

# ОБЗОРЫ

УДК 577.175.64:618.2(047.31)

DOI: 10.12737/21463

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ЭСТРОГЕНОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (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

Цель статьи – проанализировать значение эстрогенов в период беременности. Кратко изложен механизм эффектов гормонов. Рассмотрено влияние эстрогенов на маточно-плацентарный кровоток, их необходимость для запуска программы морфогенеза тканей в плаценте и матке, влияние на выработку других стероидных и белковых гормонов, стимулирующее действие на работу 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, регуляция экспрессии липопротеидов низкой плотности. Показаны факторы роста, служащие медиаторами эстрогенов. Представлен вывод, что в начале беременности эстрогены способствуют морфологическому и функциональному росту, развитию и дифференцировке плаценты, во второй половине беременности эстрогены стимулировали функциональное созревание. Кроме этого, гормоны играют важную роль в развитии легких, почек, печени, фолликулов яичника, костной ткани плода и способствуют формированию различных изменений в организме матери, необходимых для поддержания беременности.

*Ключевые слова: эстрогены, механизм действия, беременность.*

### SUMMARY

## MODERN CONCEPTS OF ESTROGENS ROLE AT PREGNANCY (REVIEW)

I.V.Dovzhikova, M.T.Lutsenko

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

The article analyzes the importance of estrogen during pregnancy. The mechanism of hormones effects is summarized. The effect of estrogen on utero-placental blood flow, its necessity to run tissue morphogenesis in placenta and uterus, the impact on other steroid and protein hormones production, stimulating effect on 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase work, regulation of LDL expression are studied. The growth factors that are mediators of estrogen are shown. There was made a conclusion that in early pregnancy estrogens contribute to morphological and functional growth, development and differentiation of placenta and in the second half of pregnancy estrogens stimulate functional maturation. Furthermore, hormones play an important role in the development of lung, kidney, liver, ovarian follicles, fetal bone and promote the formation of different changes in the mother necessary for the maintenance of pregnancy.

*Key words: estrogens, mechanism of action, pregnancy.*

Женские половые стероидные гормоны играют огромную роль в период гестации [1–3]. Последнее время, однако, усилия исследователей сосредоточены, в основном, на прогестероне и его метаболитах. При изучении же эстрогенов акцент делается на анализ их влияния вне беременности (механизм канцерогенеза, состояние костной ткани, сердечно-сосудистой и нервной систем). Обзоров, посвященных значению эстро-

генов во время беременности, в доступной нам современной литературе представлено недостаточно. Целью нашей работы был анализ действия этих гормонов в гестационный период.

### Механизм действия эстрогенов

Эстрогены, подобно другим стероидным гормонам, осуществляют свое действие через рецепторы эстрогенов (РЭ) – члены суперсемейства стероид-рецептор – которые одновременно являются транскрипционными факторами. Наиболее хорошо изучены рецепторы самого активного эстрогена – эстрадиола –  $\alpha$  и  $\beta$ . РЭ $\alpha$  локализуется в органах женской репродуктивной системы, а также в плаценте – синцитиотрофобласте и цитотрофобласте [7, 9, 32]. РЭ $\beta$  обнаружены в яичках, яичниках, селезенке, вилочковой железе, надпочечниках, гипофизе, головном мозге, почках и коже [8, 32]. Исследования показали, что эти два подтипа РЭ по-разному реагируют в зависимости от лиганда и могут иметь различные роли в регуляции генов [28]. Доказано существование еще одного РЭ, так называемого рецептора, 7 раз пронизывающего мембрану и ассоциированного с G-белком (GPER). Кроме рецепторного механизма действия, эстрогенам присущи так называемые «быстрые» негеномные эффекты. Такие эффекты, происходящие за короткий промежуток времени, описаны и для других стероидных гормонов (например, прогестерона). В плаценте действия эстрогенов осуществляются классическим способом – через рецепторы [32].

Существует мнение, что значение эстрогенов во время гестации незначительно [19]. Данная точка зрения основана на исследованиях роли гормонов в условиях их подавленного синтеза (например, при врожденной липоидной гиперплазии надпочечников, недостаточности плацентарной ароматазы или сульфатазы). В таких исследованиях было выявлено, что снижение эстрогеногенеза не приводило к прерыванию беременности. Возникает вопрос: по какой причине плацента продуцирует такое большое количество эстрогенов? Для ответа на него попробуем разобраться в роли этих гормонов при беременности.

