди факторов, оказывающих влияние на  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы у человека отмечены плацентарный белок JEG-3 клетки, белки AP2, Sp1, Sp3, GATA-элемент, ретинойная кислота, эпидермальный фактор роста, протеинкиназа A. Было выявлено, что эстрогены ингибируют активность ряда типов  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (Deluca D., Moller G., Rosinus A. et al., 2006), а другие – 7 типа, наоборот, активируются ими. Известно сообщение о снижении интенсивности данного фермента под действием цАМФ, запускаемого FSH-белком. В основном же, в настоящее время проводится изучение регуляции фермента на геномном уровне (Keller B., Ohnesorg T., Mindnich R. et al., 2006; Ohnesorg T., Keller B., Hrabé de Angelis M. et al., 2006; Luu-The V., Zhang Y., Porier D. et al., 1995; Luu-The V., 2001).

При изучении  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 7 типа, был сделан вывод, что данный энзим участвует не только в превращении эстрадиола, но и играет другую, возможно более важную роль, действует как 3-кетостероид редуктаза в холестериногенезе (Breitling R., Krazeisen A., Möller G. et al., 2001; Liu H., Robert A., Luu-The V., 2005).

Некоторые исследователи (Drolet R., Simard M., Plante J. et al., 2007), изучая  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (изоформа 2) в пла-

центе пришли к выводу, что этот фермент действует как барьер, уменьшающий уровень эстрадиола для нормализации его уровня в плодовой циркуляции. Проводится несколько исследований, в которых изучаются элементы регуляции работы гидроксистероиддегидрогеназ. Одним из факторов, регулирующих работу этих энзимов, считается достаточная концентрация кофактора – НАДФ/НАД (Agarwal A. K., Auchus R. J., 2005).

Во время беременности экспрессия и активность ферментов, участвующих в образовании стероидных гормонов регулируется различными факторами. Некоторые из них модифицируют как экспрессию стероидогенных ферментов, так и гормональную продукцию в плаценте. Регуляция экспрессии генов большинства этих ферментов зависит от быстрых ответов, опосредованных вторичными мессенджерами, такими как цАМФ (Moore C.C. et al., 1992; Tremblay Y. et al., 1993; Escobar J.C. et al., 2011a). Очень подробно регуляция работы стероидогенных ферментов рассмотрена в обзоре N. Noyola-Martínez и соавторов (Noyola-Martínez N. et al., 2019).

## **ГОРМОНАЛЬНЫЕ ОТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

### **Прогестерон и его рецепция в репродуктивных органах женщины**

Прогестерон имеет большое значение в физиологии (Scarpin K.M. et al., 2009). Гормон является важнейшим регулятором нормальной репродуктивной функции человека в матке, яичниках, молочных железах и мозге, а также в нерепродуктивных тканях, таких как сердечно-сосудистая, костная, центральная нервная, иммунная и метаболические (обмен воды, электролитов, липидов, углеводов, белков, в том числе компонентов гемостаза и фибринолиза) системы.

Разнообразное действие прогестерона реализуется через его рецепторы (PR). Для этого обязательным является присутствие  $C_3$ -кетогруппы и двойной связи между  $C_4$  и  $C_5$  углеродными атомами кольца A. В клетках тканей-мишеней имеются участки связывания на плазматической мембране и внутри клетки (цитозоль/ядро), которые опосредуют быстрые и медленные специфические биологические эффекты гестагенов.

Внутриклеточные рецепторы прогестерона относятся к суперсемейству лигандактивируемых транскрипционных факторов. Существует две основные изоформы PR: PR-A (94кД) и PR-B (120кД). Обе изоформы кодируются одним геном, но возникают в результате действия разных областей, определяющих инициацию транскрипции. Использование того или иного промотора тканеспецифично и дополнительно контролируется эндокринными и паракринными факторами (Flototto T. et al., 2004; Petz L.N. et al., 2004; Madsen G. et al., 2004).

Рецепторы различаются наличием на N-конце PR-B фрагмента из 164 аминокислотных остатков. Обе формы имеют одинаковые лиганд- и ДНК-связывающие активности, но разную транскрипционную активность. Кроме того, существуют данные, что два рецептора имеют различную конформацию внутри клетки и взаимодействуют с разными корегуляторами (Scarpin K.M., 2009). Они различаются по спектру индуцируемых прогестероном ответов в одной и той же клетке, PR-A может ингибировать действие гормона через PR-B. В экспериментах было показано, что для подготовки беременности и ее поддержания требуется PR-A, а для развития молочных желез необходима экспрессия PR-B (Mulac-Jericevic B., Conneely O.M., 2004; Conneely O.M., Mulac-Jericevic B., Lydon J.P., 2003). У человека идентифицирован PR-C, который увеличивает транскрипционную активность PR-A и PR-B (Wei L.L., 1996).

Помимо медленно развивающихся геномных эффектов, за которые ответственны классические подтипы PR, прогестерон может индуцировать быстрые ответы клеток. К ним относят индукцию созревания овоцитов и активацию Src/Ras/MAPK (mitogen-activated protein kinases) сигнального пути в клетках (Leonhardt S.A. et al., 2003). Быстрые эффекты прогестерона не могут реализоваться через геномные механизмы, так как образование мРНК и соответствующих белков требует определенного времени. Негеномные (быстрые) эффекты, происходящие в течение нескольких секунд, реализуются через активацию внутриклеточных путей – изменения ионного выброса и концентрации внутриклеточного свободного кальция. Эффекты, совершающиеся через несколько минут, происходят через активацию других вторичных мессенджеров, таких как, циклические нуклеотиды и киназы – ERK (extracellular signal-regulated kinases) 1 и 2 типа (Stjernholm Y.V., 2012). Для них существуют плазмомембранные рецепторы, связанными с G-белком (мембранные рецепторы прогестерона: mPR), и так называемыми мембранными компонентами PR (PGRMC) (Shah N.M. et al., 2019). В настоящее время идентифицировано несколько PR плазматических мембран, действующих, в основном, через активацию системы вторичных мессенджеров (Boonyaratnakonkit V. et al., 2007).

По распределению в тканях и экспрессии в репродуктивном цикле подразделяют три типа мембранных PR:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . В репродуктивных орга-

нах, таких как яичники и плацента, представлены mPR- $\alpha$  (Thomas P. et al., 2007). При контакте мембранного PR с гормоном диссоциируется ингибиторный G-белок, одна из субъединиц которого связывается с аденилатциклазой и активность ее снижается, в результате чего уровень цАМФ падает (Karteris E. et al., 2006; Dosiou C. et al., 2008).

Прогестероновый мембранный рецепторный компонент 1 имеет широкий спектр физиологической активности – регуляция синтеза и катаболизма стероидов, содержания холестерина, эндоцитоза и репродуктивного поведения (Thomas P., 2008). С этим рецептором связано антиапоптотическое действие прогестерона на клетки гранулезы и желтого тела (Peluso J.J. et al., 2010). Прогестероновый мембранный рецепторный компонент 1 экспрессируется преимущественно в печени и почках, прогестероновый мембранный рецепторный компонент 2 – в плаценте. Механизм действия данных рецепторов находится в стадии изучения, показано участие цГМФ-зависимых протеинкиназ и протеинкиназы C (Engmann L. et al., 2006; Peluso J.J., 2006).

Считается, что специфичность гормонального действия формируется в значительной мере на уровне корегуляторов. К ним относятся коактиваторы и корепрессоры, представляющие большую группу белков с различными механизмами действия (Li X. et al., 2003). Одним из механизмов канализации разных гормональных стимулов служит предпочтительность взаимодействия рецепторов с теми или иными корегуляторами. Ряд корегуляторов экспрессируется тканеспецифично, что также служит основой уникальности спектра действия гормонов. Иными словами, в зависимости от набора PR и их корегуляторов в разных тканях и разновидностях клеток прогестерон может иметь различное действие. Активность корегуляторов может контролироваться рядом факторов, например, путем фосфорилирования (Ko L., Cardona G.R., Henrion-Caude A. et al., 2002).

Центральное место в поддержании прогестеронного рецептора в состоянии готовности к связыванию с лигандом занимает белок теплового шока 90 (Hsp90). Важную роль в функционировании Hsp90 играют связывание АТФ и АТФазная функция (Obermann W.M. et al., 1998).

Связывание прогестерона с PR приводит к конформационным изменениям их структуры. Рецепторные димеры связываются со специфи-

ческими гормончувствительными элементами ДНК, отвечающими за конечный биологический ответ на воздействие гестагенов. Прогестерон специфически регулирует экспрессию 94 генов.

Геномные эффекты прогестерона опосредуются не только PR, но и внутриклеточными рецепторами глюкокортикоидов. В настоящее время показано, что основные особенности индуцированных прогестероном иммунных реакций матери опосредованы через глюкокортикоидные рецепторы (Hierweger A.M. et al., 2019; Solano M.E. et al., 2020). В более ранних работах имеются сведения, отражающие связь между угрозой прерывания беременности и недостаточной продукцией прогестерона, а также снижением количества и нарушением синтеза рецепторов в эндометрии (Lydon J.P. et al., 1995; Mulac-Jericevic B., Conneely O.M., 2004; Renthall N.E. et al., 2015). При физиологическом течении беременности количество PR в эндометрии возрастает в два раза.

### **Физиологические функции прогестерона**

Прогестерон является важным регулятором различных функций организма человека. Например, в организме женщины вне беременности прогестерон способствует преобразованию эндометрия из состояния пролиферации в состояние секреции, инициирует отторжение эндометрия или его переход в «предбеременное» состояние, расслабляет маточную мускулатуру, увеличивая потенциал покоя миометрия, уменьшает сократимость маточных труб, усиливает превращение эстрадиола в эстрон и эстриол, увеличивает вязкость цервикальной слизи, влияет на секрецию гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса, стимулирует выделение лютеинизирующего гормона в малых дозах и угнетает в больших, способствует освобождению из гипофиза фолликулостимулирующего гормона.

Регуляция апоптоза, пролиферации осуществляется через стимуляцию экспрессии тканевых факторов роста, которая является одним из основных эффектов половых стероидных гормонов в клетках. Следует отметить, что гестагенам присущи и пролиферативные и антипролиферативные эффекты, которые осуществляются в зависимости от типа

клетки и физиологического контекста. Известно, например, что прогестерон ингибирует синтез ДНК и пролиферацию гладкомышечных клеток (Lee W.S., Harder J.A., 1997). Прогестерон оказывает супрессивное действие на пролиферацию и активность лимфоцитов в период беременности. В физиологических концентрациях гормон способствует пролиферации клеток молочной железы. Гестагены способны оказывать двухфазный эффект: ингибировать клеточный цикл в ранней G1-фазе и стимулировать – в поздней G1-фазе, что может влиять на дифференцировку клеток и их пролиферацию. Гестагены через свои рецепторы могут активировать фосфоинозитид-3-киназу (PI3K)/протеинкиназу В (Akt) – сигнальный путь, приводящий к фосфорилированию Akt – ключевого белка – регулятора клеточного роста и дифференцировки (Alkhalaf M. et al., 2002). Прогестерон обладает влиянием на апоптоз. Антиапоптотическое действие проявляется стимулированием экспрессии антиапоптотических белков, снижением экспрессии проапоптотических факторов, например, каспаза-3 (Djebaili M. et al., 2005).

Прогестерон участвует в регуляции энергетического обмена (Irwin R.W., Yao J., Hamilton R. et al., 2008), снижает выход свободных радикалов во внемитохондриальную среду во время работы дыхательной цепи.

Следовательно, они не только повышают эффективность электронного транспорта в митохондриях, но и уменьшают уровень ПОЛ (перекисного окисления липидов) в клетках (Robertson C.L., Puskar A., Hoffman G.E. et al., 2006).

Хотя прогестерон в силу структурных особенностей не является истинным антиоксидантом, высокий уровень этого гормона эффективно снижает повреждение клеток свободными радикалами (Roof R.L., Hoffman S.W., Stein D.G., 1997). Кроме того, прогестерон повышает уровень митохондриального глутатиона (Subramanian M. et al., 1993), снижая тем самым уровень нитрита, супероксида и пероксида водорода (Chao T.C. et al., 1994).

Показано, что прогестерон вызывает фосфорилирование фермента протеинкиназы В, уменьшающей действие фосфоинозитид-3-киназы и киназ, входящих в состав группы «extracellular-signal regulated kinase» – составной части метаболизма MAPK (Singh M., 2001). Akt является серин/треонин специфичной протеинкиназой, которая играет ключевую

роль в большом количестве клеточных процессов, таких как, метаболизм глюкозы, апоптоз, клеточная пролиферация, транскрипция и миграции клеток. ERK (extracellular signal-regulated kinase) принимает участие в особом пути сигнальной трансдукции.

В результате активации специфических генов прогестерон-рецепторным комплексом происходит стимуляция гликогенеза, метаболизма циклических нуклеотидов, повышение уровня простагландинов, пролактина, активатора плазминогена, а также биосинтеза ферментов, метаболизирующих эстрогены,  $\alpha$ -фукозидазы, цАМФ-зависимой киназы II типа, гидролазы и фосфатазы (Graham J.D., Clarke C.L., 1997). Прогестерон усиливает активность дегидрогеназ, а именно, изоцитратдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, а также ферментов: глюкозо-6-фосфатазы (King R., Whitehead M.J., 1985), щелочной фосфатазы, глутаминтрансферазы, катепсина Д (Tarachand U., Eapen J., 1982).

Накапливаются данные о влиянии прогестерона на структуры центральной нервной системы, где он участвует в изменении функций клеток. В последнее время особый интерес вызывают данные о нейропротекторной и нейрорегенеративной деятельности гормона (Карева Е.Н. и др., 2010; Mani S.K., Oyola M.G., 2012).

В 1998 году рецепторы прогестерона были обнаружены на остеобластах человека, что предусматривало его физиологическое влияние на остеокласты (Boomsma D., Paoletti J., 2002). Была подтверждена роль гормона в регуляции функционирования матриксных металлопротеиназ (ММР), участвующих в ремоделировании и ресорбции кости. Прогестерон повышает уровень фермента MT1-ММР.

Прогестагены оказывают влияние на функционально-метаболические характеристики сердечно-сосудистой системы (Boomsma D., Paoletti J., 2002). Доказано присутствие PR в артериях, венах, капиллярах. Действуют гормоны преимущественно как вазоконстрикторы. Считают, что половые стероиды (прогестерон и эстрогены) могут регулировать маточное кровообращение благодаря прямому влиянию на сосудистую стенку. Повышение сократимости миокарда и сердечного выброса в период беременности, в определенной степени, объясняют возрастанием уровня прогестерона (Караченцев А.Н. и др., 1996).

В период беременности основными эффектами прогестерона является участие в процессах овуляции и имплантации, преобразование эн-

дометрия в децидуальную ткань, торможение сократимости матки, подавление иммунной системы матери, накопление питательных веществ в виде подкожного жира для обеспечения ими плода, рост и развитие молочных желез, участие в развитии тканей зародыша. Уменьшение продукции гормона ведет к прерыванию беременности.

После оплодотворения высокая концентрация прогестерона важна не только для облегчения имплантации, но и для поддержания беременности путем стимуляции роста матки. Готовность эндометрия к имплантации бластоцисты определяется его рецепторной активностью, и характерными морфологическими изменениями. Прогестерон имеет большое значение в подготовке эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Считается, что роль стероида проявляется в его действии и на матку и на развивающуюся бластоцисту (Rothchild I., 1983). Прогестерон облегчает процесс имплантации путем активации ферментов способных лизировать оболочку яйцеклетки (*zona pellucida*) (Rothchild I., 1983). Кроме того, индукция специфичной клеточной пролиферации в матке связана с локальной продукцией факторов роста, на многие из которых прогестерон оказывает прямое модулирующее влияние. Эти факторы увеличивают пролиферацию клеток, активируют синтез ДНК, стимулируют образование компонентов межклеточного матрикса, промотируют митогенез, усиливают ангиогенез. К ним относятся: TGF – трансформирующий фактор роста (*transforming growth factor*), bFGF – основной фактор роста фибробластов (*basic fibroblast growth factor*), EGF – эпидермальный фактор роста (*epidermal growth factor*), PDGF – тромбоцитарный ростовой фактор (*platelet-derived growth factor*), VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor*), IGF – инсулиноподобный фактор роста (*insulin-growth factor*), HGF – гепатоэпителальный фактор роста и пролактин (Карева Е.Н., 2010; Flake G.P. et al., 2003; Graham J.D., Clarke C.L., 1997).

Для нормального развития беременности необходимы соответствующие изменения, которые достигаются посредством процесса пролиферации. Существует мнение, что в матке он находится под контролем целого ряда факторов роста. Например, установлено, что увеличение экспрессии семейства EGF: TGF- $\alpha$  и гепаринсвязывающего EGF-подобного фактора роста (HB-EGF), а также IGF приводят к тканеспецифичной стимуляции пролиферации стромы и эпителия (Graham J.D.,

Clarke C.L., 1997). TGF регулирует рост клеток, вовлечен в процессы апоптоза и ремоделирования ткани, играет принципиальную роль в формировании межклеточного матрикса. Прогестерон потенцирует действие TGF- $\beta$ . Во время инвазии трофобласта TGF- $\beta$  оказывает антипролиферативное, антиинвазивное и проапоптотическое действие, которые регулируют рост и инвазию ткани, ремоделирование ткани и ангиогенез, необходимые для плацентации (Shah N.M. et al., 2019). Предполагается, что гемопоэтический фактор роста, колониестимулирующий фактор роста-1 оказывают влияние на рост и дифференцировку плацентарного трофобласта и их секреция регулируется прогестероном и эстрогенами (Pollard J.W. et al., 1987). Прогестерон повышает уровень EGF, который оказывает митогенный эффект на ряд репродуктивных тканей. Кроме того, EGF облегчает процесс имплантации (Das S.K. et al., 1994). IGF секретируется с самых первых дней беременности, он обеспечивает пролиферацию и дифференцировку клеток, а также рост матки. Рядом исследователей предполагается его действие на бластоцисту (Kapur S. et al., 1992).

Прогестерон способствует не только развитию, но и васкуляризации миометрия. Ангиогенез регулируется половыми стероидными гормонами. Прогестерон (наряду с эстрадиолом) стимулирует экспрессию мРНК VEGF-A и VEGF-B. VEGF – является важным фактором регуляции ангиогенеза во всех тканях и органах человека, присутствует как в тканях плаценты, так и в тканях плода. Он стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, обладает высокой активностью в индукции сосудистой проницаемости, что является важным для процессов имплантации и плацентации. Помимо разностороннего влияния на процессы ангиогенеза, пролиферации и дифференцировки тканей, существует предположение о влиянии VEGF на эмбрион на ранних стадиях имплантации, когда процессы ангиогенеза еще отсутствуют. Также известно, что VEGF участвует в координации процессов дифференцировки, миграции и инвазии трофобласта (Wulff C., Wilson H., Dickson S.E., Wiegand S.J., Fraser H.M., 2002). Высокая активность VEGF в эндометрии коррелирует с активностью плацентарного ростового фактора (PIGF) – важного ангиогенного фактора и их совместное влияние оказывает регуляторное действие на процессы имплантации (Никитина Л.А. и др., 2007).

Прогестерон является мощным стимулятором экспрессии bFGF в матке (Aktas G., Kayton R., 2000). Основным фактором роста фибробластов является одним из важнейших регуляторов ангиогенеза и клеточной дифференцировки в плаценте. Этот фактор оказывает стимулирующее действие на пролиферацию эндотелиальных клеток артерий матки и плода, участвует в регенерации тканей, контролирует рост и дифференцировку клеток (в частности мезодермы), развитие эмбриона. Нужно отметить такую функцию bFGF и VEGF, как способность регулировать маточно-плацентарный кровоток (Никитина Л.А. и др., 2007).

Прогестерон стимулирует экспрессию адреномедуллина и его рецепторов – еще одного стимулятора ангиогенеза и регулятора пролиферации (Xu Q., 2006). Некоторые функции прогестерона включают стимуляцию глюкогенеза, метаболизм циклических нуклеотидов, синтез и секрецию белков (Graham J.D., Clarke C.L., 1997). Прогестерон, увеличивает объем внутрисосудистой жидкости, влияя на обмен натрия в организме матери, и тем самым способствует удалению продуктов метаболизма плода.

Одной из основных функций прогестерона в период беременности является регуляция тонуса матки (Deng Y. et al., 2020; Carp H.J.A., 2018) через сигнальные пути, инициируемые ионами  $\text{Ca}^{2+}$ , простагландинами, релаксином и окситоцином (Graham J.D., Clarke C.L., 1997; Di Renzo G.C. et al., 2016). Увеличение ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к сокращению миометрия. Индукция и секреция кальцитонина (пептидного гормона кальциевого гомеостаза) снижает уровень кальция в матке, предотвращая сокращение. В ранний период беременности кальцитонин вырабатывается в клетках железистого эпителия под воздействием прогестерона (Zhu L.J. et al., 1998). Комплекс  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин связывается с киназой легких цепей миозина (MLCK), активируя этот фермент. MLCK играет центральную роль в реализации сигнальных путей стимулирования и ингибирования сокращения миометрия. Прогестерон подавляет работу системы кальций-кальмодулин-киназа легких цепей миозина (calcium-calmodulin-MLCK system) и, следовательно, активность гладких мышц матки, тем самым, сохраняя покой миометрия (Pere G.J., Albrecht E.D., 1995). MLCK может фосфорилироваться протеинкиназой A (цАМФ-зависимой протеинкиназой), что снижает сродство фермента к комплексу кальмодулин-кальций и приводит к инактивации

энзима. Способность протеинкиназы А ингибировать активность MLCK в миометрии, даже в присутствии агонистов, повышающих концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$ , позволяет биохимически обосновать вывод, что агенты, которые повышают уровень внутриклеточного цАМФ – ингибируют сокращение матки даже в присутствии  $\text{Ca}^{2+}$ -активирующих агентов (Challis J.R.G. et al., 2000).

Прогестерон ингибирует активность простагландинов, способствуя тем самым уменьшению сократимости матки (Künzel J. et al., 2014). Такое подавление происходит несколькими путями, включая блокирование действия простагландинов, уменьшение простагландинового синтеза и повышение их инактивации. Прогестерон стимулирует фермент – простагландин-15-дегидрогеназу, катализирующей процесс оксидации простагландинов и их инактивации. Прогестерон является антагонистом простагландинов в период беременности и лютеиновой фазе менструального цикла, так как он снижает уровень простагландинов  $\text{F2}\alpha$  и  $\text{E}$  в эндометрии матки. Уменьшение уровня прогестерона в конце беременности ассоциируется с усилением активности синтеза простагландина  $\text{F2}\alpha$ , ведущей к началу родов (Graham J.D., Clarke C.L., 1997). Действие простагландинов осуществляется непосредственно через собственные рецепторы или окситоциновые рецепторы, белки которых регулируются стероидными гормонами. Уровень окситоциновых рецепторов в матке человека ингибируется путем блокирования продукции простагландина  $\text{F2}\alpha$  прогестероном, и, наоборот, индукция простагландина  $\text{F2}\alpha$  приводит к снижению прогестерона и параллельно, к увеличению рецепторов окситоцина (Graham J.D., Clarke C.L., 1997). Следует отметить, что модуляция аффинности окситоциновых рецепторов относится к геномным эффектам прогестерона (Mellon S.H., 2008).

Для предотвращения сократимости матки прогестерон способствует появлению физиологической резистентности к ангиотензину, заметно уменьшая экспрессию рецепторов ангиотензина II (Schirar A., Carponi A., Catt K.J., 1980; Stjernholm Y.V., 2012). Точно так же установлено, что под действием прогестерона в миометрии крыс во время беременности, возникла рефрактерность от токолитического эффекта предсердного натрийуретического фактора (Potvin W., Varma D.R., 1991).

Прогестерон через собственные рецепторы увеличивает высвобождение EDRF – релаксирующего фактора эндотелия, NO (Molinary C.,

Battaglia A., Grossini E et al., 2004), ингибирует секрецию контрактильного фактора эндотелия и эндотелина-1 (Orshal J., Khalil R.A., 2004).

В релаксации гладкой мускулатуры матки во время беременности участвует адренергическая система. Прогестерон увеличивает транскрипцию  $\beta$ -адренергических рецепторов в миометрии приводя к повышению его чувствительности (сенсильности) к адренергическим агентам (Graham J.D., Clarke C.L., 1997; Vivat V. et al., 1992) и способствуя снижению тонуса матки.

Было показано, что прогестерон ответственен за поддержание уровня релаксина (Yki-Jarvinen H. et al., 1985). Релаксин – гормон, ингибирующий спонтанное или опосредованное простагландином сокращение миометрия. Он повышает уровень цАМФ и ингибирует метаболизм фосфоинозитидов через активацию цАМФ-зависимых протеинкиназ (Challis J.R.G. et al., 2000). Уровень цАМФ, в свою очередь, подавляет активность MLCK. Релаксин также способствует поддержанию имплантации и ранней беременности путем стимуляции секреции коллагеназы, протеогликазы,  $\beta$ -глюкоронидазы и активатора плазминогена, что способствует стимуляции коллагенообразования, поддерживая эластичность матки (Graham J.D., Clarke C.L., 1997).

Прогестерон увеличивает скорость транскрипции PTHrP – белка, родственного паратиреоидному гормону в миометрии. PTHrP способствует увеличению плацентарного транспорта кальция и уровня цАМФ, что ингибирует сокращение гладких мышц матки (Ferguson J.E. et al., 1992).

В настоящее время определена роль прогестерона в иммунной толерантности организма матери по отношению к аллогенному плоду (Lissauer D. et al., 2015). При этом иммунологические эффекты гормона в организме беременной женщины реализуются особым белком, получившим название индуцированный прогестероном блокирующий фактор – PIBF (Lockwood C.J. et al., 2001; Piccinni M.P. et al., 2000; Shah N.M. et al., 2019). Энзим синтезируется CD56<sup>+</sup>-клетками плаценты и децидуальной оболочкой, обладает существенной антиабортивной активностью (Druckmann R., Druckmann M.A., 2005). Иммунологическое влияние PIBF касается как клеточных, так и гуморальных иммунных механизмов. Было показано, что PIBF увеличивает продукцию цитокинов Th (Т-хелперы)-2 посредством связывания с новым типом рецепторов IL-4

и путем активации JAK/STAT пути, приводя, таким образом, к изменению баланса Th1/Th2. В присутствии PIBF вырабатывается в 8 раз больше Th2-цитокинов, чем в его отсутствие (Mulac-Jerićević B. et al., 2019). Увеличение продукции Th2-цитокинов влечет за собой повышение выработки иммуноглобулинов и оказывает влияние на гуморальный иммунитет. Этот механизм способствует сохранению беременности.

Считается, что реакция, обусловленная Th2 способствует нормальному течению беременности, в то время, как Th1 оказывают прямой цитотоксический эффект на клетки эмбриона и кроме того, путем активации системы коагуляции приводят к формированию внутрисосудистых тромбов и нарушению кровоснабжения плода, а затем и к его закономерной гибели. PIBF меняет профиль секреции цитокинов (Shah N.M. et al., 2019), ингибируя продукцию воспалительных, цитотоксических (например, интерферона- $\delta$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов-1, 2, 6) и увеличивая образование регуляторных цитокинов (например, интерлейкинов – 3, 4, 5, 10, 13, 15).

Провоспалительные цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая нормальное его формирование. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты и отслойку трофобласта, и в конечном итоге – выкидыш. Регуляторные цитокины, наоборот, способствуют формированию трофобласта, контролируют ангиогенез, повышают продукцию хорионического гонадотропина, а также осуществляют иммуносупрессию. Кроме того, PIBF ингибирует цитотоксичность NK-клеток, блокируя их дегрануляцию и выход перфорина и протеиназ, которые путем перфорации мембран чужеродных клеток попадают внутрь их и индуцируют апоптоз (Mulac-Jerićević B. et al., 2019). PIBF также предотвращает трансформацию NK-клеток в так называемые лимфокин-активированные киллеры (ЛАК-клетки), обладающие способностью разрушать клетки трофобласта.

Следовательно, прогестерон защищает эмбрион от деструкции натуральными киллерами. Он также оказывает влияние на В-лимфоциты и индуцирует продукцию новой подгруппы иммуноглобулинов – асимметричных антител, помогающих скрыть антигены плода от материнской иммунной системы. Эти антитела не обладают высоким сродством

к антигенам плода, они способны выступать в качестве «блокирующих» антител и не вызывают активации цитотоксических реакций.

Таким образом, они защищают эмбрион и предупреждают его гибель иммунной системой матери. У беременных женщин определяется прямая связь между экспрессией PIBF и количеством асимметричных молекул – IgG (Szekeres-Bartho J, Halasz M, Palkovics T. 2009).

PIBF ингибирует работу фосфолипазы A2 и, таким образом, предотвращает высвобождение арахидоновой кислоты, снижая тем самым синтез простагландинов (Szekeres-Bartho J., Poigar B., 2010). Благодаря всем этим эффектам PIBF предотвращает деструкцию клеток эмбриона, и, возможно, является своеобразным «ключом» к его выживанию.

В плаценте и матке прогестерон контролирует локальную экспрессию иммуномодулирующих молекул, таких как галектин-1 (Gal-1) (Blois S.M., Parregui J.M., Tometten M., et al., 2007) и гемоксигеназа 1 (Hmox1) (Solano M.E. et al., 2015). Эти мощные иммуномодуляторы имеют решающее значение для установления и продолжения беременности, как показано *in vitro* и *in vivo* (Solano M.E. et al., 2020). Например, Gal-1 индуцирует толерогенный фенотип в дендритных клетках, что приводит к расширению Treg (Mao G. et al., 2010). В свою очередь, фермент Hmox1 поддерживает генерацию регуляторных Т-клеток CD8<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup>, способствующих васкуляризации плаценты и росту плода (Solano M.E. et al., 2015). Кроме того, прогестерон и его производные стимулируют в эндометрии продукцию протеинов, в частности, белка Tj6, который вызывает апоптоз естественных киллеров (Barrera D, Avila E, Díaz L., 2007).

На этом функции данного гормона во время беременности не исчерпываются. Прогестерон предшествует образованию стероидных гормонов во внутриутробном периоде развития. Он также участвует в развитии тканей у зародыша. Предполагается, что адекватный уровень гормона необходим для нормального развития костной ткани (Boomsma D., Paoletti J., 2002) и головного мозга.

Существующие данные свидетельствуют об участии прогестерона в некоторых ключевых событиях, таких как нейрогенез, нейропротекция, организация нервной системы, олигодендрогенез, миелинизация и дифференцировка пола мозга (Ghoumari A.M. et al., 2020; González-Orozco J.C. et al., 2019). Например, показано, что прогестерон необхо-

дим для нормального функционирования и дифференцировки первичного гиппокампа, кортикальных и стриарных нейронов (VanLandingham J.W. et al., 2006). По некоторым данным, именно материнский прогестерон, а не плодовые стероиды – андрогены и эстрогены, индуцирует гендерные различия в дифференцировке мозга человека через активацию рецепторов прогестерона, которая модулирует функционирование клеток мозга (Wagner C.K., Nakayama A.Y., De Vries G.J., 1998).

### **Метаболизм прогестерона в плаценте**

Прогестерон метаболизируется в печени и в гормонозависимых органах (например, в плаценте), где происходит его трансформация, в основном, в 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -диол, лишенный гормональной активности (Bardin C.W., Milgrom E., Mauvais-Jarvis P., 1983).

В процессе метаболизма гормона принимает участие целый ряд ферментов. Они являются специфичными для конкретных участков стероидной молекулы. В результате их действия образуются, напрямую – 5 $\beta$ -прегнаны, 5 $\alpha$ -прегнаны, 4-прегнаны и, опосредованно, кортикостероиды, андрогены и эстрогены. Энзимы, метаболизирующие прогестерон, содержатся во многих тканях. К ним относятся 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -редуктазы, 3 $\alpha$ -HSD, 20 $\alpha$ -HSD, 3 $\beta$ -HSD, 6 $\alpha$ ( $\beta$ )-, 11 $\beta$ -, 17- и 21-гидроксилазы и C17-20-лиазы (Wiebe J.P., 2006). Рассмотрим подробнее те из них, которые принимают участие в метаболизме плаценты.

3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа – один из важнейших энзимов, участвующих в образовании не только прогестерона, но и всех активных стероидных гормонов. В настоящее время выделено и охарактеризовано шесть изоформ, каждая из которых является продуктом одного отдельного гена (Payne A.H., Hales D.B., 2004). Свои номера они получали в порядке их обнаружения. 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа осуществляет оксидацию и изомеризацию: окисляет гидроксил у 3-го углеродного атома до 3-кетогруппы и катализирует перенос двойной связи из 5-6-го положения в 4-5-е положение, который сопровождается внутри- или межмолекулярным переносом водорода от C<sub>4</sub> к C<sub>6</sub>. Локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях. Фермент I типа широко

распространен в стероидогенных тканях и хорошо выражен в плаценте, где он преимущественно локализован в синцитиотрофобласте (Fraichard C. et al., 2020 Riley S.C. et al., 1992; Hill M. et al., 2011). Активность его постоянна на протяжении всей беременности. Одно из основных значений  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы в этот период – преобразование прегненолона в прогестерон – главный гормон беременности.

Большое значение для метаболизма прогестерона имеют ферменты семейства AKR. Считается даже, что AKR из подсемейства 1D, 1C и 1B через метаболизм прогестерона и простагландинов способствуют определению времени родов (Byrns M.C., 2011).

Энзим AKR1D1 –  $5\beta$ -редуктаза относится к семейству AKR, катализирует редукцию и C-19 и C-21стероидов (в том числе и прогестерона) в  $5\beta$ -редуцированные метаболиты, а также способствует формированию желчных кислот в печени (Kochakian C.D, 1983; Okuda A., Okuda K., 1984; Chen M., 2011). Ранние изыскания не выявляли активности фермента в репродуктивных тканях человека, что можно объяснить несовершенством используемого метода. Более поздние исследования доказали присутствие  $5\beta$ -редуктазы в децидуальной, хориальной и амниотической оболочках. Фермент выявлен в плаценте, хоть и в меньшем количестве по сравнению с печенью, но в большем, чем в указанных выше органах (Mitchell et al., 2005). Установлено, что AKR1D1 является единственным ферментом, необходимым для всех  $5\beta$ -стероидных метаболитов, присутствующих в организме человека (Chen M., 2011). Существует мнение, что AKR1D1 может иметь особую актуальность для поддержания беременности (Byrns M.C., 2011), так как конвертирует образование  $5\beta$ -дигидропрогестерона ( $5\beta$ -ДГП). Ранее этот этап метаболизма считался стадией инактивации. В настоящее время доказано, что  $5\beta$ -ДГП – ключевой медиатор действия прогестерона.  $5\beta$ -ДГП лимитирует сократимость матки сильнее, чем сам прогестерон. Ферменты AKR1D1 и семейства AKR1C способствуют поддержанию этого процесса. Количество  $5\beta$ -ДГП, а также экспрессия AKR1D1, значительно снижаются к концу беременности, что позволило ряду исследователей прийти к выводу о значении данного стероида для инициации родов (Sheehan P. M., 2006). Активность AKR1D1 ингибируется  $\Delta^4$ -стероидами – особенно 11-деоксикортикостероном и 4-андростен-3,17-дионом, что, таким образом, предполагает регуляцию активности фермента (Byrns M.C., 2011).

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что работа AKR1D необходима для снижения сократимости матки в период беременности. Снижение ее активности приводит к началу родовой деятельности и в физиологических условиях отмечается в самом конце беременности.

AKR1C1, AKR1C2 и AKR1C3 катализируют редукцию прогестерона в 20- и 3-кетостероиды. Считается, что благодаря двойственной активности осуществляются разные метаболические преобразования прогестерона, 5 $\alpha$ -дигидропрогестерона и 5 $\beta$ -дигидропрогестерона (Jin Y. et al., 2011). Данные ферменты экспрессируются в репродуктивных тканях, включая плаценту. Образующиеся при их действии неактивные прогестагеновые метаболиты осуществляют паракринную супрессию рецепторов прогестерона. Ряд авторов полагали, что энзимы семейства AKR1C, благодаря тому что превращают прогестерон в неактивный 20-дигидропрогестерон (4-прегнен-20 $\alpha$ -ол,3-он), защищают плод от цитотоксических эффектов прогестерона и тем самым обеспечивает нормальное развитие плода (Jayasekara W.S.N. et al., 2005). Кроме того, есть мнение, что 20 $\alpha$ -, 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -гидрокси-прогестинового продукты деятельности ферментов AKR1C снижают токолитическую активность (Byrns M.C., 2011). 3-гидрокси-продукты, такие как прегненолон и аллопрегненолон являются нейроактивными веществами, обладающими обезболивающим и успокаивающим действием на организм матери и нейропротективным – на организм плода (Byrns M.C., 2011; Hill M. et al., 2011; Steckelbroeck S. et al., 2004).

Так в плаценте присутствует AKR1C3 (3 $\alpha$ -HSD тип II), которая может катализировать превращения прогестерона в 20 $\alpha$ -дигидропрогестерон (Peltoketo H., 1999; Li Y., 2005; Sakurai N., 2006). AKR1C3 – является мультипотентным, широко распространенным ферментом, катализирующим преобразование альдегидов и кетонов в спирты (Matsuura K., 1998; Penning T.M., 2006). Эта изоформа функционирует двунаправленно и превращает активные формы прогестинов, андрогенов и эстрогенов в их неактивные метаболиты, однако, преимущественно работает как редуктаза (Matsuura K., 1998; Penning T.M., 2001; Steckelbroeck S., 2004). В последнее время изучение фермента в плаценте связано, в основном, с его ролью в метаболизме простагландинов. AKR1C3 может синтезировать два изомера простагландинов F<sub>2</sub> (Byrns

М.С., 2011). AKR1C1 (20 $\alpha$ , (3 $\alpha$ )-HSD) имеет самую высокую каталитическую активность по отношению к 20-кетостероидам, и подобно AKR1C3 преимущественно работает как редуктаза (Steckelbroeck S., 2004). Этот фермент, вероятно, играет важную роль в инактивации прогестерона в миометрии во время спонтанных родов. Из всех трех ферментов семейства, обнаруженных в плаценте, активность AKR1C2 (3 $\alpha$ -HSD тип II) в данном органе выявлена в меньшей степени. Установлено, что провоспалительные цитокины, такие как IL-1 $\beta$ , может усиливать местный метаболизм прогестерона путем активации ферментов AKR1C1 и C2 (Roberson A.E. et al., 2012).

Следует упомянуть и о том, что ферменты, относящиеся к семействам AKR1C и AKR1D, способствуют синтезу нейроактивных стероидов, таких как аллопрегнанолаон и прегненолаон, из предшественников, образующихся в плаценте. Учитывая нейропротекторное действие этих стероидов, а также то, что они оказывают обезболивающее и анксиолитическое действие на организм матери, и нейропротективное – на организм плода, ряд авторов считает [Byrns M.C., 2011; Hill M., 2011; Steckelbroeck S., 2004], что подавление активности этих ферментов в период беременности может быть нежелательным.

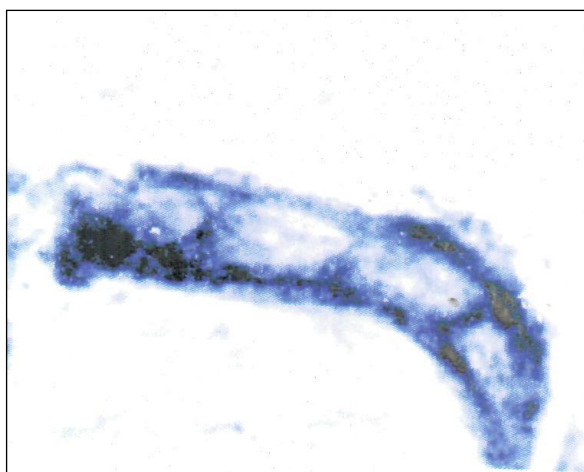
Также в плаценте присутствуют 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, которые принимают участие в метаболизме прогестерона – 17 $\beta$ -HSD тип 1, 17 $\beta$ -HSD тип 7 и 17 $\beta$ -HSD тип 12. Локализуется они в синцитиотрофобласте и могут катализировать превращения прогестерона в 20 $\alpha$ -дигидропрогестерон и 4-прегнен-3 $\beta$ -ол-20-он (Peltoketo H., 1999; Li Y., 2005. Sakurai N., 2006; Lin S.X., 2006). Как упоминалось выше, основные реакции восстановительного характера осуществляются альдокеторедуктазами AKR1C1 и AKR1C3, в то время как, окислительная реакция катализируется 17 $\beta$ -HSD типа 2. Фермент 17 $\beta$ -HSD тип 2 может принимать участие в метаболизме прогестинов, конвертируя преобразование 20 $\alpha$ -гидроксипрогестерона в прогестерон (Saloniemi T. et al., 2012).

Стероид-5 $\alpha$ -редуктаза (SRD5A), известная также как 3-оксо-5 $\alpha$ -стероид 4-дегидрогеназа, присутствует в плаценте и может поставлять предшественники для аллопрегненолона плода (Vu T.T., 2009). Обнаружено две изоформы данного энзима – SRD5A1 и SRD5A2, активность которых увеличивалась по мере прогрессирования беременности.

## Синтез прогестерона в плаценте при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности

Синтез прогестерона в период беременности осуществляется плацентой. Начиная с 5-й недели плацента становится основным местом синтеза гормона и к концу беременности производит до 300 мг в день, что примерно в 10 раз больше, чем желтое тело яичников (Strauss J.F., Martinez F., Kiriakidou M., 1996). Прогестероногенез из холестерина идет при последовательном действии двух плацентарных ферментов P450<sub>scc</sub> и 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы I типа (Payne A.H., Hales D.B., 2004, Penning T.M., 1997; Riley S.C., Dupont E., Walton J.C. et al., 1992; Tuckey R. C., 2005; Watanabe H., Hirato K., Yanaihara T. et al., 1987). Последний катализирует конечную стадию биосинтеза прогестерона.

Нами было проведено исследование метаболической активности 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы I типа в ворсинчатых хорионах на разных сроках беременности, полученных при медицинском аборте (4-10 недель), и в зрелых плацентах при родах в срок (37-38 недель) от ЦМВ-серонегативных женщин с физиологическим течением беременности. В качестве субстрата реакции использовали  $\Delta^5$ -прегнен-3 $\beta$ -ол-20-он. Энзим хорошо выявлялся в трофобластах ворсин хориона, начиная с 4-6 недель беременности (рис. 6). При этом средние цитофотометрические показатели составили  $25,33 \pm 1,067$  пиксель/мкм<sup>2</sup>.



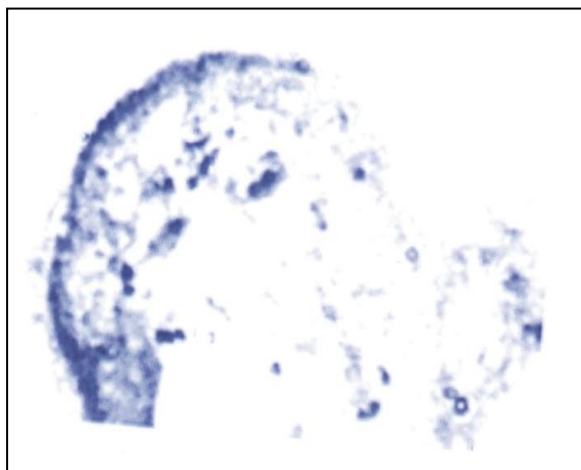
**Рис. 6.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу I типа высокая. Увел. 15x90.

По мере увеличения срока беременности интенсивность гистохимической реакции на 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу I типа соответ-

ственно увеличивалась до  $27,56 \pm 1,113$  пиксель/ $\text{мкм}^2$  на сроке 7-8 недель и до  $33,90 \pm 2,091$  пиксель/ $\text{мкм}^2$  на сроке 9-10 недель беременности. В зрелой плаценте средний цитофотометрический показатель был выше, чем в ранних плацентах и составил  $47,23 \pm 2,198$  пиксель/ $\text{мкм}^2$ .

Анализ активности  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы I типа в ворсинах хориона, полученных при инструментальной ревизии матки после самопроизвольного аборта (4-10 недель), и в зрелой плаценте при преждевременном разрыве плодных оболочек (37-38 недель) от женщин с обострением ЦМВ инфекции в период беременности (рис. 7), показал значимое уменьшение средних цитофотометрических показателей фермента в трофобластах ворсинчатого хориона на сроке 4-6 недель до  $15,08 \pm 1,034$  пиксель/ $\text{мкм}^2$  ( $p < 0,001$ ), на сроке 7-8 недель – до  $17,63 \pm 1,198$  пиксель/ $\text{мкм}^2$  ( $p < 0,001$ ), на сроке 9-10 недель – до  $21,97 \pm 2,078$  пиксель/ $\text{мкм}^2$  ( $p < 0,01$ ) и в зрелой плаценте на сроке 37-38 недель – до  $32,56 \pm 2,067$  пиксель/ $\text{мкм}^2$  ( $p < 0,01$ ) по сравнению с аналогичными показателями в группе с физиологическим течением беременности.

Таким образом, на фоне обострения ЦМВ инфекции не зависимо от срока беременности отмечается снижение  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназной активности в плаценте.



**Рис. 7.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу I типа низкая. Увел. 15х90.

При иммуноферментном исследовании супернатантов этих же плацент установлено статистически значимое снижение средних показателей прогестерона при обострении ЦМВ инфекции по сравнению с фи-

физиологическим течением беременности, свидетельствующее о том, что активность энзима может являться прямым интегральным показателем эффективности продукции данного гестагена. Показатели прогестерона представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Показатели прогестерона в ворсинчатом хорионе и зрелой плаценте при физиологической беременности и осложненной ЦМВ инфекцией

Показатели прогестерона, нмоль/л	Срок беременности, нед.	Обострение ЦМВ инфекции	p	Физиологическое течение беременности
Ворсинчатый хорион	4-6	16,93 ± 1,31	<0,001	55,22 ± 1,07
	7-8	23,53 ± 2,71	<0,001	93,47 ± 3,72
	9-10	48,3 ± 4,33	<0,001	101,72 ± 2,16
Зрелая плацента	37-38	179,87 ± 3,15	<0,01	237,42 ± 5,05

Примечание: здесь и далее p – достоверность различий с группой женщин с физиологическим течением беременности.

