

ГОРМОНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ**М.Т.Луценко, И.В.Довжикова***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Цель работы – анализ воздействия хронической цитомегаловирусной инфекции в стадии обострения на синтез и преобразование стероидных гормонов в плаценте, в частности прогестерона. Материалом для исследования служил ворсинчатый хорион, полученный при проведении медицинских аборт 30 беременных при сроке гестации 11-12 недель с хронической цитомегаловирусной инфекцией в стадии обострения (основная группа), и 32 беременных на тех же сроках гестации без таковой патологии (контрольная группа). Верификация цитомегаловируса, определение типоспецифических антител класса М и G, индекса avidности осуществлялись методами иммуноферментного анализа, выявление ДНК цитомегаловируса методами ПЦР. Исследование уровня прогестерона и холестерина выполнялось спектрофотометрическим методом. Анализ синтеза холестерина производился гистохимическим методом с солями тетразолия на криостатных срезах. Активность 3β -гидроксистероиддегидрогеназы и дегидрогеназы 5β -прегнен-3,20-диона определяли гистохимическим методом Z.Loјda и соавт. с использованием в качестве субстрата 2 мМ растворов Δ^5 прегнен-3 β -ол-20она и 5β -прегнен-3,20-диона. Установлено, что обострение цитомегаловирусной инфекции в первом триместре гестации приводило к понижению активности синтеза холестерина. Как следствие, было установлено снижение количества данного предшественника стероидных гормонов в периферической крови и плаценте ($p < 0,05$). Наряду с этим было отмечено уменьшение интенсивности превращения прегненолона в прогестерон. Также обнаружено снижение концентрации гормона в плаценте ($p < 0,05$). Одновременно наблюдалось снижение активности преобразования 5β -прегнен-3,20-диона, приводящее к нарушению связывания прогестерона с рецепторами. Таким образом, при обострении цитомегаловирусной инфекции резко снижался синтез прогестерона, что могло создать угрозу гибели эмбриона на ранних стадиях гестации.

Ключевые слова: плацента, цитомегаловирусная инфекция, прогестерон.

SUMMARY**HORMONAL FUNCTION OF PLACENTA AT THE EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE GESTATION PERIOD****M.T.Lutsenko, I.V.Dovzhikova***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The aim of the work is to analyze the influence of chronic cytomegalovirus infection during exacerbation on synthesis and transformation of steroid hormones, particularly progesterone, in placenta. The villous chorion was the material for the research. It was taken from the medical abortions of 30 pregnant women at the gestation of 11-12 weeks with chronic cytomegalovirus infection at exacerbation (the main group) and from 32 pregnant women at the same period of gestation without the pathology (the control group). The verification of cytomegalovirus, the identification of type-specific antibodies of M and G class and avidity index were carried out by immune-enzyme analysis; cytomegalovirus DNA was identified by PCR. The study of progesterone and cholesterol was done by spectrophotometric method. The analysis of cholesterol synthesis was conducted by histochemical method with the tetrazolium salts on cryostat sections. The activity of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase and dehydrogenase of 5β -pregnen-3,20-dione was defined by histochemical method of Z.Loјda et al. with the use of 2 mM solution of Δ^5 pregnen-3 β -ol-20-one and 5β -pregnen-3,20-dione. The exacerbation of cytomegalovirus infection in the first trimester of gestation led to the decrease of the cholesterol synthesis activity. As a result the decrease of the quantity of this predecessor of steroid hormones in the peripheral blood and placenta ($p < 0.05$) was found out. Alongside the decrease of intensiveness of pregnenolone transformation into progesterone was found. The decrease of hormone concentration in placenta was also identified ($p < 0.05$). At the same time there was the lowering of the activity of 5β -pregn-3,20-dione transformation, which led to the disturbance of progesterone binding with receptors. Thus, at the exacerbation of cytomegalovirus infection there was a sharp drop of progesterone synthesis, which could create the threat to embryo death at the early stages of gestation.

