

И.В.Довжикова

## СИНТЕЗ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ПЛАЦЕНТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН, Благовещенск*

## РЕЗЮМЕ

**В статье проанализированы данные литературы о процессе синтеза половых стероидных гормонов во время беременности. Подробно разобраны стадии преобразования холестерина в прогестерон и эстрогены в фетоплацентарном комплексе, рассмотрены ферменты, участвующие в биосинтезе, представлены последние сведения о регуляции процесса.**

*Ключевые слова: синтез прогестерона, синтез эстрогенов, плацента.*

## SUMMARY

I.V.Dovzhikova

## SYNTHESIS OF SEX STEROID HORMONES IN PLACENTA (REVIEW)

**The references review about the process of sex steroid hormones synthesis during pregnancy is analyzed in the article. The stages of cholesterol transforming into progesterone and estrogens in fetoplacental complex are studied in detail, enzymes involved in biosynthesis are also examined, and the latest data about the process regulation are given.**

*Key words: progesterone synthesis, estrogens synthesis, placenta.*

Во время беременности в женском организме появляется еще один важнейший орган, продуцирующий гормоны – плацента. О способности клеток трофобласта принимать участие в метаболизме стероидов свидетельствуют данные, полученные еще в 60-70 годах прошлого века [10, 21, 23]. Считается, что плацента между первым и третьим месяцами внутриутробного эмбриогенеза берет на себя обеспечение плода всеми гормонами, необходимыми для его развития [34]. По некоторым данным количество половых гормонов, производимых плацентой, является существенным уже на пятой неделе гестации [35]. Стероидогенез в плаценте имеет целый ряд характерных особенностей [2, 15, 16, 17, 20, 32]. Главной из них является то, что плацента представляет собой функционально неполный эндокринный орган и не может синтезировать стероидные гормоны *de novo* [7, 12, 22]. В ряде работ [15, 16, 17] было установлено, что стероид-продуцирующим органом является комплекс плаценты и плода – фетоплацентарный комплекс. Плод, как и плацента, является неполной стероидогенной системой. Однако ферменты, отсутствующие в плаценте, имеются в тканях плода, и наоборот.

Начало синтеза одинаково для всех стероидных гормонов в плаценте. Холестерин содержит 27 атомов углерода, тогда как в состав любых стероидных гормо-

нов входит не более 21 атома. Поэтому их образование начинается с отщепления боковой цепи холестерина и формирования ключевого промежуточного продукта синтеза – прегненолона [5, 13]. Ход превращения холестерина сложен, он включает ряд последовательных стадий, в которых боковая цепь холестерина гидроксилируется по атомам C<sub>20</sub> и C<sub>22</sub> (с образованием промежуточных оксипроизводных: 22R-оксихолестерина и 20, 22R-диоксихолестерина), а затем расщепляется под действием десмолазы (фермента, относящегося к классу цитохром P450-ферментов). Было установлено, что 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 гидроксирования обеспечивается термодинамическим механизмом стабилизации оксистероидов в активном центре гемопротейда: сродство оксипроизводных холестерина к цитохрому P450<sub>ssc</sub> значительно выше, чем исходных соединений. Превращение холестерина в прегненолон является лимитирующей стадией биосинтеза стероидных гормонов. Стимуляция активности происходит при участии цАМФ, лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина [4]. Как оказалось, адренкортикотропный гормон, осуществляющий контроль этой стадии синтеза стероидных гормонов, в плаценте не работает [27, 28, 29]. Фосфолипиды выступают в качестве низкоспиновых эффектов холестерин-гидроксилирующего цитохрома P450 и играют принципиально важную роль в процессе превращения холестерина в прегненолон. Прогестерон синтезируется из прегненолона в две стадии [39]:

Холестерин → Прегненолон → Прогестерон.

В молекуле прегненолона 3-гидроксигруппа окисляется в 3-оксогруппу, а двойная связь изомеризуется. Выполняет эту работу один фермент – 3β-гидроксистероиддегидрогеназа I типа [3]. Стимулируется данный процесс хорионическим гонадотропином и хорионическим адренкортикотропином посредством активации цАМФ [14, 26, 37, 39]. В литературе имеются данные о регулировании ферментов P450<sub>ssc</sub> и 3β-гидроксистероиддегидрогеназы I типа по принципу обратной связи прогестероном и эстрадиолом [9, 35]. Ингибирование стероидогенеза на этой стадии может осуществляться и неконъюгированными предшественниками стероидов [36, 38].

