

КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

**НЕГЕНОМНОЕ И ГЕНОМНОЕ ВЛИЯНИЯ ДИДРОГЕСТЕРОНА
НА АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ РОЖЕНИЦ
И ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

© И. Г. Патурова,¹ Т. В. Полежаева,² А. Н. Худяков,²
О. М. Безмельцева,² М. И. Сергушкина,² О. А. Братухина,³
С. Л. Дмитриева,³ В. И. Циркин^{4, 5}

¹ Кировский государственный медицинский университет МЗ РФ,
610000, Киров, Россия

E-mail: paturova_ig@mail.ru

² Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия

³ Кировской областной клинической перинатальный центр, Киров, Россия

⁴ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

⁵ Вятский государственный университет, Киров, Россия

С помощью хемилюминесцентного метода оценено влияние (*in vitro*) водорастворимого аналога прогестерона — дидрогестерона (5×10^{-5} г/л), гинипрала (10^{-6} г/л) и их смеси на степень активации НАДФН-оксидазы мембран нейтрофилов периферической крови женщин с угрозой преждевременных родов (УПР) и рожениц. Показано, что дидрогестерон при 30- и 120-минутном воздействии повышает свободнорадикальную активность (СРА) нейтрофилов рожениц и женщин с УПР, при этом у рожениц это повышение в 2—3 раза выше, чем у женщин с УПР. Для стимулирующего эффекта дидрогестерона характерно явление десенситизации, что говорит о его негеномном эффекте. Гинипрал при 30- и 120-минутном воздействии у женщин с УПР не влияет на СРА нейтрофилов, а у рожениц — повышает ее, что может быть обусловлено уменьшением экспрессии бета-АР в нейтрофилах и/или переключением бета-АР с Gs-белка на Gi-белок, вызываемое прогестероном. При совместном 30-минутном воздействии гинипрал и дидрогестерон повышают СРА нейтрофилов и у женщин с УПР, и у рожениц, а при 120-минутном воздействии стимулирующий эффект у рожениц сохраняется, однако у женщин с УПР он исчезает. Возможно, это обусловлено тем, что дидрогестерон у рожениц и у женщин с УПР негеномно снижает эффективность активации бета-АР (за счет переключения), а геномно повышает экспрессию бета-АР у женщин с УПР, не оказывая подобного эффекта у рожениц. Применение прогестерона при токолизе может быть эффективно при наличии в миометрии ядерных рецепторов прогестерона типа pPR-B, показателем чего в лабораторных условиях может служить реакция нейтрофилов на 30- и 120-минутное воздействие смеси гинипрала и дидрогестерона.

Ключевые слова: нейтрофилы, дидрогестерон, гинипрал, беременность, роды, угроза преждевременных родов.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 4. С. 506—514. 2018

I. G. Paturova,¹ T. V. Polezhaeva,² A. N. Khudyakov,² O. M. Bermeltseva,² M. I. Sergushkina,² O. A. Bratukhina,³ S. L. Dmitrieva,³ V. I. Tsirkin.^{4, 5} NONGENOMIC AND GENOMIC IN-

FLUENCE OF DYDROGESTERONE ON THE ADRENOREACTIVITY OF NEUTROPHILS OF PREGNANT WOMEN AND WOMEN WITH THREATENED PRETERM LABOR. ¹ Kirov State Medical University, Kirov, Russia, e-mail: paturova_ig@mail.ru; ² Institute of Physiology, Komi Science Centre, Urals Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia; ³ Kirov Regional Clinical Perinatal Center, Kirov, Russia; ⁴ Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ⁵ Vyatka State University, Kirov, Russia.