### Влияние эстрогенов на маточно-плацентарный кровоток

Одной из важнейших функций эстрогенов является их способность оказывать влияние на маточно-плацентарный кровоток. Причем, самым эффективным гормоном в данном случае является эстриол [19], количество которого во время гестации резко возрастает.

Механизмы такого влияния различны. Эстрогены влияют на эндотелий сосудов, увеличивая продукцию ряда вазодилататоров, таких как оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации и простаглицлин. Активация эстрогенами эндотелиальной NO-синтазы может происходить тремя различными механизмами: через стимуляцию экспрессии гена фермента посредством РЭ $\alpha$ ; через активацию сигнального пути, состоящего из фосфоинозитид-3-киназы – протеинкиназы

АКТ, фосфорилирующей NO-синтазу, что приводит к увеличению активности последней; и через увеличение экспрессии кальмодулина, который необходим для кальций-зависимой стимуляции NO-синтазы. Эстрогены сдвигают баланс синтеза простаноидов к вазодилататору – простаглицлину (PGI<sub>2</sub>). Они увеличивает продукцию PGI<sub>2</sub> через стимуляцию активности циклооксигеназы 1 и PGI<sub>2</sub>-синтазы [26, 27]. Одновременно, эстрогены подавляет индукцию циклооксигеназы 2-го типа и, соответственно, синтез простаглицлина E<sub>2</sub> в сосудах.

Кроме этого эстрогены препятствуют действию традиционных вазоконстрикторов (например, эндотелина 1) и снижают экспрессию ангиотензин-превращающего фермента в эндотелиальных клетках, а также рецептора 1 ангиотензина II [17, 21]. Также установлено, что эстрогены влияют на свертывающую систему крови: понижают уровень фибриногена, антитромбина III и протеина S [21].

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

### Эстрогены и морфогенез тканей матки и плаценты

Эстрогены необходимы для запуска программы морфогенеза тканей в плаценте и матке. Ранее было обнаружено, что, несмотря на то, что *in vivo* клетки матки были высокочувствительными к эстрогенам, *in vitro* они практически полностью переставали реагировать на физиологические дозы этих гормонов. Данный факт был объяснен наличием в условиях организма факторов роста, служащих медиаторами стероидных гормонов за счет аутокринного и паракринного действия, что способствует регуляции процессов пролиферации и дифференциации [38]. Эстрогены потенцируют эффекты целого ряда факторов, необходимых морфологической и функциональной дифференцировки.

Для максимального обмена между кровеносными системами матери и плода необходимо, чтобы капилляры составляли более половины массы плацентарных ворсинок. Факторы роста и молекулы адгезии, необходимые для ангиогенеза, включают: фактор роста фибробластов, сосудистый фактор роста эндотелия, инсулиноподобный фактор роста, семейство эпидермальных факторов роста, ангиопоэтины, оксид азота, а также различные интегрины, необходимые для прикрепления клеток [36].

Одним из самых мощных и широко признанных факторов, влияющих на развитие сосудов в ворсинках, является СЭФР (VEGF) – сосудистый эпидермальный фактор роста, известный также как фактор сосудистой проницаемости или васкулотропин [13]. СЭФР играет ключевую роль в стимулировании сборки эндотелиальных клеток в капилляры [14]. В период беременности активация эстрогенами данного белка лежит в основе васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже су-

ществующей сосудистой системе) [4]. Он стимулирует митоз, активирует действие серийных протеаз (uPA и tPA) и коллагеназ, увеличивает хемотаксис эндотелиальных клеток, индуцирует проницаемость эндотелиальных клеток, приводящую к транссудации белков плазмы для обеспечения матрицы для миграции эндотелиоцитов [6]. Больше всего СЭФР продуцируется в цитотрофобласте (по сравнению с синцитиотрофобластом и клетками Кашценко-Гофбауэра).

При стимулировании морфогенеза сосудов СЭФР действует совместно с двумя протеинами – ангиопоэтином-1 и ангиопоэтином-2 [6]. Установлено, что ангиопоэтин первого типа выделяется как из цито-, так и из синцитиотрофобласта, в то время как экспрессия ангиопоэтина второго типа обнаружена преимущественно в цитотрофобласте [34]. Ангиопоэтин-1 способствует ассоциации эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток и перицитов для созревания формирующихся кровеносных сосудов. Ангиопоэтин-2, наоборот, разрыхляет стенку сосудов для того, чтобы эндотелиальные клетки становились доступными для СЭФР. Все вместе обеспечивает васкулогенез и, таким образом, кровоток в плаценте и, следовательно, рост и развитие плода [18].

