

ОБЗОРЫ

УДК 612.63.031.3:618.3(047.31)

DOI: 10.12737/20128

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ПРОГЕСТЕРОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.В.Довжикова, М.Т.Луценко

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22*

РЕЗЮМЕ

Прогестерон – естественный стероидный гормон, выполняющий в организме множество функций, регулирующих работу репродуктивных и нерепродуктивных тканей. В статье рассмотрен механизм эффектов гормона. Представлены данные о геномном и негеномном способах действия прогестерона, осуществляющегося через разные виды рецепторов: внутриклеточных и плазмомембранных. Специфические эффекты прогестерона в различных тканях зависят от набора рецепторов и их корегуляторов. Прогестерон является главным гормоном беременности, поэтому большой раздел обзора посвящен его действию в этот период. К функциям гормона относятся: участие в процессах овуляции и имплантации, преобразование эндометрия 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. Детально рассмотрены несколько эффектов предотвращения сократимости миометрия и механизм перехода иммунной системы матери на функционирование в условиях беременности. Помимо роли гормона во время беременности кратко описана регуляция других важных функций организма человека.

Ключевые слова: прогестерон, механизм действия, беременность.

SUMMARY

MODERN CONCEPTS OF PROGESTERONE ROLE (REVIEW)

I.V.Dovzhikova, M.T.Lutsenko

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

Progesterone is a natural steroid hormone that has many functions in the organism, regulating the work of non-reproductive and reproductive tissues. The article describes the mechanism of hormone effects. The data about genomic and nongenomic effects of progesterone through intracellular and plasma membrane's receptors are presented. Specific effects of progesterone in various tissues depend on the ratio of receptors and their coregulators. Progesterone is the main hormone of pregnancy; therefore a large section is devoted to its action in that period. The hormone functions include participation in the ovulation and implantation processes, decidual transformation of endometrial tissue, inhibition of uterine contractility, suppression of the mother immune system, the accumulation of nutrients for fetal growth, development of the mammary glands, co-operation in the development of the embryo tissues. Several mechanisms of preventing myometrial contractility and transition mechanism of maternal immune system to function in conditions of pregnancy are considered in detail. Besides the hormone role during pregnancy, the regulation of other important functions of the human body is described.

Key words: progesterone, mechanism of action, pregnancy.

Прогестерон имеет широкое значение в нормальной физиологии [3, 52]. Гормон является важнейшим регулятором нормальной репродуктивной функции человека в матке, яичниках, молочных железах и мозге, а также играет роль в нерепродуктивных тканях, таких как сердечнососудистая, костная, центральная нервная, иммунная и метаболических (обмен воды, электроли-

тов, липидов, углеводов, белков, в том числе компонентов гемостаза и фибринолиза) системах.

Механизм действия прогестерона

Разнообразное действие прогестерона реализуется через его рецепторы (РП). Для этого обязательным является присутствие С3-кето-группы и двойной связи между С4 и С5 углеродными атомами кольца А. В клетках тканей-мишеней имеются участки связывания на плазматической мембране и внутри клетки (цитозоль/ядро), которые опосредуют быстрые (миллисекунды) и медленные (около часа) специфические биологические эффекты гестагенов. Внутриклеточные рецепторы прогестерона относятся к суперсемейству лигандактивируемых транскрипционных факторов. Существует две основные изоформы РП: РП-А (94кД) и РП-В (120кД). Обе изоформы кодируются одним геном, но возникают в результате действия разных промоторов (областей, определяющих инициацию транскрипции). Использование того или иного промотора тканеспецифично и дополнительно контролируется эндокринными и паракринными факторами [21, 32, 42]. Рецепторы различаются наличием на N-конце РП-В 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 [52]. Они различаются по спектру индуцируемых прогестероном ответов в одной и той же клетке, РП-А может ингибировать действие гормона через РП-В. В экспериментах было показано, что для подготовки беременности и ее поддержания требуется РП-А, а для развития молочных желез необходима экспрессия РП-В [13, 36]. У человека идентифицирован рецептор прогестерона – С, который увеличивает транскрипционную активность РП-А и РП-В [63].

Помимо медленно развивающихся геномных эффектов, за которые ответственны классические подтипы РП, прогестерон может индуцировать быстрые ответы клеток. К ним относятся, например, индукция созревания ооцитов, активация Src/Ras/MAPK (mitogen-activated protein kinases) сигнального пути в клетках [29]. 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 – ЕКР 1 и 2 типа [56]. Для них существуют плазмомембранные рецепторы. В настоящее время идентифицировано несколько РП плазматических мембран, действующих, в основном, через активацию системы вторичных мессендже-

ров. Наиболее распространенными являются мембранный РП – mRP (7TMРR – семь раз пронизывающий мембранный рецептор прогестерона) и прогестероно-вый мембранный рецепторный компонент 1 и 2 – PGMRC1 и PGMRC2 [10].