Key words: placenta, cytomegalovirus infection, progesterone.

Цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ) называют болезнью современной цивилизации вследствие ее чрезвычайной распространенности. Несмотря на то, что ЦМВИ чаще всего протекает бессимптомно, она может оказать негативное влияние в гравидарный период. Ведущую роль в данном случае имеет срок гестации, при котором произошло воздействие. В первом триместре высока вероятность развития осложнений

беременности, патологических нарушений у плода и начала преждевременных родов. Большое значение для успешного вынашивания имеют стероидные гормоны, источником которых становится плацента. Главным гормоном беременности называют прогестерон. Он обеспечивает благополучную имплантацию, иммунную толерантность организма матери к развивающемуся плоду, стимулирует рост матки, снижает сократимость миометрия, а также выполняет другие функции. Поэтому мы остановили свое внимание на прогестероне и его метаболизме. Целью работы было изучение воздействия хронической ЦМВИ в стадии обострения на синтез и преобразование стероидных гормонов (в частности, прогестерона) в плаценте.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.) и одобрено комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права, от всех здоровых и больных лиц было получено информированное согласие.

На базе акушерского отделения ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН обследовано 30 беременных при сроке гестации 11-12 недель в возрасте 18-25 лет с хронической ЦМВИ в стадии обострения (рост титра антител класса G к ЦМВ 1:1600) – основная группа, и 32 беременных на тех же сроках гестации без таковой патологии (контрольная группа). Диагноз обострения ЦМВИ устанавливался при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса avidности более 65%, а также ДНК ЦМВ. Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител класса M и G, индекса avidности осуществлялись методами ИФА на микропланшетном ридере Stat Fax-2100 (США) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), выявление ДНК ЦМВ методами ПЦР проводилось на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва).

Материалом для исследования служил ворсинчатый хорион, полученный при проведении медицинских аборт. Кусочки ткани помещали в 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая в течение 15 мин. на магнитной мешалке. Для получения экстрактов отмытые кусочки хориона слегка подсушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали, растирали пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной кремообразной массы. К полученному гомогенату добавляли физиологический раствор в объеме, равном изначальному весу ткани (на 1 г – 1 мл физиологического раствора). Взвесь помещали в пластиковые пробирки Falcon и подвергали замораживанию при -20°C в течение суток. Затем

гомогенат размораживали и центрифугировали при 4000 g при температуре +4°C. Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и хранили при -20°C до проведения ИФА.

Исследование гормона прогестерона выполнялось набором ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург) на спектрофотометре Stat Fax-2100. Холестерин определяли с помощью наборов «Новохол» ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Анализ синтеза холестерина осуществляли на основе метода с солями тетразолия по прописи З.Лойда и соавт. [4]. Для гистохимического выявления дегидрогеназы 7-дегидрохолестерина на криостатных срезах применяли нитросиний тетразолий (ICN Biomedicals, США) в конечной концентрации 1 мг/мл, субстратом служил 2 мМ раствор 7-дегидрохолестерина (Serva, Германия), кофактором – НАДФ в конечной концентрации 1 мг/мл. Для определения преобразований мевалоната в качестве субстрата использовали мевалонат (ICN Biomedicals, США) по вышеприведенной схеме. Для определения преобразования сквалена использовали 2мМ раствор сквалена (Ferak, Германия).

Гистохимическое выявление 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназы проводилось с использованием в качестве субстрата Δ^5 прегнен-3 β -ол, 20-она (Serva). В качестве акцептора применялась соль тетразолия (ICN Biomedicals) в конечной концентрации 5мМ. В качестве кофактора использовали НАДФ (Reanal, Венгрия) в конечной концентрации 1мМ. Раствор приготавливали на 0,1М фосфатном буфере при pH 7,4. Субстратом для 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы II являлся 11 β -гидроксиэтиохоanolон (Serva).