Эстрогены регулируют экспрессию фактора роста сосудов и ангиопоэтинов посредством своих рецепторов, паракринно обеспечивая продвижение сосудистой системы ворсинок плаценты в первой половине беременности. Конкретный механизм регуляции точно неизвестен, есть предположения о вовлечении различных транскрипционных факторов (например, белка гипоксия-индуцируемый фактор – HIF-1) [6].

Хорошо изучен основной фактор роста фибробластов – оФРФ [34], который также регулируется эстрогенами [24]. оФРФ, индуцируя пролиферацию эндотелиоцитов, приводит к увеличению количества сосудов [33]. Он также контролирует выработку ферментов, вызывающих ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, в частности коллагеназы, матриксных металлопротеиназ и активатора плазминогена, способствующих вазодилатации, и отвечает за хемотаксис. Кроме этого выявлено, что изменения в системе лиганд/рецептор оФРФ могут вызывать кровотечение путем нарушения экспрессии интегринов, являющихся молекулами клеточной адгезии и тесно вовлеченных в процессы ангиогенеза.

Эстрогены оказывают потенцирующее действие на семейство эпидермальных факторов роста (ЭФР). Считается, что ЭФР облегчает имплантацию, он способствует росту бластоцисты и разрастанию трофобластов [11]. Эстрогены потенцируют действие ТФР-β, относящегося к семейству ЭФР. Трансформирующий фактор роста регулирует рост клеток, вовлечен в процессы апоптоза и ремоделирования ткани, играет принципиальную роль в формировании межклеточного матрикса.

Наиболее важный эффект ЭФР заключается в его участии в регуляции экспрессии инсулиноподобного фактора роста – ИПФР-I. Согласно многим исследова-

ниям, ИПФР-I и, вероятно, ИПФР-II являются медиаторами действия эстрогенов в тканях. Эстроген стимулирует продуцирование и экспрессию ИПФР-I и ингибирует связывающий протеин инсулиноподобного фактора роста (ИПФРСР-3) [31]. ИПФРСР осуществляют контроль активности ИПФР в кровяном русле и тканях. ИПФР обеспечивает пролиферацию, дифференцировку и выживаемость клеток. Рецепторы ИПФР обладают тирозинкиназной активностью и в качестве вторичных посредников при передаче сигнала в клетку используют адапторы – IRS-I/Shc, которые через внутриклеточный сигнальный путь IRS/PI3K/AKT, в свою очередь, обеспечивают выживаемость клетки и через Shc/Ras/Crb2/MAP-киназы – клеточную пролиферацию [40]. Многие авторы настаивают на ведущей роли данного фактора при пролиферации миоцитов.

Таким образом, эстрогены играют одну из ключевых ролей в процессе пролиферации клеток. Действуют при этом гормоны не только посредством ростовых факторов. Пролиферация клеток регулируется механизмами контроля клеточного цикла, включающего набор циклин-зависимых киназ (CDK-cyclin-depended kinases, серин/треонин-протеинкиназы) вместе с их активаторами (циклинами) и ингибиторами. Эстрадиол прямо (через сигнальный путь, включающий последовательность фосфоинозитид-3-киназа – AKT – GSK-3β) регулирует клеточный цикл. Кроме этого под действием эстрадиола происходит ускорение прогрессии клеточного цикла из G- в S-фазу за счет увеличения активности CDK4 и CDK2, стимулирования экспрессии циклина D1, а также снижения уровня ингибиторов CDK.

### Эстрогены и митохондрии

Эстрогены способны глубоко влиять на функции митохондрий за счет увеличения активности окислительного фосфорилирования [15] и, в то же время, они уменьшают продукцию супероксида в митохондриях, что сопровождается снижением уровня перекисного окисления липидов [22]. Точный механизм действия эстрогенов неизвестен. Не исключено прямое геномное действие, так как на митохондриях обнаружены рецепторы эстрогенов [10, 39]. Кроме него эстрадиол влияет на функцию митохондрий, модулируя активность протеинов семейства коактиваторов 1 PPARγ (рецепторов пролифераторов пероксисом гамма), которые являются регуляторами экспрессии митохондриальных белков [37].