The effect of the water-soluble progesterone dydrogesterone analogue (5×10^{-5} g/l), ginipral (10^{-6} g/l) and their mixture on the activation degree of the NADPH-oxidase complex of blood neutrophils (in vitro) in women with threat of premature birth and women in labor was evaluated. Dydrogesterone is found to increase the radical activity of neutrophils exposed for 30 and 120 minutes, with this increase being 2—3 times higher in women in labor than in women with threatened preterm labor. The phenomenon of desensitization is characteristic for the stimulating effect of dydrogesterone, that indicates its nongenomic effect. Ginipral exposed for 30 and 120 minutes doesn't influence the free radical activity of neutrophils in women with the threat of premature birth, but increases it in women in labor. It may be due to a decrease of beta-AR expression in neutrophils and/or switching of beta-AP from Gs-protein to Gi-protein under the influence of progesterone. During 30-minute exposure ginipral and dydrogesterone together increase the free radical activity of neutrophils in both groups of the women, and during 120-minute exposure the stimulating effect in pregnant women continues. This is due to the fact that dydrogesterone is nongenomic in pregnant women and in women with threatened preterm labor it decreases the efficiency of beta-AR activation (by switching), but it genomically increases the expression of beta-AP in women with threatened preterm labor, without having similar effect in pregnant women. The use of progesterone in tocolysis can be effective if there are nuclear receptors of progesterone such as nPR-B in the myometrium. An indicator of this fact in the laboratory may be the reaction of neutrophils to a 30- and 120-minute exposure of a mixture of ginipral and dydrogesterone.

Key words: neutrophils, dydrogesterone, ginipral, pregnancy, childbirth, premature birth.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 4. P. 506—514. 2018

Изучение механизмов регуляции сократительной деятельности матки (СДМ) при беременности и индукции родов у женщин до настоящего времени является актуальным. Ранее была выявлена роль прогестерона в регуляции СДМ, который, как показали исследования последних лет [19, 23, 26], способен оказать воздействие на миометрий и другие структуры как через ядерные (nPR-B, nPR-A и nPR-C), так и мембранные (mPR-альфа, mPR-бета и mPR-гамма) рецепторы. Существует мнение [14, 20], что беременность и роды являются своеобразным воспалительным процессом, вызванным цитокинами. На протяжении беременности в миометрии преобладают рецепторы nPR-B, и прогестерон снижает экспрессию генов провоспалительных цитокинов, а перед родами, когда повышается уровень nPR-A и nPR-C, прогестерон, наоборот, повышает экспрессию этих генов [16, 23]. Большую роль в этом играет ядерный транскрипционный фактор NF-κB. Установлено [21, 24, 25], что его субъединица RelA (p65) подавляет экспрессию nPR-B, но повышает экспрессию nPR-A и nPR-C, подавляет экспрессию коактиваторов прогестероновых рецепторов nPR-B (SRC-1, SRC-2 и SRC-3) и тем самым снижает эффективность активации nPR-B, повышает метаболизм прогестерона. При инициации срочных или преждевременных родов под влиянием NF-κB возрастает продукция провоспалительных цитокинов. Накануне и во время родов NF-κB противодействует влиянию прогестерона. Важно отметить, что во время беременности, наоборот, эффектам NF-κB противодействует прогестерон, так как он подавляет экспрессию генов NF-κB и цитокинов-IL-1 β [13], ФНО-α и других [10].

При активации мембранных рецепторов mPR-α и mPR-β в миометрии прогестерон ингибирует аденилатциклазу, фосфорилирование легких цепей

миозина, что снижает СДМ [11, 17]. Предполагается, что активация mPR в конце беременности тормозит экспрессию коактиватора-2 стероидных рецепторов (SRC-2), что в сочетании с изменением соотношения nPR-A/nPR-B может привести к снижению транскрипции nPR-B [11].

В рамках поиска доказательств состоятельности концепции о существовании бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (бета-АРИМ), согласно которой ингибирование СДМ при беременности осуществляется за счет активации бета₂-адренорецепторов (бета₂-АР), а индукция родов обусловлена утратой способности прогестерона влиять на указанные процессы [8], было высказано предположение, что предродовое снижение эффективности активации бета₂-АР обусловлено снижением экспрессии ядерных прогестероновых рецепторов nPR-B [6]. Для доказательства этой гипотезы считали возможным оценить наличие nPR-B рецепторов в нейтрофилах беременных женщин и рожениц, как ядродержащих клеток, и способность этих рецепторов изменять экспрессию бета-АР.

Цель данной работы — оценить негеномное и геномное влияния дидрогестерона на адренореактивность нейтрофилов рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов.