По распределению в тканях и экспрессии в репродуктивном цикле подразделяют три типа мембранных РП: α , β , γ . В репродуктивных органах человека, таких как яичники и плацента, представлены mRP- α [51]. При контакте мембранного РП с гормоном диссоциируется ингибиторный G-белок, одна из субъединиц которого связывается с аденилатциклазой, активность ее снижается, в результате чего уровень цАМФ падает [16, 25].

Прогестероновый мембранный рецепторный компонент 1 имеет широкий спектр физиологической активности – регуляция синтеза и катаболизма стероидов, содержания холестерина, эндоцитоза и репродуктивного поведения [50]. С этим рецептором связано антиапоптотическое действие прогестерона на клетки гранулезы и желтого тела [40]. Прогестероно-вый 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 ц-ГМФ-зависимых протеинкиназ и протеинкиназы С [18, 39].

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 [30]. 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 РП и их корегуляторов в разных тканях и разновидностях клеток прогестерон может иметь различные действие. Активность корегуляторов может контролироваться рядом факторов, например, путем фосфорилирования [27].

Центральное место в поддержании прогестеронового 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 [37].

Связывание прогестерона с РП приводит к конформационным изменениям их структуры. Рецепторные димеры связываются со специфическими гормончувствительными элементами ДНК, отвечающими за конечный биологический ответ на воздействие гестагенов. Прогестерон специфически регулирует экспрессию 94 генов.

Механизм прерывания беременности в ранние сроки обусловлен не только недостаточной продукцией прогестерона, но и снижением количества и наруше-

нием синтеза рецепторов в эндометрии [4]. Проведенные исследования показали, что в норме количество РП во время гестации возрастает в два раза.

Действие прогестерона во время беременности

Во время беременности основными эффектами прогестерона являются участие в процессах овуляции и имплантации, преобразование эндометрия 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 blastоцисты определяется его рецепторной активностью и характерными морфологическими изменениями. Прогестерон имеет большое значение в подготовке эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Считается, что роль стероида проявляется и в его действии на матку, и на развивающуюся blastоцисту [48]. Прогестерон облегчает процесс имплантации путем активации ферментов способных лизировать оболочку яйцеклетки (*zona pellucida*) [48]. Кроме этого, 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: ТФР – трансформирующий фактор роста (*transforming growth factor – TGF*), оФРФ – основной фактор роста фибробластов (*basic fibroblast growth factor*), ЭФР – эпидермальный фактор роста (*epidermal growth factor – EGF*), ТРФ – тромбоцитарный ростовой фактор (*platelet-derived growth factor – PDGF*), СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor – VEGF*), ИПФР – инсулиноподобный фактор роста (*insulin-growth factor – IGF*), ГФР – гемопоэтический фактор роста (*HGF*) и пролактин [20, 22].

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 ЭФР, ТГФ- α , гепаринсвязывающего EGF-подобного фактора роста (HB-EGF) и ИПФР приводят к тканеспецифичной стимуляции пролиферации стромы и эпителия [22]. ТФР регулирует рост клеток, вовлечен в процессы апоптоза и ремоделирования ткани, играет принципиальную роль в формировании межклеточного матрикса. Про-

гестерон потенцирует действие ТФР- β . Предполагается, что гемопоэтический фактор роста, колониестимулирующий фактор роста-1 оказывают влияние на рост и дифференцировку плацентарного трофобласта, и их секреция регулируется прогестероном и эстрогенами [44]. Прогестерон повышает уровень ЭФР, который оказывает митогенный эффект на ряд репродуктивных тканей. Кроме этого, ЭФР облегчает процесс имплантации [14]. ИПФР секретируется с самых первых дней беременности, он обеспечивает пролиферацию и дифференцировку клеток, а также рост матки. Рядом исследователей предполагается его действие на blastоцисту [24].

Прогестерон способствует не только развитию, но и васкуляризации миометрия. Ангиогенез регулируется половыми стероидными гормонами. Прогестерон (наряду с эстрадиолом) стимулирует экспрессию мРНК СЭФР-А и СЭФР-В. СЭФР 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 СЭФР на эмбрион на ранних стадиях имплантации, когда процессы ангиогенеза еще отсутствуют. Также известно, что СЭФР участвует в координации процессов дифференцировки, миграции и инвазии трофобласта [64]. Высокая активность СЭФР в эндометрии коррелирует с активностью плацентарного ростового фактора (PIGF) – важного ангиогенного фактора, и их совместное влияние оказывает регуляторное действие на процессы имплантации [3].

Прогестерон служит мощным стимулятором экспрессии оФРФ в матке [5]. Этот фактор является одним из важнейших регуляторов ангиогенеза и клеточной дифференцировки в плаценте, 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 оФРФ и СЭФР, как способность регулировать маточно-плацентарный кровоток [3].