### Роль эстрогенов во второй половине беременности

Итак, в начале беременности эстрогены способствуют морфологическому и функциональному росту, развитию и дифференцировке плаценты человека. Во второй половине беременности эстрогены стимулировали функциональное созревание, что проявлялось несколькими способами. Во-первых, в виде регуляции экспрессии рецепторов ЛПНП [5], чем специфически стимулируется поглощение липопротеидов. Следует отметить, что данный факт имел место только в плаценте и не затрагивал материнский организм. Во-вто-

рых, эстрогены активируют фермент цитохром P450<sub>ссс</sub>, способствуя тем самым биосинтезу прогестерона в плаценте. Иными словами, одни стероидные гормоны влияют на образование других и регулируют, таким образом, их действие.

Эстрогены, в частности, эстрадиол, стимулируют выработку хорионического гонадотропина [12]. Гормон оказывает трофическое влияние на имплантированное яйцо и прилегающие ткани, стимулирует развитие и секреторную активность жёлтого тела, участвует в регуляции биосинтеза прогестерона и эстрогенов в плаценте, способствует взаимному превращению эстрогенов и андрогенов. Данные по другому белковому гормону – хорионическому соматомаммотропину противоречивы. Одни исследователи считают, что эстрогены стимулируют продукцию гормона в плаценте [12], другие, наоборот, что подавляют [23]. Хорионический соматомаммотропин, он же плацентарный лактоген, – особый пептидный гормон, производимый только плацентой, он играет важную роль в созревании и развитии молочных желёз во время беременности и в их подготовке к лактации.

Одновременно эстрогены регулируют локализацию [30] и развитие ферментной системы 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы в синцитиотрофобласте, что повышает трансплацентарное окисление материнского кортизола в кортизон и приводит к созреванию у плода оси гипоталамус – гипофиз – надпочечник в конце беременности [32]. До ее формирования кортизол от матери свободно проникал к плоду и ингибировал фетальный синтез глюкокортикоидов. После становления ферментной системы, 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа II ингибирует 90% кортикостероидов, поступающих в плаценту. Вследствие этого каскада событий происходит увеличение гипофизарной экспрессии проопиомеланокортин/АКТГ и ключевых ферментов, например, 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и P450<sub>c17</sub> [29]. Это приводит к адено-кортикальной самообеспеченности: кора надпочечников начинает продуцировать глюкокортикоиды, которые необходимы для созревания плода и неонатальной выживаемости [30].

Эстроген модулирует стероидогенез в надпочечниках плода несколькими способами. Эстрадиол косвенно увеличивает выработку дегидроэпиандростерона в фетальных надпочечниках за счет повышения продукции АКТГ, стимулирующего синтез этого предшественника эстрогенов [20]. Одновременно он непосредственно ингибирует продукцию дегидроэпиандростерона через снижение активности фермента P450<sub>c17</sub>. Последнее помогает также поддерживать нормальный уровень эстрогенов при беременности.

Эстрогены контролируют развитие фолликулов яичника плода [6]. Регуляция фолликулогенеза эстрогенами доказывается наличием РЭ и рядом проведенных опытов, в которых при подавлении синтеза данных гормонов количество фолликулов значительно снижалось. Ооциты нуждаются в питательных веществах, которые

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

Помимо этого, эстрогены играют важную роль и в развитии легких, почек, печени, костной ткани плода [35].

#### **Воздействие эстрогенов на организм женщины во время беременности**

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

Под действием эстрогенов изменяется не только кровообращение в маточно-плацентарной области, но и во всей сердечно-сосудистой системе, в том числе и мозговой кровотока беременной женщины [25]. Например, во время беременности наблюдается 40-50%-ное увеличение объема плазмы, 25%-ное увеличение массы эритроцитов и, следовательно, увеличение объема крови матери в целом. Эти изменения связаны с ростом сердечного выброса, повышением маточно-плацентарного кровотока, на долю которого приходится целых 25% от всего объема сердечного выброса, и 20-35%-ное снижение общего периферического сопротивления. Точные механизмы воздействия гормонов еще изучаются. Например, объем плазмы увеличивается в результате стимуляции эстрогеном ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к увеличению продукции альдостерона и, следовательно, реабсорбции ионов натрия и воды.

Эстрогены увеличивают доступность белка в организме, поддерживают положительный баланс азота, тем самым обеспечивая рост плода. Кроме этого, женские половые гормоны действуют на функцию нервной системы, в основном через гипофизарно-гонадную ось: они оказывают влияние на поведение, реакцию на стресс, сон, сердечный ритм, температуру тела [21].