МЕТОДИКА

Исследовали гепаринизированную венозную кровь 10 рожениц (I период срочных родов; 37—40 недель) и 20 женщин с угрозой преждевременных родов (22—35 недель), беременность которых завершилась срочными родами. Забор крови (с личного согласия беременных) проводили в вакуэткы, т. е. вакуумные пробирки для забора венозной крови с Na-гепарином (производитель «Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., Ltd.», Китай).

Оценивали влияние дидрогестерона («Дюфастон», «Эбботт Биолоджи-калз Б. В.», Нидерланды), гинипрала («Никомед», Австрия) и их совместного действия после 30- и 120-минутной экспозиции (37 °С) на степень наработки нейтрофилами перекиси водорода в ответ на наличие в клеточной среде чужеродного объекта — латекса по методу Л. М. Панасенко и соавт. [4] на биохемиллюминиметре БХЛ-07 (ЦНИЛ НГМА, «ИМБИО», Россия, Нижний Новгород). С этой целью готовили 6 опытных и 1 контрольную пробу. Для получения опытных проб к 0.1 мл крови добавляли 0.05 мл раствора дидрогестерона в концентрации 5×10^{-5} г/л раствора (пробы 1 и 4) или 0.05 мл гинипрала в концентрации 10^{-6} г/л (пробы 2 и 5) или смесь 0.05 мл гинипрала и 0.05 мл дидрогестерона (пробы 3 и 6). Пробы 1, 2 и 3 выдерживали 30 мин, а пробы 4, 5 и 6 — 120 мин при 37 °С, после чего к пробам 1, 2, 4 и 5 добавляли 0.05 мл, а к пробам 3 и 6 — 0.1 мл суспензии латекса диаметром 0.08 мкм («Sigma-Aldrich», Германия), разведенной средой Хенкса («БиолоТ», Россия) в соотношении 1:10. Из проб 1, 2, 4 и 5 брали по 0.1 мл содержимого, а из проб 3 и 6 — по 0.2 мл и вносили в кювету, содержащую 0.9 мл раствора Хенкса (для проб 3 и 6 — 0.8 мл раствора Хенкса) и добавляли по 0.2 мл люминола («Fluka BioChemika», Швейцария). В качестве контроля использовали 0.1 мл крови, в которую добавляли 0.05 суспензии латекса (проба 7). Из этой пробы брали 0.05 мл и вносили в кювету с 0.95 мл раствора Хенкса и в нее добавляли 0.2 мл люминола (таким образом, контрольную пробу не подвергали предварительной 30- или 120-минутной экспозиции при 37 °С). Все кюветы помещали на 30 мин в измерительную камеру прибора и включали режим перемешивания и термостатирования (37 °С). Свободнорадикальную актив-

ность нейтрофилов оценивали по светосумме за 30 мин (S , мВ/с), максимальному значению интенсивности хемилюминесценции (I_{\max} , мВ) и времени достижения I_{\max} (T , с). Подсчет лейкоцитов в венозной крови проводили в камере Горяева общепринятым методом на световом микроскопе Nikon H550S (Япония) при увеличении объектива $\times 40$ и окуляра $\times 10$. Результаты исследования подвергнуты статистическому анализу с использованием программы BioStat 2009 Pro 5 (6.1.7.0) «AnalystSoft» (США). В связи с тем что распределение показателей не соответствовало нормальному (по критерию Шапиро—Уилка), для оценки различия использовали непараметрические критерии Манна—Уитни и Уилкоксона, считая их статистически значимыми при $p < 0.05$, а результаты исследования в таблице и тексте представляли в виде медианы и 25-го и 75-го центилей [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что количество лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в венозной крови женщин в родах выше ($p < 0.0001$), чем у женщин с УПР соответственно — 16.1 (15.4, 18.4) против 8.3 (6.7, 9.1). Подтверждены ранее полученные нами данные [18] о том, что фоновая свободнорадикальная активность нейтрофилов (ФСРА) периферической крови рожениц (I период) статистически значимо ($p < 0.05$) ниже, чем при УПР (см. таблицу), например, значения S составили 17 358 против 43 927 мВ/с. Парадоксальность такого феномена мы объясняем тем, что накануне родов и в родах, как известно [19–21], нейтрофилы (вероятно, обладающие высокой ФСРА) мигрируют в репродуктивный тракт для инициации родов и послеродовой инволюции матки, в связи с чем в периферической крови остаются нейтрофилы с более низкой ФСРА.