При исследовании уровня прогестерона в сыворотке крови у тех же беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции выявлено значимое снижение средних показателей гормона по сравнению с физиологическим течением беременности (табл. 2).

**Таблица 2.** Показатели прогестерона в сыворотке крови у женщин при физиологической беременности и осложненной ЦМВ инфекцией

Показатели	Срок беременности, нед.	Обострение ЦМВ инфекции	p	Физиологическое течение беременности
Прогестерон, нмоль/л	4-6	20,43 ± 3,11	<0,05	57,71 ± 4,20
	7-8	26,03 ± 2,73	<0,01	101,33 ± 3,64
	9-10	63,30 ± 2,05	<0,05	110,72 ± 5,20
	37-38	183,10 ± 5,75	<0,05	254,92 ± 13,11

Снижение количества прогестерона в крови женщины наблюдалось разными исследователями при острых респираторных вирусных инфекциях (Луценко М.Т., и др., 2000; Ярославский В.К., 1989). Практически всегда данное обстоятельство сопровождалось хронической плацентарной недостаточностью (Пустотина О.А., 2006; Рец Ю.В., 2008; Azenabor A.A., 2007).

Адекватный уровень прогестерона необходим для прогрессирования беременности. Снижение интенсивности образования гормона в плаценте, обнаруженное при обострении персистирующей вирусной инфекции, несомненно, скажется на тех процессах, которые контролируются гормоном. Установлено, что снижение количества прогестерона ведет к негативным последствиям (da Fonseca E.B. et al., 2009). Это доказано в экспериментах, в которых индуцировалось прерывание беременности введением антител к прогестерону (Byrns M.C., 2011; Kulier R. et al., 2011; Li Y., 2004).

Совсем недавно была установлена необходимость прогестерона для ослабления местных воспалительных реакций, вызванных активацией Т-клеток на границе между матерью и плодом и в шейке матки (Arenas-Hernandez M. et al., 2019). Такая способность гормона предотвращает преждевременные роды. Наличие эффекторных Т-клеток памяти специфично для вирусных инфекций, поэтому, обострение цитомегаловирусной инфекции могло вызвать их активацию, а аберрантное количество прогестерона не смогло предотвратить негативные последствия данного явления.

В начале беременности продукция прогестерона настолько важна, что ее недостаток является в большинстве случаев основанием преждевременного окончания гравидарного периода (Доброхотова Ю.Э., Озерова Р.И., Мандрыкина Ж.А. и др., 2008; Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В., Орлов Е.Н., 2000; Пустотина О.А., 2006; Сахаутдинова И.В., 2014; Byrns M.C., 2014; Nygren K.G. et al., 1973; Wiener M., Friedlander R.L., 1971; Schindler A.E., 2004).

Этому может быть несколько причин. Во-первых, прогестерон облегчает имплантацию зародыша путем активации нескольких механизмов, в том числе стимуляции лизирующих ферментов. Поэтому недостаток прогестерона будет препятствовать становлению беременности. Во-вторых, поскольку данный гормон способствует преобразованию

слизистой оболочки матки в децидуальную ткань и стимулирует рост матки, то уменьшение его концентрации приводит к десинхронизации развития эндометрия и миометрия, слабой инвазии цитотрофобласта и, как следствие, к снижению маточно-плацентарного кровообращения. В-третьих, адекватное количество прогестерона необходимо для ингибирования реакции отторжения плодного яйца. В случае уменьшения содержания гормона блокируется защита от деструкции его натуральными киллерами. Также отмечают опосредованный Th1цитокинами цитотоксический эффект на клетки эмбриона, формирование внутрисосудистых тромбов и нарушение кровоснабжения плода.

Во второй половине беременности недостаточный уровень гормона может иметь самые серьезные последствия для успешного завершения беременности ввиду того, что он необходим для поддержания функции плаценты, обеспечения гомеостаза эндометрия и миометрия, а также иммунной толерантности организма беременной (Solano M.E. et al., 2020). Одна из доминирующих ролей прогестерона – сохранение тонуса матки в состоянии покоя. Гормон нужен для подавления активности гладкой мускулатуры миометрия через супрессию системы кальций-кальмодулин-MLCK, ингибирование синтеза простагландинов и модуляцию аффинности окситоциновых рецепторов. Нарушение перечисленных функций создает предпосылки для развития плацентарной недостаточности и значительно увеличивает риск прерывания беременности.

Снижение уровня прогестерона может способствовать развитию задержки внутриутробного роста и развития плода (Solano M.E. et al., 2020). В качестве основного звена патогенеза данного осложнения беременности считают плацентарную недостаточность, формирующуюся, например, вследствие нарушения маточного или плацентарного ангиогенеза. Как отмечалось выше, прогестерон принимает активное участие в васкуляризации матки и плаценты посредством различных механизмов. Кроме того, было выявлено, что уменьшение содержания прогестерона связано с эпигенетическими изменениями в плаценте, которые привели к снижению экспрессии Hmox-1 и задержке внутриутробного роста и развития плода. Эти изменения были вызваны увеличением цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток, продуцирующих воспалительные цитокины (Solano M.E. et al., 2015).

## **Метаболизм прогестерона в плаценте при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности**

В середине прошлого века был выполнен ряд работ, посвященных метаболизму прогестерона (Jaffe R.B., Ledger W.J., 1966; Lacy L.R. et al., 1976; Milewich L. et al., 1978; Schatz F., Morrill G.A., 1975; Sheldrick E.L. et al., 1981). Они представляли собой, в основном, количественное и качественное описание веществ, идентифицированных, в том числе и в плаценте. В настоящее время исследование многообразий превращения прогестерона еще продолжается.

Метаболизм прогестерона был описан в плаценте человека (Milewich L. et al., 1978; 1979), плодных оболочках и миометрии (Mickan H., 1976; Junkermann et al., 1977). Одним из первых (Little B. et al., 1959) стало исследование преобразования прогестерона в 4-прегнен-20 $\alpha$ -ол, 3-он (20 $\alpha$ -дигидропрогестерон). Было установлено, что в плаценте 20 $\alpha$ -дигидропрогестерон является основным метаболитом прогестерона. Второй наиболее распространенный метаболит – 5 $\alpha$ -дигидропрогестерон (Milewich L. et al., 1977). Оба эти метаболита были исследованы в различных тканях. Концентрация 20 $\alpha$ -дигидропрогестерона в плаценте увеличивалась с течением беременности. Было предположено, что это необходимо для регуляции и уменьшения количества циркулирующего прогестерона. Аналогичная тенденция была выявлена в плодных оболочках.

Метаболизм прогестерона в миометрии отличался от такового в плаценте. Относительно большую важность здесь имела 5 $\alpha$ -редуктазная активность (Mickan H., 1976). В плаценте 5 $\beta$ -дигидропрогестерон (5 $\beta$ -прегнан-3,20-дион) образуется из прогестерона. Установлено, что концентрация 5 $\beta$ -ДГП увеличивалась в 16 раз во время беременности, достигая своего максимума к 30 недели. Полагают, что трансформации метаболитов прогестерона могут быть связаны с изменением настроения во время беременности, в том числе и с депрессией (Pearson Murphy B.E. et al., 2001). Рядом исследований показано, что этот гормон поддерживает тонус миометрия в состоянии покоя, причем он обладает самым мощным токолитическим действием среди всех стероидных гормонов (Kubli-Garfias C. et al., 1979; Thornton S., 1999). Одни авторы полагают,

что механизм данного явления заключается в следующем:  $5\beta$ -ДГП, связываясь с рецепторами окситоцина, блокирует их работу (Grazzini E., Guillon G., Mouillac B., Zingg H.H., 1998). Другие – что  $5\beta$ -ДГП может ингибировать сократимость миометрия посредством активации X-рецепторов прегнана (Mitchell B.F., 2005). Такая активация повышает работу индуцибельной NO-синтазы – мощного релаксанта гладкой мускулатуры. Burger K. и соавт. (1999), однако, показали, что  $5\beta$ -ДГП способен ингибировать лиганд-индуцированный кальциевый сигнальный путь в миометрии человека, что эквивалентно действию прогестерона, и оба они проявляли большую активность, чем другие стероиды, такие как прегненолон, эстрадиол и дигидроэпиандростерон.

Большинство исследователей считают, что, несмотря на существование доказательств токолитического эффекта  $5\beta$ -ДГП, механизм его действия вряд ли основан на связывании рецепторов окситоцина.  $5\beta$ -прегнан-3,20-дион является мощным лигандом для PXR-рецепторов (X рецепторы прегнана) и CAR-рецепторов (конститутивные рецепторы андростанов) (Jin Y. et al., 2011). Действуя через PXR  $5\beta$ -ДГП может увеличивать активность/экспрессию индуцибельной NO-синтазы. В этой связи предполагается, что вместе с прогестероном,  $5\beta$ -прегнан-3,20-дион поддерживает адекватное кровообращение в плаценте, пупочных артериях и венах (Sheehan P. M. et al., 2005).

Еще в середине прошлого века в плаценте был идентифицирован  $5\beta$ -прегнандиол (Cooke D. et al., 1967), образующийся под действием  $5\beta$ -редуктазы (AKR1D1) путем редукции кетогрупп в положениях  $C_3$  и  $C_{20}$ , а также двойной связи дельта-4. Этот стероид считается конечным продуктом инактивации прогестерона. Большинство исследователей придерживается мнения, что его образование служит для регуляции концентрации прогестерона. Подтверждено наличие плодного метаболизма этого стероида. Прегнандиол является субстратом для фермента – глюкоронил-трансферазы (Francis F.E., Kinsella R.A.Jr., 1966). В дальнейшем отмечаются только единичные исследования этого стероида в организме. Установлено, что прегнандиол является сильным ингибитором микросомального метаболизма ряда веществ, а именно, специфично фермента P450-1A (Bienvenu T., Pons G., Rey E., Thiroux G., Olive G., 1993). Прегнандиол (наряду с прегненолоном) стимулирует ионы кальция и активизирует фосфолипазу C (Blackmore P.F., 2008).

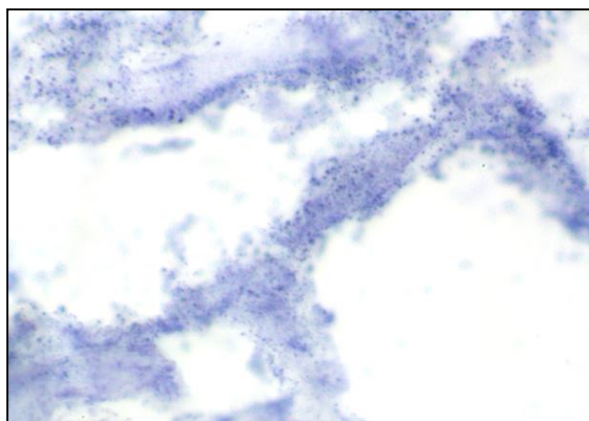
Большинство продуктов прогестероногенеза метаболизируется в плаценте, но часть из них может служить предшественниками для синтеза нейроактивных стероидов плода. Рядом авторов выявлено, что в трофобласте плаценты, образующийся из прогестерона  $5\alpha$ -прегнан- $3\beta/\alpha$ -ол-20-он является субстратом для формирования  $5\alpha$ -дигидропрогестерона – мощного анестетика с анксиолитическими свойствами (Dombroski R.A. et al., 1997). Ключевой нейроактивный стероид в период жизни плода – аллопрегненолон, образуется из  $5\alpha$ -дигидропрогестерона, продуцируемого в плаценте  $5\alpha$ -редуктазой (Vu T.T., 2009). Во время беременности плацента фактически является основным источником этого гормона (McEvoy K. et al., 2018).

Аллопрегненолон играет многогранную роль при развитии центральной нервной системы. Он является модулятором центральных рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты ( $GABA_A$ ), которые модифицируют целый ряд реакций. Нейростероиды участвуют в защите мозга плода от острой гипоксии, а также стресса. Аллопрегненолон повышает активность хлоридных ионных каналцев нейронных мембран, обеспечивая анксиолитический (седативный) эффект, оказывает влияние на становление барорефлекса, поддерживает нормальный уровень апоптоза и увеличение миелинизации в конце беременности в головном мозге. Снижение доступности нейроактивных стероидов может способствовать к неблагоприятным последствиям в виде хронического стресса для мозга плода и новорожденного (Hirst J.J. et al., 2013; Reddy D.S., 2010). Также относительно недавно было установлено, что низкий уровень аллопрегненолона во время беременности коррелирует с послеродовой депрессией (Osborne L.M. et al., 2017).

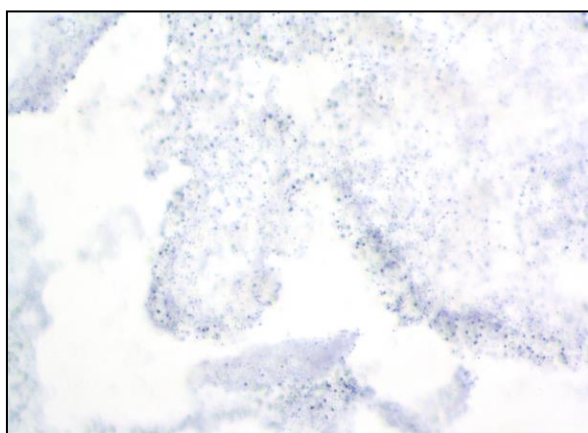
Помимо вышеназванных стероидов в плаценте происходит трансформация прогестерона в  $16$ -дегидропрогестерон,  $4$ -прегнен- $3,6,20$ -трион (Pasqualini J.R., 2005), о биологическом значении которых известно мало.

Далее рассматриваются основные метаболиты прогестерона, которые были гистохимически исследованы в ранней и зрелой плаценте при физиологическом течении беременности и при обострении ЦМВ инфекции. Одним из основных  $5\beta$ -метаболитов прогестерона в плаценте является  $5\beta$ -дигидропрогестерон (Chen M. et al., 2011).

Пример гистохимической реакции на  $5\beta$ -дигидропрогестерон и распределение продуктов реакции в трофобластах ворсин хориона на сроке 6 недель беременности при физиологическом ее течении и обострении ЦМВ инфекции представлено на рисунках 8 и 9.



**Рис. 8.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на  $5\beta$ -дигидропрогестерон высокая. Увел. 15х40.



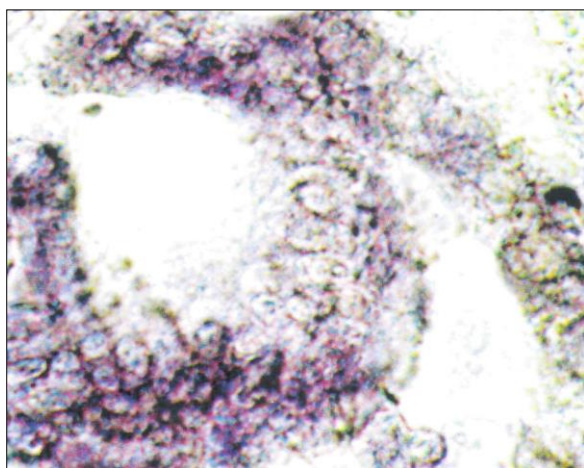
**Рис. 9.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на  $5\beta$ -дигидропрогестерон низкая. Увел. 15х40.

При цитофотометрическом анализе выявлено уменьшение средних показателей  $5\beta$ -дигидропрогестерона в трофобластах ворсин плаценты от женщин с обострением ЦМВ инфекции на сроке 4-6 недель до  $14,49 \pm 0,658$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 7-8 недель – до  $22,55 \pm 1,515$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 9-10 недель – до  $29,97 \pm 2,293$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), в зрелых плацентах на сроке 37-38 недель – до  $37,70 \pm 2,453$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) (физиологическое течение беременности –  $27,05 \pm 1,053$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $33,53 \pm 1,707$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $40,19 \pm 2,986$  пиксель/мкм<sup>2</sup> и  $49,92 \pm 3,002$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соответственно).

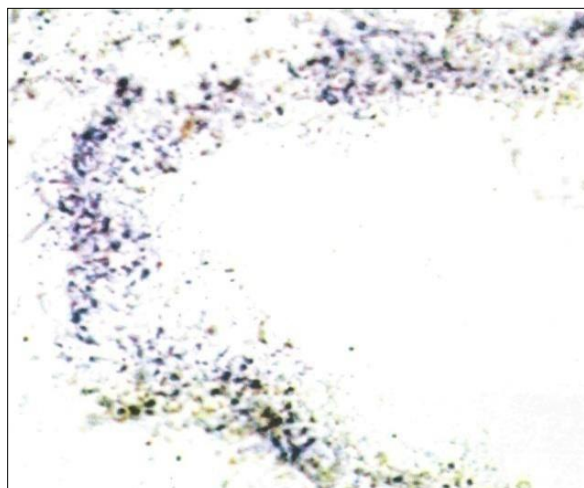
Следует отметить, что данная реакция имеет особое значение для сохранения и поддержания беременности, так как  $5\beta$ -дигидропрогестерон является ключевым посредником проведения эффектов

прогестерона (Byrns M.C., 2006, Hill M. et al., 2011, Sheehan P.M., 2006). Он поддерживает тонус миометрия в состоянии покоя, причем он обладает самым мощным токолитическим действием среди всех стероидных гормонов (Kubli-Garfias C. et al., 1979; Thornton S., 1999). Считается, что снижение содержания  $5\beta$ -дигидропрогестерона в конце физиологической беременности способствует началу родов (Byrns M.C., 2006, Sheehan P.M. et al., 2005; Sheehan P.M., 2006). Тогда как критически низкие показатели метаболита свидетельствуют о развитии угрожающих состояний беременности (Byrns M.C., 2014).

Следующим функционально активным метаболитом прогестерона в плаценте является  $20\alpha$ -дигидропрогестерон. На рисунках 10 и 11 приведен пример гистохимической реакции на  $20\alpha$ -дигидропрогестерон в ворсинах хориона на сроке 6 недель беременности при физиологическом ее течении и обострении цитомегаловирусной инфекции.



**Рис. 10.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на  $20\alpha$ -дигидропрогестерон высокая. Увел. 15х40.



**Рис. 11.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на  $20\alpha$ -дигидропрогестерон низкая. Увел. 15х40.

При анализе цитофотометрических показателей  $20\alpha$ -дигидропрогестерона установлено значимое его уменьшение на сроке беременности 4-6 недель до  $10,19 \pm 0,776$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 7-8 недель – до  $12,81 \pm 1,009$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 9-10 недель – до  $17,93 \pm 1,561$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), в зрелой плаценте на сроке 37-38 недель – до  $28,44 \pm 1,980$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) (физиологическое течение беременности –  $19,44 \pm 1,554$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $24,21 \pm 1,420$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $29,69 \pm 2,228$  пиксель/мкм<sup>2</sup> и  $37,12 \pm 2,572$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соответственно), что также свидетельствовало о низкой прогестагенной активности трофобласта ранней и зрелой плаценты, формируемой при обострении ЦМВ инфекции.

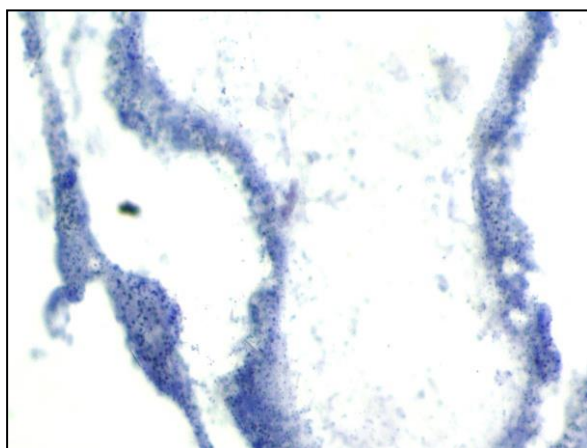
Гистохимические исследования метаболической активности конечного продукта преобразования прогестерона –  $5\beta$ -прегнан- $3\alpha,20\alpha$ -диола в трофобласте ворсин хориона в ранней и зрелой плаценте показали, что его цитофотометрические показатели при обострении ЦМВ инфекции имеют достоверно низкие значения по сравнению с физиологическим течением беременности.

В трофобластах ворсин хориона на сроке 4-6 недель средние показатели составили  $10,96 \pm 0,681$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 7-8 недель –  $12,22 \pm 1,024$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 9-10 недель –  $24,43 \pm 1,871$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), в зрелой плаценте –  $30,60 \pm 2,944$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) (физиологическое течение беременности –  $20,51 \pm 1,838$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $26,16 \pm 1,333$  пикселей/мкм<sup>2</sup>,  $35,61 \pm 2,348$  пиксель/мкм<sup>2</sup> и  $41,14 \pm 2,667$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соответственно).

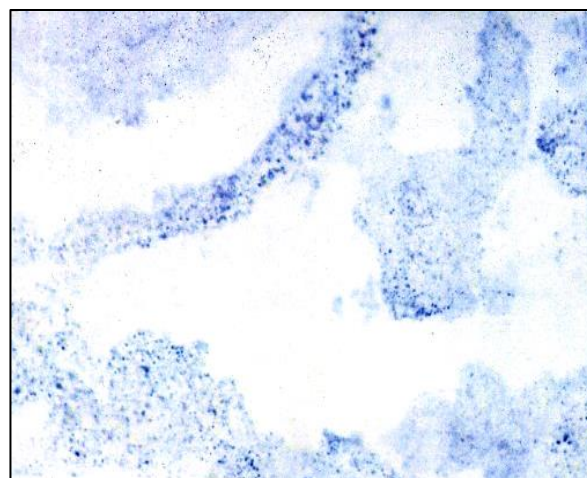
На рисунках 12 и 13 представлен пример гистохимической реакции на  $5\beta$ -прегнан- $3\alpha,20\alpha$ -диол в трофобластах ворсин хориона на сроке 6 недель беременности при физиологическом ее течении и обострении ЦМВ инфекции.

Следует отметить, что прогестерон может преобразовываться и в  $5\alpha$ -прегнан- $3\beta/\alpha$ -ол-20-он под действием  $5\alpha$ -редуктазы. Гистохимическое исследование показало, что интенсивность реакции на  $5\alpha$ -прегнан- $3\beta/\alpha$ -ол-20-он в трофобластах ворсинчатого хориона в ранней и зрелой плацентах при обострении ЦМВ инфекции снижена по сравнению с физиологическим течением беременности. Цитофотометрические показатели  $5\alpha$ -метаболита прогестерона в ворсинчатом хорионе на сроке 4-6 недель составили  $12,49 \pm 0,901$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке бере-

менности 7-8 недель –  $23,81 \pm 1,173$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 9-10 недель –  $22,29 \pm 2,007$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), в зрелой плаценте на сроке 37-38 недель –  $27,59 \pm 2,117$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) (физиологическое течение беременности –  $17,45 \pm 1,003$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $26,16 \pm 1,333$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $29,21 \pm 2,558$  пиксель/мкм<sup>2</sup> и  $34,22 \pm 2,239$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соответственно).



**Рис. 12.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на  $5\beta$ -прегнан- $3\alpha,20\alpha$ -диол высокая. Увел. 15х40.

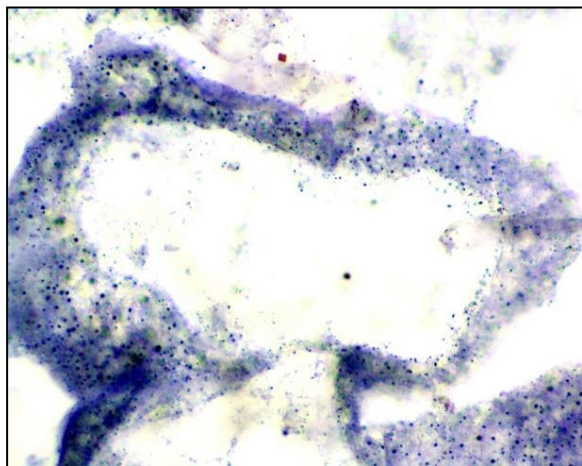


**Рис. 13.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на  $5\beta$ -прегнан- $3\alpha,20\alpha$ -диола низкая. Увел. 15х40.

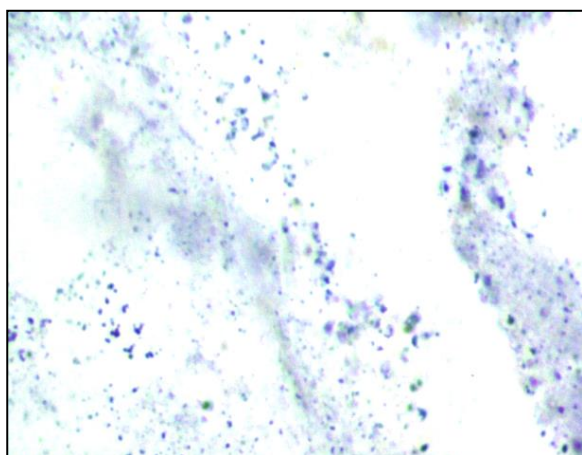
На рисунках 14 и 15 представлен пример гистохимической реакции на  $5\alpha$ -прегнан- $3\beta/\alpha$ -ол-20-он в трофобластах ворсин хориона на сроке 6 недель беременности при физиологическом ее течении и обострении ЦМВ инфекции.

На основании результатов нашего исследования и данных мировой литературы, можно заключить, что низкие значения  $5\alpha$ -прегнан- $3\beta/\alpha$ -ол-20-она в ранней и зрелой плаценте могут являться предикторами нарушения образования  $5\alpha$ -дигидропрогестерона, что влечет за собой развитие патологических процессов не только у беременных женщин (Belelli

D. et al., 2019; Brunton P.J. et al., 2014), но и приводить к осложнениям беременности (Byrns M.C., 2011; Hill M. et al., 2011; Osborne L.M. et al., 2017; Steckelbroeck S. et al., 2004).



*Рис. 14. Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на 5α-прегнан-3β/α-ол-20-он высокая. Увел. 15х40.*

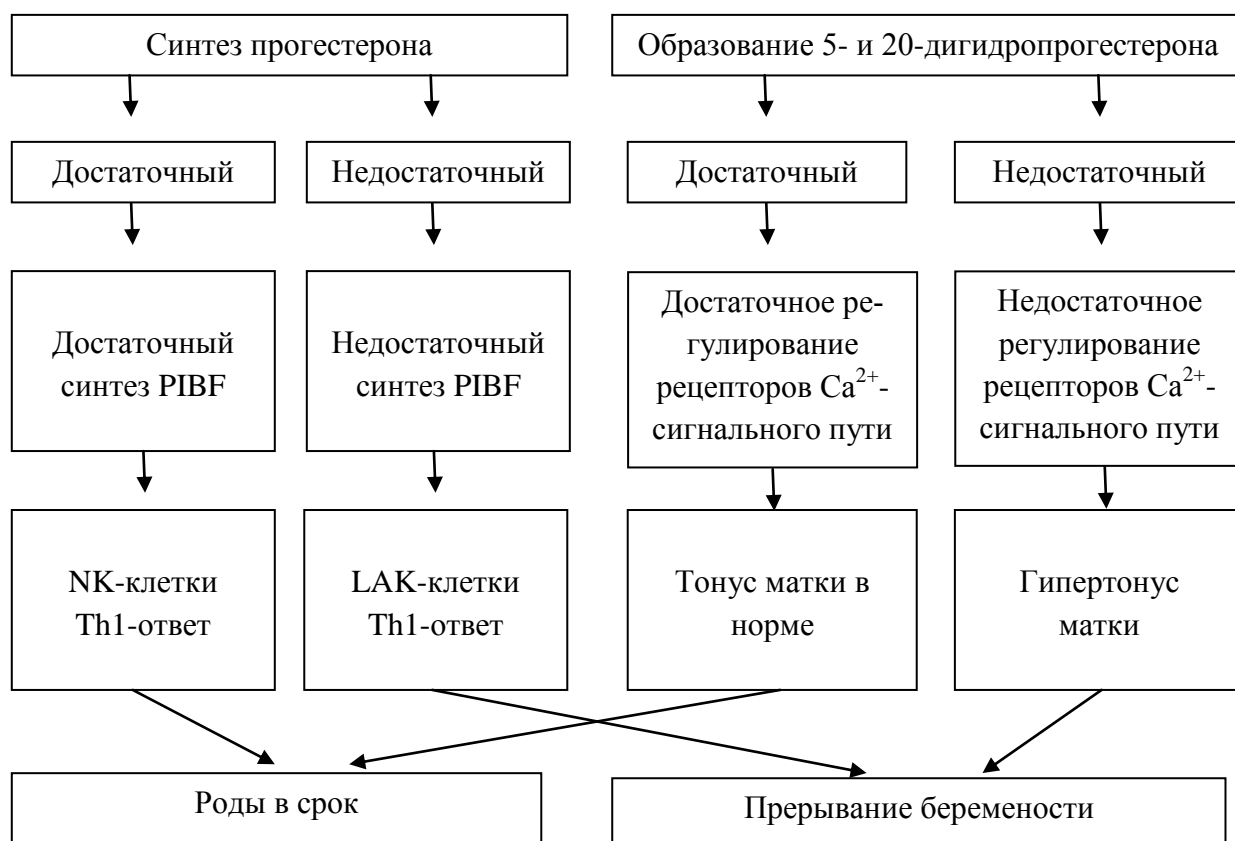


*Рис. 15. Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на 5α-прегнан-3β/α-ол-20-он снижена. Увел. 15х40.*

На рисунке 16 представлены возможные исходы беременности в зависимости от состояния метаболизма прогестерона, который включает синтез и его преобразование.

В случае адекватного синтеза прогестерона образуется PIBF в количестве необходимом для поддержания иммунносупрессии за счет преобладания Th2-ответа, что трансформацию NK-клеток в LAK-клетки, обладающие способностью разрушать клетки трофобласта. Все это способствует нормальному течению беременности и родоразрешению в срок. В случае дефицита прогестерона, который был отмечен как в сыворотке крови у беременных женщин в первом и третьем триместрах беременности, так и в ранней и зрелой плаценте, возможно развитие по-

вышенной цитотоксичности NK-клеток с преобладанием цитокинов Th1, поддерживающих системные и локальные воспалительные реакции. Активация системы коагуляции при воспалении приводит нарушению микроциркуляции и тромбозам, что нарушает кровоснабжение плода и приводит к задержке его роста и развития, антенатальной гибели.



**Рис. 16.** Зависимые от метаболизма прогестерона исходы беременности.

Как уже неоднократно сообщалось выше, прогестерон в плаценте превращается в два основных метаболита: 5 $\beta$ -дигидропрогестерон и 20 $\alpha$ -дигидропрогестерон. В том случае, если процесс преобразований прогестерона протекает в достаточном объеме, то наблюдается сохранение тонуса матки в состоянии покоя за счет супрессии системы кальций-кальмодулин-MLCK, ингибирования синтеза простагландинов и модуляции аффинности окситоциновых рецепторов. Снижение прогестагенной активности плаценты вследствие уменьшения количества метаболитов ведет к увеличению риска угрозы прерывания беременности.

Таким образом, подавление прогестероногенеза в плаценте при обострении ЦМВ инфекции может быть использовано как прогностический фактор исходов беременности.

### **Роль андрогенов в организме**

До некоторой степени поразительным кажется тот факт, что естественный путь превращения холестерина в женские половые гормоны в качестве обязательной стадии включает образование андрогенов. У женщин андрогены синтезируются в яичниках, надпочечниках и в жировой ткани, а при наступлении беременности – в фетоплацентарной системе. Андрогены, таким образом, являются основными предшественниками эстрогенов. Кроме того, что они являются субстратом для синтеза других стероидов, имеются свидетельства о том, что этим веществам присущи свои собственные функции.

Андрогеновые стероиды оказывают свое биологическое действие практически на все ткани. Они играют ключевую роль в регуляции репродуктивного тракта, включая яичники и эндометрий, а также функционально влияют на почки, печень, кости, мышцы, головной мозг и поведение (Snyder B. et al., 2018). У женщин андрогены вовлечены в регуляцию фолликулогенеза. Андрогены являются преобладающими стероидами, производимыми в начале фолликулярной развития, они присутствуют в высоких концентрациях в фолликулярной жидкости на всех этапах роста фолликула (Hickey T.E. et al., 2004; Hiller S.G., Tetsuka M., 1997; Prizant H. et al., 2014; Walters K.A., 2015).

Одним из андрогеновых гормонов, которому уделяется большое внимание исследователей, является ДЭА (Klinge C.M. et al., 2018). Он впервые был выделен в 1934 году и вплоть до 90-х годов XX века считался предшественником в системе синтеза тестостерона и андростендиона у мужчин и эстрогенов у женщин (Кушлинский Н.Е., Дегтярь В.Г., 2005). В последние же годы было выяснено, что этому веществу присущи многие функции. Имеются свидетельства о том, что это вещество обладает способностью оказывать влияние на ЦНС. Установлено, что нервная ткань захватывает дегидроэпиандростерон лучше, чем другие ткани. ДЭА и его метаболиты получили название нейростероиды,

осуществляющие несколько жизненных нейрофизиологических функций, включая регулирование нейронной возбудимости. Имеются данные о влиянии этого стероида на иммунную систему. Показано, что введение ДЭА увеличивает как цитотоксичность НК-клеток, так и их количество. Было высказано предположение о иммуномоделирующем эффекте ДЭА. Дегидроэпиандростерон обладает ярко выраженным антиглюкокортикоидным действием. Дегидроэпиандростерон способствует повышению уровня оксида азота (Гончаров Н.П., Каця Г.В., Нижник А.Н., 2004; Гончаров Н.П., Каця Г.В., Нижник А.Н., 2006; Марова Е.И., Лапшина А.М., 2006; Селедцова Н.В., Хонина Н.А., Пасман Н.М. и др., 2007).

В настоящее время в литературе продолжает дискутироваться вопрос о диапазоне предполагаемых действий этого вещества: влияние на функции ЦНС, сердечно-сосудистую и иммунную системы, антиканцерогенный эффект, снижение массы тела, профилактику остеопороза и так далее (Prough R.A. et al., 2016).

Проведенные исследования позволяют рассматривать несколько механизмов (Clark B.J. et al., 2018), через которые ДЭА оказывает свое действие: а) неконкурентное ингибирование глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; б) регуляция деятельности ферментов или биорегуляторных факторов и их рецепторов, например, эноил-КоА-гидратазы, карбомилфосфатсинтетазы, глицерол-3-фосфат-дегидрогеназы, Т-клеточный рецептор к IgD, цитокины; в) регуляция экспрессии генов, например, цитохрома P450s, НАДФН-цитохром P-450-редуктазы, ацил-КоА-оксидазы; г) антагонистическое действие к рецептору  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и агонистическое к NMDA-рецептору в ЦНС (Роживанов Р.В., Вакс В.В., 2005; Bergeron R., de Montigny C., Debonnel G., 1996; Labrie F., 2006; Labrie F., Luu-The V., Belanger A. et al., 2005; Zwain I.H., Yen S.S.C., 1999). Возможна также реализация его биологического эффекта через многочисленные метаболиты ДЭА (тестостерон, эстрадиол, андростерон, андростендиол,  $7\alpha$ -ОН-ДЭА, этиохоланолон и др.) (Гончаров Н.П., 2006). ДЭА способен изменять баланс кортикостероидов (через комплекс гипоталамус-аденогипофиз). Этот стероид снижает активность серотонинэргической, норадреналинергической и/или дофаминергической передачи, приводя к повышению уровня серотонина и дофамина в структурах головного мозга.

## Андрогены и их рецепция в организме

Андрогеновый эффект реализуется, когда свободные андрогены проникают в клетку и связываются со специфическим белком – андрогеновым рецептором (AR) (Gelman E.P., 2002; Horie K. et al., 1992). Примечательно, что только тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ) могут связываться непосредственно с AR, а для того, чтобы другие андрогеновые метаболиты могли оказывать андрогенное воздействие через AR необходимо их преобразование в тестостерон и/или ДГТ (Walters K.A., 2015). Рецепторы андрогенов относятся к суперсемейству ядерных рецепторов и являются факторами транскрипции. Взаимодействуя с геном внутри ядра, они инициируют специфический клеточный ответ, проявляющийся в виде каскада различных биохимических процессов, конечным этапом которых является активация биогенеза рибо-/полисом и синтеза белков. Такой ответ называется геномным. Классическая модель гормональной регуляции биологических функций сложилась исторически, но на протяжении последних двух десятилетий многочисленные эксперименты показали, что кроме геномного существует и негеномное (быстрое) действие андрогенов, независимое от транскрипции генов (Lang F. et al., 2013). Негеномное действие андрогенов включает взаимодействие с клеточными мембранами, например, через ионные каналы или мембранные рецепторы, связанные с ферментами (Foradori et al., 2008).

Андрогены являются посредником биологических эффектов для всевозможных клеточных механизмов, включая пролиферацию, дифференцировку и гомеостаз. Для осуществления этих эффектов андрогены способствуют активации различных механизмов. Одним из них является взаимодействие с факторами роста. Андрогены повышают экспрессию мРНК инсулиноподобного фактора роста -1 и его рецептора (Hickey T.E. et al., 2004; Prizant H., 2014; Vendola K. et al., 1999). В функцию этого белка входит регуляция процессов роста, развития и дифференцировки клеток, он участвует в развитии плаценты и плода и имеет большое значение при беременности. Андрогены индуцируют опосредованную матриксной металлопротеиназой трансактивацию мембранного рецептора эпидермального фактора роста (Walters K.A., 2015). EGF стимулирует

клеточный рост и клеточную дифференцировку и играет важную роль в эмбриональном развитии.

Андрогены повышают уровень рецептора фолликулостимулирующего гормона (Prizant H., 2014). Но влияние гормонов не ограничивается этим. Было выявлено, что андрогены повышают ФСГ-индуцированное действие цАМФ (Hiller S.G., Tetsuka M., 1997) и тем самым оказывают содействие гонадотропину в обмене холестерина, секреции прогестерона, экспрессии ферментов стероидогенеза, и индукции активности ароматазы (Hickey T.E. et al., 2004).

Андрогены стимулируют продукцию прогестерона. При исследовании беременности у крыс было обнаружено, что андрогены действовали непосредственно, не через преобразование в эстрадиол, и эффекты андрогенов не были опосредованы внутриклеточными AR (Thordarson G. et al., 1997). В противоположность этому, в работе, посвященной изучению роли андрогенов в фолликулогенезе, было выявлено ингибирование секреции прогестерона андрогенами (Hickey T.E. et al., 2004). Вполне вероятно, что влияние этих гормонов различается в разных тканях.

Реализация действия андрогенов осуществляется через различные вторичные посредники. Андрогены могут взаимодействовать с механизмами, регулирующими внутриклеточный кальций (Foradori C.D. et al., 2008; Guo Z. et al., 2002).  $\text{Ca}^{2+}$  – вторичный мессенджер для широкого спектра клеточных процессов, в том числе пролиферации клеток, апоптоза, подвижности и экспрессии генов (Berridge M.J. et al., 1998). Функциональная значимость андроген-индуцированной  $\text{Ca}^{2+}$  сигнализации еще не полностью исследована. В настоящее время изучается несколько негеномных механизмов влияния андрогенов на концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$ :

1. Андрогены взаимодействуют с мембраносвязанным рецептором андрогенов (mAR), что приводит к активации кальциевых каналов L-типа посредством белка G. Данное увеличение концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  может привести к стимулированию протеинкиназы C, а также, через кальмодулин может активировать протеинкиназу A и MAPK-сигнальный путь, что в конечном счете, повлияет на транскрипцию генов посредством фосфорилирования.

2. Андрогены взаимодействуют с mAR, что приводит к модуляции активности G-белков и последующей активации фосфолипазы C.

В результате увеличивается концентрация инозитол-1,4,5-трифосфата, что высвобождает  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума и, следовательно, активирует передачу сигнала по RAS/MEK/ERK пути. RAS – семейство генов, кодирующих так называемые малые G-белки (малые ГТФазы), участвующие в первых этапах передачи сигнала. MEK – основной компонент вышеупомянутого MAPK-сигнального пути, являющегося ключевым регулятором клеточной пролиферации и выживания.

3.  $3\alpha$ -андростендиол может взаимодействовать с  $\text{GABA}_A$ , что повышает концентрацию внутриклеточного кальция и, таким образом, приводит к увеличению мембранного потенциала.

4. Андрогены могут взаимодействовать с фосфолипидами в мембранном бислое, меняя пластичность мембраны и как следствие – функцию  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаз.

Подобно кальцию, андрогены активируют и другие вторичные мессенджеры. Существует множество доказательств активации андрогенами цАМФ и протеинкиназы A (Foradori C.D. et al., 2008; Hillier S.G., Tettsuka M., 1997; Hillier S.G., de Zwart F.A., 1982; Prizant H., 2014). Как уже упоминалось выше, андрогены стимулируют работу инозитол-1,4,5-трифосфата. Рецептор андрогенов активирует тирозинкиназу c-Src. C-Src через активацию каскада MAPK участвует в нескольких клеточных процессах, включая миграцию, пролиферацию и дифференцировку (Foradori C.D. et al., 2008). Что касается еще одного вторичного мессенджера – NO, то в литературе встречаются данные о том, что андрогены ослабляют продукцию оксида азота (Guo Z. et al., 2002; Foradori C.D. et al., 2008).

Для реализации своего действия гормоны способны активировать внутриклеточные сигнальные механизмы. Андрогены действуют через сигнальный путь FOXO3a, состоящий из ферментов фосфоинозитид-3-киназы, протеинкиназы B и фактора транскрипции: PI3K/Akt/Forkhead box 3a (FOXO3a) (Yang et al. 2010). Данные гормоны также способствуют активации сигнального каскада MAPK, включающего ERK (Zhu X., 1999), c-Src киназу (Thomas SM, Brugge JS., 1997; Schlessinger J. 2000), тем самым индуцируя передачу сигнала по пути: Src/Raf/ERK. В последнее время было обнаружено, что андрогены активируют вышеупомянутый сигнальный путь с помощью опосредованной MMP трансакти-

вазии рецепторов EGF (Sen A. et al. 2010, 2012, 2014). Эти наблюдения дали основания для гипотезы, что внеядерное действие андрогенов очень похоже на действие факторов роста (Prizant H., 2014).

Важным медиатором андроген-индуцированной активации ERK является белок адаптер мульти-доменов, называемый паксиллин (PXN). Традиционно считается, что PXN регулирует ремоделирование и координационные функции сцепления цитоскелета (Sen A. et al. 2010, 2012, 2014). Кроме того, PXN служит в качестве связующего звена между внеядерной сигнализацией и ядерной транскрипцией в ответ на андрогены (Sen A. et al. 2012). Данные сигнальные пути являются одними из универсальных последовательностей передачи информации в клетке. Они отвечают за транскрипцию генов, метаболизм, рост, пролиферацию, дифференциацию и другие клеточные процессы (Foradari C.D., 2008).

Имеются исследования, касающиеся влияния андрогенов на работу не только ферментов, участвующих в передаче сигнала через вторичные мессенджеры и путем каскадов, но и на другие различные ферменты. Это стимуляция некоторых ферментов стероидогенеза: ароматазы и P450<sub>scc</sub> (Prizant H., 2014). Тем самым осуществляется регуляция продукции стероидных гормонов. Японские исследователи сообщали об активации циклооксигеназы-2 (Yazawa T. et al., 2013) – фермента, участвующего в синтезе простагландинов – самых известных клеточных медиаторов воспаления. При изучении роли андрогенов в фолликулогенезе было обнаружено, что потеря AR сигнализации приводит к снижению экспрессии синтазы гиалуроновой кислоты – гиалуронан-синтазы-2 (Walters K.A., 2015). Гиалуронан-синтаза является мембранным ферментом, который используют UDP- $\alpha$ -N-ацетил-D-глюкозамин и UDP- $\alpha$ -D-глюкуроновую кислоту в качестве субстратов для получения гликозаминогликанов. Все вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что андрогены принимают участие в регуляции самых различных процессов в организме.

Несмотря на то, что влиянию андрогенов на репродуктивное здоровье женщины посвящено много исследований, их роль для сохранения беременности остается мало изученной.

### Андрогены при беременности

Рядом исследователей показано повышение уровня андрогенов в крови женщины в период беременности (Mizuno M. et al., 1968; Rivarola M.A. et al., 1968; Saez J.M. et al., 1972; Dawood M.Y., Saxena B.B., 1977; Buster J.E. et al., 1979; Bammann B.L. et al., 1980).

Примечательно, что изменение концентрации различных видов гормонов происходит по-разному. Значительный рост общего тестостерона отмечается с первого триместра беременности (Saez J.M. et al., 1972; Bammann B.L. et al., 1980; Berger N.G. et al., 1984). Уровень свободного тестостерона увеличивается только в третьем триместре (Dawood M.Y., Saxena B.B., 1977). Количество андростендиона существенно увеличивается в конце беременности (Mizuno M. et al., 1968). Количество дегидроэпиандростерон сульфата (ДЭАС) повышается в начале беременности, а потом (к концу) падает до ~ 50% (Milewich L. et al., 1978). Существует мнение, что увеличение продукции андрогенов во время беременности, происходит за счет матери, а у плода их периферическая концентрация остается низкой (Braunstein G.D., 1985).

У плода уровень андрогенов зависит от пола и срока беременности (Makieva S. et al., 2014). Так, количество тестостерона в крови больше у плодов мужского пола. Количество дигидротестостерона примерно одинаково у обоих полов. Уровень ДЭАС в пуповинной крови плодов мужского пола выше, чем у плодов женского пола, уровень андростендиона приблизительно одинаков. Связь между полом плода и уровнями андрогенов, тестостерона или андростендиона, в сыворотке и амниотической жидкости плода, согласуется с биосинтезом андрогенов в клетках Лейдига фетального яичка (Scott H.M. et al., 2009).