Считается, что эстрогены в период гестации имеют действие, противоположное прогестерону. Например, они повышают сократимость матки путем увеличения возбудимости миометрия через изменение мембранного потенциала покоя и формирования «целевых контактов», и через повышение продукции простагландинов [19].

Широко распространено мнение, что эстрогены играют фундаментальную роль в регуляции последовательности событий, приводящих к родам. Они потенцируют серию изменений, включающих увеличение продукции простагландинов G2 и F2, рост экспрессии рецепторов простагландинов, рецепторов окситоцина,  $\alpha$ -адренергического агониста, модулирование кальциевых каналов мембраны, повышение синтеза коннексина, регулирование фермента, ответственного за сокращения мышц (MLCK). Все эти изменения позволяют скоординировать сокращения матки [16].

Итак, в период беременности эстрогены улучшают маточно-плацентарный кровоток, способствуют неоваскуляризации плаценты (для оптимального газообмена и поступления питательных веществ, необходимых для быстрого развития плода и плаценты). Эстрогены влияют на выработку других стероидных и белковых гормонов, стимулируют работу  $11\beta$ -гидрооксистероиддегидрогеназы в плаценте, регулируют экспрессию ЛПНП, осуществляют функциональную/биохимическую дифференцировку клеток трофобласта и выполняют многие другие функции. Считается, что эстрогены играют центральную, интегрирующую роль в модуляции диалога и сигнализации системы плацента–плод, что приводит к поддержанию беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного барьера при герпес-вирусной инфекции // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. 2004. №3. С.155–166.
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. Albrecht E.D., Babischkin J.S., Pepe G.J. Regulation of placental villous angiopoietin-1 and -2 expression by estrogen during baboon pregnancy // *Mol. Reprod. Dev.* 2008. Vol.75, №3. P.504–511.
5. Albrecht E.D., Henson M.C., Pepe G.J. Regulation of placental low density lipoprotein uptake in baboons by estrogen // *Endocrinology*. 1991. Vol.128, №1. P.450–458.
6. Albrecht E.D., Pepe G.J. Estrogen regulation of placental angiogenesis and fetal ovarian development during primate pregnancy // *Int. J. Dev. Biol.* 2010. Vol.54, №2-3. P.397–407.
7. Billiar R.B., Pepe G.J., Albrecht E.D. Immunocytochemical identification of the oestrogen receptor in the nuclei of human placental syncytiotrophoblasts // *Placenta*. 1997. Vol.18, №4. P.365–370.
8. Brandenberger A.W., Tee M.K., Lee J.Y., Chao V., Jaffe R.B. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER-alpha) and beta (ERbeta) mRNA in the midgestational human fetus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol.82, №10. P.3509–3512.
9. Bukovsky A., Caudle M.R., Cekanova M., Fernando R.I., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F. Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003. №1. P.36–56.
10. Chen J.Q., Delannoy M., Cooke C., Yager J.D. Mitochondrial localization of ER $\alpha$  and ER $\beta$  in human MCF7 cells // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol.286, №6. P. E1011–E1022.
11. Chobotova K., Spyropoulou I., Carver J., Manek S., Heath J.K., Gullick W.J., Barlow D.H., Sargent I.L., Mardon H.J. Heparin-binding epidermal growth factor and its receptor ErbB4 mediate implantation of the human blastocyst // *Mech. Dev.* 2002. Vol.119, №2. P.137–144.
12. Cronier L., Guibourdenche J., Niger C., Malassine A. Oestradiol stimulates morphological and functional differentiation of human villous cytotrophoblast // *Placenta*. 1999. Vol.20, Iss.8. P.669–676.
13. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // *Endocr. Rev.* 2004. Vol.25, №4. P.581–611.
14. Ferrara N, Gerber H.P. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis // *Acta Haematol.* 2001. Vol.106, №4. P.148–156.
15. 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.
16. Kota S.K., Gayatri K., Jammula S., Kota S.K., Krishna S.V.S., Meher L.K., Modi K.D. Endocrinology of parturition // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol.17, №1. P.50–59.
17. Lippert C., Seeger H., Mueck A.O., Lippert T.H. The effects of A-ring and D-ring metabolites of estradiol on the proliferation of vascular endothelial cells // *Life Sci.* 2000. Vol.67, №13. P.1653–1658.
18. Lobov I.B., Brooks PC, Lang RA. Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. Vol.99, №17. P.11205–11210.
19. Mesiano S. The endocrinology of human pregnancy and fetoplacental neuroendocrine development // *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology / J.F.Strauss, R.L.Barbieru (eds). Philadelphia, 2009. 942 p.*
20. Mesiano S., Jaffe R.B. Interaction of insulin-like growth factor-II and estradiol directs steroidogenesis in the human fetal adrenal toward dehydroepiandrosterone sulfate production // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol.77, №3. P.754–758.
21. Miller V.M., Duckles S.P. Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications // *Pharmacol. Rev.* 2008. Vol.60, №2. P.210–241.
22. Miller A.A., Drummond G.R., Mast A.E., Schmidt H.H., Sobey C.G. Effect of gender on NADPH-oxidase ac-