Показано (см. таблицу), что дидрогестерон (5×10^{-5} г/л) при 30-минутной экспозиции, т. е. негеномно, повышает СРА нейтрофилов женщин с УПР и рожениц, причем у рожениц это повышение было более выражено ($p < 0.05$) (например, значения S составили 474.5 против 213.8 % от ФСРА у женщин с УПР). Различие в степени повышения СРА между роженицами и беременными с УПР, вероятно, связано с предродовым изменением набора мембранных рецепторов прогестерона на поверхности нейтрофилов. Косвенно данные литературы свидетельствуют, что дидрогестерон (10^{-9} — 10^{-6} г/мл) при кратковременном воздействии не влиял на альфа-адренореактивность эритроцитов женщин с УПР, но увеличивал ее у рожениц [7]. Сохранение высокого уровня прогестерона в крови у рожениц [1, 18] и выявленная нами способность прогестерона негеномно повышать СРА нейтрофилов позволяют утверждать, что все это способствует индукции родового процесса, поддержанию родовой деятельности и защите организма от инфекции во время родового акта.

Показано (см. таблицу), что при 120-минутном воздействии дидрогестерона сохраняется его способность повышать СРА у рожениц и у женщин с УПР (например, S возростала соответственно до 380 и до 130 % от ФСРА), и при этом наблюдается более выраженная реакция у рожениц. В то же время, повышение СРА при 120-минутном воздействии было не выше, чем при 30-минутном, а даже статистически значимо ниже. Мы объясняем это тем, что даже при таком достаточно длительном воздействии дидрогестерон, проявляя негеномный эффект, не способен оказывать геномный эффект, в частности повышать экспрессию субъединиц НАДФН-оксидазы, причем не только в нейтрофилах рожениц, у которых должны отсутствовать ядерные рецепторы типа nPR-B, но и в нейтрофилах женщин с УПР, где эти рецепторы, вероят-

нее всего, имеются. Кроме этого, снижение негеномного эффекта дидрогестерона, наблюдаемое при 120-минутном его воздействии, мы объясняем развитием десенситизации, характерной, как известно [9], для взаимодействия агонистов с рецепторами, ассоциированными с G-белком.

Показано (см. таблицу), что гинипрал как агонист β_2 -АР, широко используемый при токолизе, при 30-минутном воздействии не влияет на СРА нейтрофилов женщин с УПР, но статистически значимо повышает СРА у рожениц (например, значения S составили соответственно 113.9 и 662 % от ФСРА). Согласно данным [3], гинипрал снижает фагоцитарную активность нейтрофилов мужчин, что объясняется активацией β_2 -АР. Однако наши данные свидетельствуют, что активация β_2 -АР нейтрофилов женщин с УПР не сопровождается снижением СРА, а активация этих рецепторов у рожениц вызывает выраженный рост СРА нейтрофилов. Имеется 2 варианта объяснения выявленного нами феномена, т. е. повышения СРА нейтрофилов при действии гинипрала. Первое объяснение — у рожениц резко снижена экспрессия β -АР, поэтому доминирующей популяцией является альфа-АР, активация которых повышает СРА. Второе объяснение заключается в том, что у рожениц происходит изменение связи β -АР с G-белком. Такое явление, получившее в литературе название «переключение», или поворот (switch), сопряжения рецептора от Gs-белка на Gi-белок, характерно, например, для миокарда [12, 28]. Очевидно, что обе гипотезы требуют экспериментальной проверки, но мы полагаем, что правильнее вторая гипотеза, так как гинипрал, согласно данным литературы, является селективным β -адреномиметиком.