Итак, количество некоторых андрогенов увеличивается во время беременности. Влияние повышения уровня гормонов на течение беременности в настоящее время полностью не объяснено. Однако считается, что увеличение количества андрогенов необходимо для регулирования ключевых процессов в период беременности и родов (Makieva S. et al., 2014). Полагают, что андрогены нужны для подготовки шейки матки к родам. Кроме того, ряд исследователей выделяют потенциальную роль этих гормонов в релаксации (расслаблении) миометрия через негеномный и независимый от рецепторов механизм.

Децидуализация – это дифференциация и пролиферация стромальных клеток матки (Gellersen B., Brosens J.J., 2014). Децидуализация сопровождается усилением ангиогенеза и инфильтрации лейкоцитов. Она характеризуется скоординированной экспрессией специфических наборов генов, в том числе кодирующих факторы роста, таких как пролактин и белок-1, связывающий IGF (IGFBP1), и характеризуется морфологическим превращением фибробластных стромальных клеток в децидуальные клетки. Децидуальные клетки намного крупнее стромальных фибробластов с округлыми ядрами, большим числом ядрышек, расширенным секреторным аппаратом, увеличенной шероховатой эндоплазматической сетью и аппаратом Гольджи и заметным накоплением гликогена в цитоплазме. Децидуальные клетки сохраняются во время беременности и образуют материнский компонент плаценты – decidua basalis. Имплантация эмбрионов, плацентация и установление беременности зависят от адекватной децидуализации.

Было показано, что экзогенное добавление андрогенов влияет на децидуализацию. Секреция маркера децидуализации – пролактина значительно увеличивается в клетках матки человека, обработанных андрогенами, во время децидуализации *in vitro* (Gibson D.A. et al., 2016). В экспериментах на мышинной модели присутствие андрогенов усиливало процесс децидуализации, при этом увеличивался вес децидуомы, и повышалась активность щелочной фосфатазы еще одного маркера децидуализации (Zhang X., Croy B.A., 1996). AR имеет частично перекрывающиеся функции с рецептором прогестерона, они способны связывать одни и те же элементы ответа и регулировать подмножества одних и тех же генов (Yen P.M. et al., 1997).

*In vitro* при децидуализации клеток матки человека с целевым нокдауном либо PR, либо AR, был идентифицирован набор генов, регулируемый только AR, участвующим в организации цитоскелета, подвижности клеток и регуляции клеточного цикла. AR-зависимая передача сигналов регулирует полимеризацию F-актина и образование стрессовых волокон, необходимых для приобретения подвижного фенотипа децидуальных клеток (Gibson D.A. et al., 2016). Кроме того, андрогены повышают устойчивость к окислительному стрессу во время децидуализации *in vitro* посредством регуляции экспрессии супероксиддисмутазы 2. Регуляция экспрессии супероксиддисмутазы 2 может контролиро-

ваться с помощью белка FOXO1 – транскрипционного фактора, активируемого в присутствии андрогенов (Kajihara T. et al., 2012). В децидуализированном эндометрии клетки образуют щелевые контакты для обмена небольшими молекулами, нарушение формирования которых серьезно влияет на децидуализацию и исходы беременности. Андрогены увеличивает экспрессию белка коннексин-43, структурного компонента щелевых соединений, в децидуализированных клетках человека, что сопровождалось изменением ультраструктурных особенностей клетки, включая расширение внутриклеточных органелл и накопление липидных капель (Kajihara T. et al., 2014). В клетках эндометрия человека *in vitro* было обнаружено, что децидуализация зависела от изменения активности синтеза андрогенов. Блокирование передачи сигналов андрогенов на уровне рецепторов вызывало серьезные нарушения в транскрипционном профиле клеток матки и приводило к значительному снижению экспрессии ключевых маркеров децидуализации – пролактина и IGFBP1 (Gibson D.A. et al., 2016; Simitsidellis I. et al., 2018), что согласуется с существенной ролью андрогенов во время децидуализации.

Установление беременности включает прикрепление и имплантацию компетентной бластоцисты в рецептивный эндометрий, который обеспечивает физическую поддержку и питательное обеспечение во время беременности. Имплантация зависит от последовательного действия половых стероидных гормонов: эстрогена и прогестерона. Хотя прогестерон управляет праймированием матки, экспериментальные исследования на грызунах показывают, что именно эстроген необходим для имплантации. Поскольку андрогены являются предшественниками эстрогенов, то для успешного становления беременности имеет значение их баланс. Андрогены могут оказывать непосредственное влияние на имплантацию у грызунов. Недостаток андрогенов задерживает имплантацию эмбрионов, тогда как их избыток приводит к aberrантной экспрессии генов в местах имплантации в модели у мышей (Diao H.L. et al., 2008). Подобные механизмы были недавно исследованы в клеточных системах человека. Например, андрогены регулируют экспрессию маркеров восприимчивости эндометрия – секретируемого фосфопротеина 1, рецептора эндотелина типа В и моноаминоксидазы А, что подтверждает роль андрогенов в регуляции восприимчивости эндометрия (Gibson D.A. et al., 2016; Simitsidellis I. et al., 2018).

Ремоделирование шейки матки в период беременности можно разделить на четыре стадии: размягчение (первый триместр), созревание (второй триместр), расширение (третий триместр) и реконструкция после родов (Read C.P. et al., 2007). Процесс изменения шейки матки характеризуется уменьшением количества коллагена и протеогликанов и параллельным увеличением активности коллагеназы. Результаты многочисленных исследований (Mochizuki M. et al., 1978a, b; Sasaki et al., 1982; Mochizuki M., Maruo T., 1985; Takahashi K. et al., 1984; Sakyo K. et al., 1986, 1987; Yamashita A. et al., 1991; El Maradny E. et al., 1996; Kanayama N. et al., 1998; Ji H. et al., 2008) сформировали гипотезу, о том андрогены регулируют ремоделирование шейки матки, в частности ее «созревание» перед родами. Конкретные механизмы такого влияния андрогенов полностью не раскрыты. Исследования их продолжаются. В настоящее время известно, что 5 $\alpha$ -редуктаза тип 1 является преобладающим ферментом в шейке матки в конце беременности (Mahendroo M.S., Russell D.W., 1999). Последнее открытие предполагает, что основным механизмом инициации процесса «созревания» является местное превращение андрогенов в более мощные метаболиты.

Предоставлено достаточно доказательств того, что ДЭА, способствует «созреванию» шейки матки путем повышения активности коллагеназы. Коллагеназа – фермент, представитель семейства металлопротеиназ, расщепляющий пептидные связи в определенных участках спирализованных областей коллагена. Таким образом, андрогены, в частности ДЭА, способствуют уменьшению количества и организованности коллагеновых волокон соединительной ткани. Есть основания полагать, что механизм влияния ДЭА на коллагеназу является косвенным и опосредован через стимуляцию ДЭА секреции протеолитических ферментов нейтрофилами (El Maradny E. et al., 1996; Maymon E. et al., 2000]. Была выявлена корреляция действия ДЭА с увеличением IL-8, который вовлечен в хемотаксис нейтрофилов в шейке матки (Kanayama N. et al., 1998; Maymon E. et al., 2000).

Изучение миометрия позволило установить четыре стадии изменений мышечных клеток миометрия во время беременности: пролиферативная, синтетическая, контрактильная и стадия родов (Shynlova O. et al., 2009). Недавнее исследование показало, что AR имеют высокую степень выраженности в миометрии на пролиферативной стадии, и посте-

пенно снижаются к концу беременности (Liu L. et al., 2013; Horie K. et al., 1992). Данный факт, по мнению авторов, предполагает влияние андрогенов в период роста миометрия. Кроме того, Liangliang Liu с соавторами показали, что андрогены блокируют работу рецептора IGF-1 и, следовательно, таким образом, снижают активность каскадов, в которых участвует IGF-1, включая внутриклеточный сигнальный путь PI3K/Akt, имеющую большое значение в пролиферативных процессах. Эти и другие данные (Slomczynska M. et al., 2008; Bethin K.E. et al., 2003) позволили сделать вывод, что андрогены вовлечены в процесс пролиферации при трансформации миометрия на ранних стадиях беременности.

Андрогены способствуют расслаблению гладкой мускулатуры матки (Kubli-Garfias C. et al., 1980; Perusquia M. et al., 1991a, b; Perusquia M. et al., 2005), данный факт был показан при исследовании действия ДЭА, тестостерона, андростендиола, андростерона, андростендиона, 5 $\alpha$ -ДГТ, 5 $\beta$ -ДГТ у беременных и небеременных крыс. Гладкомышечные клетки миометрия могут сокращаться самопроизвольно (Tomiyasu B.A. et al., 1988), поскольку мембранный потенциал этих клеток не является стабильным. Во время беременности происходит спонтанная деполяризация мембранного потенциала. Снижение мембранного потенциала вызывает контрактильную активность клеток, и, наоборот, усиление мембранного потенциала до 50 mV поддерживает состояние покоя в матке (Nakajima A., 1971; Pressman E.K. et al., 1988).

Повышение мембранного потенциала осуществляется преимущественно за счет притока  $\text{Ca}^{2+}$ , в то время как реполяризация происходит путем блокирования  $\text{Ca}^{2+}$  каналов. Биохимическим ключом для спонтанных сокращений гладкомышечных клеток миометрия является увеличение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  от  $10^{-7}$  до  $10^{-6}$  М, в результате притока ионов  $\text{Ca}^{2+}$  извне и/или выхода  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума (Horowitz A. et al., 1996). Приток  $\text{Ca}^{2+}$  осуществляется через различные кальциевые каналы, классифицируемые как потенциал-управляемые – VOCCs (voltage-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channels) и рецептор-управляемые – ROCCs (receptor-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channels) (Wray S. et al., 2003, 2005; Floyd R., Wray S., 2007; Noble K. et al., 2009). Выход  $\text{Ca}^{2+}$  из гладкомышечных клеток миометрия может произойти в результате работы двух главных транспортеров:  $\text{Ca}^{2+}$  АТФазы и  $\text{Na}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$  помпы (Shmigol A. et al., 1998). Обмен  $\text{Ca}^{2+}$  также сильно зависит от текучести мембраны,

которая в норме увеличивается в гладкомышечных клетках миометрия к концу беременности и началу родов.

Возможный механизм действия андрогенов на мышечную сократимость основан на воздействии на кальциевые каналы: VOCC и ROCC, липидный бислой, мембранные рецепторы и щелевые контакты. Предполагают (Makieva S. et al., 2014), что андрогены ингибируют VOCC, тем самым способствуя снижению спонтанной сократимости миометрия. Кроме VOCC, существует ряд доказательств, что андрогены могут блокировать ROCC. Авторы данной работы (Makieva S. et al., 2014) считают неверным, что андрогены оказывают свое действие через блокировку сигнального пути, включающего инозитол-1,4,5-трифосфат.

Существует мнение, что андрогены могут проникать в липидный бислой и подобно холестерину уменьшать текучесть и пластичность плазматических мембран (Foradari C.D. et al., 2008; Makieva S. et al., 2014). Была обнаружена способность андрогенов взаимодействовать с фосфолипидами мембраны, что может ухудшить гомеостаз  $\text{Ca}^{2+}$  из-за увеличения активности  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы (Duval D. et al., 1983; Van Bommel T. et al., 1987). Регуляция андрогенами данного фермента задокументирована при исследовании разных тканей, совокупность результатов которых позволила представить следующий негеномный механизм действия: андрогены, проникая в липидный бислой, снижают текучесть мембраны, что приводит к увеличению активности  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы и оттоку  $\text{Ca}^{2+}$  из клетки (Makieva S. et al., 2014).

Еще одним из способов, с помощью которых гормоны могут вызывать расслабление миометрия является изменение проводимости сигнала через щелевые контакты. Предполагают, что андрогены путем прямого взаимодействия с протеолипидной структурой мембраны, прямо или косвенно могут изменять функционирование щелевых контактов (Makieva S. et al., 2014).

У плода мужского пола андрогены необходимы для развития клеток Сертоли и клеток Лейдига (O'Shaughnessy P.J. et al., 2009; Scott H.M. et al., 2007). На 7-8 недели беременности клетки Лейдига начинают собственное производство андрогенов, которые способствуют развитию мужского репродуктивного тракта (Macleod D.J. et al., 2010; Welsh M. et al., 2008). У плода женского пола андрогены играют большую роль на начальных этапах фолликулогенеза (Gervásio C.G. et al., 2014). Андроген-

ны участвуют в дифференцировке головного мозга. Считается, что в их отсутствие его развитие идет по женскому типу. Они влияют на те участки мозга, которые контролируют циклическую регуляцию секреции гонадолиберина гипоталамусом и половое поведение (Гончаров Н.П., 1996).

### **Синтез андрогенов в плаценте при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности**

Тканевое происхождение и причины увеличения количества андрогенов в период беременности до настоящего времени остаются невыясненными. Предполагается, что рост концентрации гормонов связан с их продукцией яичниками или плацентой.

Биосинтез андрогенов начинается с превращения холестерина в прегненолон, который в последующем конвертируется в ДЭА и андростендион – предшественник эстрогена и тестостерона. Тестостерон может метаболизироваться в различные андрогены, такие как 5 $\alpha$ -дигидротестостерон, 5 $\beta$ -дигидротестостерон, андростерон, 3 $\alpha$ -андростендиол, 3 $\beta$ -андростендиол. 3 $\beta$ -андростендиол может метаболизироваться в эстрогены. Биосинтез андрогенов хорошо представлен в обзорах Т.М. Penning (2010) и L. Schiffer (2018) (Penning T.M., 2010; Schiffer L. et al., 2018).

Несмотря на преобладающую с 1960-х годов точку зрения (Pion R. et al., 1965; Siiteri P.K., MacDonald P.C., 1966), что плацента не имеет метаболической возможности для производства андрогенов *de novo*, и использует только андрогены, имеющие плодовое происхождение, недавние исследования показали, что синцитиотрофобласт плаценты может синтезировать андрогены (Escobar J.C. et al., 2011). В частности, в синцитиотрофобласте обнаружен фермент CYP17, который преобразует C21 стероиды в C19 стероиды (Escobar J.C. et al., 2011).

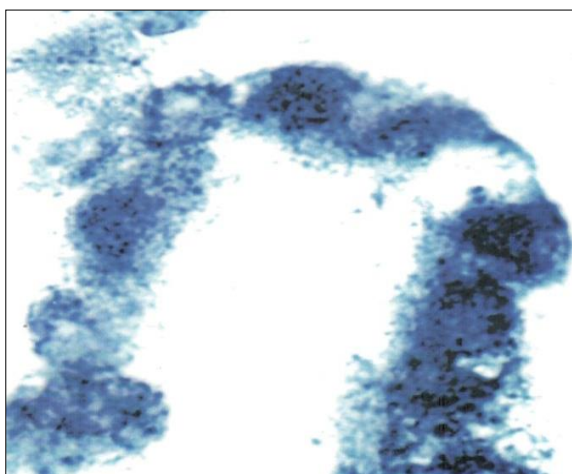
Нами были исследованы основные этапы образования андрогенов в ранней и зрелой плаценте при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности.

Одним из первых андрогенов в цепочке биосинтеза является ДЭА. В плаценте присутствует 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, катализирующая не только образование прогестерона из прегненолона, но анд-

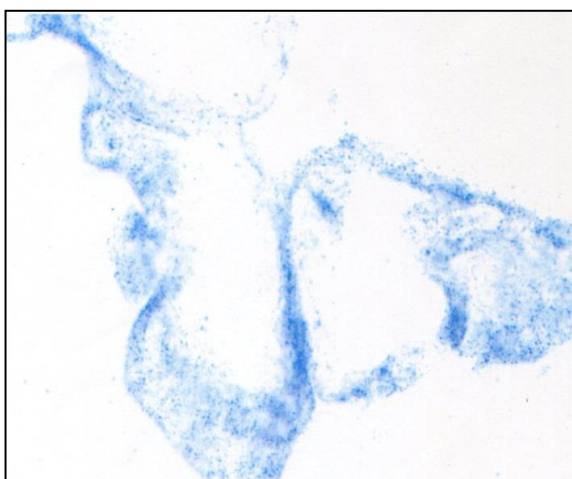
ростендиона из ДЭА (Pasqualini J.R., 2005; Payne A.H., Hales D.B., 2004).

Нами получены цитофотометрические показатели гистохимической реакции на  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу в трофобластах ворсин хориона в ранней и зрелой плаценте при обострении ЦМВ инфекции, которые на сроке 4-6 недель составили  $15,49 \pm 0,898$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), на сроке 7-8 недель –  $21,93 \pm 2,313$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 9-10 недель –  $28,29 \pm 2,367$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) и на сроке 37-38 недель –  $32,54 \pm 3,677$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), что ниже чем при физиологическом течении беременности ( $22,45 \pm 1,223$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $30,87 \pm 1,273$  пикселей/мкм<sup>2</sup>,  $39,29 \pm 2,358$  пиксель/мкм<sup>2</sup> и  $45,22 \pm 2,299$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соответственно).

На рисунках 17 и 18 представлен пример гистохимической реакции на  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу в трофобластах ворсин хориона на сроке 6 недель беременности при физиологическом ее течении и обострении ЦМВ инфекции.



**Рис. 17.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на дегидроэпиандростерондегидрогеназу высокая. Увел. 15х40.



**Рис. 18.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на дегидроэпиандростерондегидрогеназу низкая. Увел. 15х40.

Иммуноферментные исследования супернатантов ворсин хориона ранних и зрелых плацент показали снижение средних значений ДЭАС при обострении ЦМВ инфекции по сравнению с физиологическим течением беременности, свидетельствующее о функциональной недостаточности формируемых надпочечников в ранний эмбриональный и более поздний фетальный период, что создает серьезную опасность для исходов беременности.

Результаты исследования представлены в таблице 3.

**Таблица 3.** Показатели дегидроэпиандростерон сульфата (мкмоль/л) в ворсинчатом хорионе и зрелой плаценте при физиологической беременности и осложненной ЦМВ инфекцией

Показатели прогестерона, нмоль/л	Срок беременности, нед.	Обострение ЦМВ инфекции	p	Физиологическое течение беременности
Ворсинчатый хорион	7-8	$1,01 \pm 0,072$	$<0,05$	$2,09 \pm 0,091$
	9-10	$1,17 \pm 0,021$	$<0,05$	$2,25 \pm 0,066$
Зрелая плацента	37-38	$0,70 \pm 0,020$	$<0,01$	$1,40 \pm 0,033$

При исследовании сыворотки крови беременных при физиологическом течении первого триместра беременности выявлены более высокие показатели сульфатированного ДЭА, чем в третьем триместре (табл. 4), что является специфичным для данного периода и находит отражение в исследованиях (Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Старкова О.Б. и др., 2007).

**Таблица 4.** Показатели дегидроэпиандростерон сульфата в сыворотке крови у женщин с физиологической беременностью и осложненной ЦМВ инфекцией

Показатели	Срок беременности, нед.	Обострение ЦМВ инфекции	p	Физиологическое течение беременности
ДЭАС, мкмоль/л	9-10	$7,6 \pm 0,41$	$<0,001$	$12,2 \pm 0,82$
	37-38	$5,4 \pm 0,52$	$<0,01$	$8,9 \pm 0,98$

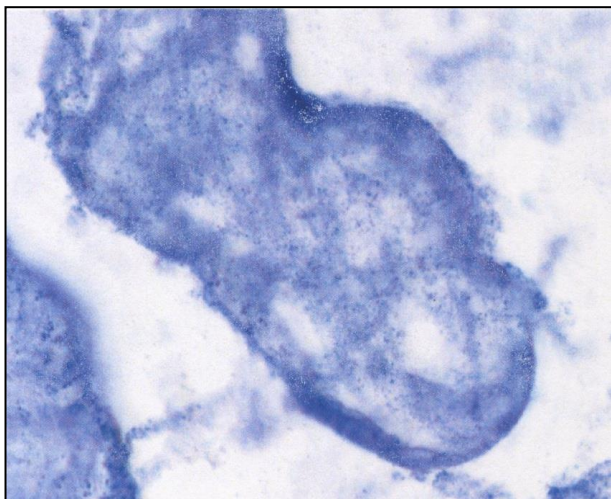
Обострение ЦМВ инфекции в первом и третьем триместрах беременности ассоциировалось с низкими показателями ДЭАС по сравнению с физиологическим течением беременности.

Формируемый в период беременности дефицит ДЭА, несомненно, оказывает влияние на процесс гормонообразования и регуляцию различных звеньев репродуктивной системы (Селедцова Н.В., Хонина Н.А., Пасман Н.М. и др., 2007; Теппермен Д., Теппермен Х., 1989). Так, в эмбриональный период, он является фактором половой дифференцировки и дифференцировки структур мозга (Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н., 2004; Марова Е.И., Лапшина А.М., 2006; Селедцова Н.В., Хонина Н.А., Пасман Н.М. и др., 2007; Теппермен Д., Теппермен Х., 1989; Labrie F., 2006; Labrie F., Luu-The V., Lin S.X. et al., 2005; Murphy V. E., Smith R., Giles W.B., 2006). Кроме того, данный гормон обладает широким спектром общеметаболических свойств. Он осуществляет несколько жизненных нейрофизиологических функций, влияет на сердечно-сосудистую и иммунную систему, обладает ярко выраженным антиглюкокортикоидным действием (Гончаров Н.П., 1996; Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н., 2004; Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н. 2005; Гончаров Н.П., Кация Г.В. 2006; Роживанов Р.В., Вакс В.В., 2005; Labrie F., 2006; Labrie F., Luu-The V., Lin S.X. et al., 2005; NIH GIDE, 1997; Обут Т.А., Овсякова М.В., Черкасова О.П., 2004; Hechter O., Grossman A., Chatterton R.T.Jr., 1997; Ozasa H., Kita M., Inoue T. et al., 1990). Механизм такого действия ДЭА точно не определен, но есть мнение, что данный гормон усиливает процесс превращения глюкокортикоидов в неактивные формы (Kroboth P.D. et al., 2003).

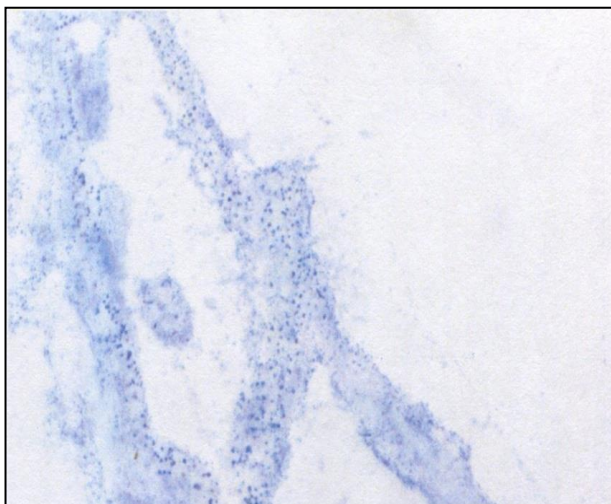
По нашим данным, снижение уровня ДЭА, отмечаемое в крови беременных женщин и тканях плаценты при обострении ЦМВ инфекции, могло быть связано с повышением уровня кортизола. Поскольку ДЭА и кортизол имеют противоположные эффекты, их следует рассматривать совместно как соотношение ДЭА/кортизол, характеризующее устойчивость систем организма к стрессу, инфекционному процессу. Подобно любой системе управления в организме, кортизол и ДЭА работают попеременно, создавая дуалистический баланс (Hechter O., Grossman A., Chatterton R.T.Jr., 1997; Ozasa H., Kita M., Inoue T. et al., 1990). Поэтому снижение соотношения ДЭА/кортизол в сторону преобладания последнего может свидетельствовать о срыве механизмов компенсации, что в

условиях беременности, осложненной инфекциями, может привести к нежелательным последствиям для плода. В плаценте ДЭА превращается в андростендион, и основная масса последнего быстро ароматизируется в эстрон и эстрадиол. Андростендион является непосредственным предшественником эстрогенов.

Нами была проведена гистохимическая реакция, позволившая оценить содержание андростендиона в трофобластах ворсин хориона в ранней и зрелой плацентах при физиологической беременности и осложненной ЦМВ инфекцией, пример которой представлен на рисунках 19 и 20.



**Рис. 19.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на андростендион высокая. Увел. 15х40.



**Рис. 20.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на андростендион низкая. Увел. 15х40.

При анализе цитофотометрических показателей андростендиона установлено уменьшение их средних значений в ворсинчатом хорионе на сроке 4-6 недель – до  $13,19 \pm 0,668$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 7-

8 недель – до  $20,55 \pm 1,815$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 9-10 недель – до  $27,17 \pm 2,233$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) и в зрелой плаценте на сроке 37-38 недель – до  $34,41 \pm 2,717$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) (физиологическое течение беременности –  $21,15 \pm 1,023$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $30,54 \pm 1,327$  пикселей/мкм<sup>2</sup>,  $37,19 \pm 2,656$  пиксель/мкм<sup>2</sup> и  $47,02 \pm 2,412$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соответственно).

Подавление интенсивности данной гистохимической реакции в трофобластах ранних и зрелых плацент свидетельствовало о нарушении биосинтеза андрогенов, что, безусловно, влияло на исходы беременности.

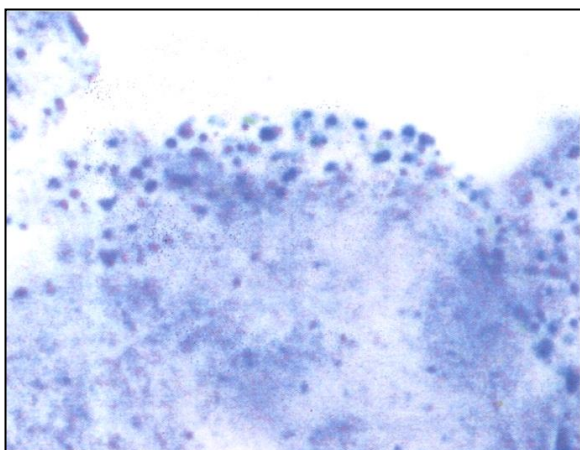
### **Метаболизм андрогенов в плаценте при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности**

Метаболиты андрогенов практически неактивны и обладают очень слабой андрогеновой активностью. Скорее всего, это является следствием того, что они не могут связываться с андрогеновыми рецепторами (Walters K.A., 2015; Walters K.A. et al., 2008). Поэтому их принято считать конечными соединениями на пути метаболизма половых гормонов, образование которых необходимо для вывода ненужных андрогенов. Во время беременности формирование андрогеновых метаболитов считается главным эмбриональным защитным механизмом, предохраняющим от избытка гормонов (Makieva S. et al., 2014), с одной стороны. С другой, показано их релаксирующее действие на миометрий, что лежит в основе сохранения беременности (Kaminski R.M. et al., 2005).

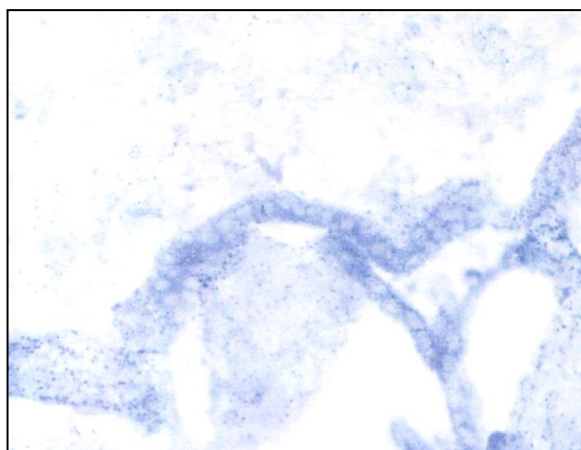
Андростерон – один из метаболитов андрогенов, значительные количества которого определены в плаценте. Гистохимические исследования показали снижение интенсивности реакции на андростерон в трофобластах ворсинчатого хориона в ранних и зрелых плацентах при физиологической беременности и осложненной ЦМВ инфекцией, примеры которой представлены на рисунках 21 и 22.

Цитофотометрические показатели андростерона в ворсинах хориона на сроке 4-6 недель беременности, осложненной ЦМВ инфекцией, составили  $12,08 \pm 1,034$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 7-8 недель –  $15,63 \pm 1,098$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 9-10 недель –  $19,97 \pm 1,178$

пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), в зрелой плаценте на сроке 37-38 недель –  $27,56 \pm 1,667$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), что значительно ниже, чем при физиологическом ее течении ( $20,02 \pm 1,484$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $24,51 \pm 1,634$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $32,77 \pm 1,937$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $39,23 \pm 2,098$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соответственно).



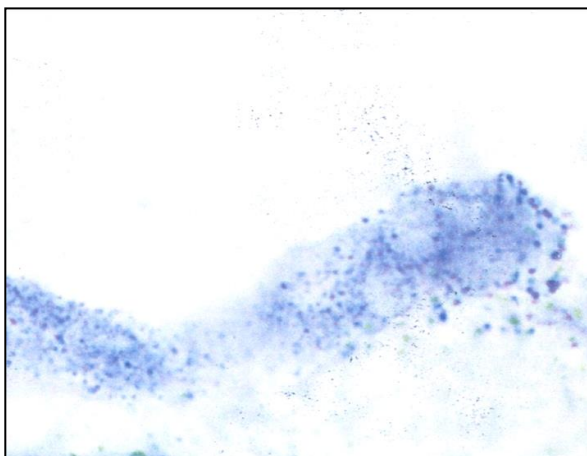
**Рис. 21.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на андростерон высокая. Увел. 15х40.



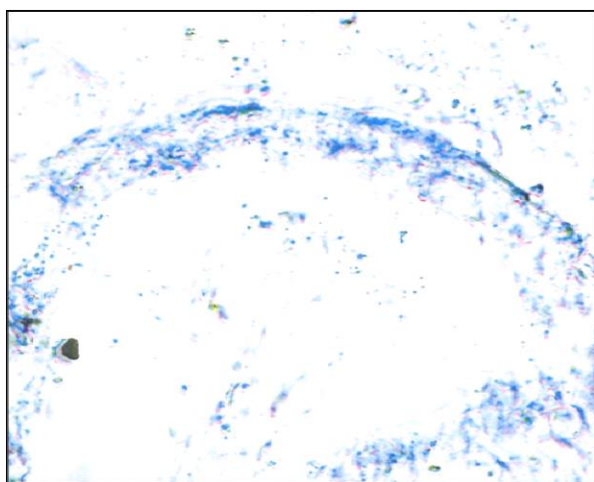
**Рис. 22.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на андростерон низкая. Увел. 15х40.

Менее выраженным андрогенным эффектом обладают 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -андростендиолы, которые являются источником для синтеза эстрогенов. При проведении гистохимической реакции на андростендиол получены цитофотометрические показатели, отражающие интенсивность образования метаболита в трофобластах ворсин хориона в ранней и зрелой плаценте при физиологической беременности и осложнении ЦМВ инфекцией.

Примеры реакции на андростендиол в ворсинчатом хорионе на сроке 6 недель беременности при физиологическом ее течении и осложнении ЦМВ инфекцией представлены на рисунках 23 и 24.



**Рис. 23.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на андростендиол высокая. Увел. 15х40.



**Рис. 24.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на андростендиол низкая. Увел. 15х40.

Цитофотометрические показатели андростендиола на сроке беременности 4-6 недель снизились до  $11,66 \pm 0,585$  пиксель/мкм<sup>2</sup>, на сроке 7-8 недель – до  $13,27 \pm 1,074$  пиксель/мкм<sup>2</sup>, на сроке 9-10 недель – до  $26,73 \pm 2,071$  пиксель/мкм<sup>2</sup>, на сроке 37-38 недель –  $33,61 \pm 1,992$  пиксель/мкм<sup>2</sup> по сравнению с физиологическим течением беременности ( $22,50 \pm 2,038$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $28,15 \pm 1,238$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $38,51 \pm 2,388$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $33,61 \pm 1,992$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соответственно), что указывало на снижение резерва для синтеза эстрогенов.

Следует указать, что дефицит метаболически активных андрогенов может являться прогностическим фактором исхода беременности (Makieva S., Saunders P.T.K., Norman J.E., 2014). В поддержку данного утверждения говорят следующие данные: патологические изменения уровней андрогенов в начале беременности коррелируют со спонтанными абортами или выкидышами. Например, было показано, что самопроизвольный аборт имел место у женщин, уровни андрогенов у которых в

начале беременности не увеличивались (Bammann B.L. et al., 1980). С другой стороны, женщины с рецидивирующими выкидышами имели значительно более высокие уровни тестостерона и андростендиона по сравнению с женщинами без повторяющихся выкидышей (Okon M.A. et al., 1998). Литературные данные согласуются с нашими исследованиями, в которых установлено значительное снижение уровня андрогенов в ворсинчатом хорионе, полученном от женщин с самопроизвольным абортom, ассоциированным с ЦМВ инфекцией.

В настоящее время исследуется влияние снижения уровня андрогенов на развитие яичников у плода женского пола. Для выявления роли андрогенов были проведены эксперименты с мышами, лишенными андрогеновых рецепторов (Hu Y.C. et al., 2004). Было отмечено уменьшение частоты овуляции и реакции яичников на ФСГ, заметное снижение созревания фолликулов, у них производилось меньше ооцитов и наблюдались значительное снижение формирования желтого тела и выраженный апоптоз гранулезы в яичниках. У таких мышей обычно происходило увеличение размера плаценты, что могло быть компенсацией для поддержания достаточного питания и обеспечения кислородом зародыша.

Таким образом, у мышей, лишенных андрогеновых рецепторов обнаруживали снижение рождаемости из-за дефектного фолликулогенеза, уменьшения образования желтого тела, и уменьшения ответа матки на гонадотропины.

Впоследствии оказалось, что низкий уровень андрогенов у женщин может быть связан с аномалиями роста фолликулов, низким функциональным резервом яичников (LFOR) и первичной недостаточностью яичников (POI), и, таким образом, негативно влияет на женскую фертильность (Prizant H., Gleicher N., Sen A. 2014).

Выявлено, что дефицит андрогенов у плода, возникающий либо из-за нарушения биосинтеза (Palter S.F. et al., 2001; Miller W.L., 2005) или работы белка StAR (Hasegawa T. et al., 2000) приводит к очевидным дефектам в функционировании яичников, и также, что примечательно, дефицит андрогенов сохраняется и во взрослой – постнатальной жизни. Этот сохраняющийся недостаток андрогенов у взрослых женщин приводит к нерегистрируемому (неопределяемому) уровню тестостерона, крайне низкому уровню прогестерона и кортикостерона, слабо развито-

му репродуктивному тракту, свидетельствующему о гипоестрогенизме (Hasegawa T. et al., 2000). При этом яичники не показывают хорошее развитие фолликулов или наличие желтого тела, но они увеличены за счет стромы. У женщин с дефицитом ферментов биосинтеза андрогенов, отмечаются нарушения образования андрогенов, эстрогенов и глюкокортикоидов (Yanase T. et al., 1991), а также ановуляторный гипергонадотрофный гипогонадизм. У них также не созревают полностью фолликулы. Такое нарушение эмбрионального развития внутри фолликулов, вероятно, является следствием недостаточной выработки андрогеновых предшественников биосинтеза эстрогенов (Dumesic D.A. et al., 2002).

В то же время, другие исследователи пришли к выводу, что андрогены, видимо, не требуется во время внутриутробной жизни для нормального развития яичников (Abbott D.H. et al., 2006).

Андрогены, как было сказано ранее, необходимы для нормального развития репродуктивных органов плода мужского пола. Недостаточная продукция андрогенов приводит к развитию различных форм гипогонадизма (Гончаров Н.П., 1996).

Андрогены оказывают влияние не только на развитие органов плода. Они могут принимать участие в процессах децидуализации эндометрия (Ujvari D. et al., 2020; Younas K. et al., 2019; Gong H. et al., 2019) и имплантации (Giudice L.C., 2006). Плацентация и установление беременности зависят от адекватной децидуализации. Следовательно, aberrантная децидуализация связана с этиологией расстройств беременности, включая преэклампсию и задержку внутриутробного роста и развития плода. Поэтому снижение уровня андрогенов может способствовать развитию данных осложнений беременности.

Несмотря на то, что исследований по влиянию андрогенов на плаценту в доступной литературе не было обнаружено, мы считаем, что они должны оказывать воздействие на данный орган. В поддержку этой гипотезы говорит факт обнаружения AR в плаценте (Horie K. et al., 1992). Логично предположить, что андрогеновые эффекты проявляются через изменение метаболических и регуляторных процессов. Как упоминалось выше, данные гормоны способствуют продуцированию ряда факторов роста (IGF-1, EGF), стимулируют работу вторичных мессенджеров ( $\text{Ca}^{2+}$ , цАМФ, инозитол-3-фосфат), иницируют сигнальные пути (FOXO3a, MAPK, RAS/MEK/ERK), активируют ферменты стероидоген-

неза и ферменты, контролирующие состояние соединительной ткани. Изменение работы факторов роста, сигнальных путей и отдельных ферментов вследствие снижения содержания андрогенов нарушит нормальный процесс роста и дифференцировки клеток, и как следствие, вызовет расстройство развития плаценты во время беременности.

Кроме того, уменьшение количества андрогенов приведет к нарушению «созревания» шейки матки перед родами и пролиферации клеток миометрия. Понижение концентрации гормонов не будет способствовать расслаблению гладкой мускулатуры матки, тем самым приводя к усилению самопроизвольной сократимости миометрия и, следовательно, к угрозе прерывания беременности.

### **Синтез эстрогенов в плаценте при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности**

Эстрогены играют ведущую роль в формировании и развитии беременности. Они обеспечивают рост мышечной и соединительной ткани миометрия, усиливают синтез актомиозина, способствуют выработке прогестерона, накоплению гликогена и фосфорных соединений, снижают потенциал покоя, увеличивают накопление ионов кальция, стимулируют  $\alpha$ -адренорецепторы, повышают чувствительность матки к окситотическим веществам, поддерживают интенсивный кровоток в матке, повышают синтез простагландинов, модулируют иммунный ответ, участвуют в созревании надпочечников у плода и регуляции последовательности событий, приводящих к началу родов (Costa M.A. 2016; Mesiano S., 2019; Albrecht E.D., Pepe G.J., 1990; Pepe G.J., Albrecht E.D., 1995; Gibb W. et al., 2006; Cohen-Solal J.F. et al., 2006; Tanriverdi F. et al., 2003). Считается, что снижение концентрации эстрогенов в плазме крови более чем на 35 % указывает на острую недостаточность функционирования фетоплацентарного комплекса и является фактором угрожающего течения беременности.

Образование эстрогенов происходит по следующему пути (Chathuphonprasert W. et al., 2018; Noyola-Martínez N et al., 2019; Kovács K. et al., 2019; Strauss J.F., Martinez F., Kiriakidou M., 1996). Первая стадия –

образование прегненолона. Для синтеза эстрогенов прегненолон трансформируется под действием фермента P450c17. Данный фермент у человека присутствует в надпочечниках плода, где он и осуществляет свои реакции, в связи, с чем и появилось понятие о фетоплацентарной системы (Diczfalusy E., 1964; Diczflusy E., 1969; Diczflusy E., Pion R., Schwerts J., 1965). Образующийся ДЭА превращается в андростендион, который ароматизируется в эстрон. Конечная стадия образования эстрогенов в плаценте осуществляется 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой, уникальным по своей мультифункциональности энзимом.

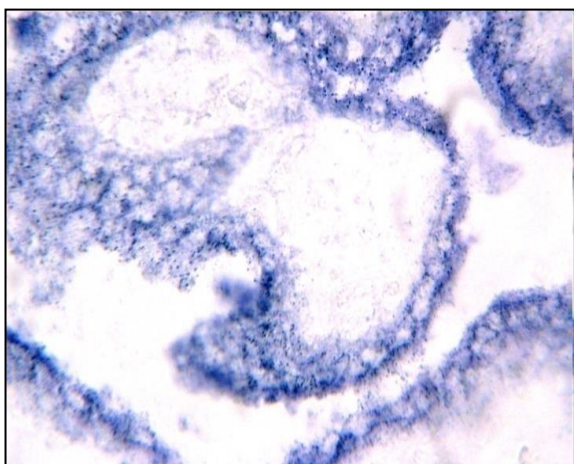
Считается, что многообразие изоформ 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы составляет сложную систему, гарантирующую определенную адаптацию в клетках и регулирование уровней половых стероидных гормонов. Широкая и накладывающаяся субстратная специфичность предполагает взаимодействие 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназ с другими метаболическими путями. За финальную стадию образования эстрогенов отвечает 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа I типа. Фермент катализирует синтез эстриола и эстрадиола из эстрона (Luu-The V., 2001; Luu-The V., Zhang Y., Poirier D. et al., 1995; Mindich R., Moller G., Adamski J., 2004; Moeller G., Adamski J., 2009; Moghrabi N., Andersson S., 1998; Peltoketo H., Luu-The V., Simard J., et al., 1999; Vihko P., Harkonen P., Soronen P. et al., 2004).

В плаценте отсутствуют ферменты, способные осуществлять 16 $\alpha$ -гидроксилирующую активность. В самом органе могут синтезироваться лишь эстрон и эстрадиол. Сульфатированный ДЭА поступает в кровь плода, гидроксилируется в печени с образованием 16 $\alpha$ -гидрокси-ДЭАС, который в плаценте под действием сульфатазы превращается в 16 $\alpha$ -гидрокси-ДЭА. Далее в трофобласте под действием 3 $\beta$ HSD-1, 17 $\beta$ HSD и CYP19 образуется эстриол (Pasqualini J.R., 2005). Сульфатированный ДЭА, образующийся в организме матери и плода, также поглощается плацентой, где под действием сульфатазы, 3 $\beta$ HSD-1, 17 $\beta$ HSD и ароматазы превращается в эстрадиол или под действием сульфатазы, 3 $\beta$ HSD-1 и ароматазы – в эстрон.

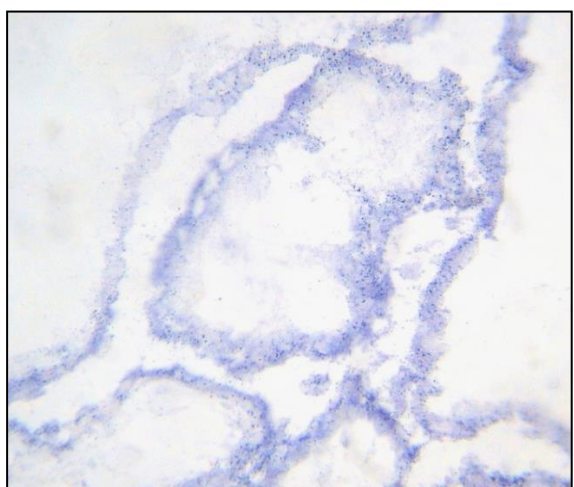
Итак, в процессе биосинтеза под действием 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы I типа образуются метаболически активные эстрадиол и эстриол. Их качественная и количественная оценка

была проведена в ворсинчатом хорионе ранней и зрелой плаценты при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности.

Пример распределения продуктов гистохимической реакции на 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу I типа в трофобластах ворсинчатого хориона на сроке 6 недель беременности представлен на рисунках 25 и 26.



**Рис. 25.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу I высокая. Увел. 15х40.



**Рис. 26.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу I типа низкая. Увел. 15х40.

Цитофотометрические показатели фермента в ворсинчатом хорионе ранней и зрелой плаценты при обострении ЦМВ инфекции были снижены по сравнению с физиологической беременностью и составили на сроке 4-6 недель  $13,44 \pm 1,049$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 7-8 недель –  $16,49 \pm 1,773$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 9-10 недель –  $23,78 \pm 2,009$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 37-38 недель –  $30,34 \pm 2,711$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) ( $24,33 \pm 1,483$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $28,90 \pm 2,033$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $35,282 \pm 2,067$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $45,92 \pm 2,616$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соот-

ветственно), свидетельствующие о подавлении эстрогеногенеза, что подтверждалось результатами иммуноферментного исследования, которые представлены в таблицах 5 и 6.

**Таблица 5.** Показатели эстрадиола (пмоль/л) в ворсинчатом хорионе и зрелой плаценте при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности

Показатели	Срок беременности, нед.	Обострение ЦМВ инфекции	р	Физиологическое течение беременности
Ворсинчатый хорион	7-8	13415,8 ± 148,33	<0,01	24181,3 ± 134,45
	9-10	15567,2 ± 106,67	<0,01	26002,2 ± 102,37
Зрелая плацента	37-38	21346,2 ± 110,33	<0,01	32325,9 ± 125,87

**Таблица 6.** Показатели эстриола (нмоль/л) в ворсинчатом хорионе и зрелой плаценте при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности

Показатели	Срок беременности, нед.	Обострение ЦМВ инфекции	р	Физиологическое течение беременности
Зрелая плацента	37-38	177,9 ± 6,11	<0,01	251,1 ± 9,02

Аналогичные результаты по направлению изменений в показателях эстрадиола и эстриола получены при исследовании сыворотки крови у женщин с обострением ЦМВ инфекции в период беременности по сравнению с физиологическим ее течением (табл. 7).

При этом показатели эстрогенов были выше в сыворотке крови, чем в супернатантах ворсинчатых хорионов и зрелых плацент от женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции, что указывало на локальное, вызванное окислительным процессом и воспалением, нарушение функциональной и метаболической активности трофобласта, о чем говорилось выше. Также среди причин снижения уровня эстрогенов при цитомегаловирусной инфекции в период беременности, можно назвать выявленное нами снижение количества их предшественника –

холестерола (Луценко М.Т., Довжикова И.В., 2011), а также дегидроэпиандростерона.

**Таблица 7.** Показатели эстрадиола (пмоль/л) и эстриола (нмоль/л) в сыворотке крови у женщин с физиологической и осложненной цитомегаловирусной инфекцией беременностью

Показатели	Срок беременности, нед.	Обострение ЦМВ инфекции	p	Физиологическое течение беременности
Эстрадиол	9-10	27638,1 ± 156,14	<0,05	29065,1 ± 147,29
	37-38	19073,5 ± 109,28	<0,001	31958,5 ± 185,13
Эстриол	37-38	36,8 ± 1,51	<0,01	53,9 ± 2,30

Уменьшение содержания эстрогенов регистрируется при острых респираторных вирусных инфекциях в период беременности (Луценко М.Т. и др., 2000), а также при обострении инфекций, вызванных вирусом простого герпеса I и II типов (Луценко М.Т. и др., 2010).