tivity, expression, and function in the cerebral circulation: role of estrogen // *Stroke*. 2007. Vol.38, №7. P.2142–2149.

23. Musicki B., Pepe G.J., Albrecht E.D. Functional differentiation of the placental syncytiotrophoblast: effect of estrogen on chorionic somatomammotropin expression during early primate pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol.88, №9. P.4316–4323.

24. Nakagawa Y., Fujimoto J., Tamaya T. Placental growth by the estrogen-dependent angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor, throughout gestation // *Gynecol. Endocrinol.* 2004. Vol.19, №5. P.259–266.

25. Nevo O., Soustiel J.F., Thaler I. Maternal cerebral blood flow during normal pregnancy: a cross-sectional study. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol.203, №5. P.475e1–e6.

26. Ospina J.A., Duckles S.P., Krause D.N. 17β-Estradiol decreases vascular tone in cerebral arteries by shifting COX-dependent vasoconstriction to vasodilation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol.285, №1. P.241–250.

27. Ospina J.A., Krause D.N., Duckles S.P. 17β-Estradiol increases rat cerebrovascular prostacyclin synthesis by elevating cyclooxygenase-1 and prostacyclin synthase // *Stroke*. 2002. Vol.33, №2. P.600–605.

28. Paech K., Webb P., Kuiper G.G., Nilsson S., Gustafsson J., Kushner P.J., Scanlan T.S. Differential ligand activation of estrogen receptors ERα and ERβ at AP1 sites // *Science*. 1997. Vol.277, №5331. P.1508–1510.

29. Pepe G.J., Albrecht E.D. Activation of the baboon fetal pituitary-adrenocortical axis at midgestation by estrogen: adrenal Δ5-3β-hydroxysteroid dehydrogenase and 17α-hydroxylase-17, 20-lyase activity // *Endocrinology*. 1991. Vol.128, №8. P.2395–2401.

30. Pepe G.J., Burch M.G., Albrecht E.D. Estrogen regulates 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 and -2 localization in placental syncytiotrophoblast in the second half of primate pregnancy // *Endocrinology*. 2001. Vol.142, №10. P.496–503.

31. Putney D.J., Pepe G.J., Albrecht E.D. Influence of the fetus and estrogen on serum concentrations and placental formation of insulin-like growth factor I during baboon pregnancy // *Endocrinology*. 1990. Vol.127, №5. P.2400–2407.

32. Ramayya M.S. Adrenal Organogenesis and steroidogenesis: Role of nuclear nuclear receptor steroidogenic factor-1, dax-1, and estrogen receptor // *Adrenal disorders / A.N.Margioris, G.P.Chrousos (eds). Totowa, N.J.: Humana Press, 2001. 437 p.*

33. Reynolds L.P., Redmer D.A. Angiogenesis in the Placenta // *Biol. Reprod.* 2001. Vol.64, №4. P.1033–1040.

34. Rider V., Carlone D.L., Foster R.T. Oestrogen and progesterone control basic fibroblast growth factor mRNA in the rat uterus // *J. Endocrinol.* 1997. Vol.154, №1. P.75–84.

35. Rosenthal M.D., Albrecht E.D., Pepe G.J. Estrogen modulates developmentally regulated gene expression in the fetal baboon liver // *Endocrine*. 2004. Vol.23, №2-3.

P.219–228.

36. Rubanyi G.M., Johns A., Kauser K. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis // *Vascul. Pharmacol.* 2002. Vol.38, №2. P.89–98.

37. St-Pierre J. Drori S., Uldry M., Silvaggi J.M., Rhee J., Jäger S., Handschin C., Zheng K., Lin J., Yang W., Simon D.K., Bachoo R., Spiegelman B.M. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators // *Cell*. 2006. Vol.127, №2. P.397–408.

38. Tomooka Y., DiAugustine R., McLachlan J. Proliferation of mouse uterine epithelial cells in vitro // *Endocrinology*. 1986. Vol.118, №3. P.1011–1018.