Прогестерон стимулирует экспрессию адреномедулина и его рецепторов – еще одного стимулятора ангиогенеза и регулятора пролиферации [59].

Некоторые функции прогестерона включают стимуляцию глюконеогенеза, метаболизм циклических нуклеотидов, синтез и секрецию белков [22]. Прогестерон увеличивает объем внутрисосудистой жидкости, влияя на обмен натрия в организме матери, тем самым способствует удалению продуктов метаболизма плода.

Одной из основных функций прогестерона при беременности является препятствование сокращению матки, которое может привести к выкидышу плода,

если продукция прогестерона снизится. Прогестерон подавляет сократимость миометрия посредством множества механизмов, включая влияние на концентрацию внутриклеточного кальция, уровень простагландинов, уровень релаксина и окситоцина [22]. Под его влиянием замедляется передача нервного возбуждения с одного мышечного волокна на другое, в результате снижается активность нервно-мышечного аппарата матки.

Увеличение концентрации кальция 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 [66]. Комплекс Ca^{2+} -кальмодулин связывается с киназой легких цепей миозина (MLCK – Myosin Light Chain Kinase), 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 [41]. MLCK может фосфорилироваться протеинкиназой A (цАМФ-зависимой протеинкиназой), что снижает сродство фермента к комплексу кальмодулин-кальций и приводит к инактивации энзима. Способность протеинкиназы A ингибировать активность MLCK в миометрии, даже в присутствии агонистов, повышающих концентрацию Ca^{2+} , позволяет биохимически обосновать вывод, что агенты, которые повышают уровень внутриклеточного цАМФ – ингибируют сокращение матки даже в присутствии кальций-активирующих агентов [11].

Прогестерон ингибирует активность простагландинов, тем самым способствуя уменьшению сократимости матки. Такое подавление происходит несколькими путями, включая блокирование действия простагландинов, уменьшение простагландинового синтеза и повышение их инактивации. Прогестерон стимулирует фермент – простагландин-15-дегидрогеназу, которая катализирует процесс оксидации простагландинов, приводя к их инактивации. Прогестерон является антагонистом простагландинов во время беременности и лютеиновой фазы менструального цикла, так как он снижает уровень простагландинов F2 α и E в эндометрии матки. Падение уровня прогестерона в конце беременности ассоциируется с усилением активности синтеза простагландинов, продукции простагландина F2 α , ведущей к началу родов [22].

Простагландины могут осуществлять свое действие двумя способами: прямо – через собственные рецепторы и косвенно – через окситоциновые рецепторы, белки которых регулируются стероидными гормонами. Уровень окситоциновых рецепторов в матке человека ингибируется путем блокирования продукции простагландина F2 α прогестероном, и наоборот, индукция простагландина F2 α приводит к снижению прогесте-

рона, и параллельно, к увеличению рецепторов окситоцина [22]. Следует отметить, что модуляция аффинности окситоциновых рецепторов относится к геномным эффектам прогестерона [34].

Для предотвращения сократимости матки прогестерон способствует появлению физиологической резистентности к ангиотензину, заметно уменьшая экспрессию рецепторов ангиотензина II [53, 56]. Точно так же установлено, что под действием прогестерона в миометрии крыс во время беременности, возникала рефрактерность от токолитического эффекта предсердного натрийуретического фактора [45].

Прогестерон через собственные рецепторы увеличивает высвобождение EDRF – релаксирующего фактора эндотелия, NO [35], ингибирует секрецию контрактильного фактора эндотелия (EDCF) и эндотелина-1 [38].

В поддержании спокойствия матки во время беременности участвует адренергическая система. Прогестерон увеличивает транскрипцию β -адренергических рецепторов в миометрии, приводя к повышению его чувствительности (сенсильности) к адренергическим агентам [22, 61] и способствуя снижению тонуса матки.

Было показано, что прогестерон ответственен за поддержание уровня релаксина [65]. Релаксин – важный гормон для ингибирования спонтанного или простагландин-опосредованного сокращения миометрия. Он повышает уровень цАМФ и ингибирует метаболизм фосфоинозитидов через активацию цАМФ-зависимых протеинкиназ [11]. Уровень цАМФ, в свою очередь, подавляет активность MLCK. Релаксин также способствует поддержанию имплантации и ранней беременности путем стимуляции секреции коллагеназы, протеогликазы, β -глюкоронидазы и активатора плазминогена, что способствует возрастанию коллагеновой основы и эластичности матки [22].

Прогестерон увеличивает скорость транскрипции РТНгР – белка, родственного паратиреоидному гормону в миометрии. РТНгР способствует увеличению плацентарного транспорта кальция и уровня цАМФ, что ингибирует сокращение гладких мышц матки [19].