Показано (см. таблицу), что эффект 120-минутного воздействия гинипрала был примерно таким же, как и эффект его 30-минутного воздействия, т. е. он был связан с активацией мембранных адренорецепторов. В частности, у женщин с УПР гинипрал не влиял на СРА нейтрофилов (S составила 114.9 % от ФСРА), а у рожениц гинипрал повышал СРА (S составила 496.5 % от ФСРА), хотя статистически значимо ниже, чем при 30-минутном воздействии. Это снижение эффекта гинипрала можно объяснить десенситизацией, возникающей при активации β -АР гинипралом. Таким образом, опыты со 120-минутным воздействием гинипрала подтвердили наличие феномена, выявленного при 30-минутном воздействии гинипрала, а именно отсутствие реакции на гинипрал у женщин с УПР и повышение СРА нейтрофилов у рожениц.

Показано (см. таблицу), что 30-минутное воздействие смеси дидрогестерона и гинипрала на нейтрофилы женщин с УПР и у рожениц повышает СРА нейтрофилов (например, значения S составили соответственно 195.7 и 746 % от ФСРА). При 120-минутной экспозиции у женщин с УПР это воздействие не меняло СРА (S составила 104.2 % от ФСРА), т. е. было статистически ниже, чем при 30-минутной экспозиции, а у рожениц статистически значимо повышало СРА (значение S составило 588 % от ФСРА), однако оно не отличалось от значений, наблюдаемых при 30-минутном воздействии. Результаты этой части опытов позволяют утверждать, что под влиянием дидрогестерона гинипрал при 30-минутном воздействии у женщин с УПР проявлял стимулирующий эффект, т. е. повышал СРА нейтрофилов, хотя сам по себе гинипрал не влиял на этот процесс. Вероятнее всего, дидрогестерон увеличивает способность гинипрала повышать СРА через мембранные рецепторы. Не исключено, что негеномный эффект дидрогестерона связан с переключением β -АР Gs-белка на Gi-белок. При 120-минутном воздействии, несмотря на сохранение негеномного эффекта, дидрогестерон дополнительно проявлял геномный эффект, т. е. повышал экспрессию β_2 -АР (и, возможно, умень-

шал феномен переключения). Поэтому гинипрал при 120-минутном воздействии в смеси с дидрогестероном перестал оказывать стимулирующее действие на СРА. Тем самым мы показали, что у обследованных нами женщин с УПР в нейтрофилах были экспрессированы nPR-B рецепторы. Поэтому у беременных женщин с УПР введение дидрогестерона как профилактика перехода УПР в преждевременные роды оправдано и должно быть эффективным, но при условии сохранения в клетках-мишенях (миоциты матки, нейтрофилы) рецепторов nPR-B.

У рожениц и 30-, и 120-минутное воздействие смеси гинипрала и дидрогестерона на нейтрофилы вызывало выраженный СРА-стимулирующий эффект, причем 120-минутная экспозиция не привела к понижению стимулирующего эффекта смеси. Это означает, что нейтрофилы рожениц не содержат nPR-B-рецепторы, поэтому экспрессия бета-АР под влиянием дидрогестерона не возросла. Важно подчеркнуть, что негеномно дидрогестерон проявляет способность индуцировать переключение (switch). Действительно, значение S у рожениц при 120-минутном воздействии гинипрала составило 496.5 % от ФСРА, при действии дидрогестерона оно составило 380 %, а при действии смеси — 588 %. Это означает, что СРА-стимулирующий эффект смеси оказался статистически значимо выше, чем эффекты гинипрала и дидрогестерона по отдельности. Следовательно, дидрогестерон, действительно, способен негеномно вызывать переключение бета-АР с Gs на Gi.

Таким образом, перед родами снижается чувствительность ядерных рецепторов типа PR-B в нейтрофилах, поэтому дидрогестерон не вызывает экспрессию бета-АР, а, возможно, даже вызывает эффект переключения бета-АР с Gs-белка на Gi-белок, что способствует снятию бета-АРИМ. Следовательно, высокое содержание прогестерона у рожениц, с одной стороны, способствует поддержанию высокой активности нейтрофилов, а с другой — переключению бета-АР, что снижает эффективность функционирования бета-АРИМ, индуцируя роды и поддерживая оптимальную родовую деятельность.