Анализ зарубежных источников литературы показал, что изучением синтеза эстрогенов при персистирующих вирусных инфекциях практически не занимались. Известно только о значительно более низких уровнях 17β-гидроксистероиддегидрогеназы I типа в плазме у женщин с преэклампсией по сравнению с женщинами с нормальной беременностью (Ishibashi O. et al., 2012; Ohkuchi A. et al., 2012).

Обострение ЦМВ сопровождается развитием иммунного воспаления (Pereira L., 2018; Cardenas I. et al., 2010; Weisblum Y. et al., 2011; Benard M. et al., 2014). Причинами снижения активности ферментов, участвующих в синтезе эстрогенов при ЦМВ инфекции, могут быть повышенные уровни TNFα (Andrievskaya I.A. et al., 2019; Hamilton S.T. et al., 2012; Scott G.M. et al., 2012; Smith P.D. et al., 1992), инициирующего через NF-κB-путь деградацию внеклеточного матрикса и апоптоз трофобласта (Haider S. et al., 2009; Garcia-Lloret M.I. et al., 2000; Chan G. et al., 2005; Chou D. et al., 2006). Также отмечено патогенное влияние на синтез эстрогенов высоких уровней ROS и маркеров окислительного

стресса в крови и плаценте от женщин с ЦМВ инфекцией (Ишутина Н.А. и соавт., 2014; Hu X.Q. et al., 2019; Lee Y.L. et al., 2014; Gutiérrez S.J. et al., 2008; Speir E. et al., 1996).

### **Эстрогены и их рецепция в плаценте при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности**

Эстрогены подобно другим стероидным гормонам осуществляют свое действие через рецепторы (ER) – члены суперсемейства стероид-рецептор – являющимися одновременно транскрипционными факторами. Наиболее хорошо изучены рецепторы эстрадиола ER $\alpha$  и ER $\beta$ . ER $\alpha$  локализуется в органах женской репродуктивной системы, а также в плаценте – синцитио-/цитотрофобласте (Pepe G.J., Albrecht E.D., 1995; Billiar R.B., Pepe G.J., Albrecht E.D., 1997; Bukovsky A. et al., 2003a). ER $\beta$  обнаружены в яичках, яичниках, селезенке, вилочковой железе, надпочечниках, гипофизе, головном мозге, почках и коже (Mosselman S., Polman J., Dijkema R., 1996; Wilson M.E., Price R.H.Jr., Handa R.J., 1998; Shupnik M.A., et al., 1998; Pennie W.D., Aldridge T.C., Brooks A.N., 1998; Brandenberger A.W. et al., 1997). Исследования показали, что эти два подтипа ER по-разному реагируют в зависимости от лиганда и могут иметь различные роли в регуляции генов (Fuentes N. et al., 2019; Yaşar P. et al., 2016; Hewitt S.C. et al., 2016; Prossnitz E.R. et al., 2014; Böttner M. et al., 2014; Cooke P.S. et al., 2017; Amenyogbe E. et al., 2020).

Классический путь включает связывание лиганд-связанного рецептора со специфической палиндромной последовательностью ДНК (ERE) в промоторах генов, чувствительных к эстрогену. Тем не менее, геномные эффекты эстрогенов также могут протекать по ERE-независимому механизму, включающему межбелковые взаимодействия с другими факторами транскрипции (Fuentes N. et al., 2019; Yaşar P. et al., 2016).

Эстрогены могут активировать GPER – рецептор, связанный с G-белком, и мембраноассоциированными ER $\alpha$  и ER $\beta$ . Эстрогеновые рецепторы стимулируют аденилатциклазу с образованием цАМФ, что приводит к активации как проксимальных (Src, PI3K), так и дистальные

киназ (ERK, Akt) (Levin E.R., 2009). Активация мембранных или мембраноассоциированных рецепторов эстрогена может привести как к быстрым, так и к долгосрочным ответам. Наличие ER $\alpha$ , ER $\beta$  и GPER в маточных артериях и плаценте было продемонстрировано с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени, вестерн-блоттинга и иммуногистохимии (Tropea T. et al., 2015; Fujimoto J. et al., 2005; Liao W.X. et al., 2005).

Кроме рецепторного механизма действия, эстрогенам присущи так называемые «быстрые» негеномные эффекты. Эстроген запускает ряд внутриклеточных сигнальных путей, включая MAPK и PI3K/Akt, активацию потоков ионных каналов, генерацию вторичных мессенджеров, опосредованных рецептором, связанным с G-белком, и стимуляцию рецепторов фактора роста (Moriarty K. et al., 2006).

Благодаря исследованиям взаимосвязи между множественными сигнальными путями, инициированными мембранными рецепторами эстрогена, и изменениями в транскрипции, опосредованными генами, содержащими эстрогенный элемент ответа стала очевидной сложность понимания механизмов передачи сигналов эстрогеном (Edwards D.P., 2005; Vasudevan N. et al., 2007).

Исследования на нескольких различных типах клеток показали, что инициируемая мембранами передача сигналов эстрогенов клетками может усиливать передачу сигналов эстрогенов, инициированных ядром. Ряд каскадов, включающих киназы, а также кальциевые каналы, по-видимому, вовлечены в эту транскрипционную потенцию. Кроме того, участие этих различных внутриклеточных сигнальных путей может происходить либо параллельно, либо последовательно, а конвергенция мембранно-инициируемых эффектов эстрогена для влияния на транскрипцию может включать белок-белковые взаимодействия, транслокацию белков, а также фосфорилирование белков (Vasudevan N. et al., 2007).

В плаценте действия эстрогенов осуществляются классическим способом – через рецепторы (Pere G.J. et al., 1995). Эстрогены, действуя через свои рецепторы в плаценте, а также в других репродуктивных тканях, организуют регуляцию различных процессов, необходимых для становления и поддержания беременности.

Одной из важнейших функций эстрогенов является их способность оказывать влияние на маточно-плацентарный кровоток (Hu X.Q. et al., 2019). Причем, самым эффективным гормоном в данном случае является эстриол (Mesiano S., 2019), количество которого во время беременности значительно увеличивается.

Механизмы такого влияния различны. Эстрогены влияют на эндотелий сосудов, увеличивая продукцию ряда вазодилататоров, таких как оксид азота (Miller V.M., Mulvagh S.L., 2007), эндотелиальный фактор гиперполяризации и простаглицлин. Активация эстрогенами эндотелиальной NO-синтазы может происходить тремя различными механизмами:

- 1) стимуляция экспрессии гена фермента посредством ER $\alpha$ ;
- 2) активация сигнального пути, состоящего из фосфоинозитид-3-киназы – протеинкиназы B, фосфорилирующей NO-синтазу, что приводит к увеличению активности последней;
- 3) увеличение экспрессии кальмодулина, который необходим для кальций-зависимой стимуляции NO-синтазы.

Эстрогены сдвигают баланс синтеза простаноидов к вазодилататору – простаглицлину (PGI<sub>2</sub>). Они увеличивает продукцию PGI<sub>2</sub> через стимуляцию активности циклооксигеназы 1 и PGI<sub>2</sub>-синтазы (Jun S.S. et al., 1998; Ospina J.A. et al., 2002; Ospina J.A., Duckles S.P., Krause D.N., 2003; Sherman T.S. et al., 2002). Одновременно, эстрогены подавляет индукцию циклооксигеназы 2 типа и, соответственно, синтез простаглицлина E<sub>2</sub> в сосудах. Синергичное действие простаглицлина и оксида азота служит основным условием адаптации материнских сосудов к увеличению нагрузки на кровоток, обеспечивает системную вазодилатацию и снижение артериального давления по мере прогрессирования беременности.

Кроме того, эстрогены препятствуют действию традиционных вазоконстрикторов (например, эндотелина 1). Они снижают экспрессию ангиотензин-превращающего фермента в эндотелиальных клетках, а также рецептора 1 ангиотензина II (Miller V.M., Duckles S.P., 2008; Kikuchi et al., 2000; Lippert et al., 2000; Rauschemberger et al., 2008). Также установлено, что эстрогены влияют на свертывающую систему крови: уменьшает уровень фибриногена, антитромбина III и протеина S (Miller V.M., Duckles S.P., 2008).

С появлением новых мощных молекулярных методов исследования, становится ясно, что механизмы действия эстрогенов гораздо разнообразнее и сложнее, чем первоначально предполагалось.

Экспериментальные данные показывают, что эстрогены необходимы для имплантации эмбриона (Lee K.Y. et al., 2007). Эстрогены, действуя через ER $\alpha$ , переводят матку в рецептивное состояние, необходимое для приема бластоцисты и восприятию ее гуморальных сигналов (Massimiani M. et al., 2019). Кроме того, при участии эстрогена (метаболита – 4ОН-эстрадиола) осуществляется необходимый этап имплантации – активация бластоцисты.

При подготовке материнского организма к имплантации эстрогены увеличивают пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия, в качестве локальных медиаторов его действия выступают IGF1-1 и IGF1-2, фактор роста фибробластов (FGF)-9, TGF- $\beta$ 1, лейкемия-ингибирующий фактор (LIF), муцин 1, вторичный мессенджер RasD1, транскрипционные факторы: Egr1, бета-белок, связывающий энхансер ССААТ (ССААТ/enhancer-binding protein beta) (C/EBP $\beta$ ), а также лептин и щелочная фосфатаза (Akp6) (Massimiani M. et al., 2019).

Следует добавить, что от эстрогенов зависит координация адгезионной способности бластоцисты и восприимчивости матки (Aplin J.D. et al., 2004). Центральным моментом синхронизации между маткой и эмбрионом является секреция белка OPN, регулируемая эстрогеном через ER (Xie Q.Z. et al., 2013). Бластоциста быстро активирует свою адгезионную способность в ответ на OPN посредством образования адгезивных комплексов интегрин на поверхности клеток трофэктодермы (Chaen T. et al., 2012).

После эмбриональной имплантации клетки эндометрия, окружающие имплантированный эмбрион, прогрессируют в пролиферацию и впоследствии дифференцируются в децидуальные клетки. Трансформация стромальных клеток эндометрия в специализированные децидуальные клетки, секретирующие факторы роста и цитокины для регуляции ремоделирования сосудов и притока иммунных клеток носит название децидуализация. Для успешного осуществления данного процесса требуется присутствие эстрогенов (Gellersen B. et al., 2014; Maruyama T. et al., 2008).

Эстрогены могут управлять децидуализацией косвенным образом через активацию экспрессии рецепторов прогестерона, что позволяет эндометрию реагировать на прогестерон (Okada H. et al., 2018). Но в отличие от самого прогестерона, о факторах, которые опосредуют действие эстрогена в процессе децидуализации известно мало. Эстрогены могут регулировать превращение предшественников стромальных клеток в децидуальные клетки через стимуляцию экспрессии HB-EGF (Chobotova K. et al., 2005; Yue L. et al., 2018), сигнального пути LIF-STAT3-Egr1, опосредующего экспрессию важного для децидуализации стромальных клеток белка Wnt4 (Liang X.H. et al., 2014).

Наряду с другими стероидными гормонами эстрогены через ER $\alpha$  регулируют экспрессию десатуразы жирных кислот 3 (Fads3) в децидуальных клетках. Fads3 может играть существенную роль во время децидуализации через продукцию арахидоновой кислоты и/или через амилоридсвязывающий белок 1 (Abp1) (Lin S. et al., 2018; Liang X.H. et al., 2010).

Инвазия клеток трофобласта является критическим событием, связанным с имплантацией эмбриона и формированием функциональной плаценты (Moser G. et al., 2018). В экспериментах на культуре клеток трофобласта человека было установлено, что эффект эстрогена на инвазию и повышение жизнеспособности клеток трофобласта происходит посредством SGK1 (serum/glucocorticoid-induced kinase) (He W.H. et al., 2019). W.H. He с соавторами предполагают, что стимулированная эстрогеном киназа SGK1, участвующая в эпителиальном транспорте ионов посредством регуляции ENaC и других ионных транспортеров, способствует формированию так называемого «фето-материнского интерфейса» (He W.H. et al., 2019). Кроме того, SGK1 опосредует нижестоящие мишени для эстрогена, участвующие в инвазии трофобластов, такие как сигнальный путь PI3K и индукция разрушающих внеклеточный матрикс ткани матки MMP (Staun-Ram E. et al., 2004). Кроме деградации межклеточного матрикса, для продвижения трофобласта необходима его пролиферация. Эстроген ответственен за индукцию множества белков, связанных с пролиферацией клеток (Lessey B.A. et al., 2014), таких как семейство ростовых факторов IGFBP.

Эстрогены необходимы для запуска программы морфогенеза тканей в плаценте и матке. Ранее было обнаружено, что, несмотря на то,

что клетки матки были высокочувствительными к эстрогенам *in vivo*, *in vitro* они практически полностью переставали реагировать на физиологические дозы этих гормонов. Данный факт был объяснен наличием в условиях организма факторов роста, служащих медиаторами стероидных гормонов за счет аутокринного и паракринного действия, что способствует регуляции процессов пролиферации и дифференциации (Tomooka Y., DiAugustine R., McLachlan J., 1986). Эстрогены потенцируют эффекты целого ряда факторов, необходимых морфологической и функциональной дифференцировки.

Для максимального обмена между кровеносными системами матери и плода необходимо, чтобы капилляры составляли более половины массы плацентарной ворсинок. Факторы роста и молекулы адгезии необходимые для ангиогенеза включают: фактор роста фибробластов, сосудистый фактор роста эндотелия, инсулиноподобный фактор роста, семейство эпидермальных факторов роста, ангиопоэтины, оксид азота, а также различные интегрины, необходимые для прикрепления клеток (Cid M.C. et al., 2002; Rubanyi G.M. et al., 2002).

Одним из самых мощных и широко признанных факторов, влияющих на развитие сосудов в ворсинках, является VEGF, известный также как фактор сосудистой проницаемости или васкулотропин (Ferrara N., 2004; Ferrara N., Davis-Smyth T., 1999). В период беременности активация эстрогенами данного белка лежит в основе васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе). Больше всего VEGF продуцируется в цитотрофобласте (по сравнению с синцитиотрофобластом и клетками Кашенко-Гофбауэра), а также во вне ворсинчатом (extravillous) трофобласте.

VEGF регулирует все стадии процесса ангиогенеза (Chen D.B. et al., 2014; Melincović C.S. et al., 2018): играет ключевую роль в стимулировании сборки эндотелиальных клеток в капилляры в развивающихся промежуточных ворсинках в течение первой половины беременности человека, а также стимулирует митоз и увеличивает хемотаксис эндотелиальных клеток (Reynolds L.P. et al, 2001; Albrecht E.D. et al., 2010; Melincović C.S. et al., 2018). Экспериментальные данные показали стимулирование VEGF пролиферации и миграции плацентарных эндотели-

альных клеток, а также образование трубчатых структур *in vitro* (Liao W.X. et al., 2010; Athanassiades A. et al., 1998; Rauschemberger M.B. et al., 2011; Shah D.A. et al., 2015; Jardim L.L. et al., 2015). VEGF индуцирует проницаемость эндотелиальных клеток, приводящую к экстравазации белков плазмы для обеспечения матрицы для миграции эндотелиоцитов (Dvorak H.F. et al., 1999; Melincovici C.S. et al., 2018). Он стимулирует эндотелиальную экспрессию протеаз, таких как активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типа (uPA и tPA), а также интерстициальную коллагеназу, которые разрушают внеклеточный матрикс и освобождают эндотелиальные клетки для миграции и пролиферации (Pepper M.S. et al., 1991; Unemori E.N. et al., 1992). VEGF может стимулировать продукцию различных активных веществ, обладающих собственным ангиогенным действием. В эндотелиальных клетках плаценты, например, VEGF повышает концентрацию  $[Ca^{2+}]_i$ ,  $Ca^{2+}$ /кальмодулина, продукцию простациклина (He H. et al., 1999; Chen J. et al., 2017) и мощно активирует образование оксида азота (Mata-Greenwood E. et al., 2010; Zheng J. et al., 2008; Shashar M. et al., 2017), одного из ключевых регуляторов ангиогенеза (Wang K. et al., 2012). VEGF участвует в регуляции выживания зарождающихся эндотелиальных клеток посредством сигнального пути PI3K/Akt, что способствует созреванию и стабильности вновь образованных сосудов (Gerber H.P. et al., 1998). Интересна обнаруженная взаимосвязь между VEGF, VEGFR2 и интегринами  $\alpha v \beta 3$  (Somanath P.R. et al., 2009) и  $\alpha v \beta 5$  (Dobrzyska B. et al., 2009) для регуляции ангиогенеза, включая миграцию эндотелиальных клеток, выживание и образование трубок.

При стимулировании морфогенеза сосудов VEGF действует совместно с двумя протеинами – ангиопоэтином-1 и -2 (Albrecht E.D., Pere G.J., 2010; Grant Z.L. et al., 2019). Установлено, что ангиопоэтин-1 выделяется как из цито-, так и из синцитиотрофобласта, в то время как экспрессия ангиопоэтина-2 обнаружена преимущественно в цитотрофобласте (Rider V., Carlone D.L., Foster R.T., 1997). Ангиопоэтин-1 способствует ассоциации эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток и перицитов для созревания формирующихся кровеносных сосудов. Ангиопоэтин-2, наоборот, разрыхляет стенку сосудов для того, чтобы эндотелиальные клетки становились доступными для VEGF. Все вместе обеспечивает васкулогенез и, таким образом, кровоток в плаценте и,

следовательно, рост и развитие плода (Hanahan D., 1997; Lobov I.B. et al., 2002; Visconti R.P. et al., 2002; Yancopoulos G.D. et al., 2000).

Эстроген повышает уровень PlGF (Johnson M.L. et al., 2006). PlGF высоко экспрессируется в плаценте на всех стадиях беременности. Локализация мРНК PlGF в синцитиокапиллярных мембранах ворсинчатого трофобласта позволила предположить паракринное действие фактора на эндотелиальные клетки сосудов при ангиогенезе плаценты и аутокринное на функции трофобласта (Khaliq A. et al., 1996). Несмотря на то, что ещё в 1997 году было получено первое доказательство проангиогенного действия PlGF, впоследствии, стало принято считать, что экспрессия PlGF является избыточной для физиологического ангиогенеза, и таким образом, объяснение высокого уровня экспрессии PlGF в плаценте должно быть, и его ещё предстоит сделать.

Хорошо изучен bFGF (Rider V., et al., 1997), который также регулируется эстрогенами (Nakagawa Y., 2004). bFGF индуцируя пролиферацию эндотелиоцитов, приводит к увеличению количества сосудов (Reynolds L.P., Redmer D.A., 2001). Он также контролирует выработку ферментов, вызывающих remodelлирование экстрацеллюлярного матрикса, в частности коллагеназы, матриксной металлопротеиназы и активатора плазминогена, способствующих вазодилатации (Presta M., 1988) и отвечает за хемотаксис. Кроме того, выявлено, что изменения в системе лиганд/рецептор bFGF могут вызывать кровотечение путем нарушения экспрессии интегринов, являющихся молекулами клеточной адгезии и тесно вовлеченных в процессы ангиогенеза (Klein S., Giancotti M., Presta M. et al., 1993).

Эстрогены оказывают потенцирующее действие на семейство EGF. Считается, что EGF облегчает имплантацию, он способствует росту бластоцисты и разрастанию трофобластов (Chobotova K., 2002; Hofmann G.E., 1992; Maruo T., 1995). Эстрогены потенцируют действие TGF- $\beta$ , относящегося к семейству EGF. Известно, что TGF- $\beta$  участвует в ангиогенезе через усиление экспрессии VEGF в эндотелиальных клетках, а также через индукцию апоптоза, что необходимо не только для обрезки образующейся сосудистой сети на поздних стадиях ангиогенеза; но и на начальных этапах для продолжения ангиогенеза (Ferrari G. et al., 2009). TGF- $\beta$  связываясь с рецепторами вызывает пролиферацию и ми-

грацию эндотелиальных клеток (Jardim L.L. et al., 2015), увеличивает дифференцировку и организацию эндотелиальных клеток (Mallet C. et al., 2006). TGF- $\beta$  регулирует ангиогенез с помощью различных механизмов; например, он участвует в пролиферации и созревании сосудов, чередуя два сигнальных каскада с противоположными эффектами (ALK1 и ALK5). TGF- $\beta$  усиливает экспрессию других ангиогенных факторов, таких как PDGF, IL-1, bFGF, TNF- $\alpha$  и TGF- $\alpha$  (Guerrero P.A. et al., 2017).

Наиболее значимый эффект EGF заключается в его участии в регуляции экспрессии IGF-1. Согласно многим исследованиям, IGF-1 и, вероятно, IGF-2 являются медиаторами действия эстрогенов в тканях. Эстроген стимулирует продуцирование и экспрессию IGF-1 и ингибирует IGFBP-3 (Putney D.J., Pepe G.J., Albrecht E.D., 1990). IGFBP осуществляют контроль активности IGF в кровяном русле и в тканях. Инсулиноподобный фактор роста обеспечивает пролиферацию, дифференцировку и выживаемость клеток. Рецепторы IGF обладают тирозинкиназной активностью и в качестве вторичных посредников при передаче сигнала в клетку используют адапторы – IRS-I/Shc, которые через внутриклеточный сигнальный путь IRS/PI3K/Akt, в свою очередь, обеспечивают выживаемость клетки и через Shc/Ras/Crb2/MAPK – клеточную пролиферацию (Yu L., 2008). Многие авторы настаивают на ведущей роли данного фактора при пролиферации миоцитов.

Таким образом, эстрогены играют одну из ключевых ролей в процессе пролиферации клеток. Действуют при этом, гормоны не только посредством ростовых факторов. Проллиферация клеток регулируется механизмами контроля клеточного цикла, включающего набор циклин-зависимых киназ (CDK) вместе с их активаторами (циклинами) и ингибиторами. Эстрадиол прямо (через сигнальный путь, включающий последовательность PI3K – Akt – GSK-3 $\beta$ ) регулирует клеточный цикл. Кроме того, под действием эстрадиола происходит ускорение прогрессии клеточного цикла из G- в S-фазу за счет увеличения активности CDK4 и CDK2, стимулирования экспрессию циклина D1, а также снижения уровня ингибиторов CDK (Prall O.W.J. et al., 1997).

Индукцированная эстрогенами пролиферация эндотелиоцитов происходит с участием интегринов – гетеродимерных гликопротеинов, локализованных на клеточной поверхности, которые являются рецептора-

ми внеклеточного матрикса, участвующими в прикреплении, миграции, дифференцировке и росте клеток сосудов (Karimi F. et al., 2018).

Эстрогены регулируют высвобождение из клеток, а также экспрессию/активность MMP-2 и MMP-9 – ферментов, играющих ключевую роль в ангиогенезе поскольку они разрушают белки внеклеточного матрикса и способствуют миграции эндотелиальных клеток и формированию трубки (Chen J. et al., 2017).

Для нормального ангиогенеза необходимы белки, управляющие миграцией клеток. Во время перимплантации эстроген принимает участие в регуляции экспрессию белков, принадлежащих к семейству мо-тинов (AMOT, AMOTL1 и AMOTL2) (Matsumoto H. et al., 2012). AMOT считается основным адапторным белком на пересечении между транспортом, клеточными соединениями и миграцией клеток, который играет значимую роль в направленной миграции и ангиогенезе, AMOTL1 и AMOTL2 также имеют своё значение для миграции клеток и ангиогенеза (Huang T. et al., 2018).

Образование плаценты включает не только процессы пролиферации, и инвазии, но и дифференцировки экстраэмбриональных трофобластических клеток. Неоднократно показана необходимость эстрогена для нормального течения дифференцировки трофобластов, которая осуществляется через ER $\alpha$  (Cronier L. et al., 1999; Malassiné A. et al., 2002; Babischkin J.S. et al., 2001; Rama S. et al., 2004; Bukovsky A. et al., 2003a; Bukovsky A. et al., 2003b; Kumar P. et al., 2009).

Стимулирование и регуляцию дифференцировки эстроген осуществляет посредством факторов роста: IGF-1, IGF1-2, VEGF, bFGF, LIF, IGFBDs, EGF и членов его семейства (TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , HB-EGF), а также MMP и лептина. (Forbes K. et al., 2010; Leduc K. et al., 2012; Mario T. et al., 1995a,б; Sferruzzi-Perri A.N. et al., 2017; Dakour J. et al., 1999; Lessey B.A. et al., 2014; Filardo E.J. et al., 2005; Armant D.R. et al., 2020; Bolnick A.D. et al., 2017). Насколько нам удалось обнаружить, большинство ростовых факторов стимулирует дифференцировку цитотрофобласта в направлении ворсинчатого цитотрофобласта, и только TGF- $\beta$ 1 ингибирует дифференцировку цитотрофобласта *in vitro* и перенаправляет путь дифференцировки трофобласта из ворсинчатого фенотипа синцитиотрофобласта в формирование заякоривающих структур трофобласта (Handwerger S. et al., 2003).

Эстрогены индуцируют экспрессию семейства регуляторов роста CCN, являющихся одними из основных физиологических медиаторов ангиогенеза, а также принимающих участие в имплантации эмбриона и инвазии трофобласта (Zhao Y. et al., 2014; Yang R. et al., 2018). Два белка CCN (CCN1 and CCN3) играют ключевую роль в регуляции дифференцировки клеток трофобласта, вызывая старение и улучшая миграционные свойства (Kipkeew F. et al., 2016). Эстрадиол может регулировать экспрессию синцитина (Carino C. et al., 2003), индуцирующего слияние между цитотрофобластами ворсин и формирование синцитиотрофобласта (Denner J., 2016).

В начале беременности эстрогены способствуют морфологическому и функциональному росту, развитию и дифференцировке плаценты человека. Во второй половине беременности эстрогены стимулируют функциональное созревание (Pepe G.J., Albrecht E.D., 1999). Во-первых, эстрогены регулируют экспрессию рецепторов ЛПНП (Henson M.C. et al., 1991; Henson M.C. et al., 1992; Albrecht E.D. et al., 1991). Во-вторых, эстрогены активируют фермент цитохром P450<sub>scc</sub> (Babischkin J.S. et al., 1997), способствуя тем самым биосинтезу прогестерона в плаценте (Castracane V.D., 1986).

Иными словами, одни стероидные гормоны влияют на образование других, и регулируют, таким образом, их действие.

Показано действие эстрадиола на выработку хорионического гонадотропина (Cronier L. et al., 1999), который оказывает трофическое влияние на имплантированное яйцо и прилегающие ткани, стимулирует развитие и секреторную активность жёлтого тела, участвует в регуляции биосинтеза прогестерона и эстрогенов в плаценте, способствует взаимному превращению эстрогенов и андрогенов. Данные по другому белковому гормону – плацентарному лактогену противоречивы. Одни исследователи считают, что эстрогены стимулируют продукцию гормона в плаценте (Cronier L. et al., 1999), другие, наоборот, что подавляют (Musiicki B. et al., 2003).

Одновременно, эстрогены регулируют локализацию (Pepe G.J. et al., 2001) и развитие ферментной системы 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы в синцитиотрофобласте, что повышает трансплацентарное окисление материнского кортизола в кортизон и приводит к созреванию у

плода оси гипоталамус – гипофиз – надпочечник в конце беременности (Berkane N. et al., 2017; Pepe G.J., Albrecht E.D., 1995; Ramayya M.S., 2001; Waddell B.J. et al., 1988). До ее формирования кортизол от матери свободно проникал к плоду и ингибировал фетальный синтез глюкокортикоидов. После становления ферментной системы, 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа II ингибирует 90 % кортикостероидов, поступающих в плаценту. Вследствие этого каскада событий происходит увеличение гипофизарной экспрессии проопиомеланокортин/АКТГ и ключевых ферментов, например, 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и P450c17 (Pepe G.J., Albrecht E.D., 1991; Pepe G.J., Albrecht E.D., 1995). Это приводит к адрено-кортикальной самообеспеченности: кора надпочечников начинает продуцировать глюкокортикоиды, которые необходимы для созревания плода и неонатальной выживаемости (Albrecht E.D., Pepe G.J., 2001).

Тем не менее, надпочечники плода экспрессируют ER $\alpha$  и ER $\beta$ , и их активность контролируется эстрогенами (Kaludjerovic J., Ward W.E., 2012). Высокие уровни эстрогенов подавляют реакцию надпочечников плода на адренокортикотропный гормон (Kaludjerovic J., Ward W.E., 2012; Albrecht E.D. et al., 1999). Интересно отметить, что заметное снижение уровня эстрадиола приводит к увеличению размеров надпочечников плода и усилению синтеза ДЭА (Albrecht E.D. et al., 2005). Все эти результаты предполагают жесткую ретрорегуляцию собственного синтеза предшественников (т.е. ДЭА) с помощью эстрадиола.

Следовательно, низкое содержание эстрадиола может вызывать более высокие уровни кортизола у плода, тем самым снижая образование плодового ДЭА (Berkane N. et al., 2017).

Эстрогены модулируют стероидогенез в надпочечниках плода несколькими способами. Эстрадиол косвенно увеличивает выработку ДЭА в фетальных надпочечниках за счет повышения продукции АКТГ, стимулирующего синтез этого предшественника эстрогенов (Mesiano S., Jaffe R.B., 1993). Одновременно, он непосредственно ингибирует продукцию ДЭА через снижение активности фермента P450c17 (Couch R.M., Muller J., Winter J., 1986). Последнее помогает также поддерживать нормальный уровень эстрогенов при беременности (Pepe G.J., Albrecht E.D., 1995).

Эстрогены контролируют развитие фолликулов яичника плода (Albrecht E.D., Pepe G.J., 2010). Регуляция фолликулогенеза эстрогенами доказывается наличием ER, и рядом проведенных опытов, в которых при подавлении синтеза данных гормонов количество фолликулов значительно снижалось. Ооциты нуждаются в питательных веществах, которые получают из окружающих их клеток.

Большое значение в этом процессе имеют микроворсинки. Эстрогены регулируют образование микроворсинок в яичниках плода. В отсутствии гормонов ооциты имели значительно меньшее число ворсинок на плазматической мембране, обеспечивающих поглощение питательного субстрата из окружающих клеток. Что касается механизма, с помощью которого эстрогены осуществляют регуляцию, то его еще предстоит исследовать. Предполагается, что для развития микроворсинок ооцитов требуется фосфорилирование связывающего белка – эзрина и экспрессия  $\alpha$ -актинина, необходимого для завершающей стадии формирования микроворсинки. Экспрессия  $\alpha$ -актинина, а также локализации эзрин-фосфата и гена SLC9A3R1 (кодирующего эзрин-связывающий белок) в мембране ооцитов регулируются эстрогенами (Zachos N.C. et al., 2008).

Помимо этого, эстрогены играют важную роль и в развитии легких, почек, печени, костной ткани плода (Seaborn T. et al., 2010; Rosenthal M.D. et al., 2004; Imai Y. et al., 2009; Kaludjerovic J., 2012). Эстрогены, как и андрогены, ингибируют спонтанные мышечные сокращения матки, тем самым поддерживая миометрий в расслабленном состоянии и помогая успешному доношиванию беременности (Tsai M.L. et al., 1998).

Эстрогены оказывают влияние не только на развитие плода и плаценты, но и способствуют различным изменениям в организме матери, необходимым для поддержания беременности.

Под действием эстрогенов изменяется не только кровообращение в маточно-плацентарной области, но и во всей сердечнососудистой системе (Pepe G.J., Albrecht E.D., 1995), в том числе и мозговой кровотока беременной женщины (Nevo O. et al., 2010). Например, во время беременности наблюдается 40-50 % увеличение объема плазмы, 25 % увеличение массы эритроцитов и, следовательно, увеличение объема крови матери в целом. Эти изменения связаны с ростом сердечного выброса, повышением маточно-плацентарного кровотока, на долю которого при-

ходится целых 25 % от всего объема сердечного выброса, и 20-35 % снижение общего периферического сопротивления. Точные механизмы воздействия гормонов еще изучаются. Например, объем плазмы увеличивается в результате стимуляции эстрогеном ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к увеличению продукции альдостерона и, следовательно, реабсорбции ионов натрия и воды.

Эстрогены участвуют в регуляции центральной гемодинамику за счет вазодилатации артерий, а также за счет повышения уровня  $11\beta$ HSD2, превращающей активный кортизол в неактивный кортизон. Это приводит к снижению вазоконстриктивной активности глюкокортикоидов (Berkane N. et al., 2017).

Эстрогены увеличивают доступность белка в организме, поддерживают положительный баланс азота, тем самым обеспечивая рост плода (King J.C., 2000). Их действие опосредуется через гипофизарно-гонадная ось, что способствует регуляции когнитивных состояний, стресс-реакций, сна, сердечного ритма, температуры тела (Miller V.M., Duckles S.P., 2008; Napso T. et al., 2018).

Считается, что эстрогены в период беременности имеют действие, противоположное прогестерону. Например, они повышают сократимость матки путем увеличения возбудимости миометрия через изменение мембранного потенциала покоя и формирования «щелевых контактов», либо через повышение продукции простагландинов (Mesiano S., 2019).

Широко распространено мнение, что эстрогены играют фундаментальную роль в регуляции последовательности событий, приводящих к родам (Gibb W. et al., 2006). Они потенцируют серию изменений, включающих увеличение продукции простагландинов G2 и F2, рост экспрессии рецепторов простагландинов, рецепторов окситоцина,  $\alpha$ -адренергического агониста, модулирование кальциевых каналов мембраны, повышение синтеза коннексина, регулирование фермента, ответственного за сокращения мышц – MLCK. Все эти изменения позволяют скоординировать сокращения матки (Kota S.K. et al., 2013).

Итак, в период беременности эстрогены улучшают маточно-плацентарный кровоток, способствуют неоваскуляризации плаценты (для оптимального газообмена и поступления питательных веществ, необходимых для быстрого развития плода и плаценты). Эстрогены влияют на

выработку других стероидных и белковых гормонов, стимулируют работу 11 $\beta$ -HSD в плаценте, регулируют экспрессию ЛПНП, осуществляют функциональную дифференцировку клеток трофобласта и выполняют многие другие функции. Считается, что эстрогены играют центральную, интегрирующую роль в модуляции диалога и сигнализации системы «плацента – плод», что способствует сохранению беременности.

В начале беременности эстрадиол необходим для успешной имплантации эмбриона, децидуализации клеток эндометрия, пролиферации, инвазии и дифференцировки трофобласта. Контроль за этими процессами способствует правильному развитию сосудов, надежной плацентарной функции и рождению здорового ребенка.

Данных о том, как ЦМВ влияет на экспрессию контролируемых эстрогенами регуляторов ангиогенеза, инвазии, пролиферации и дифференцировки клеток, недостаточно. Имеется описание изменений экспрессии VEGF, PlGF (Maidji E. et al., 2010), EGFR (Fairley J.A. et al., 2002), PDGF (Gredmark S. et al., 2007), TGF- $\beta$  (Liu T. et al., 2015), интегрин  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 (Fisher S. et al., 2000), а также снижения активности MMP-2 и MMP-9 при ЦМВ инфекции (Yamamoto-Tabata T. et al., 2004; Liu T. et al., 2015).

ЦМВ приспособлен для репликации в иммунной толерантной микросреде на границе между матерью и плодом (Pereira L. et al., 2005). Неоднократно указывалось на то, что ЦМВ распространяется в децидуальной оболочке и плаценте, а также продуктивно инфицирует трофобласт *in vitro* и *in utero* (Pereira L. et al., 2005; Hemmings D.G. et al., 1998; Sinzger C. et al., 1993; Mühlemann K. et al., 1992; Fisher S. et al., 2000; Pereira L. et al., 2017). Рядом исследователей было обнаружено, что ЦМВ ингибирует пролиферацию, подавляет дифференцировку цитотрофобласта и препятствует инвазии, даже в тех случаях, когда репликации вируса не было выявлено (Fisher S. et al., 2000; Pereira L. et al., 2005; Tabata T. et al., 2015; Pereira L. et al., 2017; Pereira L., 2018; Schleiss M. et al., 2007; LaMarca H.L. et al., 2006; Schuhmann R. et al., 1972). Вполне вероятно, что снижение продукции эстрогенов при ЦМВ инфекции в период беременности вносит свой вклад в нарушение процессов формирования фетоплацентарного комплекса, что осложняет течение беременности и сопровождается угрозой невынашивания, плацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией, задержкой роста плода, преждевременными родами.

## **ХОЛЕСТЕРОЛ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

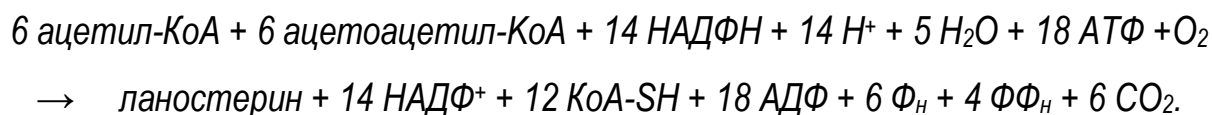
### **Синтез холестерина и его регуляция**

Холестерол необходим для развития организма. Он служит предшественником ключевых стероидных гормонов, желчных кислот и витамина D, является структурным компонентом клеточных мембран (в которых защищает целостность мембраны и поддерживает микродомены с высоким содержанием холестерина, необходимые для большинства мембраносвязанных сигнальных каскадов), способствует снижению текучести мембран, одновременно контролируя их проницаемость, участвует в активации различных сигнальных путей, регулирующих процессы роста, пролиферации и метаболизма.

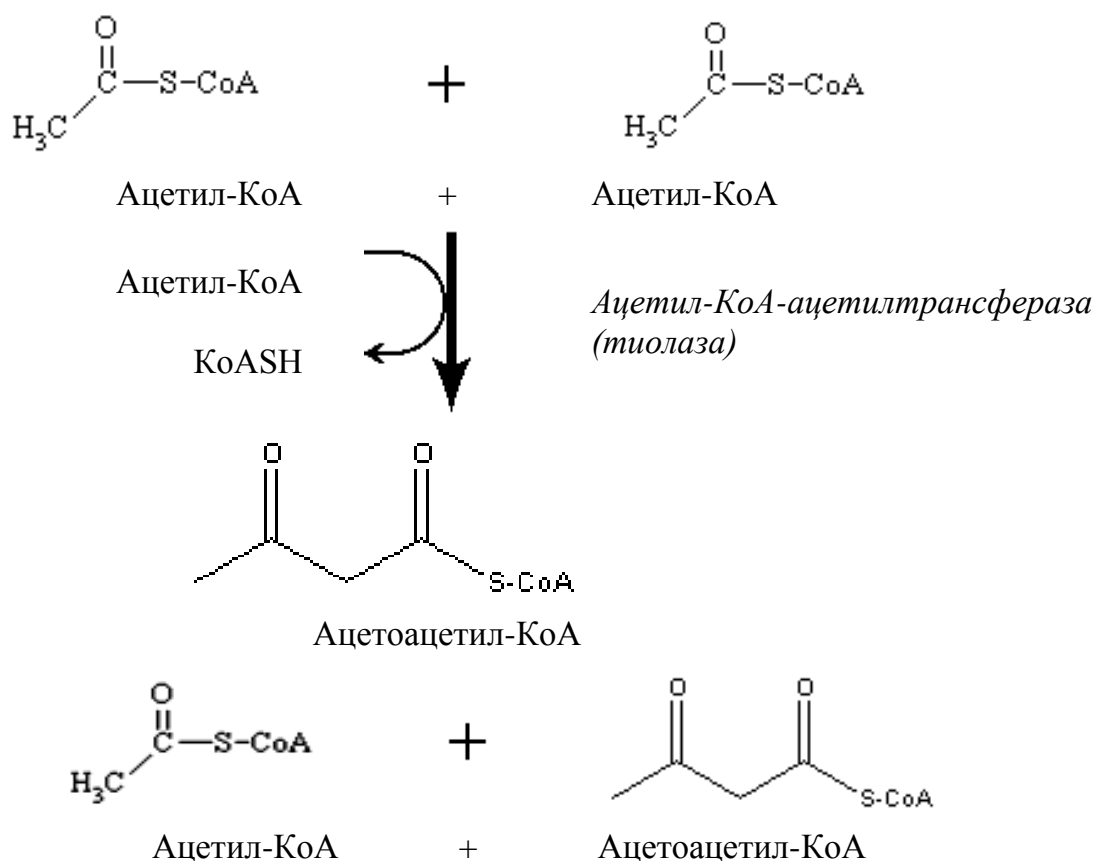
На ранних сроках беременности холестерол необходим для активации белка, участвующего в формировании нервных структур из нервной трубки (Jeong J., McMahon A.P., 2002; Villavicencio E.H., Walterhouse D.O., Iannaccone P.M., 2000). Кроме того, холестерол и изопреноиды необходимы для посттрансляционной модификации сигнальных белков, которые потенциально регулируют различные аспекты эмбрионального развития. Транскрипты ГМГ-КоА-редуктазы обнаруживаются во время раннего эмбриогенеза, что свидетельствует о постоянной потребности в производных мевалоната для нормального развития. Последние исследования, проведенные на животных и *in vitro*, дали ценную информацию о потенциальных морфогенных параметрах, которые модулируются активностью ГМГ-КоА-редуктазы. Они включают мозговой и черепно-лицевой морфогенез, миграцию и выживаемость первичных половых клеток, эпителия миокарда, эпителиальных клеток, а также стабилизацию сосудов (Eisa-Beygi S., Ekker M., Moon T.W. et al., 2014).

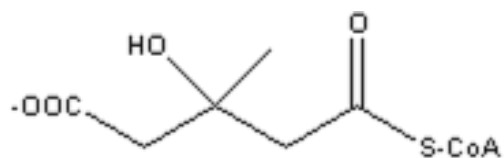
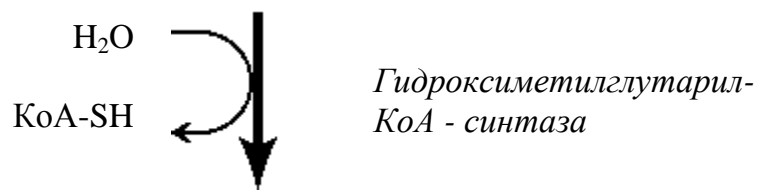
Существует эндогенный и экзогенный источники холестерина. Экзогенный холестерол поступает из рациона. Эндогенный холестерол синтезируется *de novo*. Холестерол образуется во всех тканях человека как до, так и после родов. В этой главе мы обсудим синтез холестерина при беременности. Его биосинтез происходит в эндоплазматическом ретикулуме и цитозоле (Koczok K. et al., 2019). Считается, что источником всех атомов углерода, входящих в молекулу холестерина, является ацетил-КоА.

Общая схема реакций синтеза выглядит следующим образом:

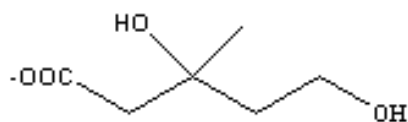


Синтез холестерина происходит в несколько стадий (Cerqueira N.M. et al., 2016). На первом этапе образуется мевалонат, в состав которого входит шесть атомов углерода (рис. 27).