В последние десятилетия фактически был получен ответ на главную загадку беременности – ее приемлемость материнским организмом. Являясь аллотрансплантатом для матери, плодное яйцо, содержащее отцовские антигены, подвергается реакциям отторжения. Один из механизмов, который способствует развитию гравидации, реализуется под воздействием прогестерона. Иммунологические эффекты гормона опосредованы особым белком, получившим название индуцированный прогестероном блокирующий фактор – ИПБФ (PIBF), который регулирует переход иммунной системы женщины на функционирование в условиях беременности [31, 43].

Данный посредник синтезируется CD56 $^{+}$ -клетками плаценты и децидуальной оболочки и обладает существенной антиабортивной активностью [17]. Иммунологическое влияние ИПБФ касается как клеточных, так

и гуморальных иммунных механизмов. Было показано, что ИПБФ увеличивает продукцию цитокинов Th2-типа посредством связывания с новым типом рецепторов ИЛ-4 и путем активации Jak/STAT пути, приводя, таким образом, к изменению баланса Th1/Th2. В присутствии ИПБФ вырабатывается в 8 раз больше цитокина Th2, чем в его отсутствие. Увеличение продукции цитокинов Th2 влечет за собой повышение выработки иммуноглобулинов и оказывает влияние на гуморальный иммунитет. Этот механизм способствует сохранению беременности. Считается, что реакция, обусловленная Th2-типа способствует нормальному течению гестации, 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. ИПБФ меняет профиль секреции цитокинов, сокращая производство воспалительных, цитотоксических цитокинов (например, интерферона- δ , фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов-1, 2, 6) и увеличивая образование регуляторных (например, интерлейкинов – 3, 4, 5, 10, 13, 15). Провоспалительные цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и в конечном итоге – выкидыш. Регуляторные цитокины, наоборот, способствуют развитию трофобласта, контролируют ангиогенез, повышают продукцию хорионического гонадотропина, а также осуществляют иммуносупрессию.

Кроме этого, ИПБФ ингибирует цитотоксичность НК-клеток, блокируя их дегрануляцию и выход перфорины и протеиназы, которые путем перфорации мембран чужеродных клеток попадают внутрь их и индуцируют апоптоз. ИПБФ также предотвращает трансформацию НК-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 уничтожение иммунной системой матери. У беременных женщин определяется прямая связь между экспрессией ИПБФ и количеством асимметричных молекул – IgG [57].

ИПБФ ингибирует работу фосфолипазы A2 и, таким образом, предотвращает высвобождение арахидоновой кислоты, снижая тем самым синтез проста-

гландинов [58]. Благодаря всем этим эффектам ИПБФ предотвращает деструкцию клеток эмбриона и, возможно, является своеобразным «ключом» к его выживанию.

Кроме того, прогестерон и его производные стимулируют в эндометрии продукцию протеинов, в частности, белка Tj6, который вызывает апоптоз естественных киллеров [8].

На этом функции данного гормона во время беременности не исчерпываются. Прогестерон предшествует образованию стероидных гормонов у ребенка во внутриутробном периоде развития. Он также участвует в развитии других тканей у зародыша. Предполагается, что адекватный уровень гормона необходим для нормального развития костной ткани [9] и головного мозга ребенка. Например, показано, что прогестерон необходим для нормального функционирования и дифференцировки первичного гиппокампа, кортикальных и стриарных нейронов [60]. Исследовательские данные показывают, что 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 [62].

Действие прогестерона в организме человека

Прогестерон, помимо его роли во время беременности, 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 [28]. Прогестерон оказывает супрессивное действие на пролиферацию и активность лимфоцитов во время 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 P13-киназа/Akt – сигнальный путь, приводя к фосфорилированию Akt – ключевого белка – регулятора клеточного роста и дифференцировки [6]. Прогестерон обладает влиянием на апоптоз. Антиапоптотическое действие проявляется стимулированием экспрессии антиапоптотических белков, снижением экспрессии проапоптотических факторов, таких как, например, каспазы-3 [15].

Прогестерон участвует в регуляции энергетического обмена: повышает дыхание митохондрий [23]. Кроме этого, прогестерон 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 перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клетках [46]. Хотя прогестерон в силу структурных особенностей не является истинным антиоксидантом, высокий уровень этого гормона эффективно снижает повреждение клеток свободными радикалами [47]. Кроме того, прогестерон повышает уровень митохондриального глутатиона [55]. Прогестерон снижает уровень нитрита, супероксида и пероксида водорода [12]. Таким образом, прогестерон снижает ПОЛ и оксидативный стресс, как уменьшая продукцию свободных радикалов, так и стимулируя антиокислительную защиту.