Активность дегидрогеназы 5 β -прегнен-3,20-диона определяли гистохимическим методом. Реакция выполнялась с помощью замораживающего микротом, на котором приготавливали срезы и помещали их в инкубационный раствор, содержащий 5 β -прегнен-3 α ,20 α -дион фирмы Sigma (2 мМ), нитросиний тетразолий (1мг/мл), НАДФ фирмы Serva (1 мг/мл), 0,1М фосфатный буфер (pH 7,4). Инкубация проводилась при 37°C в течение 30 мин. Далее следовала промывка срезов в дистиллированной воде и заключение в глицерин-желатин. Контрольные срезы инкубировались в среде, содержащей вместо 5 β -прегнен-3 α ,20 α -диона адекватное количество фосфатного буфера.

Препараты изучались под микроскопом МТ (Япония), связанным с программно-аппаратным комплексом SCION Corporation (США), для количественного определения содержания продуктов реакции на срезах. При этом автоматически выдавался показатель плотности в пикселях в зависимости от интенсивности гистохимической реакции, которую принимали за условные единицы измерения (усл. ед.). Все расчеты производили с использованием программного пакета Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова, гипотезу о статистической значимости различий двух выборок – по t-критерию Стьюдента. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Образование стероидных гормонов невозможно рассматривать без синтеза их предшественника – холестерина. Его биосинтез протекает в эндоплазматическом ретикулеуме и цитозоле всех клеток, не утративших ядро. Считается, что источником всех атомов углерода, входящих в молекулу холестерина, является ацетил-КоА. Синтез холестерина протекает в несколько стадий [1–3]. На первом этапе образуется мевалонат. Предполагают, что эта стадия является ключевой, лимитируя пути дальнейшего синтеза холестерина [6]. Следующим этапом синтеза холестерина является формирование метаболита, несущего пирофосфатные группы, получившего название сквалена [3]. Перед стадией циклизации сквален превращается в эндоплазматическом ретикулеуме в 2,3-оксид сквалена [13]. Через ланостерин сквален преобразуется в 7-дегидрохолестерин, который и служит в качестве прямого предшественника холестерина. Формирование ферментных систем биосинтеза холестерина в онтогенезе происходит на самых ранних этапах развития плода. Но при этом следует отметить, что в различных органах биосинтез холестерина протекает несинхронно. Так, в плаценте человека в начале беременности биосинтез из ацетил-КоА часто доходит лишь до стадии сквалена или ланостерина. В надпочечниках плода в это время биосинтез холестерина уже может завершиться образованием холестерина. В это время большая часть холестерина поступает в плаценту из организма матери [5]. Однако многие исследователи утверждают, что холестерин в плаценте формируется уже с начала ее развития. Мы изучили синтез холестерина на различных его этапах. Было установлено, что преобразование мевалоната в плаценте при обострении ЦМВИ снижалось до $3,0 \pm 0,08$ усл. ед., в контрольной группе показатель составил $5,20 \pm 0,09$ усл. ед. (рис. 1 а, б). На следующих этапах холестериногенеза эта тенденция сохранялась. При обострении ЦМВИ в плаценте определяли содержание продуктов реакции, отражающей превращения сквалена. Цитофотометрический показатель составил $9,0 \pm 0,03$ усл. ед., в контрольной группе – $18,5 \pm 0,05$ усл. ед. (рис. 1 в, г). Цитофотометрический показатель гистохимической реакции на дегидрогеназу 7-дегидрохолестерина в основной группе определялся в пределах $12,2 \pm 0,03$ усл. ед., в контрольной группе – $25,2 \pm 0,04$ усл. ед. (рис. 1 д, е). Таким образом, было выявлено, что при вспышке ЦМВИ в плаценте снижался синтез холестерина – основного продукта для синтеза плацентарных гормонов.