39. Yang S.H., Liu R., Perez E.J., Wen Y., Stevens S.M.Jr., Valencia T., Brun-Zinkernagel A.M., Prokai L., Will Y., Dykens J., Koulen P., Simpkins J.W. Mitochondrial localization of estrogen receptor β // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004. Vol.101, №12. P.4130–4135.

40. Yu L., Saile K., Swartz C.D., He H., Zheng X., Kissling G.E., Di X., Lucas S., Robboy S.J., Dixon D. Differential expression of receptor tyrosine kinases (RTKs) and IGF-I pathway activation in human uterine leiomyomas // *Mol. Med.* 2008. Vol.14, №5-6. P.264–275.

## REFERENCES

1. 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).

2. Lutsenko M.T. The morphofunctional description of the fetoplacental barrier under the herpes-viral infection. *Vestnik Dal'nevostochnogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk* 2004; 3:155–166.

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

4. Albrecht E.D., Babischkin J.S., Pepe G.J. Regulation of placental villous angiopoietin-1 and -2 expression by estrogen during baboon pregnancy. *Mol. Reprod. Dev.* 2008; 75(3):504–511.

5. Albrecht E.D., Henson M.C., Pepe G.J. Regulation of placental low density lipoprotein uptake in baboons by estrogen. *Endocrinology* 1991; 128(1):450–458.

6. Albrecht E.D., Pepe G.J. Estrogen regulation of placental angiogenesis and fetal ovarian development during primate pregnancy. *Int. J. Dev. Biol.* 2010; 54(2-3):397–407.

7. Billiar R.B., Pepe G.J., Albrecht E.D. Immunocytochemical identification of the oestrogen receptor in the nuclei of human placental syncytiotrophoblasts. *Placenta* 1997; 18(4):365–370.

8. Brandenberger A.W. Tee M.K., Lee J.Y., Chao V., Jaffe R.B. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER-α) and beta (ERβ) mRNA in the midgestational human fetus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(10):3509–3512.