Прогестерон вызывает фосфорилирование фермента Akt – протеин киназы B, понижающего эффектора метаболизма фосфоинозитид-3-киназы (PI-3) и киназ, входящих в состав группы «extracellular-signal regulated kinase (ERK)» – составной части метаболизма митоген-активируемые киназ (МАРК) [54]. 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 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, α -фукозидазы, цАМФ-зависимой киназы типа II, гидролазы и фосфатазы [22]. Прогестерон усиливает активность дегидрогеназ, а именно, изоцитратдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, а также ферментов – глюкозо-6-фосфатазы [26], щелочной фосфатазы, глутаминтрансферазы, катепсина D [49].

Накапливаются данные о влиянии прогестерона на структуры ЦНС, где он участвует в изменении функций клеток. В период гестации им поддерживается доминанта беременности в центральной нервной системе. В последнее время особый интерес вызывают данные о нейропротекторной и нейрорегенеративной деятельности гормона [2, 33].

В 1998 году рецепторы прогестерона были обнаружены на остеобластах человека, что предусматривало его физиологическое влияние на клетки костей [9]. Была подтверждена роль гормона в регуляции функционирования металлопротеиназ, участвующих в remodelировании и резорбции кости. Прогестерон повышает уровень фермента MT1-MMP.

Прогестагены оказывают влияние на функционально-метаболические характеристики сердечно-сосудистой системы [9]. Доказано присутствие РП 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 во время беременности, в определенной степени, объясняют возрастанием уровня прогестерона [1, 2].

Прогестерон метаболизируется в печени и в гормонозависимых органах (например, в плаценте), где происходит его трансформация, в основном, в 5β -прегнан-3 α , 20 α -диол, лишенный гормональной активности [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Караченцев А.Н., Сергеев П.В., Матюшин А.И. Гестагены и сердце // Проблемы эндокринологии. 1996. Т.42, №2. С.42–45.
2. Луценко М.Т., Самсонов В.П. Основные направления и перспективы развития научно-исследовательской работы в Институте физиологии и патологии дыхания СО РАМН // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1998. Вып.2. С.1–9.
3. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Состояние фетоплацентарного барьера при герпес-вирусной инфекции у беременных // Сибирский научный медицинский журнал. 2008. Т.28, №5. С.142–147.
4. Пустотина О.А. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности – обоснование применения препаратов прогестерона // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. №2. С.51–54.
5. 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.
6. 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.
7. Bardin C.W., Milgrom E., Mauvais-Jarvis P. Progesterone and progestins. New York: Raven Press, 1983. 448 p.
8. 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.
9. 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.

10. 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, №2. P.359–375.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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, №2. P.971–981.
15. 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.
16. Dosiou C., Hamilton A.E., Pang Y., Overgaard M.T., Tulac S., Dong J., Thomas P., Giudice L.C. 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.
17. Druckmann R., Druckmann M.A. Progesterone and the immunology of pregnancy // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol.97, №5. P.389–396.
18. 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.
19. Ferguson J.E., Gorman J.V., Bruns D.E., Weir E.C., Burtis W.J., Martin T.J., Bruns M.E. Abundant expression of parathyroid hormone-related protein in human amnion and its association with labor // *PNAS.* 1992. Vol.89, №17. P.8384–8388.
20. 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.
21. Flötotto T., Niederacher D., Hohmann D., Heimerzheim T., Dall P., Djahansouzi S., Bender H.G., Hanstein B. Molecular mechanism of estrogen receptor (ER)α-specific, estradiol-dependent expression of the progesterone receptor (PR) B-isoform // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004. Vol.88, №2. P.131–142.
22. Graham J.D., Clarke C.L. Physiological action of progesterone in target tissues // *Endocrine Reviews.* 1997. Vol.18, №4. P.502–519.
23. 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.
24. 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, №2. P.208–219.
25. Karteris E., Zervou S., Pang Y., Dong J., Hillhouse E.W., Randeve 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.
26. 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* / ed. F.Bresciani. New York: Raven Press, 1980. P.259–271.
27. 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.
28. Lee W.S., Harder J.A., Yoshizumi M., Lee M.E., Haber E. Progesterone inhibits arterial smooth muscle cell proliferation // *Nat. Med.* 1997. Vol.3, №9. P.1005–1008.
29. Leonhardt S.A., Boonyaratnakornkit V., Edwards D.P. Progesterone receptor transcription and non-transcription signaling mechanisms // *Steroids.* 2003. Vol.68, №10–13. P.761–770.
30. Li X., O'Malley B.W. Unfolding the Action of Progesterone Receptors // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol.278, №41. P.39261–39264.
31. 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.
32. 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.
33. Mani S.K., Oyola M.G. Progesterone signaling mechanisms in brain and behavior // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2012. Vol.3. P.7.
34. 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.
35. Molinary C., Battaglia A., Grossini E., Mary D.A., Stoker J.B., Surico N., Vacca G. The effect of progesterone on coronary blood flow in anaesthetized pigs // *Exp. Physiol.* 2001. Vol.86, №1. P.101–118.
36. Mulac-Jericevic B., Conneely O.M. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. // *Reproduction.* 2004. Vol.128, №2. P.139–146.
37. 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.