Исследование материала от женщин, перенесших обострение ЦМВИ, показало, что количество холестерина в периферической крови у беременных снижалось до $4,97 \pm 0,071$ ммоль/л (в контрольной группе этот показатель составлял – $5,74 \pm 0,132$ ммоль/л). Основным местом синтеза стероидных гормонов в период беременности является плацента, поэтому был проведен анализ содержания холестерина в самом органе. При обострении ЦМВИ концентрация холестерина в гомогенате ворсинчатого хориона 11-12 недель беременности достоверно снижалась до $2,25 \pm 0,106$ ммоль/л по

сравнению с контрольной группой ($3,57 \pm 0,134$ ммоль/л). Таким образом, снижение концентрации стероида отмечалось не только в периферической крови матери, но и непосредственно в плаценте, где происходит основной процесс стероидогенеза во время беременности, что могло иметь самые серьезные последствия. Холестерин крайне необходим во время беременности не только для формирования клеточных мембран всех органов, формирования головного мозга и других органов, но также и при гормонообразовании.

Первая стадия биосинтеза прогестерона в плаценте катализируется ферментом цитохром P450_{scc}. При его участии происходит отщепление боковой цепи холестерина, превращающее его в прегненолон. Прегненолон является важным промежуточным продуктом процесса и может в зависимости от пути своего следования превращаться в различные стероидные гормоны. Его преобразование в прогестерон происходит под действием 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы I типа. Была проведена гистохимическая реакция на выявление данного фермента (рис. 2). В качестве субстрата использовали прегненолон. В ворсинчатом хорионе контрольной группы обнаружена четкая локализация продукта реакции в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте ворсин. Обострение ЦМВИ во время беременности существенно меняло активность фермента. Было отмечено снижение интенсивности гистохимической реакции в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте. Цитофотометрический показатель в основной группе составил $23,0 \pm 0,80$ усл. ед., тогда как в контрольной группе его значение было на уровне $45,5 \pm 2,93$ усл. ед. (рис. 2). Мы установили, что под влиянием обострения ЦМВИ происходило подавление активности 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, свидетельствующее об уменьшении активности гормоногенеза уже на самых первых его стадиях. Данное обстоятельство могло привести к снижению содержания прогестерона.

Исследования показали, что при обострении ЦМВИ при сроке 11-12 недель, которое характеризовалось наличием IgM к ЦМВ и маркера репликации вируса ДНК ЦМВ в соскобе цервикального канала матки, в периферической крови беременных определялось снижение количества прогестерона до $129,5 \pm 2,11$ нмоль/л (контрольная группа – $180,0 \pm 7,56$ нмоль/л). В гомогенате ворсинчатых хорионов, полученных при проведении аборт у женщин с обострением ЦМВИ, содержание гормона уменьшилось до $48,3 \pm 3,23$ нмоль/л (контрольная группа – $162,1 \pm 9,98$ нмоль/л).

Адекватный уровень прогестерона необходим для прогрессирования беременности. Установлено, что снижение его количества ведет к негативным последствиям. Это доказано в экспериментах на животных, в которых индуцировалось прерывание беременности путем введения антител к прогестерону. Для реализации действия прогестерона необходима связь с рецепторами клеток, которая происходит при непосредственном влиянии на этот процесс метаболита – 5 β -прегнен-3,20-диона. Если активность 5 β -метаболита снижается, в кольцах А и В стероида происходят изменения, уменьшающие эффективность

связывания прогестерона с рецепторами в 10 раз [8–11]. Нами была проведена гистохимическая реакция, отражающая активность 5β -прегнен-3,20-диона. В результате установлено, что в синцитиотрофобласте и ци-

тотрофобласте ворсинчатых хорионов контрольной группы 11-12 недель развития цитофотометрический показатель составлял $45,0 \pm 2,11$ усл. ед. При обострении ЦМВИ он снизился до $26,0 \pm 2,25$ усл. ед. (рис. 3).