9. Bukovsky A., Caudle M.R., Cekanova M., Fernando R.I., Wimalasena J., Foster J.S., Henley D.C., Elder R.F.

- Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant-comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1:36–56.
10. Chen J.Q., Delannoy M., Cooke C., Yager J.D. Mitochondrial localization of ER $\alpha$  and ER $\beta$  in human MCF7 cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 286(6):E1011–E1022.
11. Chobotova K., Spyropoulou I., Carver J., Manek S., Heath J.K., Gullick W.J., Barlow D.H., Sargent I.L., Mardon H.J. Heparin-binding epidermal growth factor and its receptor ErbB4 mediate implantation of the human blastocyst. *Mech. Dev.* 2002; 119(2):137–144.
12. Cronier L., Guibourdenche J., Niger C., Malassine A. Oestradiol stimulates morphological and functional differentiation of human villous cytotrophoblast. *Placenta* 1999; 20(8):669–676.
13. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.* 2004; 25(4):581–611.
14. Ferrara N., Gerber H.P. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol.* 2001; 106(4):148–156.
15. 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.
16. Kota S.K., Gayatri K., Jammula S., Kota S.K., Krishna S.V.S., Meher L.K., Modi K.D. Endocrinology of parturition. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013; 17(1): 50–59.
17. Lippert C., Seeger H., Mueck A.O., Lippert T.H. The effects of A-ring and D-ring metabolites of estradiol on the proliferation of vascular endothelial cells. *Life Sci.* 2000; 67(13):1653–1658.
18. Lobov I.B., Brooks P.C., Lang R.A. Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002; 99(17):11205–11210.
19. Mesiano S. The endocrinology of human pregnancy and fetoplacental neuroendocrine development. In: Strauss J.F., Barbieru R.L. (eds). Yen and Jaffe's reproductive endocrinology. Philadelphia; 2009.
20. Mesiano S., Jaffe R.B. Interaction of insulin-like growth factor-II and estradiol directs steroidogenesis in the human fetal adrenal toward dehydroepiandrosterone sulfate production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77(3):754–758.
21. Miller V.M., Duckles S.P. Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications. *Pharmacol. Rev.* 2008; 60(2):210–241.
22. Miller A.A., Drummond G.R., Mast A.E., Schmidt H.H., Sobey C.G. Effect of gender on NADPH-oxidase activity, expression, and function in the cerebral circulation: role of estrogen. *Stroke* 2007; 38(7):2142–2149.
23. Musicki B., Pepe G.J., Albrecht E.D. Functional differentiation of the placental syncytiotrophoblast: effect of estrogen on chorionic somatomammotropin expression during early primate pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(9):4316–23.
24. Nakagawa Y., Fujimoto J., Tamaya T. Placental growth by the estrogen-dependent angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor, throughout gestation. *Gynecol. Endocrinol.* 2004; 19(5):259–266.
25. Nevo O., Soustiel J.F., Thaler I. Maternal cerebral blood flow during normal pregnancy: a cross-sectional study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(5):475. e1–6.
26. Ospina J.A., Duckles S.P., Krause D.N. 17 $\beta$ -Estradiol decreases vascular tone in cerebral arteries by shifting COX-dependent vasoconstriction to vasodilation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285(1):H241–250.
27. Ospina J.A., Krause D.N., Duckles S.P. 17 $\beta$ -Estradiol increases rat cerebrovascular prostacyclin synthesis by elevating cyclooxygenase-1 and prostacyclin synthase. *Stroke* 2002; 33(2):600–605.
28. Paech K., Webb P., Kuiper G.G., Nilsson S., Gustafsson J., Kushner P.J., Scanlan T.S. Differential ligand activation of estrogen receptors ER $\alpha$  and ER $\beta$  at AP1 sites. *Science* 1997; 277(5331):1508–1510.
29. Pepe G.J., Albrecht E.D. Activation of the baboon fetal pituitary-adrenocortical axis at midgestation by estrogen: adrenal  $\Delta$ 5-3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and 17 $\alpha$ -hydroxylase-17, 20-lyase activity. *Endocrinology* 1991; 128(8):2395–2401.
30. Pepe G.J., Burch M.G., Albrecht E.D. Estrogen regulates 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 and -2 localization in placental syncytiotrophoblast in the second half of primate pregnancy. *Endocrinology* 2001; 142(10):496–503.
31. Putney D.J., Pepe G.J., Albrecht E.D. Influence of the fetus and estrogen on serum concentrations and placental formation of insulin-like growth factor I during baboon pregnancy. *Endocrinology* 1990; 127(5):2400–2407.
32. Ramayya M.S. Adrenal Organogenesis and Steroidogenesis: Role of Nuclear Receptor Steroidogenic Factor-1, DAX-1, and Estrogen Receptor. In: Margioris A.N., Chrousos G.P., editors. Adrenal disorders. Totowa, N.J.: Humana Press; 2001:11–45.
33. Reynolds L.P., Redmer D.A. Angiogenesis in the Placenta. *Biol. Reprod.* 2001; 64 (4):1033–1040.
34. Rider V., Carlone D.L., Foster R.T. Oestrogen and progesterone control basic fibroblast growth factor mRNA in the rat uterus. *J. Endocrinol.* 1997; 154(1):75–84.
35. Rosenthal M.D., Albrecht E.D., Pepe G.J. Estrogen modulates developmentally regulated gene expression in the fetal baboon liver. *Endocrine* 2004; 23(2-3):219–228.
36. Rubanyi G.M., Johns A., Kausser K. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis. *Vascul. Pharmacol.* 2002; 38(2):89–98.
37. St-Pierre J., Drori S., Uldry M., Silvaggi J.M., Rhee J., Jäger S., Handschin C., Zheng K., Lin J., Yang W., Simon D.K., Bachoo R., Spiegelman B.M. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell* 2006; 127(2):397–408.
38. Tomooka Y., DiAugustine R., McLachlan J. Prolif-

eration of mouse uterine epithelial cells in vitro. *Endocrinology* 1986; 118(3):1011–1018.

39. Yang S.H., Liu R., Perez E.J., Wen Y., Stevens S.M.Jr., Valencia T., Brun-Zinkernagel A.M., Prokai L., Will Y., Dykens J., Koulen P., Simpkins J.W. Mitochondrial localization of estrogen receptor  $\beta$ . *Proc. Natl Acad. Sci.*

*USA* 2004; 101(12):4130–4135.

40. Yu L., Saile K., Swartz C.D., He H., Zheng X., Kissling G.E., Di X., Lucas S., Robboy S.J., Dixon D. Differential expression of receptor tyrosine kinases (RTKs) and IGF-I pathway activation in human uterine leiomyomas. *Mol. Med.* 2008; 14(5-6):264–275.

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](mailto: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](mailto:dov_kova100@rambler.ru)