38. Orshal J.M., Khalil R.A. Gender, sex hormones, and vascular tone // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. Vol.286, №2. P.233–249.
39. Peluso J.J. Multiplicity of progesterone's actions and receptors in the mammalian ovary // *Biol. Reprod.* 2006. Vol.75, №1. P.2–8.
40. 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.
41. 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.
42. Petz L.N., Ziegler Y.S., Schultz J.R., Kim H., Kemper J.K., Nardulli A.M. 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.
43. 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, №1. P.30–33.
44. Pollard J.W., Bartocci A., Arceci R., Orlofsky A., Ladner M.B., Stanley E.R. Apparent role of the macrophage growth factor, CSF-I, in placental development // *Nature.* 1987. Vol.330, №6147. P.484–486
45. 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, №2. P.259–266
46. Robertson C.L., Puskar A., Hoffman G.E., Murphy A.Z., Saraswati M., Fiskum G. 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.
47. 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.
48. Rothchild I. Role of progesterone in initiating and maintaining pregnancy // *Progesterone and Progestins* / ed. C.W.Bardin, E.Milgrom, P.Mauvais-Jarvis. New York: Raven Press, 1983. P.219–229.
49. 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.
50. Thomas P. Characteristics of membrane progestin receptor alpha (mPRalpha) and progesterone membrane receptor component 1 (PGRMC1) and their roles in mediating rapid progestin actions // *Front. Neuroendocrinol.* 2008. Vol.29, №2. P.292–312.
51. Thomas P., Pang Y., Dong J., Groenen P., Kelder J., de Vlieg J., Zhu Y., Tubbs C. Steroid and G protein binding characteristics of the seatrout and human progestin membrane receptor alpha subtypes and their evolutionary origins // *Endocrinology.* 2007. Vol.148, №2. P.705–718.
52. 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.
53. Schirar A., Capponi A., Catt K.J. Regulation of uterine angiotensin II receptors by estrogen and progesterone // *Endocrinology.* 1980. Vol.106, №1. P.5–12.
54. Singh M. Ovarian hormones elicit phosphorylation of Akt and extracellular-signal regulated kinase in explants of the cerebral cortex // *Endocrine.* 2001. Vol.14, №3. P.407–415.
55. 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.
56. Stjernholm Y.V. Progesterone in Human Pregnancy and Parturition // *Sex Hormones* / ed. R.Dubey. 2012. URL: <http://www.intechopen.com/books/sex-hormones/progesterone-in-pregnancy-and-parturition>.
57. 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.
58. Szekeres-Bartho J., Poigar B. PIBF: the double edged sword. Pregnancy and tumor // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol.64, №2. P.77–86.
59. Xu Q., Ohara N., Chen W., Liu J., Sasaki H., Morikawa A., Sitruk-Ware R., Johansson E.D., Maruo T. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells // *Hum. Reprod.* 2006. Vol.21, №9. P.2408–2416.
60. VanLandingham J.W., Cutler S.M., Virmani S., Hoffman S.W., Covey D.F., Krishnan K., Hammes S.R., Jamnongjit M., Stein D.G. The enantiomer of progesterone acts as a molecular neuroprotectant after traumatic brain injury // *Neuropharmacology.* 2006. Vol.51, №6. P.1078–1085.
61. Vivat V., Cohen-Tannoudji J., Revelli J.-P., Muzzin P., Giacobino J.-P., Maltier J.-P., Legrand C. Progesterone transcriptionally regulates the β 2-adrenergic receptor gene in pregnant rat myometrium // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267, №12. P.7975–7978.
62. 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, №8. P.3658–3661.
63. 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, №11. P.1379–1387.
64. 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.
65. Yki-Jarvinen H., Wahlstrom T., Seppala M. Human endometrium contains relaxin that is progesterone-depen-

dent // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1985. Vol.64, №8. P.663–665.

66. 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.

REFERENCES

1. Karachentsev A.N., Sergeev P.V., Matyushin A.I. Gestagens and heart. *Problemy endokrinologii* 1996; 42(2):42–45 (in Russian).

2. Lutsenko M.T., Samsonov V.P. Main research directions and development prospects at the Institute of Physiology and Pathology of Respiration. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 1999; 2:1–9 (in Russian).

3. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. The State of Feto-placental Barrier at Herpes Viral Infection in Pregnant Women. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* 2008; 28(5):142–147 (in Russian).

4. Pustotina O.A. Placental insufficiency and treat of pregnancy loss-arguments for use of progesterone drugs. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2006; 2:51–54 (in Russian).

5. Aktas G., Kayton R. Ultrastructural immunolocalization of basic fibroblast growth factor in fibroblasts and extracellular matrix. *Histochem. Cell Biol.* 2000; 113(3):227–233.