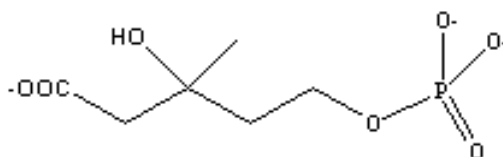
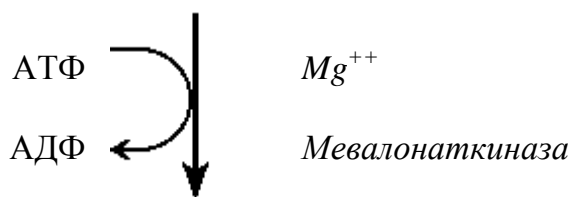




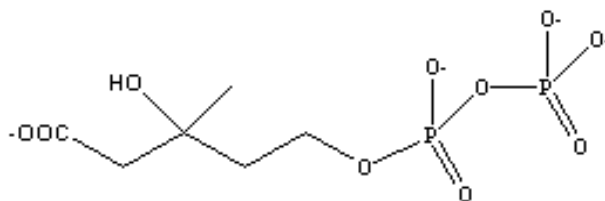
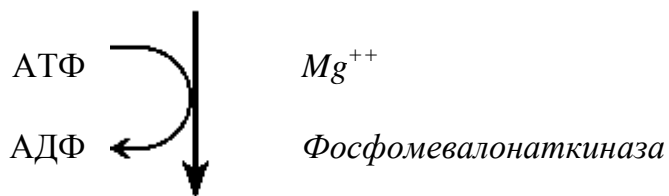
3-Гидрокси-3-метил-глутарил CoA



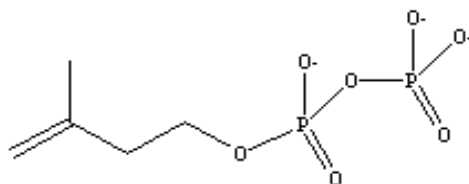
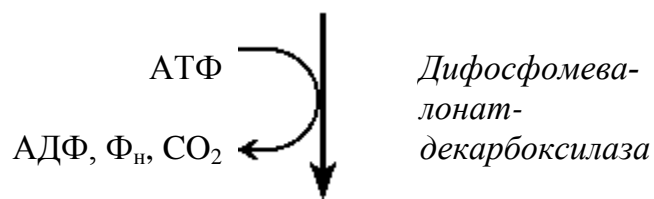
Мевалонат



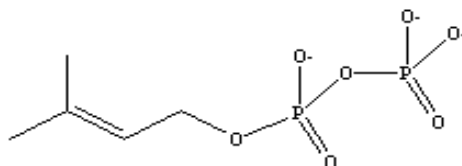
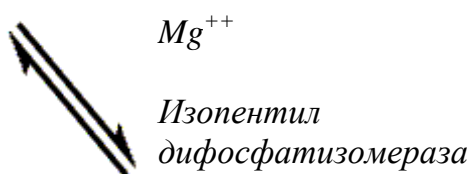
Мевалонат-5-фосфат



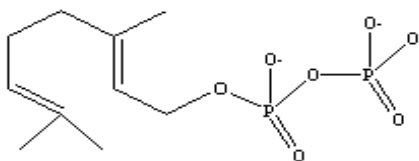
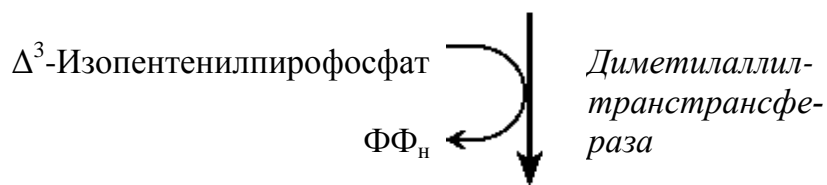
Мевалонат-5-пирофосфат



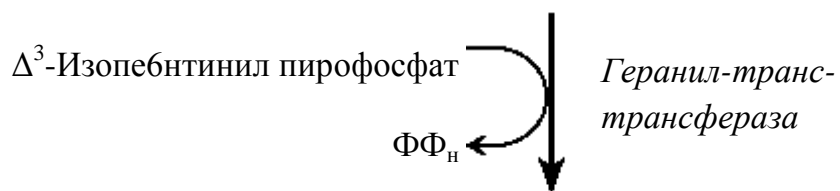
$\Delta^3$ -Изопентилпирофосфат

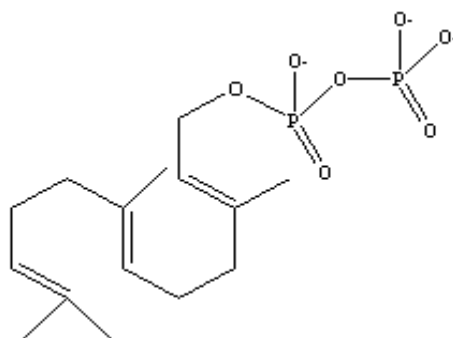


Диметилаллил пирофосфат

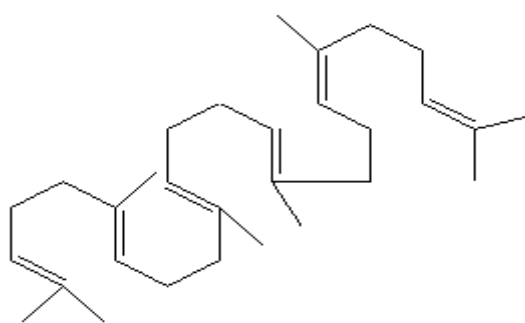
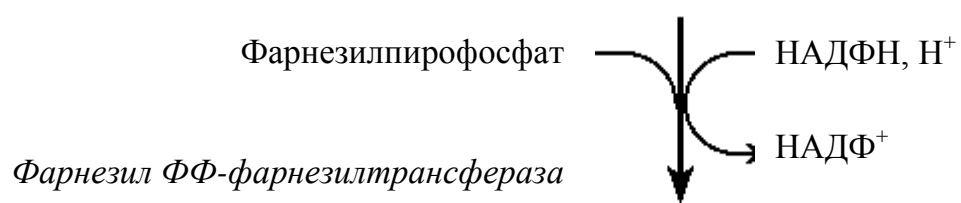


Геранилпирофосфат

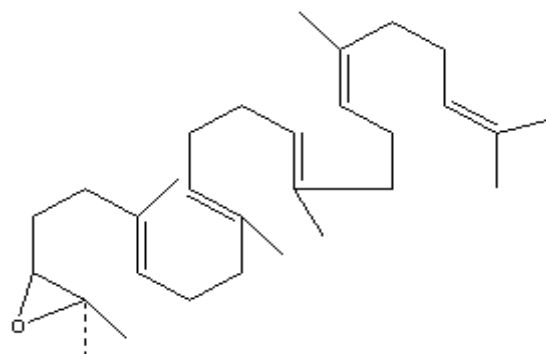
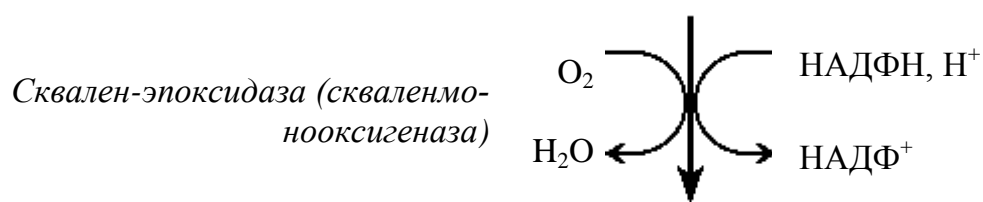




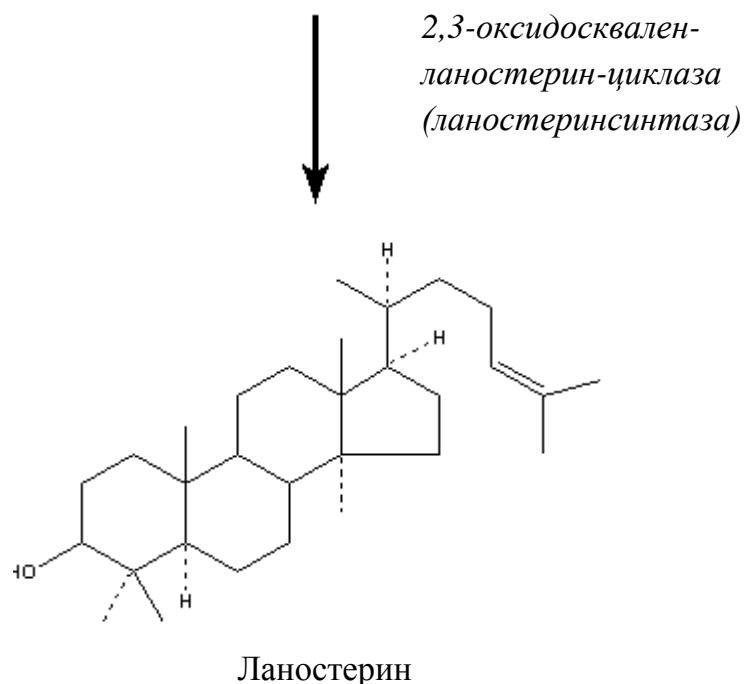
Фарнезилпирофосфат



Сквален



2,3 оксид сквалена



**Рис. 27.** Синтез холестерина (Miller K.J., 1998).

Он синтезируется по «тиолазному» и «карбоксилазному» путям из ацетил-КоА (при этом нужно учитывать баланс необходимого материала биосинтеза, а именно, содержащийся в тканях ацетил-КоА) (Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1999). Образование мевалоната происходит через синтез промежуточного вещества ГМГ-КоА, и протекает в цитозоле. На первом этапе две молекулы ацетил-КоА конденсируются под действием цитозольного фермента тиолазы с образованием ацето-ацетил-КоА. Затем в работу вступает другой фермент, катализирующий соединение ацетоацетил-КоА с ацетил-коА с образованием ГМГ-КоА. Фермент называется ГМГ-КоА-синтаза, кодируемая геном HMGCS1. Ген HMGCS1 расположен на хромосоме 5p12 и состоит из 12 экзонов, которые генерируют две альтернативно сплайсированные мРНК для двух различных изоформ: изоформы 1 и изоформы 2 (King M.W., 2016; Leonard S. et al., 1986). Затем ГМГ-КоА превращается в мевалонат путем двухступенчатого восстановления за счет НАДФН, катализируемого ГМГ-КоА-редуктазой.

Фермент связан с эндоплазматическим ретикулулом, кодируется геном, расположенным на хромосоме 5q13.3, состоит из 22 экзонов, которые генерируют две альтернативно сплайсированные мРНК для изо-

формы 1 и изоформы 2 (King M.W., 2016). Восстановление ГМГ-КоА в мевалонат является практически первой необратимой реакцией в цепи биосинтеза холестерина. Реакция представляет собой лимитирующую стадию на пути синтеза холестерина, и является важным регуляторным этапом (Мари Р., Гренер Д., Мейес П. и др., 1993; Alphonse P.A., Jones P.J., 2016). Было показано, что здесь возможно воздействие со стороны ряда факторов, о которых будет сказано ниже.

Существует возможность формирования мевалоновой кислоты и холестерина из малонил-КоА для различных биологических систем, который включается в холестерол без предварительного карбоксилирования (Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1999).

Наряду с классическим путем биосинтеза мевалоновой кислоты имеется второй путь, в котором в качестве промежуточного субстрата, по-видимому, образуется не  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-КоА, а  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-S-АПБ (Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998). Реакции этого пути идентичны начальным стадиям биосинтеза жирных кислот вплоть до образования ацетоацетил-S-АПБ. В образовании мевалоновой кислоты по этому пути принимает участие ацетил-КоА-карбоксилаза – фермент, осуществляющий превращение ацетил-КоА в малонил-КоА.

Оптимальное соотношение малонил-КоА и ацетил-КоА для синтеза мевалоновой кислоты – 2 молекулы ацетил-КоА на 1 молекулу малонил-КоА. Этот путь биосинтеза мевалоновой кислоты отмечен преимущественно в цитозоле клеток печени. Регуляция второго пути биосинтеза мевалоновой кислоты при ряде воздействий (голодание, кормление холестерином, введение поверхностно-активного вещества тритона WR-1339) отличается от регуляции первого пути, в котором принимает участие микросомная редуктаза. Эти данные свидетельствуют о существовании двух автономных систем биосинтеза мевалоновой кислоты. Физиологическая роль второго пути окончательно не изучена. Полагают, что он имеет определенное значение не только для синтеза веществ нестероидной природы, таких, как боковая цепь убихинона и уникального основания N<sup>6</sup>-( $\Delta^2$ -изопентил)-аденозина некоторых тРНК, но и для биосинтеза стероидов. Мевалонат фосфорилируется АТФ с образованием ряда активных фосфорилированных интермедиантов.

На следующем этапе синтеза холестерина происходит фосфорилирование и декарбоксилирование с образованием промежуточного продукта изопентенилпирофосфата в результате трех последовательных реакций, катализируемых мевалонаткиназой, фосфомевалонаткиназой и дифосфомевалонатдекарбоксилазой (Serqueira N.M. et al., 2016). У человека мевалонаткиназа локализуется в пероксисомах, кодируется геном MVK, расположенным на хромосоме 12q24 и состоящим из 12 экзонов, которые генерируют три альтернативно сплайсированные мРНК. Фосфомевалонаткиназа также является пероксисомальным ферментом, продуктом гена PMVK, состоящего из 6 экзонов и расположенного на хромосоме 1q22. Дифосфомевалонатдекарбоксилаза (называемая также мевалонат-5-пирофосфатдекарбоксилаза) кодируется геном MVD, расположенном на хромосоме 16q24.3 и состоящим из 13 экзонов (King M.W., 2016). Катализируемая ею реакция требует присутствия АТФ. Образующийся изопентенилпирофосфат находится в равновесии со своим изомером, диметилаллилпирофосфатом, посредством действия изопентенилдифосфат-дельтаизомеразы (также называемой изопентенилпирофосфатизомеразой). Экспрессируется два изопентенилдифосфатизомеразных гена: IDI1 и IDI2, расположенных на хромосоме 10p15.3 (King M.W., 2016).

Затем происходит конденсация трех молекул изопентенилпирофосфата ( $C_5$ ) с образованием фарнизилпирофосфата ( $C_{15}$ ), две молекулы которого, в свою очередь, конденсируются концами, несущими пирофосфатные группы и превращаются в сквален ( $C_{30}$ ). Следует отметить, что может функционировать побочный путь, который называют «трансметилглюконатный шунт». Изопентенилпирофосфат – является тем структурным элементом, из которого строятся все изопреноиды, в том числе и цитокины, а фарнизилпирофосфат используется для синтеза других полиизопреноидов, таких, как убихинон, гемм А, долихол с помощью транс- и цис- пренилтрансферез (Мари Р. и др., 1993; Serqueira N.M. et al., 2016). Синтез фарнизилпирофосфата катализируется ферментом фарнезилдифосфатсинтазой (геранилтрансферазой).

Фарнезилдифосфатсинтаза – продукт гена FDPS, расположенного на хромосоме 1q22 и состоящего из 11 экзонов, которые генерируют пять альтернативно сплайсированных мРНК, кодирующих вместе три различные изоформы фермента (King M.W., 2016).

Синтез сквалена из фарнизилпирофосфата представляет собой первую стадию, специфичную для пути синтеза холестерина. Это связано с тем, что несколько промежуточных продуктов, как было сказано выше, могут быть использованы на производство других биологически релевантных молекул. Синтез сквалена катализируется ферментом фарнезилдифосфат-фарнезилтрансфераза 1 (обычно называемый скваленсинтазой). Реакция проходит с затратой НАДФН, и высвобождаются две молекулы пирофосфата. Фарнезилдифосфат-фарнезилтрансфераза 1 (кодируемая геном *FDFT1*) катализирует двухступенчатую конденсацию между двумя молекулами фарнизилпирофосфата, приводящую к сквалену. Ген *FDFT1* расположен на хромосоме 8p23.1 и состоит из 14 экзонов, которые генерируют 11 альтернативно сплайсированных мРНК. Эти 11 различных *FDFT1*-кодируемых мРНК в совокупности синтезируют пять различных изоформ фарнезилдифосфат-фарнезилтрансферазы.

Сквален имеет структуру, подобную стероидному ядру. Перед стадией циклизации сквален превращается в эндоплазматическом ретикулеуме в 2,3- оксид сквалена под действием скваленэпоксидазы (также называемой сквален-монооксигеназой). Этот фермент использует НАДФН в качестве кофактора для введения молекулярного кислорода (что отличает этот этап от предыдущих реакций) в виде эпоксида в положении 2,3 сквалена (Padyana A.K. et al., 2019; Porter T.D., 2015). На второй стадии промежуточное эпоксидное соединение превращается в ланостерин посредством действия мембраносвязанного фермента – ланостеринсинтазы (2,3-оксидосквален-ланостерин-циклазы).

Примечательно то, что у высших организмов образование стероидного каркаса катализируется исключительно этим энзимом. При циклизации, катализируемой оксидосквален-ланостерин-циклазой, происходит перенос метильных групп у 14 и 8 атомов углерода: C<sub>14</sub> на C<sub>13</sub> и C<sub>8</sub> на C<sub>9</sub> (Thoma R., Schulz-Gasch T., D'Arcy B. et al., 2004). Скваленэпоксидаза продуцируется геном *SQLE*, который расположен на хромосоме 8q24.13 и состоит из 12 экзонов. Ланостеринсинтаза кодируется геном *LSS*, который расположен на хромосоме 21q22.3 и состоит из 25 экзонов. *LSS* генерирует четыре альтернативно сплайсированные мРНК, которые вместе генерируют три различных изоформы фермента.

На последнем этапе ланостерин превращается в мембранах эндоплазматической сети в холестерол, при этом происходят изменения в стероидном ядре и боковой цепи. Последовательность реакций здесь может варьировать (рис. 28).



**Рис. 28.** Пути синтеза холестерола на третьем этапе (Sharpe L.J., Brown A.J., 2013).

Различные альтернативные пути существуют потому, что восстановление двойной связи между 24 и 25 углеродными атомами на боковой цепи стерина боковой цепи стерина может происходить на многих точках пути, что приводит к образованию разных промежуточных продуктов. Эти промежуточные продукты могут служить субстратами для других ферментов биосинтеза. Предложено несколько возможных вариантов биосинтеза холестерола (Уайт А. и др., 1981; Aćimović J. et

al., 2016; Cerqueira N.M. et al., 2016; Gaylor J.L., 2002; Koczok K. et al., 2019; Masterjohn C., 2005; Sharpe L.J., Brown A.J., 2013). Наиболее вероятным считается путь через 7-дегидрохолестерин, который может служить в качестве прямого предшественника холестерина при восстановлении 7,8-двойной связи. По другому пути окисляются метильные группы у 14 атома углерода, полученное вещество называется десметилла-ностерол, затем у 4 атома углерода с образованием зимостерола. В результате нескольких перемещений в кольце В двойная связь появляется в положении между 5 и 6 атомами углерода, что характерно для молекулы холестерина, образуется десмостерол. Наконец, в результате восстановления двойной связи в боковой цепи образуется холестерол. Восстановление двойной связи, может проходить и на предшествующих стадиях биосинтеза холестерина (Уайт А. и др., 1981; Masterjohn C., 2005; Sharpe L.J., Brown A.J., 2013).

Примечательно, что до настоящего времени точно не идентифицированы ферменты, катализирующие реакции на третьем этапе холестериногенеза. Одно из последних исследований касалось 17 $\beta$ HSD7. Оказалось, что этот фермент кроме способности превращать эстрон в эстрадиол, имеет двойную энзиматическую функциональность. Он участвует в биосинтезе холестерина на постскваленовой стадии: в преобразовании зимостерона в зимостерол (Marijanovic Z., Laubner D., Möller G. et al., 2003; Ohnesorg T., Keller B., Hrabé de Angelis M. et al., 2006). Терминальным энзимом холестериногенеза фермент может являться 7-дегидрохолестерин редуктаза (Dhcr7) (Bae S.H. et al., 1999).

Синтез холестерина регулируется белком острого стероидогенного ответа (StAR), который обеспечивает доступ стероида к важным сайтам биосинтеза – митохондриям (Miller W.L., 2013).

Кроме того, основной контрольной точкой на пути образования холестерина является фермент ГМГ-КоА-редуктаза. Фермент контролируется четырьмя различными механизмами: ингибирование по принципу обратной связи, контроль экспрессии гена, регуляция скорости деградации фермента и фосфорилирование-дефосфорилирование. Первые три механизма контроля могут осуществляться с помощью самого холестерина. Холестерол действует как ингибитор обратной связи, а также вызывает быстрое разложение фермента (Уайт А. и др., 1981; Gibbons

G.F. et al., 1982). Кроме того, избыток холестерина уменьшает количество мРНК для ГМГ-КоА-редуктазы в результате снижения экспрессии гена (King M.W., 2016). Оксистерины, образующиеся при окислении холестерина, также тормозят биосинтез, регулируя его гомеостаз в организме (Антончик А.В. и др., 2007; Afonso M.S. et al., 2018).

Регуляция ГМГ-КоА-редуктазы посредством ковалентной модификации происходит в результате фосфорилирования и дефосфорилирования. Фермент наиболее активен в своей немодифицированной форме. Фосфорилирование фермента снижает его активность. ГМГ-КоА-редуктаза фосфорилируется АМФ-активируемой протеинкиназой – АМФК (которую не следует путать с цАМФ-зависимой протеинкиназой).

Активность ГМГ-КоА-редуктазы дополнительно контролируется сигнальным путем, включающим цАМФ. Так как внутриклеточный уровень цАМФ регулируется гормональными стимулами, то и регуляция биосинтеза холестерина контролируется рядом гормонов. Так, инсулин и тироксин приводят к снижению цАМФ, что в свою очередь активирует синтез холестерина. Наоборот, глюкагон и адреналин, повышающие уровень цАМФ, тормозят синтез холестерина.

Способность инсулина стимулировать, а глюкагона ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы согласуется с действием этих гормонов на другие метаболические пути. Основная функция этих двух гормонов – контролировать доступность и доставку энергии всем клеткам организма.

Такой тип контроля (включающий фосфорилирование и дефосфорилирование) относится к краткосрочному типу регулирования. Долгосрочное регулирование синтеза холестерина происходит путем образования и деградации ГМГ-КоА-редуктазы и других ферментов пути синтеза.

Следующий вид контроля, о котором следует сказать – это регулируемая транскрипция. Одним из ключевых регуляторов транскрипции ГМГ-КоА является белок SREBP-2 (sterol regulatory element-binding protein) (Horton J.D., 2002; Sharpe L.J., Brown A.J., 2013).

SREBPs экспрессируются в форме предшественников, которые являются интегральными белками мембран эндоплазматического ретику-

лума. Активация SREBPs происходит в комплексе Гольджи. Этап перехода SREBP из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи (и, следовательно, последующая активация) негативно контролируется оксистеринами (например, 27-гидроксихолестерин или 24(S),25-эпоксихолестерин). Этот контроль осуществляется через белок SCAP (SREBP cleavage-activating protein – белок расщепления-активации SREBP). Изменение конформации SCAP или его взаимодействия с дополнительным регуляторным белком – продуктом индуцируемого инсулином гена 1 (INSIG-1) при снижении уровня липидов в клетке приводит к переходу комплексов SCAP/SREBP в транспортные везикулы эндоплазматического ретикулума и транспортировке в комплекс Гольджи. Данный механизм служит одним из способов ауторегуляции биодинамики холестерина: повышенный уровень холестерина через оксистерины и SCAP блокирует активацию SREBP, что сдерживает поступление холестерина в клетки и биосинтез холестерина *de novo* (Смирнов А.Н., 2008; Alphonse P.A., Jones P.J., 2016).

Следующая точка контроля синтеза холестерина происходит на более поздней стадии, катализируемой сквален-монооксигеназой (сквален-эпоксидазой), ферментом, участвующим в превращении сквалена в 2,3-монооксидоксвален, предшественник ланостерола. Транскрипция данного энзима также контролируется SREBP-2 (Afonso M.S. et al., 2018).

Следует отметить, что исследование регуляции холестерина, особенно на стадии транскрипции, активно ведется и в настоящее время. Так, например, обнаружено, что регуляторную роль в синтезе холестерина и сквалена прямо или косвенно играет ядерный рецептор Rev-erb, который непосредственно связывается с большинством генов, участвующих в биосинтезе холестерина, подавляя их экспрессию (Sitaula S. et al., 2017).

Гонадолиберин усиливает экспрессию ключевых генов синтеза холестерина (Rosati F., Sturli N., Cungi M.C. et al., 2011).

Кроме того, анализ одного из терминальных энзимов холестеролиза – 7-дегидрохолестеринредуктазы (Bae S.H. et al., 1999) показал возможность регуляции на постланостериновой стадии (Kim J.H. et al., 2001).

В литературе последних лет процессы синтеза холестерина отражены в недостаточной степени. Однако исследования продолжаются. В основном, они касаются ингибиторов ферментов синтеза холестерина (Sharpe L.J., Brown A.J., 2013), в большинстве случаев – ГМГ-КоА-редуктазы (Hashemi M., Hoshyar R., Ande S.R. et al., 2017; Moselhy S.S., Kamal I.H., Kumosani T.A. et al., 2016). Продолжаются изыскания в области третьего этапа образования стероида (Aćimović J. et al., 2016). Интересными являются данные о влиянии ферментов холестериногенеза на развитие беременности (Alarcon V.B., Marikawa Y., 2016). Согласно им, активность ГМГ-КоА-редуктазы необходима для спецификации трофэктодермы, а именно, формирования полости бластоцисты. Предполагают, что ГМГ-КоА-редуктаза (а также весь метаболический путь SREBP/мевалонат) участвует в образовании бластоцисты, регулируя активность YAP пути – важного медиатора роста и пролиферации (Sorrentino G. et al., 2014).

### **Синтез холестерина в плаценте при физиологической и осложненной цитомегаловирусной инфекцией беременности**

Формирование ферментных систем биосинтеза холестерина в онтогенезе происходит на самых ранних этапах развития плода. Однако в стероидогенных органах эти процессы идут не синхронно (Цирельников Н.И., 1980; Diczflusy E., 1964; 1969; Diczflusy E. et al., 1965; Khamsi F. et al., 1972; Telegdy G. et al., 1970; 1971). Так в плаценте человека в середине беременности биосинтез из ацетата доходит лишь до стадии сквалена или ланостерина и еще нет дальнейшего их превращения в холестерол, в тоже время в надпочечниках этих плодов биосинтез уже завершается образованием холестерина (Telegdy G. et al., 1970). Такая точка зрения (Хеффнер Л., 2003) сформировалась после исследований, проведенных Telegdy G. и Diczfalusy E. с соавторами (1970).

Тем не менее, существуют другая точка зрения, которой придерживаемся и мы. Она указывает на то, что зародыш не получает весь холестерол от матери, и свою полную потребность в нем удовлетворяет через дополнительные источники синтеза. Рост и развитие плода требу-

ет огромные количества холестерина для строительства мембран, гормонов и белков, особенно много его нужно для становления нервной системы. Для ребенка весом 4,5 кг организму требуется почти 15 г холестерина (Woollett L., Heubi J.E., 2016).

О возможности синтеза холестерина в плаценте свидетельствуют результаты, полученные еще в 1979 году E.R. Simpson с соавторами (Simpson E.R., Bilheimer D.W., MacDonald P.C. et al., 1979). Было установлено, что в отсутствие липопротеиды низкой плотности, которые должны поставлять холестерин из материнского организма, клетки хориокарциномы человека продуцируют стероидные гормоны. Синтез холестерина осуществлялся и при недостаточности липопротеидных рецепторов из-за генетических дефектов (Parker C.R., Illingworth D.R., Bissonette J. et al., 1986). В этой связи был проведен ряд опытов, в которых было доказано, что образование данного стероида может быть в плаценте (Shi W., Swan K.F., Lear S. R. et al., 1999; Belknap W. M., Dietschy J. M., 1988; Loganath A., Peh K.L., Wong Y.C. et al., 2000).

Синтез холестерина происходит в три этапа:

- 1) Биосинтез мевалоновой кислоты.
- 2) Образование сквалена из мевалоновой кислоты.
- 3) Циклизация сквалена и образование холестерина.

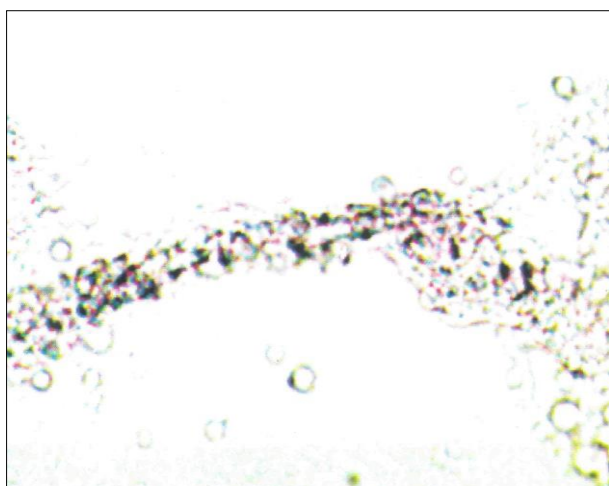
При анализе доступных литературных источников не удалось обнаружить гистохимических маркеров, позволяющих оценить холестериногенез в плаценте. Нами были разработаны гистохимические методы оценки холестериногенеза, включающие идентификацию сквалена, мевалоната и 7-дегидрохолестерина с последующей цитофотометрической обработкой снимков при компьютерной обработке срезов ворсинчатого хориона и зрелой плаценты при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности.

Первым этапом холестериногенеза является образование мевалоната. Эта реакция является первой необратимой и специфической в цепи биосинтеза холестерина. Предшествующие этапы могут использоваться в том числе и для синтеза кетонных тел. Реакция образования мевалоната считается также и реакцией, регулирующей скорость всего процесса. При этом следует отметить, что исследователи придерживаются той точки зрения, что на данном этапе контролируется не только синтез хо-

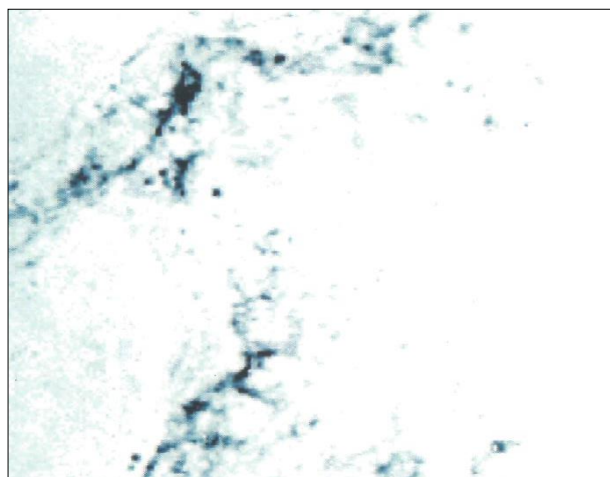
лестерола, но и синтез некоторых стероидных гормонов (Дедов И.И. и др., 2000).

Согласно полученным результатам цитофотометрического анализа в трофобластах ворсин хориона ранней и зрелой плацент было выявлено уменьшение средних показателей мевалоната на сроке 4-6 недель до  $5,58 \pm 0,072$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), на сроке 7-8 недель – до  $6,61 \pm 0,083$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), на сроке 9-10 недель – до  $8,73 \pm 0,081$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), на сроке 36-37 недель – до  $22,34 \pm 0,079$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) (физиологическое течение беременности –  $8,23 \pm 0,086$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $10,36 \pm 0,089$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $12,45 \pm 0,090$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $34,67 \pm 0,077$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соответственно).

Пример распределения продуктов гистохимической реакции на мевалонат в трофобластах ворсинчатого хориона на сроке 6 недель беременности представлен на рисунках 29 и 30.



**Рис. 29.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на мевалонат высокая. Увел. 15х40.



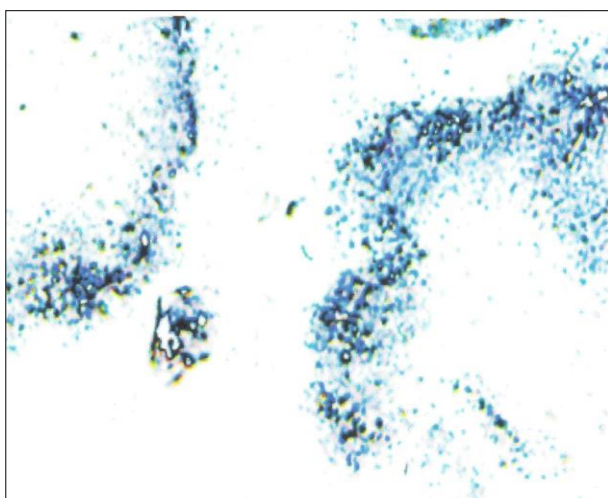
**Рис. 30.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на мевалонат низкая. Увел. 15х40.

Обнаруженная четкая локализация мевалоната в хориальном трофобласте доказывала наличие данной стадии синтеза холестерина в плаценте. Присутствие этой стадии холестерологенеза в этом органе было доказано практически всеми исследователями, занимающимися данной проблемой (Цирельников Н.И., 1980; Telegdy G., Weeks J.W., 1970; Diczflusy E., 1969; Khamsi F., 1972). Однако некоторые авторы считают, что главной «метаболической мишенью» метаболизма мевалоната в плаценте человека на ранних этапах беременности является пренилирование синтеза белка (присоединение гидрофобных остатков изопреноидов: фарнезила и геранилгеранила), а не образование холестерина (Bogusławski W., 1999).

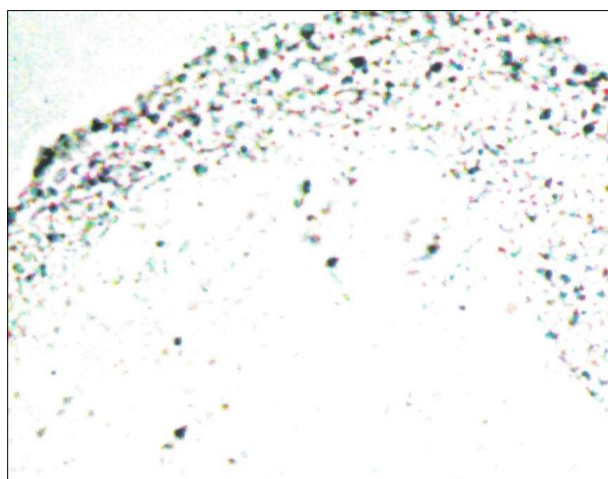
Следующий этап синтеза холестерина – образование сквалена, который отчетливо выявляется в плаценте несмотря на то, что, по мнению ряда ученых, синтез холестерина в ней идет не до конца (Telegdy G., Weeks J.W., 1970). В подтверждение сказанному на рисунках 31 и 32 приведен пример распределения продуктов гистохимической реакции на сквален в трофобластах ворсинчатого хориона на сроке 6 недель беременности.

Цитофотометрически установлено снижение средних показателей сквалена при беременности, осложненной цитиомегаловирусной инфекцией, на сроке 4-6 недель до  $2,62 \pm 0,011$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), на сроке 7-8 недель – до  $5,75 \pm 0,057$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), на сроке 9-10 недель – до  $9,94 \pm 0,084$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), на сроке 37-38 недель – до  $22,07 \pm 0,083$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) (для сравнения, при физиологическом течении беременности:  $4,19 \pm 0,012$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $8,15 \pm 0,077$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $12,31 \pm 0,083$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $33,81 \pm 0,095$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соответственно).

Последним этапом холестерологенеза является превращение сквалена в ланостерин, который уже имеет в своем составе тетрациклическое ядро, и в конечном итоге, непосредственно, в сам холестерол. Наиболее вероятным считается путь через 7-дегидрохолестерин (Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др., 1983). Для того чтобы доказать присутствие этого этапа в плаценте и оценить его активность, мы осуществили выявление фермента, маркирующего превращения 7-дегидрохолестерина.

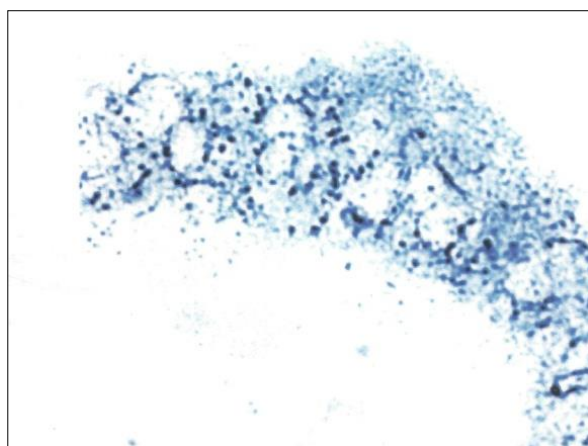


**Рис. 31.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на сквален высокая. Увел. 15х40.

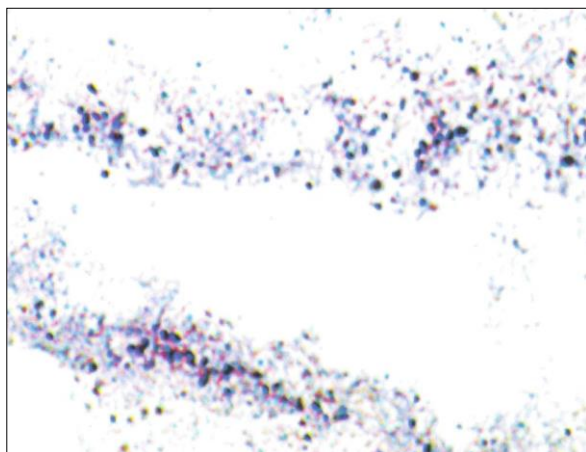


**Рис. 32.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на сквален низкая. Увел. 15х40.

Был разработан гистохимический метод, основанный на восстановлении соли тетразолия в формазан электронами, акцептируемыми от 7-дегидрохолестерина через кофермент НАДФ, пример которого представлен на рисунках 33 и 34.



**Рис. 33.** Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Физиологическое течение беременности. Интенсивность гистохимической реакции на 7-дегидрохолестерин высокая. Реакция по З. Лойда. Увел. 15х40.



*Рис. 34. Ворсинчатый хорион. 6 нед. беременности. Обострение ЦМВ инфекции на сроке 3 нед. Интенсивность гистохимической реакции на 7-дегидрохолестерин-дегидрогеназу низкая. Реакция по З. Лойда. Увел. 10х40.*

Цитофотометрические показатели 7-дегидрохолестерина в трофобластах ворсин хориона ранней и зрелой плаценты на сроке 4-6 недель составили  $2,63 \pm 0,021$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), на сроке 7-8 недель –  $7,79 \pm 0,079$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), на сроке 9-10 недель –  $8,93 \pm 0,083$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), на сроке 37-38 недель –  $32,67 \pm 0,087$  пиксель/мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), что значительно меньше, чем при физиологическом течении беременности ( $4,88 \pm 0,041$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $10,02 \pm 0,086$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $12,26 \pm 0,094$  пиксель/мкм<sup>2</sup>,  $44,89 \pm 0,113$  пиксель/мкм<sup>2</sup> соответственно).

В заключение следует отметить, что полученные нами результаты доказывают предположение о наличии холестериногенеза и его участия в гистогенезе плаценты. ЦМВ в период беременности вносит отрицательный вклад в интенсивность реакций исследуемых прекурсоров стероида, что способствует развитию эндокринных нарушений, определяющих развитие плацентарной недостаточности и неблагоприятные последствия для плода.

### **Характер отношений холестерол – липопротеиды низкой и высокой плотности в периферической крови женщин при осложненной ЦМВ инфекцией беременности**

Согласно данным, представленным в таблице 8, показатели холестерола (ХС) в периферической крови и гомогенате ворсинчатого хориона ранней и зрелой плаценты от женщин с физиологическим течением

беременности увеличивались по мере нарастания срока беременности. Данный факт объясняется физиологическими причинами (Bartels Ä., O'Donoghue K., 2011), среди которых ведущее место занимает участие холестерина в стероидогенезе и регуляции процессов, связанных с ги-стогенезом плаценты. В этот период печень беременной начинает активно вырабатывать холестерол, который транспортируется к тканям, в том числе плаценте, в виде ЛПНП.

**Таблица 8.** *Содержание холестерина в периферической крови беременных женщин и гомогенате ворсинчатого хориона ранней и зрелой плаценты при физиологической и осложненной ЦМВ инфекцией беременности (ммоль/л)*

Сроки беременности	Материал	Обострение ЦМВ инфекции	P	Физиологическое течение беременности
4-10 недель	Периферическая кровь	$5,00 \pm 0,09$	$<0,05$	$5,63 \pm 0,07$
	Ворсинчатый хорион	$1,12 \pm 0,093$	$<0,001$	$3,14 \pm 0,091$
37-38 недель	Периферическая кровь	$6,24 \pm 0,11$	$<0,01$	$7,79 \pm 0,12$
	Зрелая плацента	$2,01 \pm 0,123$	$<0,001$	$4,65 \pm 0,413$

Биохимические исследования периферической крови беременных женщин и ворсинчатого хориона ранней и зрелой плаценты с обострением ЦМВ инфекции на сроках 4-10 и 37-38 недель беременности показали значимое снижение средних показателей холестерина, наиболее выраженное в тканевом гомогенате.

Снижение содержания холестерина при беременности осложненной ЦМВ инфекцией обусловлено, по нашему мнению, нарушением его биосинтеза, либо увеличением перехода из плазматических мембран в липопро-теиды с низким его содержанием – липопро-теиды высокой плотности при действии лецитинхо-лестеринацилтрансферазы. Еще одной причиной могло быть снижение уровня эстрогенов – регуляторов хо-лестриногенеза (Azhar S. et al., 1985; Bartels Ä., O'Donoghue K., 2011; Philip B.W. et al., 1981). В итоге формируется порочный круг взаимосвя-занных патологических процессов, когда пониженная продукция холе-

стерола ассоциировалась с уменьшением образования эстрогенов, малая концентрация которых была не способна регулировать синтез предшественника.

Самый устойчивый стереотип – это патогенность высокого уровня холестерина (Bartels Ä., O'Donoghue K., 2011; Jayalekshmi V.S., Ramachandran S., 2020; Palinski W. et al., 2002; 2007) для беременных, однако, исследования последних лет свидетельствуют о том, что пониженный его уровень оказывает еще более негативные последствия. По данным некоторых исследователей (Muenke M., Gordon S., 2004; Edison R. J. et al., 2007; Mac Dougall R., 2015; Merialdi M., Murray J.C., 2007; Okala S.G. et al., 2020) низкий уровень холестерина в крови беременных женщин напрямую связан с преждевременными родами, низким весом новорожденного и тенденцией к микроцефалии.

Дальнейшее исследование показало наличие нарушения в обмене холестерол – липопропротеиды высокой плотности, проявляющееся в накоплении данной фракции липопропротеидов в периферической крови беременных женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции на сроках 4-10 и 37-38 недель беременности, что, по-видимому, явилось компенсаторной реакцией, направленной на снижение токсичных радикалов, присутствующих в организме. И это оправдано, т.к. ЛПВП обладают антиатерогенным действием, что обусловлено наличием в них антиоксидантных ферментов, способных метаболизировать гидроперекиси в ЛПНП, и таким образом, защищать их от пероксидации.

Вместе с тем в более ранних литературных источниках имеются сведения в пользу отсутствия изменений в концентрации липопропротеиды высокой плотности в период беременности (Husain F., 2008). Хотя в настоящее время встречается все больше сведений о динамическом росте ЛПВП на протяжении всей беременности (Haque S. et al., 2020; Jin W.Y., et al., 2016; Piech P., Adamowicz R., 2000), что находит подтверждение в наших исследованиях.

При исследовании содержания ХС-ЛПНП в периферической крови беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции на сроках 4-10 и 36-37 недель беременности выявлено снижение их показателей (табл. 9), что можно связать с повышенной окисляемостью вследствие изменений в составе ненасыщенных жирных кислот (Ишутина Н.А., 2014; Ишутина

Н.А., Дорофиев Н.Н., 2016; Луценко М.Т. и др., 2000). С другой стороны, ЛПНП являются одними из поставщиков холестерина в фетоплацентарную систему. Поэтому снижение их количества имеет серьезные последствия для матери и плода.

**Таблица 9.** *Содержание холестерина в составе липопротеидов высокой и низкой плотности в периферической крови беременных женщин при физиологической и осложненной цитомегаловирусной инфекцией беременности (ммоль/л)*

Сроки беременности	Показатели	Обострение ЦМВ инфекции	Р	Физиологическое течение беременности
4-10 недель	ХС-ЛПВП	$1,90 \pm 0,07$	$<0,05$	$1,54 \pm 0,09$
	ХС-ЛПНП	$2,40 \pm 0,10$	$<0,05$	$3,11 \pm 0,15$
37-38 недель	ХС-ЛПВП	$2,30 \pm 0,11$	$<0,05$	$1,89 \pm 0,06$
	ХС-ЛПНП	$3,23 \pm 0,07$	$<0,05$	$4,00 \pm 0,09$

Следовательно, обострение ЦМВ инфекции на ранних и более поздних сроках беременности сопровождается изменением обмена холестерина в системе «мать – плацента», что вносит вклад в нарушение эндокринной функции плаценты, ее гистогенеза. Последнее вызывает развитие угрожающих состояний беременности.

---

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере ЦМВ инфекции, которая является ведущей инфекционной патологией, вызывающей развитие тяжелых осложнений беременности, мы попытались изложить, не претендуя на всеобъемлющую полноту, не только традиционные взгляды, но и свое видение роли нарушений стероидогенеза и синтеза холестерина на различных этапах гистогенеза плаценты.

В настоящее время можно утверждать, что плацента, начиная с 8 недели беременности, становится основным местом синтеза прогестерона и эстрогенов из холестерина и его предшественников.

Прогестерон называют главным гормоном раннего этапа беременности, необходимым для успешной имплантации и развития зародыша. В мировой и отечественной литературе определена его ключевая роль в поддержании иммуносупрессии и тонуса гладкой мускулатуры матки за счет активации специфических ферментов, расщепляющих вазопрессин и окситоцин, а также снижения уровня простагландинов посредством уменьшения активности фосфолипазы и простагландинсинтетазы, что необходимо для сохранения беременности.

Как показывают исследования, ЦМВ вносит существенный вклад в функциональную иммуносупрессию плаценты, поддерживающую локальное воспаление и снижение уровня эндогенного и плацентарного прогестерона, сопровождающего развитие таких осложнений беременности, как самопроизвольный аборт, на более поздних сроках – преждевременного разрыва плодных оболочек, среди неблагоприятных причин которого выделяют высокий риск развития интраамниальной и внутриматочной инфекции.

К причинам нарушения прогестероногенеза в плаценте при ЦМВ инфекции можно отнести выявленное нами снижение  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназной активности трофобластов ворсин хориона на разных сроках беременности.

---

Кроме того были гистохимически изучены и получены цитофотометрические показатели в ранней и зрелой плаценте функционально активных метаболитов прогестерона – 5 $\beta$ -дигидропрогестерон и 5 $\beta$ -прегнан-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -диол (токолитики гладкой мускулатуры матки), 5 $\alpha$ -прегнан-3 $\beta$ / $\alpha$ -ол-20-он и 5 $\alpha$ -дигидропрогестерон (агонисты прогестеронового рецептора и модуляторы рецептора GABA<sub>A</sub> в матке), 20 $\alpha$ -дигидропрогестерон (модулятор гормональной активности прогестерона). Осложнения беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции на разных сроках беременности были ассоциированы с низкими показателями плацентарных метаболитов прогестерона.

В то же самое время, необходимым условием успешного завершения беременности является физиологическое увеличение синтеза андрогенов (Makieva S., Saunders P.T.K., Norman J.E., 2014), которые, как известно, принимают непосредственное участие в процессах децидуализации (Ujvari D. et al., 2020; Younas K. et al., 2019; Gong H. et al., 2019). Результатом их aberrантной продукции является недостаточная децидуальная трансформация стромы эндометрия, что нарушает процессы имплантации и приводит к гибели эмбриона. На более поздних сроках беременности недостаточность синтеза андрогенов сопровождается развитием гипогонадизма у плода (Гончаров Н.П., 1996; Dumesic D.A. et al., 2002; Miller W.L., 2005; Palter S.F. et al., 2001; Hasegawa T. et al., 2000).

Необходимо особо отметить, что андрогеновая недостаточность, главным образом дефицит ДЭА, является причиной нарушения процессов эстрогенообразования, что приводит к модуляции эстрогенового ответа в ранней и зрелой плаценте, усиливает эндокринные расстройства на фоне формируемого при обострении ЦМВ инфекции дефицита прогестерона. Гистохимически в плаценте было показано снижение интенсивности реакции и цитофотометрических показателей дегидроэпиандростерона, андростерона и андростендиола. Серологические показатели эндогенного ДЭА сульфата у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции в период беременности также были снижены.