ВЫВОДЫ

1. Дидрогестерон (5×10^{-5} г/л) при 30- и 120-минутном воздействии (in vitro) повышает свободнорадикальную активность (СРА) нейтрофилов рожениц и женщин с УПР, при этом у рожениц это повышение в 2—3 раза выше, чем у женщин с УПР. Для стимулирующего эффекта дидрогестерона характерно явление десенситизации, что также говорит о его негеномном эффекте, реализуемом с участием мембранных рецепторов прогестерона.

2. Гинипрал (10^{-6} г/л) при 30- и 120-минутном воздействии (in vitro) у женщин с УПР не влияет на СРА нейтрофилов, а у рожениц — повышает ее, что может быть обусловлено уменьшением экспрессии бета-АР в нейтрофилах и/или переключением бета-АР с Gs-белка на Gi-белок, вызываемым прогестероном.

3. При совместном 30-минутном воздействии гинипрал и дидрогестерон повышают СРА нейтрофилов и у женщин с УПР, и у рожениц, а при 120-минутном воздействии стимулирующий эффект обоих препаратов у рожениц сохраняется, а у женщин с УПР — исчезает. Это объясняется тем, что дидрогестерон негеномно, т. е. за счет мембранных рецепторов прогестерона, у рожениц и у женщин с УПР снижает эффективность активации бета-АР (за счет переключения), а геномно, т.е. за счет активации ядерных рецепторов прогестерона типа nPR-B, повышает экспрессию бета-АР у женщин с УПР,

не оказывая подобного эффекта у рожениц (в связи с отсутствием этих рецепторов).

4. Применение прогестерона при токолизе может быть эффективно при наличии в миометрии ядерных рецепторов прогестерона типа pPR-B, показателем чего в лабораторных условиях может служить реакция нейтрофилов на 30- и 120-минутное воздействие смеси гинипрала и дидрогестерона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е. Савельева Г. М. Акушерство. Национальное руководство. М. ГЭОТАР-Медиа. 2009.

[2] Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. Практика. 1998.

[3] Качина И. И., Шилов Д. Ю., Шилов Ю. И. Влияние агониста бета-адренорецепторов гексопреналина сульфата *in vitro* на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови здоровых людей. Междун. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 1: 72—73. 2012.

[4] Панасенко Л. М., Краснова Е. И., Ефремов А. В. Клиническое значение хемилуминесцентного ответа лейкоцитов крови при коклюше. Бюлл. СО РАМН. 117(3): 44—47. 2005.

[5] Патурова И. Г., Полежаева Т. В., Худяков А. Н., Соломина О. Н., Зайцева О. О., Братухина О. А., Дмитриева С. Л., Циркин В. И. Негенотное влияние прогестерона на радикальную активность нейтрофилов женщин при беременности, в родах и с угрозой преждевременных родов. Мед. альманах. 45(5): 51—54. 2016.

[6] Циркин В. И., Анисимов К. Ю., Хлыбова С. В. Бета-адренорецепторный ингибирующий механизм и его роль в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин и рожениц (обзор литературы). Уральский мед. журн. 4: 5—14. 2014

[7] Циркин В. И., Бышева М. В., Чистякова Л. В., Дмитриева С. Л., Черепанова Т. В., Братухина О. А., Костяев А. А., Марьина А. В. Влияние прогестерона и эстрогена на скорость агглютинации и адренореактивность эритроцитов беременных женщин и рожениц. Мед. альманах. 39(4): 52—55. 2015.

[8] Циркин В. И., Дворянский С. А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров. КГМИ. 1997.

[9] Циркин В. И., Ноздрачев А. Д., Анисимов К. Ю., Сизова Е. Н., Полежаева Т. В., Хлыбова С. В., Морозова М. А., Трухин А. Н., Кропачева Ю. В., Кунишин А. А. Механизмы положительной и отрицательной модуляции эффективности активации адренорецепторов и других рецепторов, ассоциированных с G-белком (обзор литературы). Сообщение 1. Десенситизация и эндогенные сенсibilизаторы рецепторов (ЭСААР, ЭСН₁ГР и ЭСМХР). Вестн. уральской мед. акад. науки. 2: 147—167. 2016.