6. 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; 11(5):481–488.

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

8. Barrera D., Avila E., Díaz L. Immunological role of progesterone in the maintenance of pregnancy. *Rev. Invest. Clin.* 2007; 59(2):139–145.

9. Boomsma D., Paoletti J. A Review of current research on the effects of progesterone. *Int. J. Pharm. Compd.* 2002; 6(4):245–250.

10. 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; 21(2):359–375.

11. 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; 21(5):514–550.

12. 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; 32(1):43–52.

13. Conneely O.M., Mulac-Jericevic B., Lydon J.P. Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms. *Steroids* 2003; 68(10-13):771–778.

14. 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 bioac-

tivity by progesterone and estrogen in the adult mouse uterus. *Endocrinology* 1994; 134(2):971–981.

15. 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; 22(1):106–118.

16. Dosiou C., Hamilton A.E., Pang Y., Overgaard M.T., Tulac S., Dong J., Thomas P., Giudice L.C. Expression of membrane progesterone receptors on human T lymphocytes and Jurkat cells and activation of G-proteins by progesterone. *J. Endocrinol.* 2008; 196(1):67–77.

17. Druckmann R., Druckmann M.A. Progesterone and the immunology of pregnancy *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005; 97(5):389–396.

18. 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; 91(12):4962–4968.

19. Ferguson J.E., Gorman J.V., Bruns D.E., Weir E.C., Burtis W.J., Martin T.J., Bruns M.E. Abundant expression of parathyroid hormone-related protein in human amnion and its association with labor. *PNAS* 1992; 89(17):8384–8388.

20. Flake G.P., Andersen J., Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ. Health Perspect.* 2003; 111(8):1037–1054.

21. Flötotto T., Niederacher D., Hohmann D., Heimerzheim T., Dall P., Djahansouzi S., Bender H.G., Hanstein B. Molecular mechanism of estrogen receptor (ER)alpha-specific, estradiol-dependent expression of the progesterone receptor (PR) B-isoform. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004; 88(2):131–142.

22. Graham J.D., Clarke C.L. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocrine Reviews* 1997; 18(4):502–519.

23. 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; 149(6):3167–3175.

24. 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; 46(2):208–219.

25. Karteris E., Zervou S., Pang Y., Dong J., Hillhouse E.W., Randeve 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; 20(7):1519–1534.

26. King, R.J.B., Whitehead M.I. Application of steroid receptor analyses to clinical and biological investigations of the postmenopausal endometrium. In: Bresciani F., editor. *Perspectives in Steroid Receptor Research*. New York: Raven Press; 1980:259–271.