Доказательством нарушения синтеза эстрогенов из ДЭА в ранней и зрелой плаценте при обострении ЦМВ инфекции является выявленное нами снижение интенсивности гистохимической реакции на 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу I типа. Серологически данный факт подтверждался снижением показателей эндогенного и плацентарного эст-

---

---

радиола и эстриола, что свидетельствует о ЦМВ-индуцированной эстроген-прогестероновой недостаточности, определяющей развитие осложнений беременности.

Фактором, способным изменять активность энзимов, катализирующих образование стероидных гормонов, может служить увеличение экспрессии TNF- $\alpha$  (Hamilton S.T. et al., 2012; Scott G.M. et al., 2012; Smith P.D. et al., 1992), которая отмечена при воспалении, сопровождающем обострение ЦМВ инфекции (Бабенко О., 2015; Гориков И.Н. и др., 2020; Луценко М.Т. и др., 2010; Andrievskaya I.A. et al., 2019). Индуцирование провоспалительных путей, включающих TNF- $\alpha$ , активирует апоптоз трофобласта (Луценко М.Т. и др., 2010; Haider S. et al., 2009; Garcia-Lloret M.I. et al., 2000; Chan G. et al., 2005; Chou D. et al., 2006), нарушая, тем самым стероидогенез, и, наоборот. Имеются сведения о влиянии окислительного стресса на нарушение плацентарного стероидогенеза (Hu X.Q. et al., 2019), в том числе, ЦМВ-индуцированного (Ишутина Н.А. и др., 2019; Lee Y.L. et al., 2014; Gutiérrez S.J. et al., 2008; Speir E. et al., 1996).

Экспериментально доказано, что инфицирование ЦМВ децидуальной оболочки и инвазивных трофобластов (Pereira L. et al., 2005; Hemmings D.G. et al., 1998; Sinzger C. et al., 1993; Mühlemann K. et al., 1992; Fisher S. et al., 2000; Pereira L. et al., 2017), инициирует каскад провоспалительных реакций и вторичных метаболических расстройств в плаценте (Ieshchenko O.I. et al., 2002; Pereira L., 2018; Pereira L. et al., 2008; Pereira L. et al., 2017), определяющих эффективность стероидогенеза.

Особая роль в процессах стероидогенеза в плаценте принадлежит холестеролу. Большой удельный вес в исследованиях занимает изучение транспорта и рециркуляции холестерола, ведется интенсивный поиск специфических ингибиторов ферментов, широко изучаются получение разных стероидных продуктов для поддержания репродуктивного здоровья женщин.

Литературные данные о холестероле ограничиваются описанием биохимических показателей крови, а что касается предшественников, то ими практически не занимались. Сведения о характере холестериногенеза при осложненном течении беременности незначительны и охватывают вопросы, связанные с развитием гиперхолестеринемии у беремен-

---

ных (Луценко М.Т., Пирогов А.Б., Гориков И.Н. и др., 2000; Соловьева А.С., Попов А.А., 2000). При ЦМВ инфекции в период беременности таких исследований не проводилось.

В наших исследованиях показано, что низкий уровень эндогенного и плацентарного холестерина при обострении ЦМВ инфекции, связан с нарушением его биосинтеза и регуляторных механизмов, поддерживаемых эстрогенами (Bartels Ä. et al., 2011; Azhar S. et al., 1985; Philip B.W., Shapiro D.J., 1981). Последнее приводит к развитию патологических реакций в цепи взаимосвязанных процессов, когда пониженная продукция холестерина ассоциировалась с уменьшением образования эстрогенов, а их малая концентрация не способна регулировать синтез предшественника. Гистохимически нами показано снижение цитофотометрических показателей основных предшественников холестерина – мевалоната, сквалена и 7-дегидрохолестерина в ранней и зрелой плаценте при обострении ЦМВ инфекции.

Таким образом, результаты исследований закономерностей гормонального обмена в плаценте позволили по-новому подойти к изучению патогенеза эстроген-прогестероновой недостаточности, что может быть использовано для поиска новых стратегий терапевтических вмешательств, направленных на снижение неблагоприятных исходов беременности, и возможностей их профилактики при ЦМВ инфекции.

Дальнейшее изучение процессов стероидогенеза в плаценте, уточнение механизмов действия ферментных систем на метаболизм прогестерона и андрогенов, их участие в гистогенезе маточно-плацентарного комплекса, позволят в ближайшей перспективе решить многие проблемы современного акушерства, связанные с невынашиванием беременности инфекционного генеза.

---

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	– адренокортикотропный гормон
АПБ	– ацилпереносящий белок
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
АЦ	– аденилатциклаза
ГАМК	– гамма-аминомаслянная кислота
ГГН	– система гипокамп–гипоталамус–гипофиз–надпочечник
ГМГ-КоА	– 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А
ГМФ	– гуанозинмонофосфат
ГТФ	– гуанозинтрифосфат
ДГП	– дигидропрогестерон
ДГТ	– дигидротестостерон
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭА	– дегидроэпиандростерон
ДЭАС	– дегидроэпиандростерон-сульфат
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
КРГ	– кортикотропин-рилизинг гормон
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
НАД	– никотинадениндинуклетид
НАДФ	– никотинадениндинуклетидфосфат
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГ	– хорионический гонадотропин
ХС	– холестерол
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	– циклический гуанозинмонофосфат
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
АКР	– альдокеторедуктаза
Akt	– протеинкиназа В

---

---

AR	– рецептор андрогенов
bFGF	– основной фактор роста фибробластов
C/EBP $\beta$	– англ. CCAAT/enhancer-binding protein beta
CDK	– циклин-зависимая киназа
CYP	– общее название ферментов семейства P450
EGF	– эпидермальный фактор роста
ER	– рецепторы эстрогенов
ERK	– англ. extracellular signal-regulated kinase
FGF	– фактор роста фибробластов
FOXO	– англ. forkhead box protein O
GABA <sub>A</sub>	– A субъединица рецептора гамма-аминомасляной кислоты
GP <sub>ER</sub>	– англ. G protein coupled estrogen receptor
GRE	– англ. glucocorticoid response elements
HB-EGF	– гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста
HGF	– гемопоэтический фактор роста
Hmox1	– гемоксигеназа 1
HSD	– гидроксистероиддегидрогеназа
Ig	– иммуноглобулин
IGF	– инсулиноподобный фактор роста
IGFBP	– англ. insulin like growth factor binding protein
IL	– интерлейкин
JAK	– англ. Janus kinase
LIF	– англ. leukemia inhibitory factor
mAR	– мембрано-связанный рецептор андрогенов
MAPK	– англ. mitogen-activated protein kinase
ME	– метоксиэстрадиол
MLCK	– англ. myosin light-chain kinase
MMP	– матриксная металлопротеиназа
mPR	– мембранные рецепторы прогестерона
NK	– натуральные киллеры
NMDA	– N-метил-D-аспартат
NF- $\kappa$ B	– ядерный транскрипционный фактор $\kappa$ B
PDGF	– тромбоцитарный ростовой фактор
PI3K	– англ. phosphoinositide 3-kinases
PIBF	– англ. progesterone induced blocking factor

---

---

PIGF	– плацентарный фактор роста
PR	– рецептор прогестерона
PXN	– паксиллин
ROCCs	– англ. receptor-operated $\text{Ca}^{2+}$ channels
ROS	– активные формы кислорода
SCAP	– англ. SREBP cleavage-activating protein
SGK	– англ. serum/glucocorticoid-induced kinase
SREBP	– англ. sterol regulatory element-binding protein
StAR	– англ. steroidogenic acute regulator
STAT	– англ. signal transducer and activator of transcription
TGF	– трансформирующий фактор роста
Th	– Т-хелперы
TNF	– фактор некроза опухоли
UDP	– уридин-5'-дифосфат
VEGF	– сосудистый эндотелиальный фактор роста
VOCCs	– англ. voltage-operated $\text{Ca}^{2+}$ channels
YAP	– Yes-связанный белок

---

---

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Антончик А.В., Жабинский В.Н., Хрипач В.А. Оксистерины: генезис и основные функции (обзорная статья) // Биоорганическая химия. 2007. Т. 33, №3. 297-310.
2. Бабенко О.П. Иммуно-гормональные закономерности формирования плацентарной недостаточности у серопозитивных беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции: автореф. дис.... канд. мед. наук. Иркутск, 2015. 25 с.
3. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1998. 704 с.
4. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биосинтез холестерина. URL: <http://www.xumuk.ru/biologhim/html>
5. Биохимия гормонов и гормональной регуляции / под ред. Н.А. Юдаева. М.: Наука, 1976. 380 с.
6. Быстрицкая Т.С., Бабенко О.П. Беременность, состояние плода и новорожденного у матерей с рецидивом хронической цитомегаловирусной инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 1(59). С. 56-59.
7. Гончаров Н.П. Андрогены // Проблемы эндокринологии. 1996. Т. 42, №4. С.28-31.
8. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н. Дегидроэпиандростерон и функции мозга // Вестник Российской АМН. 2006. № 6. С. 45-50.
9. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. М.: АДАМАНТЪ, 2004. 158 с.
10. Гориков И.Н., Андриевская И.А. Системный воспалительный ответ при обострении цитомегаловирусной инфекции у женщин во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 76. С. 62-67.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000. 632 с.
12. Доброхотова Ю.Э., Озерова Р.И., Мандрыкина Ж.А., Рора Л.С. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза эмбриональных потерь в I триместре беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. №5. С. 15-18.
13. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре // Acta Biomedica Scientifica. 2019. Т. 4, №2. С. 16-22.

- 
14. Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухоли альфа при цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. №31. С. 60-62.
15. Ишутина Н.А. Некоторые показатели липидного профиля периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией // Материалы VIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2014) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2014. 140-144.
16. Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н. Оценка показателей липидного метаболизма у рожениц и их новорожденных при цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 60. С. 70-74.
17. Караченцев А.Н., Сергеев П.В., Матюшин А.И. Гестагены и сердце // Проблемы эндокринологии. 1996. Т.42, №2. С.42-45.
18. Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов В.О., Губский Л.В., Скворцова В.И. Гестагены и головной мозг // Вестник РАМН. 2010. №6. С. 40-49.
19. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб: Изд-во «Питер Ком», 1999. 512 с.
20. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Цитомегаловирусная инфекция и беременность (прегравидарная подготовка и терапия) // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 22. С. 28-40.
21. Кушлинский Н.Е., Дегтярь В.Г. Метаболизм и механизм действия андрогенов. М.: Изд-во РАМН, 2005. 181 с.
22. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Петрова К.К. Патологические механизмы повреждающего действия цитомегаловирусной инфекции при беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып. 66. С. 98-107.
23. Лавров В.Ф., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Баркевич О.А., Кузин С.Н. Естественный иммунитет и герпетическая инфекция // Вопросы вирусологии. 2006. Т. 51, №3. С. 4-9.
24. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного барьера при герпес-вирусной инфекции // Бюллетень сибирской медицины. 2010. Т. 9, №3. С. 82-84.
25. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Соловьева А.С. Фетоплацентарная система при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности. Новосибирск-Благовещенск, 2010. 245 с.
26. Луценко М.Т., Довжикова И.В. Обмен холестерина в плаценте и его влияние на синтез гормонов при обострении цитомегаловирусной инфекции во время беременности // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, №4 (Вып.1). С. 108-113.

- 
27. Луценко М.Т., Пирогов А.Б., Гориков И.Н., Довжикова И.В., Соловьева А.С. Фетоплацентарная система при ОРВИ. Благовещенск, 2000. 168 с.
28. Мари Р., Гренер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человек: в 2 т. М.: Мир, 1993. Т.1. 384 с.
29. Марова Е.И., Лапшина А.М. Роль андрогенов в женском организме. Заместительная терапия у больных с гипоандрогенией // Акушерство и гинекология. 2006. №4. С. 3-6.
30. Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е., Демидов Б.С., Самоходская Л.М. Молекулярные основы регуляции имплантации и плацентации // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т.6, №3. С. 43-48.
31. Обут Т.А., Овсякова М.В., Черкасова О.П. Соотношение содержания 11-дегидрокортикостерона и кортикостерона при однократном и многократно повторяющемся стрессорных воздействиях, влияние введения дегидроэпиандростерон-сульфата // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т. 138, №8. С. 158-161.
32. Петрова К.К. Причины и диагностика раннего невынашивания при цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып. 64. С. 50-54.
33. Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В., Орлов Е.Н. Стероидные гормоны и их роль в течение беременности. М.: «ВДВ Подмосковье», 2000. 222 с.
34. Пустотина О.А. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности – обоснование применения препаратов прогестерона // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. №2. С. 51-54.
35. Рец Ю.В. Структурно-гормональные проявления хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2008. №5. С. 28-31.
36. Роживанов Р.В., Вакс В.В. Дегидроэпиандростерон: физиологическая роль и возможности применения в качестве медикаментозного средства // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51, №2. С. 46-52.
37. Сахаутдинова И.В., Ложкина Л.Р. Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т.9, №4. С. 96-99.
38. Селедцова Н.В., Хонина Н.А., Пасман Н.М., Черных Е.Р. Роль дегидроэпиандростерона в регуляции функциональной активности иммунокомпетентных клеток: обзор литературы // Бюллетень СО РАМН. 2007. №1. С. 40-46.
39. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 352 с.
40. Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Старкова О.Б., Суплов С.Н., Южакова Н.Ю., Фомина С.В. Референтные значения 17-гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерон-сульфата в период беременности // Проблемы эндокри-

---

нологии. 2007. Т. 53, №4. С. 19-22.

41. Теппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринная система. М.: Мир, 1989. 656 с.

42. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Основы биохимии: В 3 т. М.: Мир, 1981. Т. 1. 534 с.

43. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Основы биохимии: В 3т. М.: Мир, 1981. Т. 2. 617 с.

44. Усанов С.А., Черноголов А.А., Хонкаоски П. и др. Холестерингидроксилирующий цитохром Р-450 митохондрий коры надпочечников быка и плаценты человека: иммунохимические свойства и структурная характеристика // Биохимия. 1990. Т. 55, Вып. 5. С. 865-877.

45. Хеффнер Л. Половая система в норме и патологии. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 128 с.

46. Цирельников Н.И. Гистофизиология плаценты человека. Новосибирск: Наука, 1980. 184 с.

47. Чернявская М.А., Сегаль Г.М., Торгов И.В. О стероид-специфических дегидрогеназных системах плаценты человека // Биохимия. 1969. Т. 34, №2. С. 356-358.

48. Чешик С.Г., Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция и спонтанные аборт у женщин в I и II триместрах беременности // Вопросы вирусологии. 2016. Т. 61, №2. С. 74-78.

49. Ярославский В.К., Малярчук В.В., Макеев Е.Ю., Цветкова И.Г., Выдумкина С.П. Состояние плода и функция плаценты у женщин с вирусно-микоплазменной инфекцией // Акушерство и гинекология. 1989. №9. С. 50-52

50. Ясинская И.М., Сумбаев В.В. Универсальная и комплексная энзимология ароматазы // Проблемы эндокринологии. 2006. Т. 52, №1. С. 39-47.

51. Abbott D.H., Padmanabhan V., Dumesic D.A. Contributions of androgen and estrogen to fetal programming of ovarian dysfunction // Reprod. Biol. Endocrinol. 2006. Vol. 4. P. 17.

52. Abot A., Fontaine C., Buscato M. et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor  $\alpha$  modulation, uncoupling nuclear and membrane activation // EMBO Mol. Med. 2014. Vol. 6, №10. P. 1328-1346.

53. Ačimovič J., Goyal S., Košir R., Goličnik M. et al.. Cytochrome P450 metabolism of the post-lanosterol intermediates explains enigmas of cholesterol synthesis // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. P. 28462.

54. Afonso M.S., Machado R.M., Lavrador M.S. et al. Molecular pathways underlying cholesterol homeostasis // Nutrients. 2018. Vol. 10, №6. pii: E760.

55. Agarwal A. K., Auchus R. J. Minireview: Cellular Redox State Regulates Hydroxysteroid Dehydrogenase Activity and Intracellular Hormone Potency // Endo-

---

crinology. 2005. Vol. 146, №6. P. 2531-2538.

56. Aktas G., Kayton R. Ultrastructural immunolocalization of basic fibroblast growth factor in fibroblasts and extracellular matrix // *Histochem. Cell Biol.* 2000. Vol. 113, №3. P. 227-233.

57. Alarcon V.B., Marikawa Y. Statins inhibit blastocyst formation by preventing geranylgeranylation // *Mol. Hum. Reprod.* 2016. Vol. 22, №5. P. 350-363.

58. Albrecht E.D., Aberdeen G.W., Pepe G.J. Estrogen elicits cortical zone-specific effects on development of the primate fetal adrenal gland // *Endocrinology.* 2005. Vol. 146, №4. P. 1737-1744.

59. Albrecht E.D., Babischkin J.S., Davies W.A., Leavitt M.G., Pepe G.J. Identification and developmental expression of the estrogen receptor alpha and beta in the baboon fetal adrenal gland // *Endocrinology.* 1999. Vol. 140, №12. P. 5953–5961.

60. Albrecht E.D., Babischkin J.S., Pepe G.J. Regulation of placental villous angiopoietin-1 and -2 expression by estrogen during baboon pregnancy // *Mol. Reprod. Dev.* 2008. Vol. 75, №3. P. 504-511.

61. Albrecht E.D., Henson M.C., Pepe G.J. Regulation of placental low density lipoprotein uptake in baboons by estrogen // *Endocrinology.* 1991. Vol. 128, №1. P. 450-458.

62. Albrecht E.D., Pepe G.J. Central integrative role of oestrogen in modulating the communication between the placenta and fetus that results in primate fetal-placental development // *Placenta.* 1999. Vol. 20, Is. 2. P. 129-139.

63. Albrecht E.D., Pepe G.J. Estrogen regulation of placental angiogenesis and fetal ovarian development during primate pregnancy // *Int. J. Dev. Biol.* 2010. Vol. 54, №2-3. P. 397-407.

64. Albrecht E.D., Pepe G.J. Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy // *Endocr. Rev.* 1990. Vol. 11. P. 124-150.

65. Alkhalaf M. El-Mowafy A., Karam S. Growth inhibition of MCF-7 human breast cancer cells by progesterone is associated with cell differentiation and phosphorylation of Akt protein. // *Eur. J. Cancer Prev.* 2002. Vol. 11, №5. P. 481-488.

66. Alphonse P.A., Jones P.J. Revisiting human cholesterol synthesis and absorption: the reciprocity paradigm and its key regulators // *Lipids.* 2016. Vol. 51, №5. P. 519-536.

67. Amenyogbe E., Chen G., Wang Z. et al. A review on sex steroid hormone estrogen receptors in mammals and fish // *Int. J. Endocrinol.* 2020. Vol. 2020. P. 5386193.

68. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection // *Am. J. Respir. Care Med.* 2019. Vol. 199: A6173.

69. Aplin J.D., Kimber S.J. Trophoblast-uterine interactions at implantation //

---

Reprod. Biol. Endocrinol. 2004. Vol. 2. P. 48.

70. Arenas-Hernandez M., Romero R., Xu Y. et al. Effector and activated T cells induce preterm labor and birth that is prevented by treatment with progesterone // J. Immunol. 2019. Vol. 202, №9. P. 2585-2608.

71. Armant D.R., Aberdeen G.W., Kilburn B.A., Pepe G.J., Albrecht E.D. Baboon placental heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor // Reproduction. 2020. pii: REP-19-0487.R2.

72. Athanassiades A., Hamilton G.S., Lala P.K. Vascular endothelial growth factor stimulates proliferation but not migration or invasiveness in human extravillous trophoblast // Biol. Reprod. 1998. Vol. 59, №3. P. 643-654.

73. Azenabor A.A., Kennedy P., Balistreri S. Chlamydia trachomatis infection of human trophoblast alters estrogen and progesterone biosynthesis: an insight into role of infection in pregnancy sequelae // Int. J. Med. Sci. 2007. Vol. 4. P. 223-231.

74. Azhar S., Khan I., Chen Y.D., Reaven G.M., Gibori G. Regulation of luteal cell 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase activity by estradiol // Biol. Reprod. 1985. Vol. 32. P. 333-341.

75. Azhar S., Khan I., Chen Y.D., Reaven G.M., Gibori G. Regulation of luteal cell 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase activity by estradiol // Biol. Reprod. 1985. Vol. 32, №2. P. 333-341.

76. Aziz N., McDowell M., Guo Fr. et al. Perinatal outcomes in infants with congenitally and postnatally acquired cytomegalovirus infection // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 212, №1. P.336.

77. Babischkin J.S., Burleigh D.W., Mayhew T.M., Pepe G.J., Albrecht E.D. Developmental regulation of morphological differentiation of placental villous trophoblast in the baboon // Placenta. 2001. Vol. 22. P. 276-283.

78. Babischkin J.S., Pepe G.J., Albrecht E.D. Estrogen regulation of placental P-450 cholesterol side-chain cleavage enzyme messenger ribonucleic acid levels and activity during baboon pregnancy // Endocrinology. 1997. Vol. 138, №1. P. 452-459.

79. Bae S.H., Lee J.N., Fitzky B.U., Seong J., Paik Y.K. Cholesterol biosynthesis from lanosterol. Molecular cloning, tissue distribution, expression, chromosomal localization, and regulation of rat 7-dehydrocholesterol reductase, a Smith-Lemli-Opitz syndrome-related protein // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274, №21. P. 14624-14631.

80. Bammann B.L., Coulam C.B., Jiang N.S. Total and free testosterone during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1980. Vol. 137, №3. P. 293-298.

81. Bardin C.W., Milgrom E., Mauvais-Jarvis P. Progesterone and progestins. New York: Raven Press, 1983. 448 p.

82. Barrera D, Avila E, Díaz L. Immunological role of progesterone in the maintenance of pregnancy // Rev. Invest. Clin. 2007. Vol. 59, №2. P. 139-145.

83. Bartels Ä., O'Donoghue K. Cholesterol in pregnancy: a review of knowns

---

and unknowns // *Obstet. Med.* 2011. Vol. 4, №4. P. 147-151.

84. Beaudoin C., Blomquist C.H., Bonenfant M., Tremblay Y. Expression of the genes for 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and cytochrome P450scc during syncytium formation by human placental cytotrophoblast cells in culture and the regulation by progesterone and estradiol // *J. Endocrinol.* 1997. Vol. 154, Is. 3. P. 379-387.

85. Beck J.S., Ewen S.W. The persistence of «steroid-synthesizing cell» antigen and 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in organ cultures of normal human placentas // *Brit. J. Exp. Pathol.* 1970. Vol. 51, №2. P. 171-178.

86. Belelli D., Hogenkamp D., Gee K.W., Lambert J.J. Realising the therapeutic potential of neuroactive steroid modulators of the GABAA receptor // *Neurobiol. Stress.* 2019. Vol. 12. P. 100207.

87. Belknap W. M., Dietschy J. M. Sterol synthesis and low density lipoprotein clearance in vivo in the pregnant rat, placenta, and fetus. Sources for tissue cholesterol during fetal development // *J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 82, №6. P. 2077-2085.

88. Benard M., Straat K., Omarsdottir S. et al. Human cytomegalovirus infection induces leukotriene B4 and 5-lipoxygenase expression in human placenta and umbilical vein endothelial cells // *Placenta.* 2014. Vol. 35, №6. P. 345-350.

89. Ben-Zimra M., Koler M., Orly J. Transcription of cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450 in the placenta: activating protein-2 assumes the role of steroidogenic factor-1 by binding to an overlapping promoter element // *Mol. Endocrinol.* 2002. Vol. 16. P. 1864-1880.

90. Berger N.G., Repke J.T., Woodruff J.D. Markedly elevated serum testosterone in pregnancy without fetal virilization // *Obstet. Gynecol.* 1984. Vol. 63, №2. P. 260-262.

91. Bergeron R., de Montigny C., Debonnel G. Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandrosterone and its suppression by progesterone: an effect mediated via sigma receptors // *J. Neuroscience.* 1996. Vol. 16, №3. P. 1193-1202.

92. Berkane N., Liere P., Oudinet J.P. et al. From pregnancy to preeclampsia: a key role for estrogens // *Endocr. Rev.* 2017. Vol. 38, Is 2. P. 123-144.

93. Berridge M.J., Bootman M.D., Lipp P. Calcium – a life and death signal // *Nature.* 1998. Vol. 395, №6703. P. 645-648.

94. Bethin K.E., Nagai Y., Sladek R. et al. Microarray analysis of uterine gene expression in mouse and human pregnancy // *Mol. Endocrinol.* 2003. Vol. 17, №8. P. 1454-1469.

95. Bienvenu T., Pons G., Rey E., Thiroux G., Olive G. Effect of pregnandiol on caffeine metabolism in female rats // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1993. Vol. 18, Is. 2. P. 181-185.

- 
96. Billiar R.B., Pepe G.J., Albrecht E.D. Immunocytochemical identification of the oestrogen receptor in the nuclei of human placental syncytiotrophoblasts // *Placenta*. 1997. Vol. 18, №4. P. 365-370.
97. Blackmore P.F. Progesterone metabolites rapidly stimulate calcium influx in human platelets by a src-dependent pathway // *Steroids*. 2008. Vol. 73, №7. P. 738-750.
98. Blanchard P.-G., Luu-The V. Differential androgen and estrogen substrates specificity in the mouse and primates type 12 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase // *J. Endocrinology*. 2007. Vol. 194, №2. P. 449-455.
99. Blois S.M., Ilarregui J.M., Tometten M. et al. A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance // *Nat. Med.* 2007. Vol. 13, №12. P. 1450-1457.
100. Bogusławski W. Metabolism of mevalonate in human placenta // *Ginekol. Pol.* 1999. Vol. 70, №9. P. 628-631.
101. Bolnick A.D., Bolnick J.M., Kohan-Ghadr H.R. et al. Enhancement of trophoblast differentiation and survival by low molecular weight heparin requires heparin-binding EGF-like growth factor // *Hum. Reprod.* 2017. Vol. 32, №6. P. 1218-1229.
102. Bonsel J., Walker J., Purohit A. et al. Human granulosa cell are a site of sulphatase activity and are able to utilize dehydroepiandrosterone sulfate as a precursor for estradiol production // *J. Endocrinol.* 2000. Vol. 167, №3. P. 467-471.
103. Boomsma D., Paoletti J. A Review of current research on the effects of progesterone // *Int. J. Pharm. Compd.* 2002. Vol. 6, №4. P. 245-250.
104. Boonyaratnakonkit V., McGowan E., Sherman L., Mancini M.A., Cheskis B.J., Edwards D.P. The role of extranuclear signaling actions of progesterone receptor in mediating progesterone regulation of gene expression and cell cycle // *Mol. Endocrinol.* 2007. Vol. 21. P. 359-375.
105. Böttner M., Thelen P., Jarry H. Estrogen receptor beta: tissue distribution and the still largely enigmatic physiological function // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 139. P. 245-251.
106. Brandenberger A.W. Tee M.K., Lee J.Y., Chao V., Jaffe R.B. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER-alpha) and beta (ERbeta) mRNA in the midgestational human fetus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82, №10. P. 3509-3512.
107. Brandt M. Steroid hormone biosynthesis. Available at: <https://www.rose-hulman.edu/~brandt/Chem430/Steroids.pdf>
108. Braunstein G.D., Horton R. Increased maternal serum 3 alpha, 17 beta-androstanediol glucuronide concentrations during pregnancy // *Fertil. Steril.* 1985. Vol. 44, №2. P. 210-213.
109. Breitling R., Krazeisen A., Möller G., Adamski J. 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 7 – an ancient 3-ketosteroid reductase of cholesterologenesis // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001. Vol. 171, №1-2. P. 199-204.

- 
110. Britt W.J. Maternal immunity and the natural history of congenital human cytomegalovirus infection // *Viruses*. 2018. Vol. 10, №8. P. 405.
111. Brunton P.J., Russell J.A., Hirst J.J. Allopregnanolone in the brain: protecting pregnancy and birth outcomes // *Prog. Neurobiol.* 2014. Vol. 113. P. 106-136.
112. Bukovsky A., Caudle M.R., Cekanova M. et al. Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003a. №1. P. 36-56.
113. Bukovsky A., Cekanova M., Caudle M.R., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F. Expression and localization of estrogen receptor-alpha protein in normal and abnormal term placentae and stimulation of trophoblast differentiation by estradiol // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003b №1. P. 13.
114. Burger K., Fahrenholz F., Gimpl G. Non-genomic effects of progesterone on the signaling function of G protein-coupled receptors // *FEBS Lett.* 1999. Vol. 464, №1-2. P. 25-29.
115. Burton A., Lockhart F., Bosnjak S., Yong S. Stimulation by 17 alpha-hydroxyprogesterone of glycoprotein and glycosaminoglycan synthesis in human placenta in vitro // *Biol. Neonate.* 1989. Vol. 55, №3. P. 151-155.
116. Buster J.E., Chang R.J., Preston D.L. et al. Interrelationships of circulating maternal steroid concentrations in third trimester pregnancies. II. C18 and C19 steroids: estradiol, estriol, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, delta 5-androstenediol, delta 4-androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979. Vol. 48, №1. P. 139-142.
117. Byrns M.C. Regulation of progesterone signaling during pregnancy: implications for the use of progestins for the prevention of preterm birth // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 139. P. 173-181.
118. Byrns M.C. Role of aldo-keto reductase enzymes in mediating the timing of parturition // *Front Pharmacol.* 2011. Vol. 2. P. 92.
119. Cardenas I., Means R.E., Aldo P. et al. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, №2. P. 1248-1257.
120. Carino C., Hirchenhain J., Krussel J.S. et al. Estradiol stimulation increases syncytin expression in normal trophoblasts in vitro // *Placenta.* 2003. Vol. 24. A58.
121. Carp H.J.A. Progestogens and pregnancy loss // *Climacteric.* 2018. Vol. 21, №4. P. 380-384.
122. Castracane V.D., Goldzieher J.W. The relationship of estrogen to placental steroidogenesis in the baboon // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. Vol. 62, №6. P. 1163-1166.
123. Cerqueira N.M., Oliveira E.F., Gesto D.S. et al. Cholesterol biosynthesis:

---

---

a mechanistic overview // *Biochemistry*. 2016. Vol. 55, №39. P. 5483-5506.

124. Chaen T., Konno T., Egashira M. et al. Estrogen-dependent uterine secretion of osteopontin activates blastocyst adhesion competence // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, №11. P. e48933.

125. Chai Z., Brereton P., Suzuki T. et al. 17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type XI localizes to human steroidogenic cells // *Endocrinology*. 2003. Vol. 144, №5. P. 2084-2091.

126. Challis J.R.G., Matthews S.G., Gibb W., Lye S.J. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21, №5. P. 514-550.

127. Chan G., Guilbert L.J. Enhanced monocyte binding to human cytomegalovirus-infected syncytiotrophoblast results in increased apoptosis via the release of tumour necrosis factor alpha // *J. Pathol.* 2005. Vol. 207, №4. P. 462-470.

128. Chao T.C., Van Alten P.J., Walter R.J. Steroid sex hormones and macrophage function: modulation of reactive oxygen intermediates and nitrite release. // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994. Vol. 32, №1. P. 43-52.

129. Chatuphonprasert W., Jarukamjorn K., Ellinger I. Physiology and pathophysiology of steroid biosynthesis, transport and metabolism in the human placenta // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 1027.

130. Chaudhary J., Bhattacharyya S., Das C. Regulation of progesterone secretion in human syncytiotrophoblast in culture by human chorionic gonadotropin // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1992. Vol. 42, Is. 3-4. P. 425-432.

131. Chen D.B., Zheng J. Regulation of placental angiogenesis // *Microcirculation*. 2014. Vol. 21, №1. P. 15-25.

132. Chen J., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017. Vol. 148. P. 87-165.

133. Chen M., Drury J. E., Penning T. M. Substrate specificity and inhibitor analyses of human steroid 5 $\beta$ -reductase (AKR1D1) // *Steroids*. 2011. Vol. 76, №5. P. 484-490.

134. Chobotova K., Spyropoulou I., Carver J. et al. Heparin-binding epidermal growth factor and its receptor ErbB4 mediate implantation of the human blastocyst // *Mech. Dev.* 2002. Vol. 119, №2. P. 137-144.

135. Chou D., Ma Y., Zhang J., McGrath C., Parry S. Cytomegalovirus infection of trophoblast cells elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 194, №2. P. 535-541.

136. Cid M.C, Schnaper H.W., Kleinman H.K. Estrogens and the vascular endothelium // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. №966. P. 143-157.

137. Clark B.J., Prough R.A., Klinge C.M. Mechanisms of action of dehydroepiandrosterone // *Vitam. Horm.* 2018. Vol. 108. P. 29-73.

138. Coelingh Bennink H.J.T., Verhoeven C., Zimmerman Y. et al. Clinical ef-

---

---

fects of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women // *Maturitas*. 2016. Vol. 91. P. 93-100.

139. Cohen-Solal J.F., Jeganathan V., Grimaldi C.M., Peeva E., Diamond B. Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006. Vol. 305. P. 67-88.

140. Collins-McMillen D., Buehler J., Peppenelli M., Goodrum F. Molecular determinants and the regulation of human cytomegalovirus latency and reactivation. *Viruses* // 2018. Vol. 10, №8. P. 444.

141. Conneely O.M., Mulac-Jericevic B., Lydon J.P. Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms // *Steroids*. 2003. Vol. 68, №10-13. P. 771-778.

142. Cooke D., Wiqvist N., Diczfalusy E. Metabolism of pregnanediol in the human foeto-placental unit at midpregnancy // *Acta Endocrinol.* 1967. Vol. 56, №1. P.43-55.

143. Cooke P.S., Nanjappa M.K., Ko C., Prins G.S., Hess R.A. Estrogens in male physiology // *Physiol. Rev.* 2017. Vol.97, №3. P. 995-1043.

144. Costa M.A. The endocrine function of human placenta: an overview // *Reprod. Biomed. Online*. 2016. Vol. 32, №1. P. 14-43.

145. Couch R.M., Muller J., Winter J. Regulation of the activities of 17-hydroxylase and 17,20-desmolase in the human adrenal cortex: kinetic analysis and inhibition by endogenous steroids // *J. Clin.Endocrinol. Metab.* 1986. Vol. 63, №3. P. 613-618.

146. Cronier L., Guibourdenche J., Niger C., Malassine A. Oestradiol stimulates morphological and functional differentiation of human villous cytotrophoblast // *Placenta*. 1999. Vol. 20, Is. 8. P. 669-676.

147. da Fonseca E.B., Bittar R.E., Damião R., Zugaib M. Prematurity prevention: the role of progesterone // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 21, №2. P. 142-147.

148. Dakour J., Li H., Chen H., Morrish D.W. EGF promotes development of a differentiated trophoblast phenotype having c-myc and junB proto-oncogene activation // *Placenta*. 1999. Vol. 20, Is. 1. P. 119-126.

149. Das S.K., Tsukamura H., Paria B.C., Andrews G.K., Dey S.K. Differential expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) gene and regulation of EGF-R bioactivity by progesterone and estrogen in the adult mouse uterus // *Endocrinology*. 1994. Vol. 134. P. 971-981.

150. Dawood M.Y., Saxena B.B. Testosterone and dihydrotestosterone in maternal and cord blood and in amniotic fluid // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977. Vol. 129, №1. P. 37-42.

151. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and aging: biologic actions and effects

---

of administration NIH GIDE. 1997. Vol. 26, № 8. PA NUMBER: PA-97-051 P.T.34.-National Institute on Aging.-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. available at: <https://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PA-97-051.html>

152. Deluca D., Moller G., Rosinus A. Inhibitory effects of fluorine-substituted estrogens on the activity of 17 $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenases // *Mol. Cell Endocrinol.* 2006. Vol. 248. P. 218-224.

153. Deng Y., Chen C., Chen S. et al. Baseline levels of serum progesterone and the first trimester pregnancy outcome in women with threatened abortion: a retrospective cohort study // *Biomed. Res. Int.* 2020. Vol. 2020. P.8780253.

154. Denner J. Expression and function of endogenous retroviruses in the placenta // *APMIS.* 2016. Vol. 124, №1-2. P. 31-43.

155. Dey Sudhansu K., Dickmann Z.  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity in rat embryos on days 1 through 7 of pregnancy // *Endocrinology.* 1974. Vol. 95, №1. P. 321-322.

156. Di Renzo G.C., Giardina I., Clerici G., Brillo E., Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2016. Vol. 27, №1. P. 35-48.

157. Diao H.L., Su R.W., Tan H.N., Li S.J., Lei W., Deng W.B., Yang Z.M. Effects of androgen on embryo implantation in the mouse delayed-implantation model // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90, №4 (Suppl). P. 1376-1383

158. Dickey R., Thompson J. Effect of ACTH and metyrapone on estriol 17-hydroxycorticosteroid, 17-ketosteroid, pregnanediol and pregnanetriol excretion late in pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1969. Vol. 29, №5. P. 701-705.

159. Diczflusy E. Endocrine functions of human fetoplacental unit // *Federation Proc.* 1964. №23. P. 791-798.

160. Diczflusy E. Steroid metabolism in the human foeto-placental unit // *Acta endocrinol. (Copenh.).* 1969. Vol. 61, №4. P. 649-664.

161. Diczflusy E., Pion R., Schwes J. Steroid biogenesis and metabolism in the human foeto-placental unit at midpregnancy // *Arch. Anat. Microsc. Et Morphol. Exptl.* 1965. Vol. 54, №1. P. 67-82.

162. Djebaili M., Guo Q., Pettus E.H., Hoffman S.W., Stein D.G. The neurosteroids progesterone and allopregnanolone reduce cell death, gliosis, and functional deficits after traumatic brain injury in rats // *J. Neurotrauma.* 2005. Vol. 22, №1. P.106-118.

163. Dobrzycka B., Kinalski M., Piechocka D., Terlikowski S.J. The role of estrogens in angiogenesis in the female reproductive system // *Endokrynol. Pol.* 2009. Vol. 60, №3. P. 210-214.

164. Dombroski R.A., Casey M.L., MacDonald P.C. 5-Alpha-dihydroprogesterone formation in human placenta from 5alpha-pregnan-3beta/alpha-

---

ol-20-ones and 5-pregnan-3 $\beta$ -yl-20-one sulfate // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1997. Vol. 63, №1-3. P. 155-163.

165. Dosiou C., Hamilton A.E., Pang Y. et al. Expression of membrane progesterone receptors on human T lymphocytes and Jurkat cells and activation of G-proteins by progesterone // J. Endocrinol. 2008 Vol. 196, №1. P. 67-77.

166. Drolet R., Simard M., Plante J. et al. Human type 2 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase mRNA and protein distribution in placental villi at mid and term pregnancy // Reprod. Biol. Endocrinol. 2007. Vol. 5, №1. P. 5-30.

167. Druckmann R., Druckmann M.A. Progesterone and the immunology of pregnancy // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2005. Vol. 97, №5. P.389-396.

168. Dumesic D.A., Schramm R.D., Peterson E., Paprocki A.M., Zhou R., Abbott D.H. Impaired developmental competence of oocytes in adult prenatally androgenized female rhesus monkeys undergoing gonadotropin stimulation for in vitro fertilization // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, №3. P. 1111-1119.

169. Dupont E., Labrie F., Luu-The V., Pelletier G. Localization of 17  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase throughout gestation in human placenta // J. Histochem. Cytochem. 1991. Vol. 39, №10. P. 1403-1407.

170. Duval D., Durant S., Homo-Delarche F. Non-genomic effects of steroids. Interactions of steroid molecules with membrane structures and functions // Biochim. Biophys. Acta. 1983. Vol. 737, № 3-4. P. 409-442.

171. Dvorak H.F., Nagy J.A., Feng D., Brown L.F., Dvorak A.M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1999. Vol. 237. P. 97-132.

172. Edison R. J., Berg K., Remaley A., Kelley R., Rotimi C., Stevenson R.E., Muenke M. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol // Pediatrics. 2007. Vol. 120, №4. P. 723-733.

173. Edwards D.P. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone // Annu. Rev. Physiol. 2005. Vol. 67. P. 335-376.

174. Eisa-Beygi S., Ekker M., Moon T.W., Macdonald R.L., Wen X.Y. Developmental processes regulated by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) pathway: highlights from animal studies // Reprod. Toxicol. 2014. Vol. 46. P. 115-120.

175. El Maradny E., Kanayama N., Halim A., Maehara K., Sumimoto K., Terao T. Biochemical changes in the cervical tissue of rabbit induced by interleukin-8, interleukin-1 $\beta$ , dehydroepiandrosterone sulphate and prostaglandin E<sub>2</sub>: a comparative study // Hum. Reprod. 1996. Vol. 11, №5. P. 1099-1104.

176. Engmann L., Losel R., Wehling M., Peluso J.J. Progesterone regulation of human granulosa/luteal cell viability by an RU486-independent mechanism // J. Clin.

---

Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, №12. P.4962-4968.

177. Escobar J.C., Carr B.R. The protein kinase a pathway regulates CYP17 expression and androgen production in the human placenta // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011a. Vol. 96, №9. P. 2869-2873.

178. Escobar J.C., Patel S.S., Beshay V.E., Suzuki T., Carr B.R. The human placenta expresses CYP17 and generates androgens de novo // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011b. Vol. 96, №5. P. 1385-1392.

179. Eskild A., Jenum P.A., Bruu A.L. Maternal antibodies against cytomegalovirus in pregnancy and the risk of fetal death and low birth weight // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2005. Vol. 84, №11. P. 1035-1041.

180. Fairley J.A., Baillie J., Bain M., Sinclair J.H. Human cytomegalovirus infection inhibits epidermal growth factor (EGF) signalling by targeting EGF receptors // J. Gen. Virol. 2002. Vol. 83, Pt 11. P. 2803-2810.

181. Ferguson J.E., Gorman J.V., Bruns D.E. et al. Abundant expression of parathyroid hormone-related protein in human amnion and its association with labor // PNAS. 1992. Vol. 89, №17. P. 8384-8388.

182. Ferrara N., Gerber H.P. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis // Acta Haematol. 2001. Vol. 106, №4. P. 148-156.

183. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress // Endocr. Rev. 2004. Vol. 25, №4. P. 581-611.

184. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor // Endocr. Rev. 1999. Vol. 18, №1. P. 4-25.

185. Ferrari G., Cook B.D., Terushkin V. et al. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated apoptosis. // J. Cell Physiol. 2009. Vol. 219, №2. P. 449-458.

186. Filardo E.J., Thomas P. GPR30: a seven-transmembrane-spanning estrogen receptor that triggers EGF release // Trends Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 16, №8. P. 362-367.

187. Fisher S., Genbacev O., Maidji E., Pereira L. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis // J. Virol. 2000. Vol. 74, №15. P. 6808-6820.

188. Flake G.P., Andersen J., Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review // Environ Health Perspect. 2003. Vol. 111, №8. P. 1037-1054.

189. Flötotto T., Niederacher D., Hohmann D. et al. Molecular mechanism of estrogen receptor (ER)alpha-specific, estradiol-dependent expression of the progesterone receptor (PR) B-isoform // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2004. Vol. 88, №2. P. 131-142.

190. Floyd R., Wray S. Calcium transporters and signalling in smooth muscles // Cell Calcium. 2007. Vol. 42, Is. 4-5. P. 467-476.

- 
191. Foradori C.D., Weiser M.J., Handa R.J. Non-genomic actions of androgens // *Front Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 29, № 2. P. 169–181.
192. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth // *J. Endocrinol.* 2010. Vol. 207, №1. P. 1-16.
193. Fornes R., Maliqueo M., Hu M. et al. The effect of androgen excess on maternal metabolism, placental function and fetal growth in obese dams // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, №1. P. 8066.
194. Fraichard C., Bonnet F., Garnier A. et al. Placental production of progesterins is fully effective in villous cytotrophoblasts and increases with the syncytiotrophoblast formation // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2020. Vol. 499. P. 110586.
195. Francis F.E., Kinsella R.A.Jr. Enteric Excretion of Metabolites of Steroid Hormones in the Human Subject. IV. Isolation of  $5\beta$ -Pregnane- $3\alpha,20\alpha$ -diol from Meconium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1966. Vol. 26, №2. P. 128-132.
196. Fuentes N., Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms // *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2019. Vol. 116. P. 135-170.
197. Fujimoto J., Nakagawa Y., Toyoki H., Sakaguchi H., Sato E., Tamaya T. Estrogen-related receptor expression in placenta throughout gestation // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 94, №1-3. P. 67-69.
198. Garcia-Lloret M.I., Winkler-Lowen B., Guilbert L.J. Monocytes adhering by LFA-1 to placental syncytiotrophoblasts induce local apoptosis via release of TNF- $\alpha$ . A model for hematogenous initiation of placental inflammations // *J. Leukoc. Biol.* 2000. Vol. 68, №6. P. 903-908.
199. Gaylor J.L. Membrane-bound enzymes of cholesterol synthesis from lanosterol // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 292, №5. P. 1139-1146.
200. Gellersen B., Brosens J.J. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure // *Endocr. Rev.* 2014. Vol.35, №6. P. 851-905.
201. Gelmann E.P. Molecular biology of the androgen receptor // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20, №13. P. 3001-3015.
202. Gerber H.P., McMurtrey A., Kowalski J. et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, №46. P. 30336-30343.
203. Gervásio C. G., Bernuci M.P., Silva-de-Sá M.F., Rosa-e-Silva A.C. The role of androgen hormones in early follicular development // *ISRN Obstet Gynecol.* 2014: 818010
204. Ghomari A.M., Abi Ghanem C., Asbelaoui N., Schumacher M., Hussain R. Roles of progesterone, testosterone and their nuclear receptors in central nervous system myelination and remyelination // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, №9. P. 3163.
205. Gibb W., Lye S.J., Challis J.R.G. Parturition // *Physiology of Reproduc-*

---

tion / Neill J.D. (eds). N.Y.: Academic Press, 2006. P. 2925-2974.