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, секретлируемого во время полового цикла [35]. Основная функция прогестерона – торможение сократительной функции миометрия и преобразование эндометрия [1, 2].

Метаболизм прогестерона происходит по типу, характерному для других  $\Delta^4$ -3-кетостероидов. Основным его путем является восстановление кольца А; другим ведущим превращением является восстановление боковой цепи в 20-м положении [33].

Биосинтез эстрогенов со 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 через 17-оксипрегненолон, дегидроэпиандростерон,  $\Delta^5$ -андростендиол и/или тестостерон (осуществляется преимущественно в фетоплацентарном комплексе и надпочечниках):

1) **Синтез эстрогенов (плод):** Прегненолон  $\rightarrow$  17-гидроксиpregненолон  $\rightarrow$  Дегидроэпиандростерон  $\rightarrow$  Дегидроэпиандростеронсульфат;

2) **Синтез эстрогенов (плацента):** Дегидроэпиандростеронсульфат  $\rightarrow$  Дегидроэпиандростерон  $\rightarrow$  Андростендион  $\rightarrow$  Эстрон.

В этих реакциях участвует целый ряд ферментов: цитохром P450c17, сульфокиназы, сульфатазы  $\Delta^5$ -стероидов, дегидроэпиандростерондегидрогеназы (относящейся к классу 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназ), цитохром P450-ароматазы, 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы I типа [3, 35]. Существовало мнение, что образование из прегненолона и прогестерона  $C_{19}$ -стероидов происходит практически только в тканях плода [30, 41]. 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  $C_{21}$ -кортикостероидов в надпочечниках плода. В то же время плод имеет высокоактивную  $C_{17}$ - $C_{20}$ -лиазу для  $\Delta^5$ -стероидов, в результате чего из 17-оксипрегненолона образуется дегидроэпиандростерон – в количественном отношении наиболее важный стероид плода [6]. Он не только служит предшественником эстрогенов, но и выполняет самостоятельные физиологические функции. Основное физиологическое действие дегидроэпиандростерона связано с регуляцией различных звеньев репродуктивной системы и участием в процессе дифференцировки структур мозга. В эмбриональном периоде этот стероид является и фактором половой дифференцировки. На практике анализ данного соединения принято вести по его метаболиту – дегидроэпиандростерон-сульфату, имеющему более высокую стабильность, более длительный период полураспада и более высокую концентрацию в крови.

Образующийся дегидроэпиандростерон не используется в качестве субстрата 3 $\beta$ -оксистероиддегидрогеназой плода, но под действием высокоактивной сульфокиназы превращается в сульфат. 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. В результате большое количество дегидроэпиандростеронсульфата, образующегося в тканях плода, быстро гидролизует плацентой. Образующийся дегидроэпиандростерон превращается плацентой в андростендион, и основная масса последнего быстро ароматизируется в эстрон и эстрадиол [40].

Одной из характерных черт ферментного набора плаценты является отсутствие в ней 16 $\alpha$ -гидроксилирующей активности. В результате плацента может, ароматизируя андростендион, образовывать лишь эстрон и эстрадиол, но не эстриол. Синтез последнего осуществляется при участии печени плода. Однако хорошо известно, что именно эстриол является доминирующим эстрогеном беременности у женщин [4]. Уровень его в крови при беременности возрастает в 5-10 раз по сравнению с небеременными. Эстриол, нейтрализуя действие эстрогена 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 [31]. Опыты с различными предшественниками показали, что может образовывать эстриол 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. 80% эстриола во время беременности синтезируется из дегидроэпиандростерона-сульфата плодового происхождения и только 10% – из дегидроэпиандростерон-сульфата, образующегося в коре надпочечников матери. Дегидроэпиандростерон-сульфат превращается в эстриол двумя путями. Основной путь включает 16 $\alpha$ -гидроксилирование секретлируемого фетальными надпочечниками дегидроэпиандростерон-сульфата в печени плода. Образовавшийся 16 $\alpha$ -гидрокси-дегидроэпиандростерон-сульфат в плаценте десульфатируется и под воздействием 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназно-изомеразной системы трансформируется в 16 $\alpha$ -гидроксиандростендион, затем в 16 $\alpha$ -гидрокси-тестостерон. Ароматизация последнего приводит к образованию эстриола. Наряду с 16 $\alpha$ -гидроксилированными производными дегидроэпиандростерон-сульфата в печени плода образуется  $\Delta^5$ -андростентриол, который, поступая в плаценту, превращается в эстриол. Кроме «нейтрального» пути, биосинтез эстриола при беременности осуществляется 16 $\alpha$ -гидроксилированием (фенольный тип) в печени плода и матери плацентарного эстрогена, который, поступая обратно в плаценту, превращается в эстриол. У