27. 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-bind-

- ing domains of nuclear receptors. *Mol. Cell Biol.* 2002; 22(1):357–369.
28. Lee W.S., Harder J.A., Yoshizumi M., Lee M.E., Haber E. Progesterone inhibits arterial smooth muscle cell proliferation. *Nat. Med.* 1997; 3(9):1005–1008.
29. Leonhardt S.A., Boonyaratanakornkit V., Edwards D.P. Progesterone receptor transcription and non-transcription signaling mechanisms. *Steroids* 2003; 68(10-13):761–770.
30. Li X., O'Malley B.W. Unfolding the Action of Progesterone Receptors *J. Biol. Chem.* 2003; 278(41):39261–39264.
31. Lockwood C.J., Krikun G., Schatz F. Decidual cell-expressed tissue factor maintains hemostasis in human endometrium. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001; 943:77–88.
32. 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; 89(2):1010–1013.
33. Mani S.K., Oyola M.G. Progesterone signaling mechanisms in brain and behavior. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012; 3:7.
34. Mellon S.H., Gong W., Schonemann M.D. Endogenous and synthetic neurosteroids in treatment of Niemann Pick Type C Disease. *Brain Res. Rev.* 2008; 57(2):410–420.
35. Molinary C., Battaglia A., Grossini E., Mary D.A., Stoker J.B., Surico N., Vacca G. The effect of progesterone on coronary blood flow in anaesthetized pigs. *Exp. Physiol.* 2001; 86(1):101–118.
36. Mulac-Jericevic B., Conneely O.M. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction* 2004; 128(2):139–146.
37. 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; 143(4):901–910.
38. Orshal J.M., Khalil R.A. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004; 286(2):R233–249.
39. Peluso J.J. Multiplicity of progesterone's actions and receptors in the mammalian ovary. *Biol. Reprod.* 2006; 75(1):2–8.
40. 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; 320(1-2):153–161.
41. Pepe G.J., Albrecht E.D. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr. Rev.* 1995; 16(5):608–648.
42. Petz L.N., Ziegler Y.S., Schultz J.R., Kim H., Kemper J.K., Nardulli A.M. Differential regulation of the human progesterone receptor gene through an estrogen response element half site and Sp1 sites. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004; 88(2):113–122.
43. Piccinni M.P., Scaletti C., Maggi E., Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J. Neuroimmunol.* 2000; 109(1):30–33.
44. Pollard J.W., Bartocci A., Arceci R., Orlofsky A., Ladner M.B., Stanley E.R. Apparent role of the macrophage growth factor, CSF-I, in placental development. *Nature.* 1987; 330(6147):484–486.
45. 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; 131(2):259–266.
46. Robertson C.L., Puskas A., Hoffman G.E., Murphy A.Z., Saraswati M., Fiskum G. Physiologic progesterone reduces mitochondrial dysfunction and hippocampal cell loss after traumatic brain injury in female rats. *Exp. Neurol.* 2006; 197(1):235–243.
47. Roof R.L., Hoffman S.W., Stein D.G. Progesterone protects against lipid peroxidation following traumatic brain injury in rats. *Mol. Chem. Neuropathol.* 1997; 31(1):1–11.
48. Rothchild I. Role of progesterone in initiating and maintaining pregnancy. In: Bardin C.W., Milgrom E., Mauvais-Jarvis P., editors. Progesterone and Progestins. New York: Raven Press; 1983: 219–229.
49. Tarachand U., Eapen J. Influence of estrogen, progesterone and estrous cycle on gamma-glutamyltranspeptidase of rat endometrium. *FEBS Lett.* 1982; 141(2):210–212.
50. Thomas P. Characteristics of membrane progestin receptor alpha (mPRalpha) and progesterone membrane receptor component 1 (PGRMC1) and their roles in mediating rapid progestin actions. *Front. Neuroendocrinol.* 2008; 29(2):292–312.
51. Thomas P., Pang Y., Dong J., Groenen P., Kelder J., de Vlieg J., Zhu Y., Tubbs C. Steroid and G protein binding characteristics of the seatrout and human progestin membrane receptor alpha subtypes and their evolutionary origins. *Endocrinology.* 2007; 148(2):705–718.
52. 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; 7:e009.
53. Schirar A., Capponi A., Catt K.J. Regulation of uterine angiotensin II receptors by estrogen and progesterone. *Endocrinology* 1980; 106(1):5–12.
54. Singh M. Ovarian hormones elicit phosphorylation of Akt and extracellular-signal regulated kinase in explants of the cerebral cortex. *Endocrine* 2001; 14(3):407–415.
55. Subramanian M., Pusphendran C.K., Tarachand U. Devasagayam T.P. Gestation confers temporary resistance to peroxidation in the maternal rat brain. *Neurosci. Lett.* 1993; 155(2):151–154.
56. Stjernholm Y.V. Progesterone in Human Pregnancy and Parturition. In: Dubey R., editor. Sex Hormones; 2012: available at: <http://www.intechopen.com/books/sex-hormones/progesterone-in-pregnancy-and-parturition>.
57. Szekeres-Bartho J., Halasz M., Palkovics T. Progesterone in pregnancy; receptor-ligand interaction and signaling pathways. *J. Reprod. Immunol.* 2009;

83(1-2):60–64.

58. Szekeres-Bartho J., Poigar B. PIBF: the double edged sword. Pregnancy and tumor. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 64(2):77–86.

59. Xu Q., Ohara N., Chen W., Liu J., Sasaki H., Morikawa A., Sitruk-Ware R., Johansson E.D., Maruo T. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum. Reprod.* 2006; 21(9):2408–2416.

60. VanLandingham J.W., Cutler S.M., Virmani S., Hoffman S.W., Covey D.F., Krishnan K., Hammes S.R., Jamnongjit M., Stein D.G. The enantiomer of progesterone acts as a molecular neuroprotectant after traumatic brain injury. *Neuropharmacology* 2006; 51(6):1078–1085.

61. Vivat V., Cohen-Tannoudji J., Revelli J.-P., Muzzin P., Giacobino J.-P., Maltier J.-P., Legrand C. Progesterone transcriptionally regulates the β 2-adrenergic receptor gene in pregnant rat myometrium. *J. Biol. Chem.* 1992; 267(12):7975–7978.

62. Wagner C.K., Nakayama A.Y., De Vries G.J. Po-

tential role of maternal progesterone in the sexual differentiation of the brain. *Endocrinology* 1998; 139(8):3658–3661.

63. 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; 10(11):1379–1387.

64. 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; 66(3):802–812.

65. Yki-Jarvinen H., Wahlstrom T., Seppala M. Human endometrium contains relaxin that is progesterone-dependent. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1985; 64(8):663–665.

66. 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; 139(9):3923–3934.

Поступила 11.03.2016

Контактная информация

Инна Викторовна Довжикова,

доктор биологических наук,

ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов

этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы

при неспецифических заболеваниях легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dov_kova100@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Inna V. Dovzhikova,

PhD, DSc, Leading staff scientist 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,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dov_kova100@rambler.ru