206. Gibbons G.F., Mitropoulos K.A., Myant N.B. The Biochemistry of cholesterol. Amsterdam: Elsevier, 1982. 369 p.

207. Gibson D.A., Simitsidellis I., Saunders P.T. Regulation of androgen action during establishment of pregnancy // *J. Mol. Endocrinol.* 2016. Vol. 57, №1. P. R35-R47.

208. Giudice L.C. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 20, №2. P. 235-244.

209. Gong H., Wu W., Xu J. et al. Flutamide ameliorates uterine decidualization and angiogenesis in the mouse hyperandrogenemia model during mid-pregnancy // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, №5. P. e0217095.

210. González-Orozco J.C., Camacho-Arroyo I. Progesterone actions during central nervous system development // *Front. Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 503.

211. Gordon S., Muenke M. Cholesterol drugs tied to birth defects: available at: [http://www.laleva.org/eng/2004/04/statins\\_scam\\_cholesterol\\_drugs\\_tied\\_to\\_birth\\_defects.html](http://www.laleva.org/eng/2004/04/statins_scam_cholesterol_drugs_tied_to_birth_defects.html).

212. Graham J.D., Clarke C.L. Physiological action of progesterone in target tissues // *Endocrine Reviews.* 1997. Vol. 18, №4. P. 502-519.

213. Grant Z.L., Coultas L. Growth factor signaling pathways in vascular development and disease // *Growth Factors.* 2019. Vol. 37, №1-2. P. 53-67.

214. Grazzini E., Guillon G., Mouillac B., Zingg H.H. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone // *Nature.* 1998. №392(6675). P. 509-512.

215. Gredmark S., Strååt K., Homman-Loudiyi M. et al. Human cytomegalovirus downregulates expression of receptors for platelet-derived growth factor by smooth muscle cells // *J. Virol.* 2007. Vol. 81, №10. P. 5112-5120.

216. Grossman S., Bloch E. Comparative placental steroid synthesis. II. C 19 steroid metabolism by guinea-pig placentas and fetal adrenals in vitro // *Steroids.* 1973. Vol. 21, №6. P. 813-820.

217. Guerrero P.A., McCarty J.H. TGF- $\beta$  activation and signaling in angiogenesis // *Physiologic and pathologic angiogenesis. Signaling mechanisms and targeted therapy* / Simionescu D., Simionescu A. (eds). London, UK: IntechOpen, 2017. P. 3-24.

218. Gugliesi F., Coscia A., Griffante G. et al. Where do we stand after decades of studying human cytomegalovirus? // *Microorganisms.* 2020. Vol. 8, №5. P. 685.

219. Guo Z., Benten W.P., Krucken J., Wunderlich F. Nongenomic testosterone calcium signaling Genotropic actions in androgen receptor-free macrophages // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277, №33. P. 29600-29607

220. Gutiérrez S.J., Cruz T.L. Oxidative-stress in patients with seric levels of specific CMV-IgM // *Enf. Infec. Microbiol.* 2008. Vol. 28, №2. P. 71-78.

221. Haider S., Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and

---

---

pathological roles in placenta and endometrium // *Placenta*. 2009. Vol. 30, №2. P. 111-123.

222. Hakim C., Padmanabhan V., Vyas A.K. Gestational hyperandrogenism in developmental programming // *Endocrinology*. 2017. P. Vol. 158, №2. P. 199-212.

223. Hamilton S.T., Scott G., Naing Z. et al. Human cytomegalovirus-induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, №12: e52899.

224. Hanahan D. Signaling vascular morphogenesis and maintenance // *Science*. 1997. Vol. 277 (5322). P. 48-50.

225. Handwerger S., Aronow B. Dynamic changes in gene expression during human trophoblast differentiation // *Recent. Prog. Horm. Res.* 2003. Vol. 58. P. 263-281.

226. Haque S., Islam M.A., Haque N. et al. Comparison of high-density lipoprotein cholesterol level in second and third trimester of pregnancy in Mymensingh, Bangladesh // *Mymensingh Med. J.* 2020. Vol. 29, №1. P. 104-107.

227. Hasegawa T., Zhao L., Caron K.M., Majdic G., Suzuki T., Shizawa S., Sasano H., Parker K.L. Developmental roles of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) as revealed by StAR knockout mice // *Mol. Endocrinol.* 2000. Vol. 14, №9. P. 1462-1471.

228. Hashemi M., Hoshyar R., Ande S.R., Chen Q.M., Solomon C., Zuse A., Naderi M. Mevalonate cascade and its regulation in cholesterol metabolism in different tissues in health and disease // *Curr. Mol. Pharmacol.* 2017. Vol. 10, №1. P. 13-26.

229. He H., Venema V.J., Gu X. et al. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274, №35. P. 25130-25135.

230. He W., Gauri M., Li T., Wang R., Lin S.X. Current knowledge of the multifunctional 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (HSD17B1) // *Gene*. 2016. Vol. 588, №1. P. 54-61.

231. He W.H., Jin M.M., Liu A.P. et al. Estradiol promotes trophoblast viability and invasion by activating SGK1 // *Biomed. Pharmacother.* 2019. Vol. 117. P. 109092.

232. Hechter O., Grossman A., Chatterton R.T.Jr. Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease // *Med. Hypothes.* 1997. Vol. 49, №1. P. 85-91.

233. Hemmings D.G., Kilani R., Nykiforuk C., Preiksaitis J., Guilbert L.J. Permissive cytomegalovirus infection of primary villous term and first trimester trophoblasts // *J. Virol.* 1998. Vol. 72, №6. P. 4970-4979.

234. Henson M.C., Pepe G.J., Albrecht E.D. Developmental increase in placental low density lipoprotein uptake during baboon pregnancy // *Endocrinology*. 1992. Vol. 130, №3. P. 1698-1706.

235. Henson M.C., Pepe G.J., Albrecht E.D. Regulation of placental low density lipoprotein uptake in baboons by estrogen: dose-dependent effects of the antiestrogen

---

ethamoxytriphetol (MER-25) // Biol. Reprod. 1991. Vol. 45, №1. P. 43-48.

236. Hewitt S.C., Winuthayanon W., Korach K.S. What's new in estrogen receptor action in the female reproductive tract // J. Mol. Endocrinol. 2016. Vol.56, №2. P. R55-71. doi: 10.1530/JME-15-0254.

237. Hickey T.E., Marrocco D.L., Gilchrist R.B., Norman R.J., Armstrong D.T. Interactions between androgen and growth factors in granulosa cell subtypes of porcine antral follicles // Biol. Reprod. 2004. Vol. 71, P. 145-152.

238. Hierweger A.M., Engler J.B., Friese M.A. et al. Progesterone modulates the T-cell response via glucocorticoid receptor-dependent pathways // Am. J. Reprod. Immunol. 2019. Vol. 81, №2: e13084.

239. Hill M., Pařízek A., Kancheva R., Jirásek J.E. Reduced progesterone metabolites in human late pregnancy // Physiol. Res. 2011. Vol. 60, №2. P.225-241.

240. Hillier S.G., de Zwart F.A. Androgen/antiandrogen modulation of cyclic AMP-induced steroidogenesis during granulosa cell differentiation in tissue culture // Molecular and Cellular Endocrinology. 1982. Vol. 28, №3. P. 347-361.

241. Hillier S.G., Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia // Baillieres Clin Obstet. Gynaecol. 1997. Vol. 11, №2. P. 249-260.

242. Hirst J.J., Kelleher M.A., Walker D.W., Palliser H.K. Neuroactive steroids in pregnancy: Key regulatory and protective roles in the foetal brain // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2013. Vol. 139. P. 144-153.

243. Hofmann G.E., Drews M.R., Scott R.T.Jr et al. Epidermal growth factor and its receptor in human implantation trophoblast: immunohistochemical evidence for autocrine/paracrine function // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 74, №5. P. 981-988.

244. Horie K., Takakura K., Imai K., Liao S. Mori T. Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human endometrium, decidua, placenta and pathological conditions of the endometrium // Human Reproduction. 1992. Vol. 7, №10. P. 1461-1466.

245. Horiguchi Y., Araki M., Motojima K. 17beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 13 is a liver-specific lipid droplet-associated protein // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008. Vol. 370, №2. P. 235-238.

246. Horowitz A., Menice C.B., Laporte R., Morgan K.G. Mechanisms of smooth muscle contraction // Physiol. Rev. 1996. Vol. 76, №4. P. 967-1003.

247. Horton J.D., Goldstein J.L., Brown M.S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver // J. Clin. Invest. 2002. Vol. 109. P. 1125-1131

248. Hu X.Q., Song R., Zhang L. Effect of oxidative stress on the estrogen-NOS-NO-KCa channel pathway in uteroplacental dysfunction: Its implication in pregnancy complications // Oxid. Med. Cell Longev. 2019. Vol. 2019. P. 9194269.

249. Hu Y.C., Wang P.H., Yeh S. et al. Subfertility and defective folliculogen-

---

esis in female mice lacking androgen receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101, №31. P. 11209-11214.

250. Huang T., Zhou Y., Zhang J. et al. The physiological role of Motin family and its dysregulation in tumorigenesis // *J. Transl. Med.* 2018. Vol. 16, №1. P. 98.

251. Husain F., Latif S., Uddin M., Nessa A. Lipid profile changes in second trimester of pregnancy // *Mymensingh Med. J.* 2008. Vol. 17, №1. P. 17-21.

252. Husen B., Adamski J., Bruns A. et al. Characterization of 17{beta}-hydroxysteroid dehydrogenase type 7 in reproductive tissues of the marmoset monkey // *Biol. Reprod.* 2003. Vol. 68, №6. P. 2092-2099.

253. Ieshchenko O.I., Poiarkova O.A., Pysariev A.O., Tolkach S.M., Velychko T.M. Morphological aspects of the placenta in women - carriers of cytomegalovirus and herpes infections // *Lik. Sprava*. 2002. №5-6. C. 65-69.

254. Imai Y., Youn M.Y., Kondoh S. et al. Estrogens maintain bone mass by regulating expression of genes controlling function and life span in mature osteoclasts // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009. Vol. 1173, Suppl 1. P. E31-39.

255. Irwin R.W., Yao J., Hamilton R., Cadenas E., Brinton R.D., Nilsen J. Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149, №6. P. 3167-3175.

256. Ishibashi O., Ohkuchi A., Ali M.M. et al. Hydroxysteroid (17-β) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: a novel marker for predicting preeclampsia // *Hypertension*. 2012. Vol. 59, №2. P. 265-273.

257. Jacobsson J., Palonek E., Lorentzon M., Ohlsson C., Rane A., Ekström L. A novel polymorphism in the 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5 (aldo-keto reductase 1C3) gene is associated with lower serum testosterone levels in Caucasian men // *Pharmacogenomics J.* 2006. Vol. 19. P. 169-183.

258. Jaffe R.B., Ledger W.J. In vivo steroid biogenesis and metabolism in the human term placenta. 1. In situ placental perfusion with isotopic pregnenolone // *Steroids*. 1966. Vol. 8, Is.5. P. 695-710.

259. Jansson A.K., Gunnarsson C., Cohen M., Sivik T., Stål O. 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase 14 affects estradiol levels in breast cancer cells and is a prognostic marker in estrogen receptor-positive breast cancer // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66, №23. P. 11471-11477.

260. Jardim L.L., Rios D.R., Perucci L.O., de Sousa L.P., Gomes K.B., Dusse L.M. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia? // *Clin. Chim. Acta*. 2015. Vol.447. P. 34-38.

261. Jayalekshmi V.S., Ramachandran S. Maternal cholesterol levels during gestation: boon or bane for the offspring? // *Mol. Cell Biochem.* 2020. P. 22.

262. Jayasekara W.S.N., Yonezawa T., Ishida M., Yamanouchi K, Nishihara

---

---

M. Expression and possible role of 20 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase in the placenta of the goat // *J. Reprod. Dev.* 2005. Vol. 51, №2. P. 265-272.

263. Jeong J., McMahon A.P. Cholesterol modification of Hedgehog family proteins // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110, №5. P. 591-596.

264. Ji H., Dailey T.L., Long V., Chien E.K. Androgen-regulated cervical ripening: a structural, biomechanical, and molecular analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol.198, №5. P. 543.e1–9.

265. Jin W.Y., Lin S.L., Hou R.L. et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016. Vol. 16. P. 60.

266. Jin Y. Mesaros A.C., Blair I.A., Penning T.M. Stereospecific reduction of 5 $\beta$ -reduced steroids by human ketosteroid reductases of the AKR (aldo-keto reductase) superfamily: role of AKR1C1-AKR1C4 in the metabolism of testosterone and progesterone via the 5 $\beta$ -reductase pathway // *Biochem. J.* 2011. Vol. 437, №1. P. 53-61.

267. Jirasek E., Sulcova J., Capcova A. et al. Histochemical and biochemical investigations of 3 $\beta$ -hydroxy-A-steroid dehydrogenase in the chorion, adrenals and gonads of human fetuses // *Endocrinology.* 1969. Vol. 54, №3-4. P. 173-178.

268. Johnson M.L., Grazul-Bilska A.T., Redmer D.A., Reynolds L.P. Effects of estradiol-17 $\beta$  on expression of mRNA for seven angiogenic factors and their receptors in the endometrium of ovariectomized (OVX) ewes // *Endocrine.* 2006. Vol. 30, №3. P. 333-342.

269. Jun S.S., Chen Z., Pace M.C., Shaul P.W. Estrogen upregulates cyclooxygenase-1 gene expression in ovine fetal pulmonary artery endothelium // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 102, №1. P. 176-183.

270. Junkermann H., Runnebaum B., Lisboa B.P. New progesterone metabolites in human myometrium // *Steroids.* 1977. Vol. 30, №1. P. 1-14.

271. Kajihara T., Tanaka K., Oguro T. et al. Androgens modulate the morphological characteristics of human endometrial stromal cells decidualized in vitro // *Reprod. Sci.* 2014. Vol. 21, №3. P. 372-380.

272. Kajihara T., Tochigi H., Prechapanich J., Uchino S., Itakura A., Brosens J.J., Ishihara O. Androgen signaling in decidualizing human endometrial stromal cells enhances resistance to oxidative stress // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97, №1. P. 185-191.

273. Kallen C.B. Steroid hormone synthesis in pregnancy // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2004. Vol. 31, №4. P. 795-816.

274. Kaludjerovic J., Ward W.E. The interplay between estrogen and fetal adrenal cortex // *J. Nutr. Metab.* 2012: 837901.

275. Kamat A., Hinshelwood M.M., Murry B.A., Mendelson CR. Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans // *Trends Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 13. P.122-128.

- 
276. Kaminski R.M., Marini H., Kim W.J., Rogawski M.A. Anticonvulsant activity of androsterone and etiocholanolone // *Epilepsia*. 2005. Vol. 46, №6. P. 819-827.
277. Kanayama N., El Maradny E., Goto J., Terao T. Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on interleukin-8 receptor during cervical ripening // *Eur. J. Endocrinol.* 1998. Vol.138, №5. P. 587-593.
278. Kapur S., Tamada H., Dey S.K., Andrews G.K. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its receptor in the peri-implantation mouse uterus, and cell-specific regulation of IGF-I gene expression by estradiol and progesterone // *Biol. Reprod.* 1992. Vol. 46. P. 208-219.
279. Karimi F., O'Connor A.J., Qiao G.G., Heath D.E. Integrin clustering matters: a review of biomaterials functionalized with multivalent integrin-binding ligands to improve cell adhesion, migration, differentiation, angiogenesis, and biomedical device integration // *Adv. Healthcare Mater.* 2018. Vol. 7, №12. P. e1701324.
280. Karteris E., Zervou S., Pang Y., Dong J., Hillhouse E.W., Randevara H.S., Thomas P. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term // *Mol. Endocrinol.* 2006. Vol. 20, №7. P. 1519-1534.
281. Keller B., Ohnesorg T., Mindnich R. et al. Interspecies comparison of gene structure and computational analysis of gene regulation of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I // *Mol. Cell Endocrinol.* 2006. Vol. 248. P. 168-171.
282. Khaliq A., Li X.F., Shams M. et al. Localisation of placenta growth factor (PlGF) in human term placenta // *Growth Factors*. 1996. Vol.13, №3-4. P. 243-250.
283. Khamsi F., Merkatz I., Solomon S. The conversion of acetate to cholesterol in the fetus of the baboon and the transfer of cholesterol from mother to fetus // *Endocrinology*. 1972. Vol. 91, №1. P. 6-12.
284. Kikuchi N., Urabe M., Iwasa K. et al. Atheroprotective effect of estriol and estrone sulfate on human vascular smooth muscle cells // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2000. Vol. 72, №1-2. P. 71-78.
285. Kim J.H., Lee J.K., Paik Y.K. Cholesterol biosynthesis from lanosterol. A concerted role for Sp1 and NF-Y-binding sites for sterol-mediated regulation of rat 7-dehydrocholesterol reductase gene expression // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, №21. P. 18153-18160.
286. King J.C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71, №5. P. 1218s-1225s
287. King M.W. Cholesterol: synthesis, metabolism, regulation. Available at: <http://themedicalbiochemistrypage.org/cholesterol.php>
288. King R.J.B., Whitehead M.I. Application of steroid receptor analyses to clinical and biological investigations of the postmenopausal endometrium // *Perspectives in Steroid Receptor Research* / Bresciani F. (ed). New York: Raven Press, 1980.

---

P. 259-271.

289. Kini U., Nandeesh B.N. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism // Radionuclide and hybrid bone imaging / Fogelman I., Gnanasegaran G., van der Wall H. (eds). Berlin: Springer Radionuclide and Hybrid Bone Imaging. 2012. P. 29-57.

290. Kipkeew F., Kirsch M., Klein D. et al. CCN1 (CYR61) and CCN3 (NOV) signaling drives human trophoblast cells into senescence and stimulates migration properties // Cell Adh. Migr. 2016. Vol. 10, №1-2. P. 163-178.

291. Klein S., Giancotti M., Presta M., Albelda S.M., Buck C.A., Rifkin D.B. Basic fibroblast growth factor modulates integrin expression in microvascular endothelial cells // Mol. Biol. Cell. 1993. Vol. 4. №10. P. 973-982.

292. Klinge C.M., Clark B.J., Prough R.A. Dehydroepiandrosterone research: past, current, and future // Vitam. Horm. 2018. Vol. 108. P. 1-28.

293. Ko L., Cardona G.R., Henrion-Caude A., Chin W.W. Identification and characterization of a tissue-specific coactivator, GT198, that interacts with the DNA-binding domains of nuclear receptors // Mol. Cell Biol. 2002. Vol. 22, №1. P. 357-369.

294. Kochakian C.D. Conversion of testosterone and androstenedione to 5 beta-androstanes by adult male hamster liver cytosol // J. Steroid Biochem. 1983. Vol. 19, №4. P.1521-1526.

295. Koczok K., Gurumurthy C.B., Balogh I., Korade Z., Mirnics K. Subcellular localization of sterol biosynthesis enzymes // J. Mol. Histol. 2019. Vol. 50, №1. P. 63-73.

296. Korzekwa K.R., Trager W.F., Smith S.J., Osawa Y., Gillette J.R. Theoretical studies on the mechanism of conversion of androgens to estrogens by aromatase // Biochemistry. 1991. Vol. 30, №25. P. 6155-6162.

297. Kota S.K., Gayatri K., Jammula S. et al. Endocrinology of parturition // Indian J. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 17, №1. P. 50-59.

298. Kovács K., Vásárhelyi B., Gyarmati B., Karvaly G. Estrogen metabolism during pregnancy // Orv. Hetil. 2019. Vol. 160, №26. P. 1007-1014.

299. Kroboth P.D., Amico J.A., Stone R.A. et al. Influence of DHEA administration on 24-hour cortisol concentrations. // J. Clin. Psychopharmacol. 2003. Vol. 23, №1. P. 96-99.

300. Kubli-Garfias C., Lopez-Fiesco A., Pacheco-Cano M.T., Ponce-Monter H., Bondani A. In vitro effects of androgens upon the spontaneous rat uterine contractility // Steroids. 1980. Vol.35, №6. P. 633-641.

301. Kubli-Garfias C., Medrano-Conde L., Beyer C., Bondani A. In vitro inhibition of rat uterine contractility induced by 5 alpha and 5 beta progestins // Steroids. 1979. Vol. 34, №6. P. 609-617.

302. Kulier R., Kapp N., Gülmezoglu A.M. et al. Medical methods for first tri-

---

mester abortion // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 9, №11. P. CD002855.

303. Kumar P., Kamat A., Mendelson C.R. Estrogen receptor alpha (ERalpha) mediates stimulatory effects of estrogen on aromatase (CYP19) gene expression in human placenta // Mol. Endocrinol. 2009. Vol. 23, №6. P. 784-793.

304. Künzel J., Geisler K., Maltaris T. et al. Effects of interactions between progesterone and prostaglandin on uterine contractility in a perfused swine uterus model // In Vivo. 2014. Vol. 28, №4. P. 467-475.

305. Labrie F. Dehydroepiandrosterone, androgens and the mammary gland // Gynecol. Endocrinology. 2006. Vol. 22, №3. P. 118-130.

306. Labrie F., Luu-The V., Belanger A. et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone // J. Endocrinology. 2005. Vol. 187, №2. P. 169-196.

307. Labrie F., Luu-The V., Lin S.X. Labrie C. et al. The key role of 17 $\beta$ -HSDs in sex steroid biology // Steroids. 1997. Vol. 62, №1. P. 148-158.

308. Lacy L.R., Knudson M.M., Williams J.J., Richards J.S., Midgley A.R. Jr. Progesterone metabolism by the ovary of the pregnant rat: discrepancies in the catabolic regulation model // Endocrinology. 1976. Vol. 99, №4. P. 929-934.

309. LaMarca H.L., Nelson A.B., Scandurro A.B. et al. Human cytomegalovirus-induced inhibition of cytotrophoblast invasion in a first trimester extravillous cytotrophoblast cell line // Placenta. 2006. Vol. 27, №2-3. P. 137-147.

310. Lang F., Alevizopoulos K., Stournaras C. Targeting membrane androgen receptors in tumors // Expert. Opin. Ther. Targets. 2013. Vol.17, №8. P. 951-963.

311. Leduc K., Bourassa V., Asselin E., Leclerc P., Lafond J., Reyes-Moreno C. Leukemia inhibitory factor regulates differentiation of trophoblast like BeWo cells through the activation of JAK/STAT and MAPK3/1 MAP kinase-signaling pathways // Biol. Reprod. 2012. Vol. 86, №2. P. 54.

312. Lee A.J., Cai M.X., Thomas P.E., Conney A.H., Zhu B.T. Characterization of the oxidative metabolites of 17beta-estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human cytochrome p450 isoforms // Endocrinology. 2003. Vol. 144, №8. P. 3382-3398.

313. Lee K.Y., Jeong J.W., Tsai S.Y., Lydon J.P., DeMayo F.J. Mouse models of implantation // Trends Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 18, №6. P. 234-239.

314. Lee W.S., Harder J.A. Progesterone inhibits arterial smooth muscle cell proliferation // Nat. Med. 1997. Vol. 3. P. 1005-1008.

315. Lee Y.L., Liu C.E., Cho W.L. et al. Presence of cytomegalovirus DNA in leucocytes is associated with increased oxidative stress and subclinical atherosclerosis in healthy adults // Biomarkers. 2014. Vol. 19, №2. P. 109-113.

316. Leonard S., Arbogast D., Geyer D., Jones C., Sinensky M. Localization of the gene encoding 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase to human chromosome 5 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986. Vol. 83, №7. P. 2187-2189.

- 
317. Leonhardt S.A., Boonyaratanakornkit V., Edwards D.P. Progesterone receptor transcription and non-transcription signaling mechanisms // *Steroids*. 2003. Vol. 68, №10-13. P. 761-770.
318. Lessey B.A., Young S.L. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone // *Semin. Reprod. Med.* 2014. Vol. 32, №5. P. 365-375.
319. Levin E.R. Plasma membrane estrogen receptors // *Trends Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 20, №10. P. 477-482.
320. Li X., O'Malley B.W. Unfolding the action of progesterone receptors // *J. Biol. Chem.* 2003 Vol. 278. P. 39261-39264.
321. Li Y., Isomaa V., Pulkka A., Herva R., Peltoketo H., Vihko P. Expression of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, P450 aromatase, and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1, 2, 5 and 7 mRNAs in human early and mid-gestation placentas // *Placenta*. 2005. Vol. 26, №5. P. 387-392.
322. Liang X.H., Deng W.B., Li M. et al. Egr1 protein acts downstream of estrogen-leukemia inhibitory factor (LIF)-STAT3 Pathway and plays a role during implantation through targeting Wnt4 // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289, №34. P. 23534-23545.
323. Liang X.H., Zhao Z.A., Deng W.B., Tian Z., Lei W., Xu X., Zhang X.H., Su R.W., Yang Z.M. Estrogen regulates amiloride-binding protein 1 through CCAAT/enhancer-binding protein-beta in mouse uterus during embryo implantation and decidualization // *Endocrinology*. 2010. Vol.151, №10. P. 5007-5016.
324. Liao W.X., Feng L., Zheng J., Chen D.B. Deciphering mechanisms controlling placental artery endothelial cell migration stimulated by vascular endothelial growth factor // *Endocrinology*. 2010. Vol. 151, №7. P. 3432-3444.
325. Liao W.X., Magness R.R., Chen D.B. Expression of estrogen receptors-alpha and -beta in the pregnant ovine uterine artery endothelial cells in vivo and in vitro // *Biol. Reprod.* 2005. Vol.72, №3. P. 530-537.
326. Lin S., Zhu Y.Y., Hu W., Yang Y., Luo J.M., Hu S.J., Yang Z.M. Decidual expression and regulation of fatty acid desaturase 3 during mouse decidualization // *Reproduction*. 2018. Vol.156, №5. P. 429-437.
327. Lin S.X., Shi R., Qiu W., Azzi A., Zhu D.W., Dabbagh H.A., Zhou M. Structural basis of the multispecificity demonstrated by 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 5 // *Mol. Cell Endocrinol.* 2006. Vol. 248, №1-2. P. 38-46.
328. Lippert C., Seeger H., Mueck A.O., Lippert T.H. The effects of A-ring and D-ring metabolites of estradiol on the proliferation of vascular endothelial cells // *Life Sci.* 2000. Vol. 67, №13. P. 1653-1658.
329. Lissauer D., Eldershaw S.A., Inman C.F. et al. Progesterone promotes maternal-fetal tolerance by reducing human maternal T-cell polyfunctionality and inducing a specific cytokine profile // *Eur. J. Immunol.* 2015. Vol. 45, №10. P. 2858-2872.

---

330. Little B., Dimartinis J., Nyholm B. The conversion of progesterone to delta 4 pregnene-20 alpha-ol, 3-one by human placenta in vitro // *Acta Endocrinol. (Copenh)*. 1959. Vol. 30, №4. P. 530-538.

331. Liu H., Robert A., Luu-The V. Cloning and characterization of human form 2 type 7 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, a primarily 3 $\beta$ -keto reductase and estrogen activating and androgen inactivating enzyme // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 94. P. 173-179.

332. Liu L., Li Y., Xie N. et al. Proliferative action of the androgen receptor in human uterine myometrial cells – a key regulator for myometrium phenotype programming // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98, №1. P. 218-227.

333. Liu T., Zheng X., Li Q. et al. Role of human cytomegalovirus in the proliferation and invasion of extravillous cytotrophoblasts isolated from early placentae // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8, №10. P. 17248-17260.

334. Lobel B.L., Deane H.W., Romney S.L. Enzymatic histochemistry of the villous portion of the human placenta from six weeks of gestation to term // *Am. J. Obstet. Gynec.* 1962. Vol. 83, №3. P. 295-299.

335. Lobov I.B., Brooks PC, Lang RA. Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99, №17. P. 11205-11210.

336. Lockwood C.J., Krikun G., Schatz F. Decidual cell-expressed tissue factor maintains hemostasis in human endometrium // *Ann. NY Acad. Sci.* 2001. Vol. 943. P. 77-88.

337. Loganath A., Peh K.L., Wong Y.C., Ng S.C. Evidence for de novo cholesterol synthesis by term human fetal amnion and chorion: a comparative study using the reverse-isotope dilution technique // *Horm. Res.* 2000. Vol. 53, №3. P. 125-128.

338. Luu-The V. Analysis and characteristics of multiple types of human 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2001. Vol. 76, №1. P. 143-151.

339. Luu-The V., Tremblay P., Labrie F. Characterization of type 12 17{beta}-hydroxysteroid dehydrogenase, an isoform of type 3 17{beta}-hydroxysteroid dehydrogenase responsible for estradiol formation in women // *Mol. Endocrinol.* 2006. Vol. 20, №2. P. 437-443.

340. Luu-The V., Zhang Y., Poirier D. Labrie F. Characteristics of human types 1, 2 and 3 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities: oxidation/reduction and inhibition // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1995. Vol. 55. P. 581-587.

341. Lydon J.P., DeMayo F.J., Funk C.R. et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities // *Genes. Dev.* 1995. Vol 9, №18. P. 2266-2278.

342. Mac Dougall R. Low maternal cholesterol tied to premature birth: availa-

---

ble at: <http://www.nih.gov/news/pr/oct2007/nhgri-01.htm>

343. Macleod D.J., Sharpe R.M., Welsh M. et al. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs // *Int. J. Androl.* 2010. Vol. 33, №2. P. 279-287.

344. Madsen G., Zakar T., Ku C.Y., Sanborn B.M., Smith R., Mesiano S. Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, №2. P. 1010-1013.

345. Mahendroo M.S., Russell D.W. Male and female isoenzymes of steroid 5alpha-reductase // *Rev. Reprod.* 1999. Vol. 4, №3. P. 179-183.

346. Maidji E., Nigro G., Tabata T. et al. Antibody treatment promotes compensation for human cytomegalovirus-induced pathogenesis and a hypoxia-like condition in placentas with congenital infection // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 177, №3. P. 1298-1310.

347. Makieva S., Saunders P.T.K., Norman J.E. Androgens in pregnancy: roles in parturition // *Hum. Reprod. Update.* 2014. Vol. 20, №4. P. 542-559.

348. Malassiné A., Cronier L. Hormones and human trophoblast differentiation: a review // *Endocrine.* 2002. Vol. 19, №1. P. 3-11.

349. Mallet C., Vittet D., Feige J.J., Bailly S. TGFbeta1 induces vasculogenesis and inhibits angiogenic sprouting in an embryonic stem cell differentiation model: respective contribution of ALK1 and ALK5 // *Stem. Cells.* 2006. Vol. 24, №11. P. 2420-2427.

350. Mani S.K., Oyola M.G. Progesterone signaling mechanisms in brain and behavior // *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2012. Vol. 3. P. 7.

351. Mao G., Wang J., Kang Y. et al. Progesterone increases systemic and local uterine proportions of CD4+CD25+ Treg cells during midterm pregnancy in mice // *Endocrinology.* 2010. Vol. 151, №11. P. 5477-5488.

352. Marijanovic Z., Laubner D., Möller G. Gege C. et al. Closing the gap: Identification of human 3-ketosteroid reductase, the last unknown enzyme of mammalian cholesterol biosynthesis // *Mol. Endocrinol.* 2003. Vol. 17. P. 1715-1725.

353. Mario T., Murata K., Matsuo H., Samoto T., Mochizuki M. Insulin-like growth factor-I as a local regulator of proliferation and differentiated function of the human trophoblast in early pregnancy // *Early Pregnancy.* 1995. Vol. 1, №1. P. 54-61.

354. Maruo T., Matsuo H., Otani T., Mochizuki M. Role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in the development of the human placenta // *Reprod. Fertil. Dev.* 1995. Vol. 7, №6. P. 1465-1470.

355. Maruyama T., Yoshimura Y. Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium // *Endocr. J.* 2008. Vol. 55, №5. P. 795-810.

- 
356. Mason J.I., Ushijima K., Doody K.M. Nagai K. et al. Regulation of expression of the 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenases of human placenta and fetal adrenal // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993. Vol. 47, №1-6. P. 151-159.
357. Massimiani M., Lacconi V., La Civita F. et al. Molecular signaling regulating endometrium-blastocyst crosstalk // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 21, №1. pii: E23.
358. Masterjohn C. Cholesterol synthesis and the cholesterol biosynthesis pathway. 2005. available at: <http://www.cholesterol-and-health.com/Synthesis-Of-Cholesterol.html>
359. Mata-Greenwood E., Liao W.X., Wang W., Zheng J., Chen D.B. Activation of AP-1 transcription factors differentiates FGF2 and vascular endothelial growth factor regulation of endothelial nitric-oxide synthase expression in placental artery endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285, №23. P. 17348-17358.
360. Matsumoto H., Fukui E., Yoshizawa M., Sato E., Daikoku T. Differential expression of the motin family in the peri-implantation mouse uterus and their hormonal regulation // *J. Reprod. Dev.* 2012. Vol. 58, №6. P. 649-653.
361. Matsuura K., Shiraishi H., Hara A., Sato K., Deyashiki Y., Ninomiya M., Sakai S. Identification of a principal mRNA species for human 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase isoform (AKR1C3) that exhibits high prostaglandin D2 11-ketoreductase activity // *J. Biochem.* 1998. Vol. 124, №5. P. 940-946.
362. Maymon E., Romero R., Pacora P. et al. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183, Is. 1. P. 94-99.
363. McEvoy K., Payne J.L., Osborne L.M. Neuroactive steroids and perinatal depression: a review of recent literature // *Curr. Psychiatry Rep.* 2018. Vol. 20, №9. P. 78.
364. McKay H.D. The histochemical distribution of hydroxysteroid dehydrogenases in the human foetal membranes at term // *Histochemistry and Cell Biology.* 1966. Vol. 6, №1. P. 17-23.
365. Meis P.J. 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105, №5 (Pt 1). P. 1128-1135.
366. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018. Vol. 59, №2. P. 455-467.
367. Mellon S.H., Gong W., Schonemann M.D. Endogenous and synthetic neurosteroids in treatment of Niemann Pick Type C Disease // *Brain Res. Rev.* 2008. Vol. 57, №2. P. 410-420.
368. Merialdi M., Murray J.C. The changing face of preterm birth // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120, №5. P. 1133-1134.
369. Merlob P., Stahl B., Klinger G. 17α Hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth // *Reprod. Toxicol.* 2012. Vol. 33,

---

№1. P. 15-19.

370. Mesiano S., Jaffe R.B. Interaction of insulin-like growth factor-II and estradiol directs steroidogenesis in the human fetal adrenal toward dehydroepiandrosterone sulfate production // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77, №3. P. 754-758.

371. Mickan H. Saturated metabolites of progesterone in human myometrium during pregnancy // *Steroids*. 1976. Vol. 27, №1. P. 65-77.

372. Miettinen M.M., Mustonen M.V., Poutanen M.H. et al. Human 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 isoenzymes have opposite activities in cultured cells and characteristic cell- and tissue-specific expression // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 2007. Vol. 292, №3. P. R1101 - R1109.

373. Milewich L., Gant N.F., Schwarz B.E., Chen G.T., Mac Donald P.C. 5 alpha-reductase activity in human placenta // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979. Vol. 133, №6. P. 611-617.

374. Milewich L., Gant N.F., Schwarz B.E., Chen G.T., Macdonald P.C. Initiation of human parturition. IX. Progesterone metabolism by placentas of early and late human gestation // *Obstet. Gynecol.* 1978. Vol. 51, №3. P. 278-280.

375. Milewich L., Gant N.F., Schwarz B.E., Prough R.A., Chen G.T., Athey B., MacDonald P.C. Initiation of human parturition. VI. Identification and quantification of progesterone metabolites produced by the components of human fetal membranes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977. Vol. 45, №3. P.400-411.

376. Milewich L., MacDonald P.C., Guerami A. et al. Human fetal liver estrogen 16 alpha-hydroxylase: precursor specificity, kinetic parameters, and in vitro regulation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. Vol. 63, №1. P. 180-191.

377. Miller A.A., Drummond G.R., Mast A.E., Schmidt H.H., Sobey C.G. Effect of gender on NADPH-oxidase activity, expression, and function in the cerebral circulation: role of estrogen // *Stroke*. 2007. Vol.38, №7. P. 2142-2149.

378. Miller K.J. Cholesterol biosynthesis. 1998: available at: <http://labs.icb.ufmg.br/lbcd/prodabi3/grupos/grupo3/colesterolesq/esquemacolesterol.html>

379. Miller V.M., Duckles S.P. Vascular actions of estrogens: functional implications // *Pharmacol. Rev.* 2008. Vol. 60, №2. P. 210-241.

380. Miller W.L. Disorders of androgen synthesis – from cholesterol to dehydroepiandrosterone // *Med. Princ. Pract.* 2005. Vol.14, Suppl. 1. P. 58-68.

381. Miller W.L. Molecular biology of steroid hormone synthesis // *Endocrine review*. 1988. Vol. 9. P. 295-318.

382. Miller W.L. Steroid hormone synthesis in mitochondria // *Mol. Cell Endocrinol.* 2013. Vol. 379, №1-2. P. 62-73.

383. Mindnich R., Moller G., Adamski J. The role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases // *Mol. Cell Endocrinol.* 2004. Vol. 218, №1-2. P. 7-20.

384. Mitchell B.F., Mitchell J.M., Chowdhury J. et al. Metabolites of progesterone

---

and the pregnane X receptor: a novel pathway regulating uterine contractility in pregnancy? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192, №4. P. 1304-1313.

385. Mizuno M., Lobotsky J., Lloyd C.W., Kobayashi T., Murasawa Y. Plasma androstenedione and testosterone during pregnancy and in the newborn // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1968. Vol. 28, №8. P. 1133-1142.

386. Mochizuki M., Honda T., Deguchi M., Morikawa H., Tojo S. A study on the effect of dehydroepiandrosterone sulfate on so-called cervical ripening // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 1978a. Vol. 57, №5. P. 397-401.

387. Mochizuki M., Honda T., Tojo S. Collagenolytic activity and steroid levels after administration of dehydroepiandrosterone sulfate // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1978b. Vol. 16, №3. P. 248-253.

388. Mochizuki M., Maruo T. Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on uterine cervical ripening in late pregnancy // *Acta. Physiol. Hung.* 1985. Vol. 65, №3. P. 267-274.

389. Moeller G., Adamski J. Integrated view on 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases. // *Mol. Cell Endocrinol.* 2009. Vol. 301, №1-2. P. 7-19.

390. Moeller G., Adamski J. Multifunctionality of human 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases // *Mol. Cell Endocrinol.* 2006. Vol. 248. P. 47-55.

391. Moghrabi N., Andersson S. 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenases: Physiological Role in Health and Disease // *Trends Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 9, №7. P. 265-270.

392. Molinary C., Battaglia A., Grossini E. et al. The effect of progesterone on coronary blood flow in anaesthetized pigs // *Exp. Physiol.* 2001. Vol. 86, №1. P. 101-118.

393. Moore C.C., Hum D.W., Miller W.L. Identification of positive and negative placenta-specific basal elements and a cyclic adenosine 3',5'-monophosphate response element in the human gene for P450scc // *Mol. Endocrinol.* 1992. Vol. 6, №12. P. 2045-2058.

394. Morel Y., Roucher F., Plotton I., Goursaud C., Tardy V., Mallet D. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis // *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2016. Vol. 77, №2. P. 82-89.

395. Moriarty K., Kim K.H., Bender J.R. Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling // *Endocrinology.* 2006. Vol. 147, №12. P. 5557-5563.

396. Moselhy S.S., Kamal I.H., Kumosani T.A., Huwait E.A. Possible inhibition of hydroxy methyl glutaryl CoA reductase activity by nicotinic acid and ergosterol: as targeting for hypocholesterolemic action // *Afr. Health. Sci.* 2016. Vol. 16, №1. P. 319-324.

397. Moser G., Windsperger K., Pollheimer J., de Sousa Lopes S.C., Huppertz B. Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions // *Histochem. Cell Biol.* 2018. Vol. 150, №4. P. 361-370.

- 
398. Mosselman S., Polman J., Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor // *FEBS Lett.* 1996. Vol. 392, №1. P. 49-53.
399. Mühlemann K., Miller R.K., Metlay L., Menegus M.A. Cytomegalovirus infection of the human placenta: an immunocytochemical study // *Hum. Pathol.* 1992. Vol. 23, №11. P. 1234-1237.
400. Mulac-Jericevic B., Conneely O.M. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors // *Reproduction.* 2004. Vol. 128, №2. P. 139-146.
401. Mulac-Jeričević B., Šućurović S., Gulic T., Szekeres-Bartho J. The involvement of the progesterone receptor in PIBF and Gal-1 expression in the mouse endometrium // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019. Vol. 81, №5. P. e13104.
402. Murota S., Fenselau C.C., Talalay P. Partial purification of a boar adrenal delta-5-3-ketosteroid isomerase and studies of its mechanism of action // *Steroids.* 1971. Vol. 17, №1. P. 25-37.
403. Musicki B., Pepe G.J., Albrecht E.D. Functional differentiation of the placental syncytiotrophoblast: Effect of estrogen on chorionic somatomammotropin expression during early primate pregnancy. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88, №9. P. 4316-4323.
404. Nakagawa Y., Fujimoto J., Tamaya T. Placental growth by the estrogen-dependent angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor, throughout gestation // *Gynecol. Endocrinol.* 2004. Vol. 19, №5. P. 259-266.
405. Nakajima A. Action potential of human myometrial fibers // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971. Vol. 111, №2. P. 266-269.
406. Nakajin S., Hall P.F. Microsomal cytochrome P-450 from neonatal pig testis. Purification and properties of A C21 steroid side-chain cleavage system (17  $\alpha$ -hydroxylase-C17,20 lyase) // *J. Biol. Chem.* 1981. Vol. 256. P. 3871-3876.
407. Nakajin S., Shively J.E., Yuan P.M. et al. Microsomal cytochrome P-450 from neonatal pig testis: two enzymatic activities (17  $\alpha$ -hydroxylase and c17, 20-lyase) associated with one protein // *Biochemistry.* 1981. Vol. 20. P. 4037-4042.
408. Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 1091.
409. Nevo O., Soustiel J.F., Thaler I. Maternal cerebral blood flow during normal pregnancy: a cross-sectional study. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203, №5. P. 475e1- 475e6.
410. Noble K., Matthew A., Burdya T., Wray S. A review of recent insights into the role of the sarcoplasmic reticulum and Ca entry in uterine smooth muscle // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 144 (Suppl. 1). P. S11–S19.

- 
411. Noyola-Martínez N., Halhali A., Barrera D. Steroid hormones and pregnancy // *Gynecol. Endocrinol.* 2019. Vol. 35, №5. P. 376-384.
412. Nygren K.G., Johansson E.D.B., Wide L. Evaluation of the prognosis of threatened abortion from the peripheral plasma levels of progesterone, estradiol and human chorionic gonadotropin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973. Vol. 116. P. 916-922.
413. Obermann W.M., Sondermann H., Russo A.A., Pavletich N.P., Hartl F.U. In vivo function of Hsp90 is dependent on ATP binding and ATP hydrolysis // *J. Cell Biol.* 1998. Vol. 143, №4. P. 901-910.
414. Ohkuchi A., Ishibashi O., Hirashima C. et al. Plasma level of hydroxysteroid (17- $\beta$ ) dehydrogenase 1 in the second trimester is an independent risk factor for predicting preeclampsia after adjusting for the effects of mean blood pressure, bilateral notching and plasma level of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio // *Hypertens. Res.* 2012. Vol. 35, №12. P. 1152-1158.
415. Ohnesorg T., Keller B., Hrabé de Angelis M., Adamski J. Transcriptional regulation of human and murine 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type-7 confers its participation in cholesterol biosynthesis // *J. Mol. Endocrinol.* 2006. Vol. 37. P. 185-197.
416. Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium // *Reprod. Med. Biol.* 2018. Vol.17, №3. P. 220-227.
417. Okala S.G., Sise E.A., Sosseh F. et al. Maternal plasma lipid levels across pregnancy and the risks of small-for-gestational age and low birth weight: a cohort study from rural Gambia // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020. Vol. 20, №1. P. 153.
418. Okon M.A., Laird S.M., Tuckerman E.M., Li T.C. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function // *Fertil. Steril.* 1998; Vol.69, №4. P. 682-690.
419. Okuda A., Okuda K. Purification and characterization of delta 4-3-ketosteroid 5 beta-reductase // *J. Biol. Chem.* 1984. Vol. 259, №12. P. 7519-7524.
420. Orshal J.M., Khalil R.A. Gender, sex hormones, and vascular tone // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. Vol. 286, №2. P. R233-249.
421. Osborne L.M., Gispén F., Sanyal A., Yenokyan G., Meilman S., Payne J.L. Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: An exploratory study // *Psychoneuroendocrinology.* 2017. Vol. 79. P. 116-121.
422. O'Shaughnessy P.J., Morris I.D., Huhtaniemi I., Baker P.J., Abel M.H. Role of androgen and gonadotrophins in the development and function of the Sertoli cells and Leydig cells: data from mutant and genetically modified mice // *Mol. Cell Endocrinol.* 2009. Vol. 306, №1-2. P. 2-8.
423. Ospina J.A., Duckles S.P., Krause D.N. 17 $\beta$ -Estradiol decreases vascular tone in cerebral arteries by shifting COX-dependent vasoconstriction to vasodilation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol. 285, №1. P. 241-250.