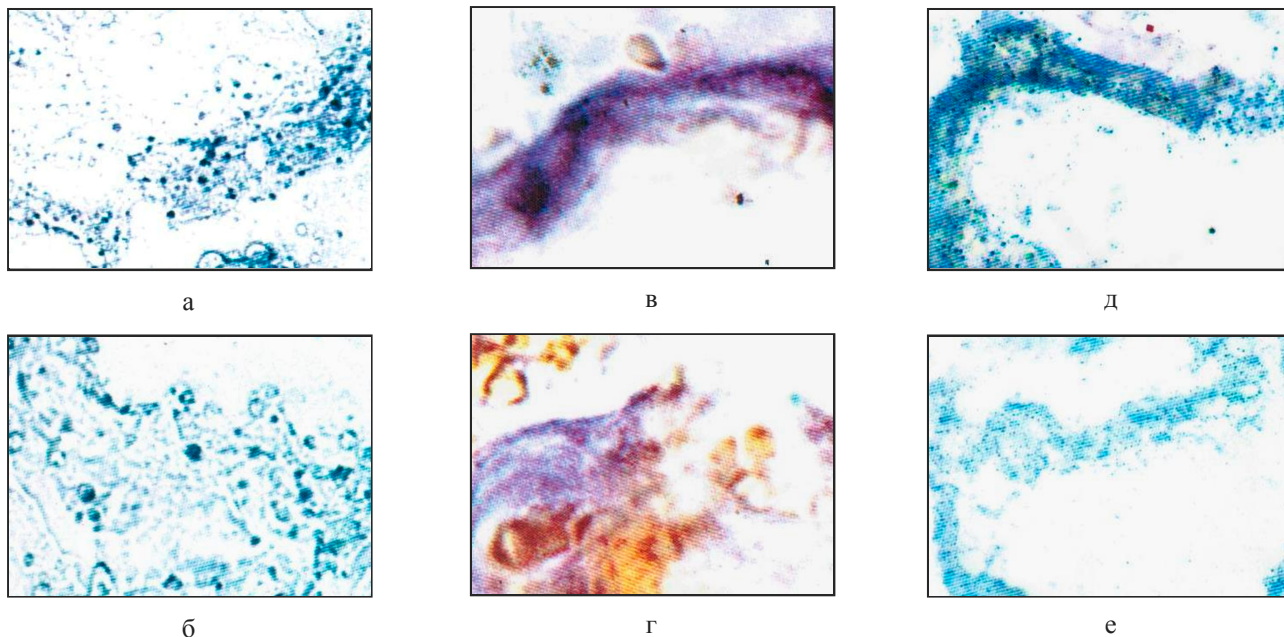


Рис. 1. Ворсинчатый хорион, 11-12 недель развития. Гистохимические реакции на промежуточные продукты синтеза холестерина в плаценте в контроле и при обострении ЦМВИ во время беременности. Увеличение: 10×100 . а – мевалонат-дегидрогеназа, контрольная группа; б – мевалонат-дегидрогеназа, основная группа; в – сквален-дегидрогеназа, контрольная группа; г – сквален-дегидрогеназа, основная группа; д – 7-дегидрохолестерин-дегидрогеназа, контрольная группа; е – 7-дегидрохолестерин-дегидрогеназа, основная группа.