небеременной женщины синтез эстриола происходит в печени путем преобразования первичных эстрогенов – эстрадиола 17β и эстрона [7].

Заключительным и уникальным этапом синтеза эстрогенов является ароматизация C<sub>19</sub>-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 гидроксирование в 19-м положении. 19-гидроксирование 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<sub>2</sub>. В опытах на плаценте человека обнаружено, что для превращения 1М андростендиона в 1М эстрона требуется 3М НАДФН и 3М O<sub>2</sub> [11]. Ключевым ферментом биосинтеза эстрогенов является цитохром P-450-ароматаза. Она – единственный энзим, катализирующий процессы, приводящие к ароматизации первого кольца стероидного ядра и, следовательно, дающий начало эстрогенам – эстрону, эстрадиолу и эстриолу. Плацентарный цитохром P450 в комплексе с андростендионом полностью нечувствителен к CO, но обнаруживает значительную чувствительность к окиси углерода с 19-нортестостероном [8]. Другие эстрогены образуются главным образом путем гидроксирования или дегидрирования эстрадиола, поэтому ароматазу можно считать единственным ферментом, лимитирующим образование эстрогенов [8, 24].

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 17β-гидроксистероиддегидрогеназой [18, 25]. При беременности эстриол становится не только продуктом превращения эстрадиола и эстрона, но и одним из основных гормонов [19].

В данном обзоре литературы мы представили основные результаты, полученные отечественной и зарубежной наукой при изучении синтеза половых стероидных гормонов в фетоплацентарной системе. Несмотря на значительные достижения в этой области, многое еще остается недостаточно изученным, особенно это касается процессов регуляции биосинтеза во время беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Богданович Р.Н., Берестовая Т.А., Лукьянов П.А. Значение определения гормонов фетоплацентарной системы и трофобластического β<sub>1</sub>-гликопротеина у беременных с угрозой невынашивания для диагностики

плацентарной недостаточности // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005. Т.5, №6. С.3–7.

2. Содержание прогестерона и его производных в крови во время нормальной беременности и нормальных родов / Бунягин А.Ф. [и др.] // Акуш. и гин. 1983. №8. С.14–15.

3. Довжикова И.В. Ферменты стероидогенеза (обзор литературы) // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.60–64.

4. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 352 с.

5. Современные вопросы эндокринологии. Стероидные гормоны / под ред. Н.А.Юдаева. М.: Медицина, 1969. 184 с.

6. Референтные значения 17-гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерон-сульфата в период гестации / Суплотова Л.А. [и др.] // Пробл. эндокринологии. 2007. Т.53, №4. С.19–22.

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

8. Ясинская И.М., Сумбаев В.В. Универсальная и комплексная энзимология ароматазы // Пробл. эндокринологии. 2006. Т.52, №1. С.39–47.

9. Expression of the genes for 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and cytochrome P450<sub>scc</sub> during syncytium formation by human placental cytotrophoblast cells in culture and the regulation by progesterone and estradiol / Beaudoin C. [et al.] // J. Endocrinol. 1997. Vol.154, №3. P.379–387.

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

11. Bentele W. Harhoöstrogene und placentare Funktionsleitung. Abhsndi // Dtsch. Acad. D. Wiss. Berlin. Kl. Med. 1965. №1. S.131–135.

12. Goldberger R.F., Yamamoto K.R. Biological Regulation and Development: Hormone Action. New York: Plenum Publishing Corp., 1984. 482 p.

13. Studies on the mode of action luteinizing hormone and chorionic gonadotropin on estrogenic biosynthesis and glucogenolysis by human placenta percused in vitro / Cerdard L. [et al.] // Steroids. 1970. Vol.16, №4. P.361–376.

14. 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, №3-4. P.425–432.

15. Diczfalusy E. Endocrine functions of human fetoplacental unit // Federation Proc. 1964. №23. P.791–798.

16. Diczfalusy E., Pion R., Schweser J. Steroid biogenesis and metabolism in the human foeto-placental unit at midpregnancy // Arch. Anat. Microsc. et Morphol. Exp. 1965. Vol.54, №1. P.67–82.

17. Diczfalusy E. Steroid metabolism in the human foeto-placental unit // Acta endocrinol. 1969. Vol.61, №4. P.649–664.

18. Localization of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase throughout gestation in human placenta / Dupont E. [et al.] // J. Histochem. and Cytochem. 1991. Vol.39,

№10. P.1403–1407.

19. Easterling W.E., Talbert L.M. Estriol excretion in normal and complicated pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynec.* 1970. Vol.107, №3. P.417–422.

20. Goebelsmann U. Protein and steroid hormones in pregnancy // *J. Reprod. Med.* 1979. Vol.23, №4. P.116–177.

21. Grossman S., Bloch E. Comparative placental steroid synthesis // *Steroids*. 1973. Vol.21, №6. P.813–820.

22. Hirai M., Masubuchi Y., Komoriyama K. Endocrine-pharmacological study of reproduction: role and biosynthesis of steroid hormones in the foeto-placental unit // *Nippon Yakuriqaku Zasshi*. 1981. Vol.77, №3. P.231–244.

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

24. Theoretical studies on the mechanism of conversion of androgens to estrogens by aromatase / Korzekwa K.R. [et al.] // *Biochemistry*. 1991. Vol. 30, №25. P.6155–6162.

25. 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.

26. Regulation of expression of the 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenases of human placenta and fetal adrenal / Mason J.I. [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993. Vol.47, №1-6. P.151–159.

27. Miller W.L. Molecular biology of steroid hormone synthesis // *Endocr. Rev.* 1988. Vol.9, №3. P.295–318.

28. Endocrine Regulation of Human Fetal Growth: The Role of the Mother, Placenta, and Fetus / Murphy V.E. [et al.] // *Endocr. Rev.* 2006. Vol. 27, №2. P.141–169.

29. 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.

30. 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-hydroxypregnenolone / Pion R. [et al.] // *Acta endocrinol.* 1965. Vol.48, №2. P.234–248.

31. Reves-Romero M.A. The physiological role of

estriol during human fetal development is to act as anti-oxidant at lipophilic milieu of the central nervous system // *Medical Hypotheses*. 2001. Vol.56, №1. P.107–109.

32. Schweser J., Eriksson G., Diczfalusy E. Metabolism of oestron and oestradiol in the human foeto-placental unit at mildpregnancy // *Acta endocrinol.* 1965. Vol.49, №1. P.65–82.

33. 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 / Steckelbroeck S. [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol.279, №11. P.10784–10795.

34. Stemmler H.J. Endocrine relationship between mother and foetus // *Klin. Wschr.* 1960. №3. P.97–103.

35. Strauss J.F., Martinez F., Kiriakidou M. Placental steroid hormone synthesis: unique features and unanswered questions // *Biology of reproduction*. 1996. Vol.54. P.303–311.

36. Townsley J.D. Inhibition of placental 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase by naturally occurring steroids. A potential mechanism regulating oestrogen synthesis from unconjugated precursors // *Acta Endocrinol.* 1975. Vol.79, №4. P.740–748.

37. 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. P.355–364.

38. Tuckey R.C., McKinley A.J., Headlam M.J. Oxidized adrenoxin acts as a competitive inhibitor of cytochrome P450sc in mitochondria from the human placenta // *FEBS J.* 2001. Vol.268, №8. P.2338–2343.

39. Tuckey R. C. Progesterone synthesis by the human placenta // *Placenta*. 2005. Vol.26, №4. P.273–281.

40. Characterization and identification of steroid sulfate transporters of human placenta / Ugele B. [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol.284, №2. P. E390–E398.

41. 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.

*Поступила 03.01.2011*

*Инна Викторовна Довжикова, старший научный сотрудник,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;*

*Inna V. Dovzhikova,  
22 Kalinina Str., Blagoveshensk, 675000;*

*E-mail: cfpd@amur.ru*