- 
424. Ospina J.A., Krause D.N., Duckles S.P.  $17\beta$ -Estradiol increases rat cerebrovascular prostacyclin synthesis by elevating cyclooxygenase-1 and prostacyclin synthase // *Stroke*. 2002. Vol. 33, №2. P. 600-605.
425. Ozasa H., Kita M., Inoue T., Mori T. Plasma dehydroepiandrosterone-to-cortisol ratios as an indicator of stress in gynecologic patients // *Gynecol. Oncol.* 1990. Vol. 37, №2. P. 178-182.
426. Padyana A.K., Gross S., Jin L. et al. Structure and inhibition mechanism of the catalytic domain of human squalene epoxidase // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10, №1. P. 97.
427. Palinski W., Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis // *FASEB J.* 2002. Vol. 16, №11. P. 1348-1360.
428. Palinski W., Yamashita T., Freigang S., Napoli C. Developmental programming: maternal hypercholesterolemia and immunity influence susceptibility to atherosclerosis // *Nutr. Rev.* 2007. Vol. 65, №12 (Pt 2). P. S182- S187.
429. Palter S.F., Tavares A.B., Hourvitz A. et al. Are estrogens of import to primate/human ovarian folliculogenesis? // *Endocr. Rev.* 2001. Vol.22, №3. P. 389-424.
430. Parker C.R. Jr., Illingworth D.R., Bissonette J., Carr B.R. Endocrine changes during pregnancy in a patient with homozygous familial hypobetalipoproteinemia // *New Engl. J. Med.* 1986. Vol. 314, №9. P. 557-560.
431. Pasqualini J.R. Conjugation and hydrolysis of steroid hormones in the fetoplacental unit // *Metabolic conjugation and metabolic hydrolysis* / Fishman W.H. (ed). New York: Academic press, 1970. P. 153-259.
432. Pasqualini J.R. Enzymes involved in the formation and transformation of steroid hormones in the fetal and placental compartments // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 97, №5. P. 401-415.
433. Pasqualini J.R., Chetrite G.S. The formation and transformation of hormones in maternal, placental and fetal compartments: biological implications // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2016. Vol. 27, №1. P. 11-28.
434. Pass R.F., Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention // *F1000Res.* 2018. Vol. 7. P. 255.
435. Payne A.H., Hales D.B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones // *Endocr. Rev.* 2004. Vol.25, №6. P. 947-970.
436. Pearson Murphy B.E., Steinberg S.I., Hu F.Y., Allison C.M. Neuroactive ring A-reduced metabolites of progesterone in human plasma during pregnancy: elevated levels of 5 alpha-dihydroprogesterone in depressed patients during the latter half of pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86, №12. P. 5981-5987.

- 
437. Peltoketo H., Luu-The V., Simard J., Adamski J. 17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)/17-ketosteroid reductase (KSR) family; nomenclature and main characteristics of the 17HSD/KSR enzymes // *J. Mol. Endocrinol.* 1999. Vol. 23, №1. P. 1-11.
438. Peltoketo H., Nokelainen P., Piao Y.S., Vihko R., Vihko P. Two 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases (17HSDs) of estradiol biosynthesis: 17HSD type 1 and type 7 // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999. Vol. 69, №1-6. P. 431-439.
439. Peluso J.J. Multiplicity of progesterone's actions and receptors in the mammalian ovary // *Biol. Reprod.* 2006. Vol. 75, №1. P. 2-8.
440. Peluso J.J., Liu X., Gawkowska A., Lodde V., Wu C.A. Progesterone inhibits apoptosis in part by PGRMC1-regulated gene expression // *Mol. Cell Endocrinol.* 2010. Vol. 320, №1-2. P. 153-161.
441. Pennie W.D., Aldridge T.C., Brooks A.N. Differential activation by xenoestrogens of ER  $\alpha$  and ER  $\beta$  when linked to different response elements // *J. Endocrinol.* 1998. Vol. 158, №3. P. R11-R14.
442. Penning T.M. Molecular endocrinology of hydroxysteroid dehydrogenases // *Endocr. Rev.* 1997. Vol. 18, №3. P. 281-305.
443. Penning T.M. New frontiers in androgen biosynthesis and metabolism // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010. Vol. 17, №3. P. 233-239.
444. Penning T.M., Burczynski M.E., Jez J.M. et al. Human 3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms (AKR1C1-AKR1C4) of the aldo-keto reductase superfamily: functional plasticity and tissue distribution reveals roles in the inactivation and formation of male and female sex hormones // *Biochem. J.* 2000. Vol. 351(Pt 1). P. 67-77.
445. Penning T.M., Burczynski M.E., Jez J.M. et al. Structure-function aspects and inhibitor design of type 5 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3) // *Mol. Cell Endocrinol.* 2001. Vol. 171, №1-2. P. 137-149.
446. Penning T.M., Steckelbroeck S., Bauman D.R. et al. Aldo-keto reductase (AKR) 1C3: role in prostate disease and the development of specific inhibitors // *Mol. Cell Endocrinol.* 2006. Vol. 248, №1-2. P. 182-191.
447. Pepe G.J., Albrecht E.D. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy // *Endocr. Rev.* 1995. Vol. 16, №5. P. 608-648.
448. Pepe G.J., Albrecht E.D. Activation of the baboon fetal pituitary-adrenocortical axis at midgestation by estrogen: adrenal  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and 17 $\alpha$ -hydroxylase-17, 20-lyase activity // *Endocrinology.* 1991. Vol. 128, №8. P. 2395-2401.
449. Pepe G.J., Albrecht E.D. Regulation of functional differentiation of the placental villous syncytiotrophoblast by estrogen during primate pregnancy // *Steroids.* 1999. Vol. 64, №9. P. 624-627.

- 
450. Pepe G.J., Ballard P.L., Albrecht E.D. Fetal lung maturation in estrogen-deprived baboons // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88, №1. P.471-477.
451. Pepe G.J., Burch M.G., Albrecht E.D. Estrogen regulates 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 and -2 localization in placental syncytiotrophoblast in the second half of primate pregnancy // *Endocrinology*. 2001. Vol. 142, №10. P. 496-503.
452. Pepper M.S., Ferrara N., Orci L., Montesano R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991. Vol. 181, №2. P. 902-906.
453. Pereira L. Congenital viral infection: traversing the uterine-placental interface // *Annu. Rev. Virol.* 2018. Vol. 5, №1. P. 273-299.
454. Pereira L., Maidji E., McDonagh S., Tabata T. Insights into viral transmission at the uterine-placental interface // *Trends Microbiol.* 2005. Vol. 13, №4. P. 164-174.
455. Pereira L., Petitt M., Fong A. et al. Intrauterine growth restriction caused by underlying congenital cytomegalovirus infection // *J. Infect. Dis.* 2014. Vol. 209, №10. P. 1573-1584.
456. Pereira L., Tabata T., Petitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta // *Placenta*. 2017. Vol. 59 (Suppl 1). P. S8-S16.
457. Pereira L., Maidji E. Cytomegalovirus infection in the human placenta: maternal immunity and developmentally regulated receptors on trophoblasts converge // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2008. Vol. 325. P. 383-395.
458. Perusquia M., Campos G., Corona J.L., Kubli-Garfias C. Antagonism by 5-reduced steroids of the tonic and phasic contractions induced by serotonin in the isolated rat uterus // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 1991a. Vol. 34. P. 395-398.
459. Perusquia M., Corona J.L., Kubli-Garfias C. Inhibitory effect of 5-reduced androgens and progestins on the uterine contraction induced by acetylcholine // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 1991b. Vol. 34. P. 89-92.
460. Perusquia M., Navarrete E., Jasso-Kamel J., Montano L.M. Androgens induce relaxation of contractile activity in pregnant human myometrium at term: a nongenomic action on L-type calcium channels // *Biol. Reprod.* 2005. Vol. 73, №2. P. 214-221.
461. Petz L.N., Ziegler Y.S., Schultz J.R. et al. Differential regulation of the human progesterone receptor gene through an estrogen response element half site and Sp1 sites // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004 Vol. 88, №2. P. 113-122.
462. Pezzi V., Mathis J.M., Rainey W.E., Carr B.R. Profiling transcript levels for steroidogenic enzymes in fetal tissues // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2003. Vol. 87, №2-3. P. 181-189.

- 
463. Philip B.W., Shapiro D.J. Estrogen regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acetyl-CoA carboxylase in *Xenopus laevis* // J. Biol. Chem. 1981. Vol. 256, №6. P. 2922-2927.
464. Piccinni M.P., Scaletti C., Maggi E., Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy // J. Neuroimmunol. 2000. Vol. 109. P. 30-33.
465. Piech P., Adamowicz R. The lipid profile of women in prolonged pregnancy // Int. J. Gynecol. Obstet. 2000. Vol. 70, Suppl. 4. P. 122-123.
466. Pion R., Jaffe R., Eriksson G., Wiqvist N., Diczfalusy E. Studies on the metabolism of c-21 steroids in the human foetoplacental unit. I. Formation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated 3-Ketones in midterm placentas perfused in situ with pregnenolone and 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolone // Acta endocrinol. (Copenh). 1965. Vol. 48, №2. P. 234-248.
467. Pluchino N., Santoro A.N., Casarosa E. et al. Effect of estetrol administration on brain and serum allopregnanolone in intact and ovariectomized rats // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2014. Vol. 143. P. 285-290.
468. Pollard J.W., Bartocci A., Arceci R. et al. Apparent role of the macrophage growth factor, CSF-I, in placental development // Nature. 1987. Vol. 330. P. 484-486.
469. Porter T.D. Electron transfer pathways in cholesterol synthesis // Lipids. 2015. Vol. 50, №10. P. 927-936.
470. Potvin W., Varma D.R. Down-regulation of myometrial atrial natriuretic factor receptors by progesterone and pregnancy and up-regulation by oestrogen in rats // J. Endocrinol. 1991. Vol. 131. P. 259-266.
471. Prall O.W.J., Sarcevic B., Musgrove E.A., Watts C.K.W., Sutherland R.L. Estrogen-induced activation of Cdk4 and Cdk2 during G1-S phase progression is accompanied by increased cyclin D1 expression and decreased cyclin-dependent kinase inhibition association // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272, №16. P. 10882-10894.
472. Pressman E.K., Tucker J.A., Jr., Anderson N.C., Jr., Young R.C. Morphologic and electrophysiologic characterization of isolated pregnant human myometrial cells // Am. J. Obstet. Gynecol. 1988. Vol. 159, №5. P. 1273-1279.
473. Presta M. Sex hormones modulate the synthesis of basic fibroblast growth factors in human endometrial adenocarcinoma cells: implication for the neovascularization of normal and neoplastic endometrium // J. Cell Physiol. 1988. Vol.137, №3. P. 593-597.
474. Prizant H., Gleicher N., Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key // J. Endocrinol. 2014. Vol. 222, №3. P. R141-R151.
475. Prossnitz E.R., Barton M. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities // Mol. Cell Endocrinol. 2014. Vol. 389, №1-2. P. 71-83.

- 
476. Prough R.A., Clark B.J., Klinge C.M. Novel mechanisms for DHEA action // *J. Mol. Endocrinol.* 2016. Vol. 56, №3. P. R139-155.
477. Putney D.J., Pepe G.J., Albrecht E.D. Influence of the fetus and estrogen on serum concentrations and placental formation of insulin-like growth factor I during baboon pregnancy // *Endocrinology.* 1990. Vol.127, №5. P. 2400-2407.
478. Racicot K., Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J. Clin. Invest.* 2017. Vol. 127, №5. P. 1591-1599.
479. Rama S., Petrusz P., Rao A.J. Hormonal regulation of human trophoblast differentiation: a possible role for 17beta-estradiol and GnRH // *Mol. Cell Endocrinol.* 2004. Vol. 218, №1-2. P. 79-94.
480. Ramayya M.S. Adrenal organogenesis and steroidogenesis: Role of nuclear nuclear receptor steroidogenic factor-1, DAX-1, and estrogen receptor // *Adrenal disorders / Margioris A.N., Chrousos G.P. (eds). N.J.: Humana Press, Totowa, 2001. 437 p.*
481. Rauschemberger M.B., Sandoval M.J., Massheimer V.L. Cellular and molecular actions displayed by estrone on vascular endothelium // *Mol. Cell Endocrinol.* 2011. Vol. 339, №1-2. P. 136-143.
482. Rauschemberger M.B., Selle's J., Massheimer V. The direct action of estrone on vascular tissue involves genomic and non-genomic actions // *Life Sci.* 2008. Vol. 82, №1-2. P. 115-123.
483. Read C.P., Word R.A., Ruscheinsky M.A., Timmons B.C., Mahendroo M.S. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice // *Reproduction.* 2007. Vol. 134, №2. P. 327-340.
484. Reddy D.S. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials // *Prog. Brain Res.* 2010. Vol. 186. P. 113-137.
485. Renthal N.E., Williams K.C., Montalbano A.P., Chen C.C., Gao L., Mendelson C.R. Molecular regulation of parturition: a myometrial perspective // *Cold. Spring Harb. Perspect. Med.* 2015. Vol 5, №11. pii: a023069.
486. Reves-Romero M.A. The physiological role of estriol during human fetal development is to act as antioxidant at lipophilic milieus of the central nervous system // *Medical Hypotheses.* 2001. Vol. 56, Is. 1. P.107-109.
487. Reynolds L.P., Redmer D.A. Angiogenesis in the placenta // *Biol. Reprod.* 2001. Vol. 64, №4. P. 1033-1040.
488. Rider V., Carlone D.L., Foster R.T. Oestrogen and progesterone control basic fibroblast growth factor mRNA in the rat uterus // *J. Endocrinol.* 1997. Vol.154, №1. P. 75-84.
489. Riley S.C., Dupont E., Walton J.C. et al. Immunohistochemical localization of 3β-hydroxy-5-ene-steroid dehydrogenase/Δ5-Δ4 isomerase in human placenta and fetal membranes throughout gestation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 75,

---

№3. P. 956-961.

490. Rivarola M.A., Forest M.G., Migeon C.J. Testosterone, androstenedione and dehydroepiandrosterone in plasma during pregnancy and at delivery: concentration and protein binding // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1968. Vol.28, №1. P. 34-40.

491. Roberson A.E., Hyatt K., Kenkel C., Hanson K., Myers D.A. Interleukin 1 $\beta$  regulates progesterone metabolism in human cervical fibroblasts // Reproductive Sciences. 2012. Vol. 19, №3. P. 271-281.

492. Robertson C.L., Puskar A., Hoffman G.E. et al. Physiologic progesterone reduces mitochondrial dysfunction and hippocampal cell loss after traumatic brain injury in female rats // Exp. Neurol. 2006. Vol.197, №1. P. 235-243.

493. Roland A.V., Nunemaker C.S., Keller S.R., Moenter S.M. Prenatal androgen exposure programs metabolic dysfunction in female mice // J. Endocrinol. 2010. Vol. 207, №2. P. 213-223.

494. Roof R.L., Hoffman S.W., Stein D.G. Progesterone protects against lipid peroxidation following traumatic brain injury in rats // Mol. Chem. Neuropathol. 1997. Vol. 31, №1. P. 1-11.

495. Rosati F., Sturli N., Cungi M.C. et al. Gonadotropin-releasing hormone modulates cholesterol synthesis and steroidogenesis in SH-SY5Y cells // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2011. Vol. 124, №3-5. P. 77-83.

496. Rosenthal M.D., Albrecht E.D., Pepe G.J. Estrogen modulates developmentally regulated gene expression in the fetal baboon liver // Endocrine. 2004. Vol. 23, №2-3. P. 219-228.

497. Rothchild I. Role of progesterone in initiating and maintaining pregnancy // Progesterone and Progestins / ed. Bardin C.W., Milgrom E., Mauvais-Jarvis P. New York: Raven Press, 1983. P. 219-229.

498. Rubanyi G.M., Johns A., Kauser K. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis // Vasc. Pharmacol. 2002. Vol. 38, №2. P. 89-98.

499. Saez J.M., Forest M.G., Morera A.M., Bertrand J. Metabolic clearance rate and blood production rate of testosterone and dihydrotestosterone in normal subjects, during pregnancy, and in hyperthyroidism // J. Clin. Invest. 1972. Vol. 51, №2. P. 1226-1234.

500. Sakurai N., Miki Y., Suzuki T. et al. Systemic distribution and tissue localizations of human 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 12 // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2006. Vol. 99, №4-5. P. 174-181.

501. Sakyo K., Ito A., Mori Y. Dehydroepiandrosterone sulfate stimulates collagenase synthesis without affecting the rates of collagen and noncollagen protein syntheses by rabbit uterine cervical fibroblasts // Biol. Reprod. 1987. Vol. 36, №2. P. 277-281.

502. Sakyo K., Ito A., Mori Y. Effects of dehydroepiandrosterone sulphate on

---

the production of collagenase and gelatinolytic metalloproteinase by rabbit uterine cervical cells in primary cultures // J. Pharmacobiodyn. 1986. Vol. 9, №3. P. 276-286.

503. Saloniemi T., Jokela H., Strauss L. et al. The diversity of sex steroid action: novel functions of hydroxysteroid (17 $\beta$ ) dehydrogenases as revealed by genetically modified mouse models // J. Endocrinol. 2012. Vol. 212, №1. P. 27-40.

504. Scarpin K.M., Graham J.D., Mote P.A., Clarke C.L. Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression // Nucl. Recept. Signal. 2009. Vol. 7. P. e009.

505. Schatz F., Morrill G.A. 5 $\beta$ -reductive pathway of progesterone metabolism in the amphibian ovarian cytosol // Biol. Reprod. 1975. Vol. 13, №4. P. 408-414.

506. Schiffer L., Arlt W., Storbeck K.H. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited // Mol. Cell Endocrinol. 2018. Vol. 465. P. 4-26.

507. Schindler A.E. First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure // Gynecol. Endocrinol. 2004. Vol. 18, №1. P. 51-57.

508. Schirar A., Capponi A., Catt K.J. Regulation of uterine angiotensin II receptors by estrogen and progesterone // Endocrinology. 1980. Vol. 106. P. 5-12.

509. Schleiss M., Aronow B., Handwerger S. Cytomegalovirus infection of human syncytiotrophoblast cells strongly interferes with expression of genes involved in placental differentiation and tissue integrity // Pediatr. Res. 2007. Vol. 61(5 Pt 1). P. 565-571.

510. Schlessinger J. New roles for Src kinases in control of cell survival and angiogenesis // Cell. 2000. Vol. 100, №3. P. 293-296.

511. Schuhmann R., Lehmann W.D., Geier G. Beziehungen zwischen Plazenta morphologie und Ostrogewerten im letzten Schwangerschaftstrimenon. Ein Beitrag zur Morphologie der insuffizienten Plazenta // Z. Geburtsh. Perinat. 1972. Bd. 176, №5. S. 379-390.

512. Schwers J., Eriksson G., Diczfalusy E. Metabolism of oesterone and oestradiol in the human foetoplacental unit at midpregnancy // Acta endocrinol. 1965. Vol. 49, №1. P. 65-82.

513. Scott G.M., Chow S.S., Craig M.E. et al. Cytomegalovirus infection during pregnancy with maternofetal transmission induces a proinflammatory cytokine bias in placenta and amniotic fluid // J. Infect. Dis. 2012. Vol. 205, №8. P. 1305-1310.

514. Scott H.M., Hutchison G.R., Mahood I.K. et al. Role of androgens in fetal testis development and dysgenesis // Endocrinology. 2007. Vol. 148, №5. P. 2027-2036.

515. Scott H.M., Mason J.I., Sharpe R.M. Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30, №7. P. 883-925.

516. Seaborn T., Simard M., Provost P.R., Piedboeuf B., Tremblay Y. Sex hormone metabolism in lung development and maturation // Trends Endocrinol.

---

Metab. 2010. Vol. 21, №12. P. 729-738.

517. Sen A., De Castro I., Defranco D.B. et al. Paxillin mediates extranuclear and intranuclear signaling in prostate cancer proliferation // J. Clin. Invest. 2012. Vol. 122, №7. P. 2469-2481.

518. Sen A., O'Malley K., Wang Z. et al. Paxillin regulates androgen- and epidermal growth factor-induced MAPK signaling and cell proliferation in prostate cancer cells // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285, №37. P. 28787-28795.

519. Sen A., Prizant H., Light A. et al. Androgens regulate ovarian follicular development by increasing follicle stimulating hormone receptor and microRNA-125b expression. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A (PNAS). 2014. Vol. 111, №8. P. 3008-3013.

520. Sferruzzi-Perri A.N., Sandovici I., Constancia M., Fowden A.L. Placental phenotype and the insulin-like growth factors: resource allocation to fetal growth // J. Physiol. 2017. Vol. 595, №15. P. 5057-5093.

521. Shah D.A., Khalil R.A. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia // Biochem. Pharmacol. 2015. Vol. 95, №4. P. 211-226.

522. Shah N.M., Lai P.F., Imami N., Johnson M.R. Progesterone-related immune modulation of pregnancy and labor // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. Vol. 10. P. 198.

523. Sharpe L.J., Brown A.J. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) // J. Biol. Chem. 2013. Vol. 288, №26. P. 18707-18715.

524. Shashar M., Chernichovski T., Pasvolsky O. et al. Vascular endothelial growth factor augments arginine transport and nitric oxide generation via a KDR receptor signaling pathway // Kidney Blood Press. Res. 2017. Vol. 42, №2. P. 201-208.

525. Sheehan P.M. A possible role for progesterone metabolites in human parturition // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2006. Vol. 46, №2. P. 159-163.

526. Sheehan P.M., Rice G.E., Moses E.K., Brennecke S.P. 5 Beta-dihydroprogesterone and steroid 5 beta-reductase decrease in association with human parturition at term // Mol. Hum. Reprod. 2005. Vol. 11, №7. P. 495-501.

527. Sheldrick E.L., Ricketts A.P., Flint A.P. Placental production of 5 beta-pregnane-3 alpha,20 alpha-diol in goats // J. Endocrinol. 1981. Vol. 90, №2. P. 151-158.

528. Sherman T.S., Chambliss K.L., Gibson L.L. et al. Estrogen acutely activates prostacyclin synthesis in ovine fetal pulmonary artery endothelium // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2002. Vol. 26, №5. P. 610-616.

529. Shi W., Swan K.F., Lear S.R., O'Neil J.S., Erickson S.K., Henson M.C. Regulation of pathways determining cholesterol availability in the baboon placenta with advancing gestation // Biol. Reprod. 1999. Vol. 61, №6. P. 1499-1505.

530. Shmigol A., Eisner D.A., Wray S. Carboxyeosin decreases the rate of de-

---

cay of the  $[Ca^{2+}]_i$  transient in uterine smooth muscle cells isolated from pregnant rats // Pflugers. Arch. 1998. Vol. 437, №1. P. 158-160.

531. Shupnik M.A., Pitt L.K., Soh A.Y., Anderson A., Lopes M.B., Laws E.R. Jr. Selective expression of estrogen receptor alpha and beta isoforms in human pituitary tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83, №11. P. 3965-3972.

532. Shynlova O., Mitchell J.A., Tsampalieros A. et al. Progesterone and gravidity differentially regulate expression of extracellular matrix components in the pregnant rat myometrium // Biol. Reprod. 2004. Vol. 70, №4. P. 986-992.

533. Siiteri P.K., MacDonald P.C. Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1966. Vol. 26, №7. P. 751-761.

534. Silasi M., Cardenas I., Kwon J.Y. et al. Viral infections during pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. 2015. Vol. 73, №3. P. 199-213.

535. Simitsidellis I., Saunders P.T.K., Gibson D.A. Androgens and endometrium: New insights and new targets // Mol. Cell Endocrinol. 2018. Vol. 465. P. 48-60.

536. Simpson E.R., Bilheimer D.W., MacDonald P.C., Porter J.C. Uptake and degradation of plasma lipoproteins by human choriocarcinoma cells in culture // Endocrinology. 1979. Vol. 104, №1. P. 8-16.

537. Singh M. Ovarian hormones elicit phosphorylation of Akt and extracellular-signal regulated kinase in explants of the cerebral cortex // Endocrine. 2001. Vol. 14. P. 407-415.

538. Sinzger C., Digel M., Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2008. Vol. 325. P. 63-83.

539. Sinzger C., Müntefering H., Löning T. et al. Cell types infected in human cytomegalovirus placentitis identified by immunohistochemical double staining // Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol. 1993. Vol. 423, №4. P. 249-256.

540. Sitaula S., Zhang J., Ruiz F., Burris T.P. Rev-erb regulation of cholesterologenesis // Biochem. Pharmacol. 2017. Vol. 131. P. 68-77.

541. Sivik T., Gunnarsson C., Fornander T. et al.  $17\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 14 is a predictive marker for tamoxifen response in oestrogen receptor positive breast cancer // PLoS One. 2012. Vol. 7, №7. P. e40568.

542. Slomczynska M., Duda M., Burek M. et al. Distribution of androgen receptor in the porcine uterus throughout pregnancy // Reprod. Domest. Anim. 2008. Vol. 43, №1. P. 35-41.

543. Smith P.D., Saini S.S., Raffeld M., Manischewitz J.F., Wahl S.M. Cytomegalovirus induction of tumor necrosis factor-alpha by human monocytes and mucosal macrophages // J. Clin. Invest. 1992. Vol. 90, №5. P. 1642-1648.

544. Snyder B., Duong P., Trieu J., Cunningham R.L. Androgens modulate chronic intermittent hypoxia effects on brain and behavior // Horm. Behav. 2018. Vol. 106. P. 62-73.

- 
545. Sofi M., Young M.J., Papamakarios T. et al. Role of CRE-binding protein (CREB) in aromatase expression in breast adipose // *Breast Cancer Res. Treat.* 2003. Vol. 79. P. 399-407.
546. Solano M.E., Arck P.C. Steroids, pregnancy and fetal development // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 10. P. 3017.
547. Solano M.E., Kowal M.K., O'Rourke G.E. et al. Progesterone and HMOX-1 promote fetal growth by CD8+ T cell modulation // *J. Clin. Invest.* 2015. Vol. 125, №4. P. 1726-1738.
548. Somanath P.R., Malinin N.L., Byzova T.V. Cooperation between integrin  $\alpha$ -v $\beta$ 3 and VEGFR2 in angiogenesis // *Angiogenesis.* 2009. Vol. 12, №2. P. 177-185.
549. Sorrentino G., Ruggeri N., Specchia V. et al. Metabolic control of YAP and TAZ by the mevalonate pathway // *Nat. Cell Biol.* 2014. Vol. 16, №4. P. 357-366.
550. Speir E., Shibutani T., Yu Z.X. et al. Role of reactive oxygen intermediates in cytomegalovirus gene expression and in the response of human smooth muscle cells to viral infection // *Circ. Res.* 1996. Vol. 79, №6. P. 1143-1152.
551. Staun-Ram E., Goldman S., Gabarin D., Shalev E. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and -9) in human trophoblast invasion // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004. Vol. 2. P. 59.
552. Steckelbroeck S., Jin Y., Gopishetty S. et al. Human cytosolic 3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenases of the aldo-keto reductase superfamily display significant 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity: implications for steroid hormone metabolism and action // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279, №11. P. 10784-10795.
553. Stemmler H.-J. Endocrine relationship between mother and foetus // *Klin. Wschr.* 1960. №3. P. 97-103.
554. Stjernholm Y.V. Progesterone in human pregnancy and parturition // *Sex Hormones / Dubey R. (ed). Rijeka: InTech, 2012. P. 99-114. Available at: <http://www.intechopen.com/books/sex-hormones/progesterone-in-pregnancy-and-parturition>.*
555. Strauss J.F., Martinez F., Kiriakidou M. Placental steroid hormone synthesis: unique features and unanswered questions // *Biol. Reprod.* 1996. Vol. 54, №2. P.303-311.
556. Su E.J., Cheng Y.-H., Chatterton R.T. et al. Regulation of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human placental endothelial cells // *Biol. Reprod.* 2007. Vol. 77, №3. P. 517-525.
557. Subramanian M., Pusphendran C.K., Tarachand U. Devasagayam T.P. Gestation confers temporary resistance to peroxidation in the maternal rat brain // *Neurosci. Lett.* 1993. Vol. 155, №2. P. 151-154.
558. Szekeres-Bartho J., Halasz M., Palkovics T. Progesterone in pregnancy; receptor-ligand interaction and signaling pathways // *J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 83, №1-2. P. 60-64.

- 
559. Szekeres-Bartho J., Poigar B. PIBF: the double-edged sword. Pregnancy and tumor // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 64, №2. P. 77-86.
560. Tabata T., Petitt M., Zydek M. et al. Human cytomegalovirus infection interferes with the maintenance and differentiation of trophoblast progenitor cells of the human placenta // *J. Virol.* 2015. Vol. 89, №9. P. 5134-5147.
561. Takahashi K., Ikeno N., Hoshiai H., Suzuki M. The effect of dehydroepiandrosterone sulfate on serum steroid concentration in singleton and twin pregnancies and its effect on cervical canal-ripening in singleton pregnancies // *Tohoku J. Exp. Med.* 1984. Vol.142, №3. P. 289-298.
562. Tanriverdi F, Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity // *J. Endocrinol.* 2003. Vol. 176, №3. P. 293-304.
563. Tarachand U., Eapen J. Influence of estrogen, progesterone and estrous cycle on gamma-glutamyltranspeptidase of rat endometrium // *FEBS Lett.* 1982. Vol. 141, №2. P. 210-212.
564. Telegdy G., Diczfalusy E. Steroid metabolism in the human foeto-placental unit at mid-gestation // *Hormonal steroids* / James V.H.T., Martini L. (eds). Amsterdam: Excerpta Medica, 1971. P. 496-503.
565. Telegdy G., Weeks J.W., Lerner U., Stakemann G., Diczfalusy E. Acetate and cholesterol metabolism in human foeto-placental unit at mid-gestation. I. Synthesis of cholesterol // *Acta endocrinologica.* 1970. Vol. 63, №1. P. 91-104.
566. Thoma R., Schulz-Gasch T., D'Arcy B. et al. Insight into steroid scaffold formation from the structure of human oxidosqualene cyclase // *Nature.* 2004. Vol. 432, №7013. P. 118-122.
567. Thomas J.L., Duax W.L., Addlagatta A. et al. Structure/function relationships responsible for coenzyme specificity and the isomerase activity of human type 1 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 35483-35490.
568. Thomas P., Pang Y., Dong J. et al. Steroid and G protein binding characteristics of the sea trout and human progesterin membrane receptor alpha subtypes and their evolutionary origins // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148, №2. P. 705-718.
569. Thomas P. Characteristics of membrane progesterin receptor alpha (mPRalpha) and progesterone membrane receptor component 1 (PGMRC1) and their roles in mediating rapid progesterin actions. // *Front. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 29, №2. P. 292-312.
570. Thomas S.M., Brugge J.S. Cellular functions regulated by Src family kinases // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 1997. Vol. 13. P. 513-609.
571. Thordarson G., Galosy S., Gudmundsson G. O. et al. Interaction of mouse placental lactogens and androgens in regulating progesterone release in cultured mouse

---

luteal cells // *Endocrinology*. 1997. Vol. 138, Is.8. P. 3236-3241.

572. Thornton S., Terzidou V., Clark A., Blanks A. Progesterone metabolite and spontaneous myometrial contractions in vitro // *Lancet*. 1999. №353 (9161). P. 1327-1329.

573. Tomiyasu B.A., Chen C.J., Marshall J.M. Comparison of the activity of circular and longitudinal myometrium from pregnant rats: co-ordination between muscle layers // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1988. Vol. 15, №9. P. 647-656.

574. Tomooka Y., DiAugustine R., McLachlan J. Proliferation of mouse uterine epithelial cells in vitro // *Endocrinology*. 1986. Vol. 118, №3. P. 1011-1018.

575. Townsley J. D. Inhibition of placental 3 $\beta$ -hydroxy-steroid dehydrogenase by naturally occurring steroids. A potential mechanism regulating oestrogen synthesis from unconjugated precursors // *Acta Endocrinologica*. 1975. Vol. 79, Is. 4. P. 740-748.

576. Tremblay Y. Beaudoin C. Regulation of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase messenger ribonucleic acid level by cyclic AMP and phorbol myristate acetate in human choriocarcinoma cells // *Mol. Endocrinol.* 1993. Vol. 7, №3. P. 355-364.

577. Tropea T., De Francesco E.M., Rigracciolo D. et al. Pregnancy augments G protein estrogen receptor (gper) induced vasodilation in rat uterine arteries via the nitric oxide - cGMP signaling pathway // *PLoS One*. 2015. Vol.10, №11. P. e0141997.

578. Tsai M.L., Cesen-Cummings K., Webb R.C., Loch-Caruso R. Acute inhibition of spontaneous uterine contractions by an estrogenic polychlorinated biphenyl is associated with disruption of gap junctional communication // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998. Vol. 152, №1. P. 18-29.

579. Tuckey R. C. Progesterone synthesis by the human placenta // *Placenta*. 2005. Vol. 26, Is. 4. P. 273-281.

580. Tuckey R.C., McKinley A.J., Headlam M.J. Oxidized adrenoxin acts as a competitive inhibitor of cytochrome P450<sub>scc</sub> in mitochondria from the human placenta// *FEBS Journal*. 2001. Vol. 268, №8. P. 2338-2343.

581. Turner K.M., Lee H.C., Boppana S.B. et al. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants // *Pediatrics*. 2014. Vol. 133, №3. P.e609-e615.

582. Ugele B., St-Pierre M.V., Pihusch M. et al. Characterization and identification of steroid sulfate transporters of human placenta // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 284, Is. 2. P. E390-E398.

583. Ujvari D., Graells Brugalla C., Hirschberg A.L. Dihydrotestosterone potentiates insulin to up-regulate prokineticin-1 in decidualizing human endometrial stromal cells // *J. Cell Mol. Med.* 2020. Vol. 24, №5. P. 3242-3245.

584. Unemori E.N., Ferrara N., Bauer E.A., Amento EP. Vascular endothelial growth factor induces interstitial collagenase expression in human endothelial cells //

---

J. Cell Physiol. 1992. Vol. 153, №3. P. 557-562.

585. Van Bommel T., Marsen T., Bojar H. Effects of high-dose medroxyprogesterone acetate and various other steroid hormones on plasma membrane lipid mobility in CAMA-1 mammary cancer cells // *Anticancer. Res.* 1987. Vol. 7, №6. P. 1217-1223.

586. VanLandingham J.W., Cutler S.M., Virmani S. et al. The enantiomer of progesterone acts as a molecular neuroprotectant after traumatic brain injury // *Neuropharmacology*. 2006. Vol. 51, №6. P. 1078-1085.

587. Varangot J., Cerard L., Jonnotti S. Perfusion in the human placenta in vitro. Study of the biosynthesis of estrogens // *Am. J. Obstet. Gynec.* 1965. Vol. 92, №4. P. 334-337.

588. Vasudevan N., Pfaff D.W. Membrane-initiated actions of estrogens in neuroendocrinology: emerging principles // *Endocr. Rev.* 2007. Vol. 28, №1. P. 1-19.

589. Vendola K., Zhou J., Wang J., Bondy C.A. Androgens promote insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I receptor gene expression in the primate ovary // *Human Reproduction*. 1999. Vol. 14, №9. P. 2328-2332.

590. Vihko P., Harkonen P., Soronen P. et al. 17 Beta-hydroxysteroid dehydrogenases – their role in pathophysiology // *Mol. Cell Endocrinol.* 2004. Vol. 215, №1-2. P. 83-88.

591. Villavicencio E.H., Walterhouse D.O., Iannaccone P.M. The sonic hedgehog-patched-gli pathway in human development and disease // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. Vol. 67, №5. P. 1047-1054.

592. Visconti R.P., Richardson C.D., Sato T.N. Orchestration of angiogenesis and arteriovenous contribution by angiopoietins and vascular endothelial growth factor (VEGF) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99, №12. P. 8219-8224.

593. Vivat V., Cohen-Tannoudji J., Revelli J.-P. et al. Progesterone transcriptionally regulates the  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene in pregnant rat myometrium // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267. P. 7975-7978.

594. Vu T.T., Hirst J.J., Stark M. et al. Changes in human placental 5 $\alpha$ -reductase isoenzyme expression with advancing gestation: effects of fetal sex and glucocorticoid exposure // *Reprod. Fertil. Dev.* 2009. Vol. 21, №4. P. 599-607.

595. Waddell B.J., Albrecht E.D., Pepe G.J. Effect of estrogen on the metabolism of cortisol and cortisone in the baboon fetus at midgestation // *Biol. Reprod.* 1988. Vol.38, №5. P. 1006-1011.

596. Wagner C.K., Nakayama A.Y., De Vries G.J. Potential role of maternal progesterone in the sexual differentiation of the brain // *Endocrinology*. 1998. Vol. 139. P. 3658-3661.

597. Walters K.A. Role of androgens in normal and pathological ovarian function // *Reproduction*. 2015. Vol.149, №4. P. R193-R218.

- 
598. Walters K.A., Allan C.M. Handelsman D.J. Androgen actions and the ovary. // Biol.Reprod. 2008. Vol. 78, №3. P. 380-389.
599. Wang K., Zheng J. Signaling regulation of fetoplacental angiogenesis // J. Endocrinol. 2012. Vol. 212, №3. P. 243-255.
600. Watanabe H., Hirato K., Yanaihara T., Nakayama T. Activity of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in human term placenta: effects of steroids produced by feto-placental unit // Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica. 1987. Vol. 39, №8. P. 1426. Available at: <http://ci.nii.ac.jp/naid/110002122953/en/>
601. Wei L.L., Hawkins P., Baker C., Norris B., Sheridan P. L., Quinn P.G. An amino-terminal truncated progesterone receptor isoform, PRc, enhances progestin-induced transcriptional activity // Mol. Endocrinol. 1996. Vol. 10. P. 1379-1387.
602. Weisblum Y., Panet A., Zakay-Rones Z. et al. Modeling of human cytomegalovirus maternal-fetal transmission in a novel decidual organ culture // J. Virol. 2011. Vol. 85, №24. P. 13204-13213.
603. Welsh M., Saunders P.T., Fiskens M. et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism // J. Clin. Invest. 2008. Vol. 118, №4. P. 1479-1490.
604. Wiebe J.P. Progesterone metabolites in breast cancer // Endocr. Relat. Cancer. 2006 Vol. 13, №3. P. 717-738.
605. Wilson M.E., Price R.H.Jr., Handa R.J. Estrogen receptor-beta messenger ribonucleic acid expression in the pituitary gland // Endocrinology. 1998. Vol. 139, №12. P. 5151-5156.
606. Woollett L.A., Heubi J.E. Fetal and neonatal cholesterol metabolism // Endotext [Internet] / Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., et al. (eds). South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395580/>
607. Wray S., Burdyga T., Noble K. Calcium signalling in smooth muscle // Cell Calcium. 2005. Vol. 38, №3-4. P. 397-407.
608. Wray S., Jones K., Kupittayanant S. et al. Calcium signaling and uterine contractility // J. Soc. Gynecol. Investig. 2003. Vol. 10, №5. P. 252-264.
609. Wulff C., Wilson H., Dickson S.E., Wiegand S.J., Fraser H.M. Hemochorial placentation in the primate: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and their receptors throughout pregnancy // Biol. Reprod. 2002. Vol. 66, №3. P. 802-812.
610. Xie Q.Z., Qi Q.R., Chen Y.X., Xu W.M., Liu Q., Yang J. Uterine micro-environment and estrogen-dependent regulation of osteopontin expression in mouse blastocyst // Int. J. Mol. Sci. 2013. Vol. 14, №7. P. 14504-14517.
611. Xu Q., Ohara N., Chen W. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their re-

---

ceptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21, №9. P. 2408-2416.

612. Yamamoto-Tabata T., McDonagh S., Chang H-T., Fisher S., Pereira L. Human cytomegalovirus interleukin-10 downregulates matrix metalloproteinase activity and impairs endothelial cell migration and placental cytotrophoblast invasiveness in vitro // *J. Virol.* 2004. Vol. 78, №6. P. 2831-2840

613. Yamashita A., Oshima S., Matsuo K., Ito K., Ito A., Mori Y. Pharmacological studies of intravaginally applied dehydroepiandrosterone sulfate (DHA-S) // *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 1991. Vol. 98, №1. P.31-39.

614. Yanase T., Simpson E.R., Waterman M.R. 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition // *Endocr. Rev.* 1991. Vol. 12, №1. P. 91-108.

615. Yancopoulos G.D., Davis S., Gale N.W. et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation // *Nature.* 2000. Vol. 407, №6801. P. 242-248.

616. Yang R., Chen Y., Chen D. Biological functions and role of CCN1/Cyr61 in embryogenesis and tumorigenesis in the female reproductive system (Review) // *Mol. Med. Rep.* 2018. Vol. 17, №1. P. 3-10.

617. Yaşar P., Ayaz G., User S.D., Güpür G., Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling // *Reprod. Med. Biol.* 2016. Vol. 16, №1. P. 4-20.

618. Yazawa T., Kawabe S., Kanno M. et al. Androgen/androgen receptor pathway regulates expression of the genes for cyclooxygenase-2 and amphiregulin in periovulatory granulosa cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013. Vol. 369, №1-2. P. 42-51.

619. Yen P.M., Liu Y., Palvimo J.J. et al. Mutant and wild-type androgen receptors exhibit cross-talk on androgen-, glucocorticoid-, and progesterone-mediated transcription // *Mol. Endocrinol.* 1997. Vol. 11, №2. P. 162-171.

620. Yki-Jarvinen H., Wahlstrom T., Seppala M. Human endometrium contains relaxin that is progesterone-dependent // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1985. Vol. 64. P. 663-665.

621. Younas K., Quintela M., Thomas S. et al. Delayed endometrial decidualisation in polycystic ovary syndrome; the role of AR-MAGEA11 // *J. Mol. Med. (Berl).* 2019. Vol. 97, №9. P. 1315-1327.

622. Yu L., Saile K., Swartz C.D. et al. Differential expression of receptor tyrosine kinases (RTKs) and IGF-I pathway activation in human uterine leiomyomas // *Mol. Med.* 2008. Vol. 14, №5-6. P. 264-275.

623. Yue L., Yu H.F., Yang Z.Q. et al. Egr2 mediates the differentiation of mouse uterine stromal cells responsiveness to HB-EGF during decidualization // *J. Exp. Zool. B. Mol. Dev. Evol.* 2018. Vol.330, №4. P. 215-224.

624. Zachos N.C., Burch M.G., Billiar R.B., Li C., Albrecht E.D., Pepe G.J. Regulation of expression of microvillus membrane proteins by estrogen in baboon fe-

---

---

tal ovarian oocytes // *Biol. Reprod.* 2008. Vol. 79, №6. P. 1160-1168.

625. Zeng C.M., Chang L.L., Ying M.D., Cao J., He Q.J., Zhu H., Yang B. Aldo-keto reductase AKR1C1–AKR1C4: functions, regulation, and intervention for anti-cancer therapy // *Front. Pharmacol.* 2017. Vol. 8. P. 119.

626. Zhang X., Croy B.A. Maintenance of decidual cell reaction by androgens in the mouse // *Biol. Reprod.* 1996. Vol. 55, №3. P. 519-524.

627. Zhao Y., Li Q., Katzenellenbogen B.S., Lau L.F., Taylor R.N., Bagchi I.C., Bagchi M.K. Estrogen-induced CCN1 is critical for establishment of endometriosis-like lesions in mice // *Mol. Endocrinol.* 2014. Vol. 28, №12. P. 1934-1947.

628. Zheng J., Wen Y., Song Y., Wang K., Chen D.B., Magness R.R. Activation of multiple signaling pathways is critical for fibroblast growth factor 2- and vascular endothelial growth factor-stimulated ovine fetoplacental endothelial cell proliferation // *Biol. Reprod.* 2008. Vol. 78, №1. P. 143-150.

629. Zhu L.J., Cullinan-Bove K., Polihronis M., Bagchi M.K., Bagchi I.C. Calcitonin is a progesterone-regulated marker that forecasts the receptive state of endometrium during implantation // *Endocrinology.* 1998. Vol. 139, №9. P. 3923-3934.

630. Zhu X., Li H., Liu J.P., Funder J.W. Androgen stimulates mitogen-activated protein kinase in human breast cancer cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1999. Vol. 152, №1-2. P. 199-206.

631. Zwain I.H., Yen S.S.C. Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain // *Endocrinology.* 1999. Vol. 140, №2. P. 880-887.

---

---

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Предисловие</b>	<b>3</b>
<b>I. ПЛАЦЕНТА – БАЗА ДЛЯ ПРЕВРАЩЕНИЯ ХОЛЕСТЕРОЛА В СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ</b>	<b>6</b>
Синтез прогестерона	10
Синтез эстрогенов	13
<b>II. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ОТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ</b>	<b>23</b>
Прогестерон и его рецепция в репродуктивных органах женщин	23
Физиологические функции прогестерона	26
Метаболизм прогестерона в плаценте	36
Синтез прогестерона в плаценте при физиологической и осложненной цитомегаловирусной инфекцией беременности	40
Метаболизм прогестерона при физиологической и осложненной цитомегаловирусной инфекцией беременности	45
Роль андрогенов в организме	54
Андрогены и их рецепция в организме	56
Андрогены при беременности	60
Синтез андрогенов в плаценте при физиологической и осложненной цитомегаловирусной инфекцией беременности	66
Метаболизм андрогенов в плаценте при физиологической и осложненной цитомегаловирусной инфекцией беременности	71

---

Синтез эстрогенов в плаценте при физиологической и осложненной цитомегаловирусной инфекцией беременности	76
Эстрогены и их рецепция в плаценте при физиологической и осложненной цитомегаловирусной инфекцией беременности	81
<b>III. ХОЛЕСТЕРОЛ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ</b>	<b>96</b>
Синтез холестерина и его регуляция	96
Синтез холестерина в плаценте при физиологической и осложненной цитомегаловирусной инфекцией беременности	109
Характер отношений холестерол – липопротеиды низкой и высокой плотности в периферической крови женщин при осложненной цитомегаловирусной инфекцией беременности	114
<b>Заключение</b>	<b>118</b>
<b>Список сокращений</b>	<b>122</b>
<b>Библиографический список</b>	<b>125</b>

**Довжикова Инна Викторовна  
Андриевская Ирина Анатольевна  
Ишутина Наталия Александровна  
Гориков Игорь Николаевич  
Петрова Ксения Константиновна  
Приходько Николай Григорьевич**

**ГОРМОНАЛЬНЫЙ ОБМЕН В ПЛАЦЕНТЕ  
ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

---

Сверстано редакционной службой ДНЦ ФПД,  
675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22.  
Отпечатано в типографии ООО «Антураж», г. Благовещенск, ул. Ленина, 60.  
Формат 60×84/16. Усл. печ. л. 10,13. Тираж 500.  
Подписано к печати 15.12.2020.