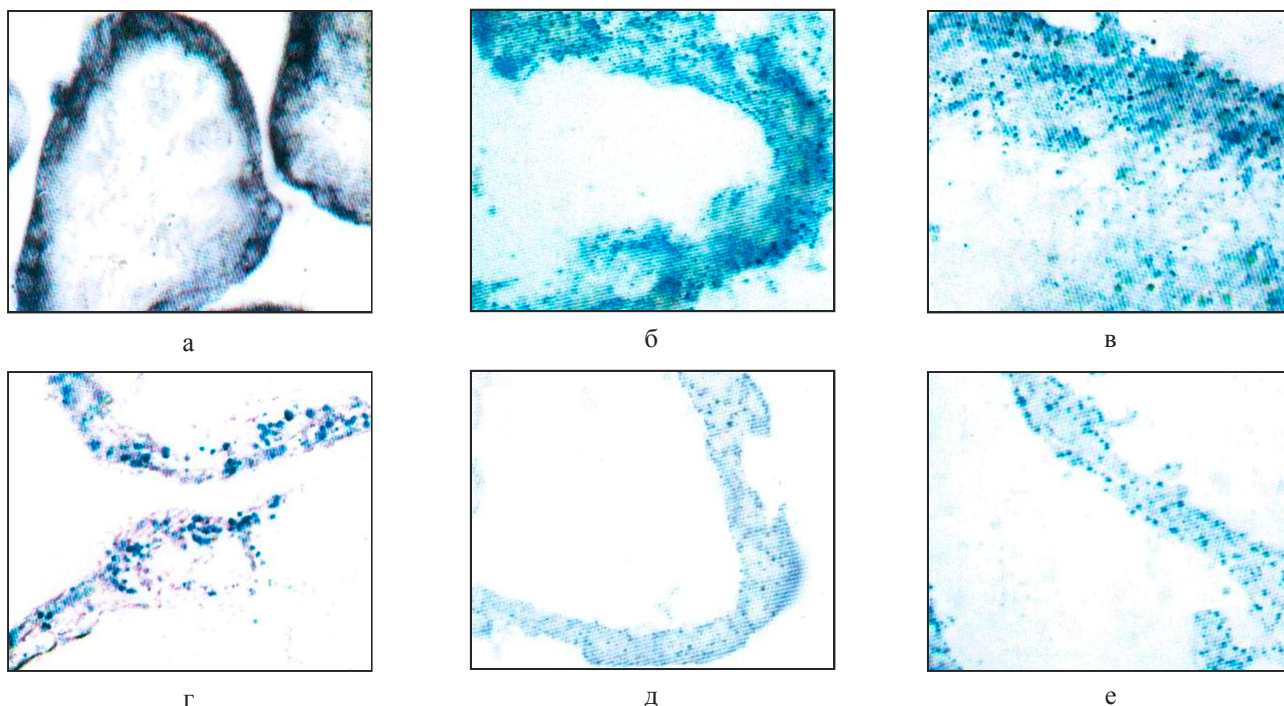
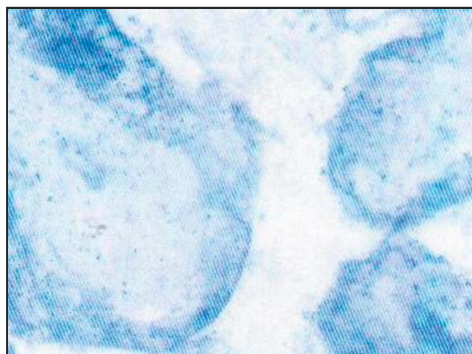
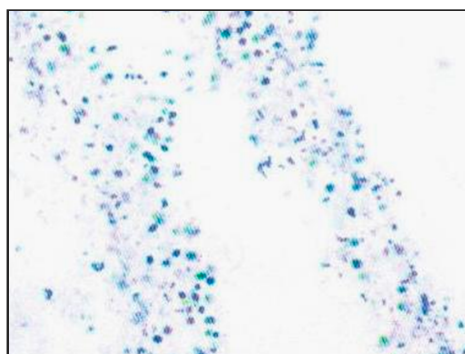


Рис. 2. Ворсинчатый хорион, 11-12 недель развития. Гистохимическая реакция на 3β -гидроксистероиддегидрогеназу – фермент, принимающий участие в формировании стероидных гормонов в плаценте. Увеличение: 10×100 . а, б, в – контрольная группа; г, д, е – основная группа.



а



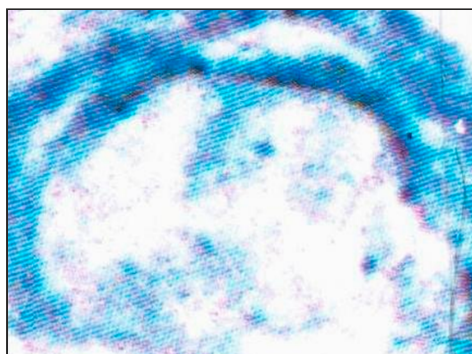
б

Рис. 3. Ворсинчатый хорион, 11-12 недель развития. Гистохимическая реакция на дегидрогеназу 5β-прегнан-3,20-диона, принимающего участие в активизации рецепторов прогестерона. Увеличение: 10×100. а – контрольная группа; б – основная группа.