[10] Kalkhoven E., Wissink S., van der Saag P., van der Burg B. Negative interaction between the RelA_{p65} subunit of NF-kappaB and the progesterone receptor. J. Biol. Chem. 271(11): 6217—6224. 1996.

[11] Karteris E., Zervou S., Pang Y., Dong J., Hillhouse E., Randeva H., 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. 20(7): 1519—1534. 2006.

[12] Liu H., Xing X., Huang L., Huang Z., Yuan H. The expression level of myocardial β 1-adrenergic receptor affects metoprolol antihypertensive effects: a novel mechanism for interindividual difference. Med. Hypotheses. 81(1): 71—72. 2013.

[13] Loudon J., Elliott C., Hills F., Bennett P. Progesterone represses interleukin-8 and cyclo-oxygenase-2 in human lower segment fibroblast cells and amnion epithelial cells. Biol. Reprod. 69(1): 331—337. 2003.

[14] Lu J., Reese J., Zhou Y., Hirsch E. Progesterone-induced activation of membrane-bound progesterone receptors in murine macrophage cells. J. Endocrinol. 224(2): 183—194. 2015

[15] Luppi P., Irwin T., Simhan H., Deloia J. CD11b Expression on circulating leukocytes increases in preparation for parturition. Am. J. Reprod. Immunol. 52(5): 323—329. 2004.

[16] Merlino A., Welsh T., Tan H., Yi L., Cannon V., Mercer B., Mesiano S. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves func-

nal progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92(5): 1927—1933. 2007.

[17] *Mesiano S.* Myometrial progesterone responsiveness. *Semin Reprod Med.* 25(1): 5—13. 2007.

[18] *Mitchell B., Taggart M.* Are animal models relevant to key aspects of human parturition. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 297(3): 525—545. 2009.

[19] *Patel B., Elguero S., Thakore S., Dahoud W., Bedaiwy M., Mesiano S.* Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum. Reprod. Update.* 21(2): 155—173. 2015.

[20] *Schumacher A., Costa S., Zenclussen A.* Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. *Front. Immunol.* 5: 196. 2014.

[21] *Shih V., Tsui R., Caldwell A., Hoffmann A.* A single NF- κ B system for both canonical and non-canonical signaling. *Cell. Res.* 21(1): 86—102. 2011.

[22] *Shynlova O., Nedd-Roderique T., Li Y., Dorogin A., Lye S.* Myometrial immune cells contribute to term parturition, preterm labour and post-partum involution in mice. *J. Cell. Mol. Med.* 17(1): 90—102. 2013.

[23] *Tan H., Yi L., Rote N., Hurd W., Mesiano S.* Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97(5): 719—730. 2012.

[24] *Vaz C., Mer A., Bhattacharya A., Ramaswamy R.* MicroRNAs modulate the dynamics of the NF- κ B signaling pathway. *PLoS One.* 6(11): e27774. 2011.

[25] *Vrachnis N., Malamas F., Sifakis S., Tsikouras P., Iliodromiti Z.* Immune aspects and myometrial actions of progesterone and CRH in labor. *Clin. Dev. Immunol.* 2012: e937618. 2012.

[26] *Wetendorf M., De Mayo F.* Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus. *Int. J. Dev. Biol.* 58(2—4): 95—106. 2014.

[27] *Yuan M., Jordan F., McInnes I., Harnett M., Norman J.* Leukocytes are primed in peripheral blood for activation during term and preterm labour. *Mol. Hum. Reprod.* 15(11): 713—724. 2009.

[28] *Zhao X., Park J., Ho D., Gao S., Yan L., Ge H., Iismaa S., Lin L., Tian B., Vatner D., Graham R., Vatner S.* Cardiomyocyte overexpression of the α 1A-adrenergic receptor in the rat phenocopies second but not first window preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 302(8): 1614—1624. 2012.

Поступила 20 XI 2017
После доработки 27 II 2018