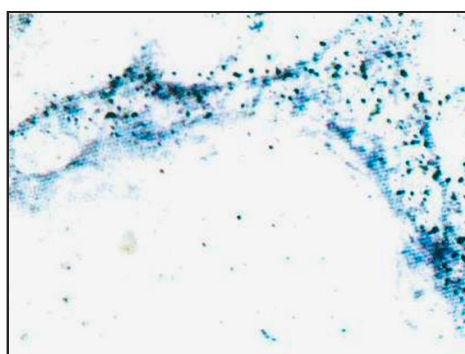
На ранних этапах беременности прогестерон определяет развитие жизненно важных систем развивающегося эмбриона: процессы половой дифференцировки зародыша, формирование кровеносных сосудов в развивающейся плаценте и образование в них гладкомышечных клеток, пролиферацию эпителия слизистой оболочки матки, подготавливая ложе для принятия зародыша из маточных труб [7, 12, 14]. Подавление активности 5β-метаболита прогестинового ряда нарушает формирование функциональной активности прогестерона к выполнению этих регуляторных процессов в период гестации. Мы установили, что под влиянием обострения ЦМВИ происходило подавление активности дегидрогеназы 5β-прегнен-3,20-диона,

приводящее к нарушению работы прогестерона, что могло сказаться на процессах имплантации зародыша в слизистую оболочку матки, развития мелких кровеносных сосудов в ворсинках плаценты и привести к появлению угрозы прерывания беременности.

Установлено, что активную роль в плаценте при формировании гормонов играет 11β-гидроксистероиддегидрогеназа. Она встречается в виде двух изомеров (I и II). Изоформа II типа преобразует активный кортизол в неактивный. Обнаружено, что в плаценте 11β-гидроксистероиддегидрогеназа выполняет роль протектора от избытка материнских глюкокортикоидов. При обострении ЦМВИ активность фермента в плаценте снижалась (рис. 4).



а



б

Рис. 4. Ворсинчатый хорион 11-12 недель развития. Гистохимическая реакция на фермент 11β-гидроксистероиддегидрогеназу II типа. Увеличение: 10×100. а – контрольная группа; б – основная группа.

Таким образом, можно сделать следующие выводы. Обострение ЦМВИ в первом триместре гестации приводило к уменьшению количества предшественника стероидных гормонов – холестерина. Наряду с этим, было отмечено снижение интенсивности процесса превращения прегненолона в прогестерон. В совокупности данные обстоятельства способствовали падению концентрации гормона в плаценте. Одновременно наблюдалось уменьшение активности преобразования 5β-прегнен-3,20-диона, приводящее, по нашему мнению, к нарушению связывания прогестерона с рецепторами. Выявленные факты, несомненно, скажутся на тех процессах, которые регулируются гормоном: подавление активности гладкой мускулатуры миометрия через супрессию системы кальций-кальмодулин-MLCK, модуляция аффинности окситоциновых рецепторов и иммунодепрессивное действие, ингибирующее опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плодного яйца и многое другое. На этом фоне

могут развиваться осложнения беременности, в том числе угроза преждевременных родов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000. 632 с.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб: Питер-Пресс, 1995. 228с.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб: Питер Ком, 1999. 512 с.
4. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы: пер. с англ. М.: Мир, 1982. 272 с.
5. Хеффнер Л. Половая система в норме и патологии: пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 128 с.
6. Angelin B. Studies on the regulation of hepatic cholesterol metabolism in humans // Eur. J. Clin. Invest. 1995. Vol.25, №4. P.215–224.

7. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat-3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation / W.Cheng [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2001. Vol.98, №15. P.8680–8685.

8. Progesterone inhibits arterial smooth muscle cell proliferation / W.S.Lee [et al.] // *Nat. Med.* 1997. Vol.3, №9. P.1005–1008.

9. Estrogen and progesterone inhibit vascular smooth muscle proliferation / A.K.Morey [et al.] // *Endocrinology*. 1997. Vol.138, №8. P.3330–3339.

10. Progesterone, but not medroxyprogesterone, inhibits vascular cell adhesionmolecule-1 expression in human vascular endothelial cells / M.Otsuki [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol.21, №2. P.243–248.

11. Siiteri P.K., Wilson I. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974. Vol.38, №1. P.113–125.

12. Progesterone regulates proliferation of endothelial cells / F.Vazquez [et al.] // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol.274, №4. P.2185–2192.

13. Inhibition of 2.3-oxidosqualene cyclase and sterol biosynthesis by 10- and 19-azasqualene derivatives / F.Viola [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* 1995. Vol.50, №6. P.787–796.

14. Antihormone activity of progesterone and progestins / F.Wright [et al.] // *Progesterone and progestions* / ed. by C.Bardin, E.E.Milgrom, P.Mauvais-Iarvis. New York: Raven Press, 1983. P.121–134.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Moscow: Meditsina; 2000.

2. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. *Lipidy, lipoproteidy i ateroskleroz* [Lipids, lipoproteins and atherosclerosis]. St. Petersburg: Piter-Press; 1995.

3. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. *Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya* [Lipid and lipoproteins metabolism and its disorders]. St. Petersburg: Piter Kom; 1999.

4. Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T. *Gistokhimiya fer-*

mentov. Laboratornye metody [Enzyme histochemistry. A laboratory manual]. Moscow: Mir; 1982.

5. Heffner L. *Polovaya sistema v norme i patologii* [Human reproduction at a glance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2003.

6. Angelin B. Studies on the regulation of hepatic cholesterol metabolism in humans. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25(4):215–224.

7. Cheng W., Chen J.R., Hernandez L., Alvord W. G., Stewart C.L. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat-3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001; 98(15):8680–8685.

8. Lee W.S., Harder L.A. Yoshizumi M., Lee M.E., Haber E. Progesterone inhibits arterial smooth muscle cell proliferation. *Nat. Med.* 1997; 3(9):1005–1008.

9. Morey A.K., Pedram A. Razandi M., Prins B.A., Hu R.M., Biesiada E., Levin E.R. Estrogen and progesterone inhibit vascular smooth muscle proliferation. *Endocrinology* 1997; 138(8):3330–3339.

10. Otsuki M., Saito H., Xu X., Sumitani S., Kouhara H., Kishimoto T., Kasayama S. Progesterone, but not medroxyprogesterone, inhibits vascular cell adhesionmolecule-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21(2):243–248.

11. Siiteri P.K., Wilson I. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974; 38(1):113–125.

12. Vazquez F., Rodríguez-Manzanique J.C., Lydon J.P., Edwards D.P., O'Malley B.W., Iruela-Arispe M.L. Progesterone regulates proliferation of endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(4):2185–2192.

13. Viola F., Brusa P., Balliano G., Ceruti M., Boutaud O., Schuber F., Cattel L. Inhibition of 2.3-oxidosqualene cyclase and sterol biosynthesis by 10- and 19-azasqualene derivatives. *Biochem. Pharmacol.* 1995; 50(6):787–796.

14. Wright F., Giacomini M., Riahi M., Mowszowicz I. Antihormone activity of progesterone and progestins. In: Bardin C. Milgrom E.E. Mauvais-Iarvis P., editors. *Progesterone and progestions*. New York: Raven Press; 1983:121–134.

Поступила 27.02.2014

Контактная информация

Михаил Тимофеевич Луценко,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail T. Lutsenko,

MD, PhD, Professor, Academician RAMS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru