

УДК 577.171.4:618.36]577.175.632

DOI: 10.12737/article_5936356ad72dd1.30067788

МЕТАБОЛИЗМ ПРОГЕСТЕРОНА В ПЛАЦЕНТЕ (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

В статье представлены современные данные о метаболизме прогестерона в плаценте. Рассмотрены ферменты, принимающие участие в преобразовании гестагенов: альдокеторедуктазы (AKR1D1, AKR1C1, AKR1C2, AKR1C3, SRD5A1, SRD5A2), 3 β - и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Изложены существующие в настоящее время мнения об их существенной роли в поддержании беременности. Представлены основные метаболиты прогестерона в плаценте – 20 α -дигидропрогестерон и 5 α -дигидропрогестерон. Кроме этого, особое внимание в статье уделено двум другим активно изучаемым в последнее время метаболитам: 5 β -дигидропрогестерону и аллопрегненолону. Подчеркнута их центральная роль: 5 β -дигидропрогестерон поддерживает тонус миометрия в состоянии покоя, аллопрегненолон является ключевым нейроактивным стероидом в период жизни плода. Сделан вывод о необходимости дальнейшего исследования метаболизма прогестерона в плаценте.

Ключевые слова: прогестерон, плацента, ферменты метаболизма прогестерона.

SUMMARY

PROGESTERONE METABOLISM
IN PLACENTA (REVIEW)

I.V.Dovzhikova, M.T.Lutsenko

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

Current data on progesterone metabolism in placenta are presented in the article. Enzymes involved in the conversion of gestagens: aldo-keto reductases (AKR1D1, AKR1C1, AKR1C2, AKR1C3, SRD5A1, SRD5A2), 3 β - and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases were studied. Existing opinions on their essential role in the maintenance of pregnancy were presented. The main metabolites of progesterone in placenta, namely 20 α -dihydroprogesterone and 5 α -dihydroprogesterone were presented. In addition, special attention was paid to other two metabolites actively studied at present: 5 β -dihydroprogesterone and allopregnenolone. Their central role was emphasized: 5 β -dihydroprogesterone maintains myometrium tonus at quiescent interval, and allopregnenolone is a key neuroactive steroid during the fetal life. It was concluded that further research is needed to study progesterone metabolism in placenta.

Key words: progesterone, placenta, enzymes of progesterone metabolism.

Прогестерон называют главным гормоном беременности. Его роль заключается в обеспечении иммунной толерантности организма матери к развивающемуся плоду, снижении сократимости миометрия, стимулировании роста матки, поддержании в центральной нервной системе доминанты беременности и многом другом. В настоящее время известно, что большое значение имеет не только сам гормон, но и его метаболиты. Прогестерон метаболизируется в печени и в гормонозависимых органах, таких как плацента, где происходит его трансформация, в основном, в 5 β -прегнан-3 α ,20 α -диол, лишенный гормональной активности [1]. Основные пути превращения гормона – восстановление кольца-A и боковой цепи, кроме того, возможно, окисление и конъюгирование с кислотными остатками. Преобразование прогестерона необходимо для синтеза других гормонов и для контроля над локальной концентрацией гормона в тканях [50]. Изучению прогестерона и особенностей его превращения в последние годы посвящено большое количество исследований. В своем обзоре мы попытались проанализировать данные о многообразии изменений гормона и составить представление о метаболизме прогестерона в плаценте.

Ферменты метаболизма прогестерона

В процессе метаболизма гормона принимает участие целый ряд ферментов. Они являются специфичными для конкретных участков стероидной молекулы. В результате их действия образуются, напрямую – 5 β -прегнаны, 5 α -прегнаны, 4-прегнаны и, опосредованно, кортикостероиды, андрогены и эстрогены. Энзимы, метаболизирующие прогестерон, содержатся во многих тканях. К ним относятся: 5 α - и 5 β -редуктазы; 3 α , 20 α - и 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы; 6 α (β)-, 11 β -, 17- и 21-гидроксилазы и C17-20-лиазы [50]. Рассмотрим подробнее те из них, которые принимают участие в метаболизме плаценты.

Во-первых, следует упомянуть 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу. Это один из важнейших энзимов, участвующих в образовании не только прогестерона, но и всех активных стероидных гормонов. В настоящее время выделено и охарактеризовано шесть изоформ, каждая из которых является продуктом одного отдельного гена [34]. Свои номера они получали в порядке их обнаружения. 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа осуществляет оксидацию и изомеризацию: окисляет гидроксил у 3-го углеродного атома до 3-кетогруппы и катализирует перенос двойной связи из 5-6-го положения в 4-5-е положение, который сопровождается внутри- или межмолекулярным переносом водорода от C4 к C6. Локализуется в эндоплазматическом ретику-

луме и митохондриях. Фермент I типа широко распространен в стероидогенных тканях и хорошо выражен в плаценте человека, где он преимущественно локализован в синцитиотрофобласте [12, 40]. Активность его постоянна на протяжении всей гестации. Одно из основных значений 3β -гидроксистероиддегидрогеназы в этот период – преобразование прегненолона в прогестерон – главный гормон беременности.

Большое значение для метаболизма прогестерона имеют ферменты семейства альдокеторедуктаз (AKR). Считается даже, что AKR из подсемейства 1D, 1C и 1B через метаболизм прогестерона и простагландинов способствуют определению времени родов [6].

Энзим AKR1D1 – 5β -редуктаза относится к семейству AKR, катализирует редукцию и C-19, и C-21 стероидов (в том числе и прогестерона), в 5β -редуцированные метаболиты, а также способствует формированию желчных кислот в печени [7, 18, 32]. Ранние изыскания не выявляли активности фермента в репродуктивных тканях человека, что можно объяснить несовершенством используемого метода. Более поздние исследования доказали присутствие 5β -редуктазы в децидуальной, хориальной и амниотической оболочках. Фермент выявлен в плаценте, хоть и в меньшем количестве по сравнению с печенью, но в большем, чем в указанных выше органах [31]. Установлено, что AKR1D1 является единственным ферментом, необходимым для всех 5β -стероидных метаболитов, присутствующих в организме человека [7]. Существует мнение, что AKR1D1 может иметь особую актуальность для поддержания беременности [6], так как конвертирует образование 5β -дигидропрогестерона. Ранее этот этап метаболизма считался стадией инактивации. В настоящее время доказано, что 5β -дигидропрогестерон – ключевой медиатор действия прогестерона. 5β -дигидропрогестерон лимитирует сократимость матки сильнее, чем сам прогестерон. Ферменты AKR1D1 и семейства AKR1C способствуют поддержанию этого процесса. Количество 5β -дигидропрогестерона, а также экспрессия AKR1D1 значительно снижаются к концу беременности, что позволило ряду исследователей прийти к выводу о значении данного стероида для инициации родов [45]. Активность AKR1D1 ингибируется Δ^4 -стероидами, особенно 11-деоксикортикостероном и 4-андростен-3,17-дионом, что, таким образом, предполагает регуляцию активности фермента [6].

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что работа AKR1D необходима для снижения сократимости матки в период беременности. Снижение ее активности приводит к началу родовой деятельности и в физиологических условиях отмечается в самом конце гестации.

AKR1C1, AKR1C2 и AKR1C3 катализируют редукцию прогестерона в 20- и 3-кетостероиды. Считается, что благодаря двойственной активности осуществляются разные метаболические преобразования прогестерона, 5α -дигидропрогестерон и 5β -дигидропрогестерон [16]. Данные ферменты экспрессируются в репродуктивных тканях, включая плаценту. Образующиеся при их действии неактивные

прогестагеновые метаболиты осуществляют паракринную супрессию рецепторов прогестерона. Ряд авторов полагали, что энзимы семейства AKR1C, благодаря тому, что превращают прогестерон в неактивный 20-дигидропрогестерон (4-прегнен-20 α -ол,3-он), защищают плод от цитотоксических эффектов прогестерона и тем самым обеспечивает нормальное развитие плода [15]. Кроме этого, есть мнение, что 20 α -, 3 α -и 3β -гидрокси-прогестинового продукты деятельности ферментов AKR1C снижают токолитическую активность [6]. 3-гидрокси-продукты, такие как прегненолон и аллопрегненолон являются нейроактивными веществами, обладающими обезболивающим и успокаивающим действием на организм матери, и нейропротективным – на организм плода [6, 12, 47].

Так, в плаценте присутствует AKR1C3 (3 α -гидроксистероиддегидрогеназа тип II), которая может катализировать превращения прогестерона в 20 α -дигидропрогестерон [21, 36, 42]. AKR1C3 является мультипотентным, широко распространенным ферментом, катализирующим преобразование альдегидов и кетонов в спирты [24, 38]. Эта изоформа функционирует двунаправленно и превращает активные формы прогестинов, андрогенов и эстрогенов в их неактивные метаболиты, однако преимущественно работает как редуктаза [24, 37, 47]. В последнее время изучение фермента в плаценте связано, в основном, с его ролью в метаболизме простагландинов. AKR1C3 может синтезировать два изомера простагландинов F2 [6]. AKR1C1 (20 α -(3 α)-гидроксистероиддегидрогеназа) имеет самую высокую каталитическую активность по отношению к 20-кетостероидам, и подобно AKR1C3 преимущественно работает как редуктаза [47]. Этот фермент, вероятно, играет важную роль в инактивации прогестерона в миометрии во время спонтанных родов. Из всех трех ферментов семейства, обнаруженных в плаценте, активность AKR1C2 (3 α -гидроксистероиддегидрогеназа тип II) в данном органе выявлена в меньшей степени. Установлено, что провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , могут усиливать местный метаболизм прогестерона путем активации ферментов AKR1C1 и C2 [41].

Следует упомянуть и о том, что ферменты, относящиеся к семействам AKR1C и AKR1D, способствуют синтезу нейроактивных стероидов, таких как аллопрегненолон и прегненолон, из предшественников, образующихся в плаценте. Учитывая нейропротекторное действие этих стероидов, а также то, что они оказывают обезболивающее и анксиолитическое действие на организм матери, и нейропротективное – на организм плода, ряд авторов считает [6, 12, 47], что подавление активности этих ферментов в период беременности может быть нежелательным.

Также в плаценте присутствуют 17β -гидроксистероиддегидрогеназы – 17β -гидроксистероиддегидрогеназа тип 1, 17β -гидроксистероиддегидрогеназа тип 7 и 17β -гидроксистероиддегидрогеназа тип 12, которые принимают участие в метаболизме прогестерона. Локализуются они в синцитиотрофобласте и могут катализировать превращения прогестерона в 20 α -

дигидропрогестерон и 4-прегнен-3 β -ол-20-он [21, 22, 36, 42]. Как упоминалось выше, основные реакции восстановительного характера осуществляются альдокеторедуктазами AKR1C1 и AKR1C3, в то время как окислительная реакция катализируется 17 β -гидроксистероиддегидрогеназой типа 2. Фермент 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа тип 2 может принимать участие в метаболизме прогестина, конвертируя преобразование 20 α -гидроксипрогестерона в прогестерон [43].

Стероид-5 α -редуктаза (SRD5A), известная также как 3-оксо-5 α -стероид 4-дегидрогеназа, присутствует в плаценте и может поставлять предшественники для аллопрегненолона плода [49]. Обнаружено две изоформы данного энзима – SRD5A1 и SRD5A2, активность которых увеличивалась по мере прогрессирования беременности.

Основные метаболиты прогестерона

В середине прошлого века был выполнен ряд работ, посвященных метаболизму прогестерона [14, 20, 29, 44, 46]. В основном они представляли собой количественное и качественное описание веществ, идентифицированных, в том числе, и в плаценте. В настоящее время исследование многообразия превращения прогестерона продолжается.

Метаболизм прогестерона был описан в плаценте человека [29, 30], плодных оболочках и миометрии [17, 27]. Одним из первых [23] стало исследование преобразования прогестерона в 4прегнен-20 α -ол, 3-он (20 α -дигидропрогестерон). Было установлено, что в плаценте 20 α -дигидропрогестерон является основным метаболитом прогестерона. Второй наиболее распространенный метаболит – 5 α -дигидропрогестерон [28]. Оба эти метаболита были исследованы в различных тканях. Концентрация 20 α -дигидропрогестерона в плаценте увеличивалась с течением беременности. Было предположено, что это необходимо для регуляции и уменьшения количества циркулирующего прогестерона. Аналогичная тенденция была выявлена в плодных оболочках. Метаболизм прогестерона в миометрии отличался от такового в плаценте. Относительно большую важность здесь имела 5 α -редуктазная активность [27].

В плаценте 5 β -дигидропрогестерон (5 β -прегнан-3,20-дион) образуется из прогестерона. Установлено, что концентрация 5 β -дигидропрогестерона увеличивалась в 16 раз во время беременности, достигая своего максимума к 30-й неделе гестации. Полагают, что трансформации метаболитов прогестерона могут быть связаны с изменением настроения во время беременности, в том числе и с депрессией [35]. Рядом исследований показано, что этот гормон поддерживает тонус миометрия в состоянии покоя, причем он обладает самым мощным токолитическим действием среди всех стероидных гормонов [19, 48]. Одни авторы полагают, что механизм данного явления заключается в следующем: 5 β -дигидропрогестерон, связываясь с рецепторами окситоцина, блокирует их работу [11]. Другие исследователи считают, что 5 β -дигидропрогестерон может ингибировать сократимость миометрия посред-

ством активации X-рецепторов прегнана [31]. Такая активация повышает работу индуцибельной NO-синтазы – мощного релаксанта гладкой мускулатуры. Однако, K.Burger et al. [4] показали, что 5 β -гидропрогестерон способен ингибировать лиганд-индуцированный кальциевый сигнальный путь в миометрии человека, что было эквивалентно действию прогестерона, и оба они проявляли бóльшую активность, чем другие стероиды, такие как прегненолон, эстрадиол и дигидроэпиандростерон. Большинство исследователей считают, что, несмотря на существование доказательств токолитического эффекта 5 β -гидропрогестерона, механизм его действия вряд ли основан на связывании рецепторов окситоцина. 5 β -прегнан-3,20-дион является мощным лигандом для PXR-рецепторов (X рецепторы прегнана) и CAR-рецепторов (конститутивные рецепторы андростанов) [16]. Предполагается, что вместе с прогестероном 5 β -прегнан-3,20-дион поддерживает адекватное кровообращение в плаценте, пупочных артериях и венах.

Еще в середине прошлого века в плаценте был идентифицирован 5 β -прегнандиол [8], образующийся под действием 5 β -редуктазы (AKR1D1) путем редукции кетогрупп в положениях С-3 и С-20, а также двойной связи дельта-4. Этот стероид считается конечным продуктом инактивации прогестерона. Большинство исследователей придерживается мнения, что его образование служит для регуляции концентрации прогестерона. Подтверждено наличие плодного метаболизма этого стероида. Прегнандиол является субстратом для фермента глюкокортизол-трансферазы [10]. В дальнейшем отмечаются только единичные исследования этого стероида в организме. Установлено, что прегнандиол является сильным ингибитором микросомального метаболизма ряда веществ, а именно, специфично фермента P450-1A [2]. Прегнандиол (наряду с прегненолоном) стимулирует ионы кальция и активизирует фосфолипазу С [3].

17-гидроксипрогестерон – стероидный гормон, в плаценте продуцирующийся в небольших количествах, он является промежуточным продуктом биосинтеза глюкокортикоидов и других гормонов. Кроме этого, существует мнение о самостоятельной роли 17-гидроксипрогестерона, которая в настоящее время еще точно не установлена. Известно, что гормон может стимулировать синтез гликопротеидов и гликозаминогликанов [5]. В клинической практике 17-гидроксипрогестерон используется для предотвращения преждевременных родов [25, 26], хотя механизм такой терапии неизвестен.

Большинство продуктов прогестероногенеза метаболизируется в плаценте, но часть из них может служить предшественниками для синтеза нейроактивных стероидов плода. Рядом авторов было выявлено, что в трофобласте плаценты образующийся из прогестерона 5 α -прегнан-3 β / α -ол-20-он является субстратом для формирования 5 α -дигидропрогестерона – мощного анестетика с анксиолитическими свойствами [9].

Ключевой нейроактивный стероид в период жизни плода – аллопрегненолон, образуется из 5 α -дигидро-

прогестерона, продуцируемого в плаценте 5 α -редуктазой [49]. Аллопрегнанолон играет многогранную роль при развитии центральной нервной системы. Он является модулятором центральных рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (GABA), которые модифицируют целый ряд реакций. Нейростероиды участвуют в защите мозга плода от острой гипоксии, а также стресса. Аллопрегнанолон повышает активность хлоридных ионных каналцев нейронных мембран, обеспечивая анксиолитический (седативный) эффект, оказывает влияние на становление барорефлекса, поддерживает нормальный уровень апоптоза и увеличение миелинизации в конце беременности в головном мозге. Снижение доступности нейроактивных стероидов может способствовать неблагоприятным последствиям в виде хронического стресса для мозга плода и новорожденного [13, 39].

Помимо вышеназванных стероидов, в плаценте происходит трансформация прогестерона в 16-дегидропрогестерон, 4-прегнен-3,6,20-трион [33], о биологической роли которых известно мало.

Все вышесказанное позволяет прийти к выводу о необходимости дальнейшего исследования метаболизма прогестерона в плаценте. Такой анализ поможет лучше понять сложные пути метаболизма гормона во время беременности. Особый интерес будет представлять изучение работы ферментов, участвующих в обмене гестагенов не только при физиологической, но и при осложненной гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bardin C.W., Milgrom E., Mauvais-Jarvis P. Progesterone and progestins. Raven Press: New York, 1983. 448 p.
2. Bienvenu T., Pons G., Rey E., Thiroux G., Olive G. Effect of pregnandiol on caffeine metabolism in female rats // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1993. Vol.18, Iss.2. P.181–185.
3. Blackmore P.F. Progesterone metabolites rapidly stimulate calcium influx in human platelets by a src-dependent pathway // *Steroids.* 2008. Vol.73, №7. P.738–750.
4. Burger K., Fahrenholz F., Gimpl G. Non-genomic effects of progesterone on the signaling function of G protein-coupled receptors // *FEBS Lett.* 1999. Vol.464, №1-2. P.25–29.
5. Burton A., Lockhart F., Bosnjak S., Yong S. Stimulation by 17 alpha-hydroxyprogesterone of glycoprotein and glycosaminoglycan synthesis in human placenta in vitro // *Biol. Neonate.* 1989. Vol.55, №3. P.151–155.
6. Byrns M.C. Role of aldo-keto reductase enzymes in mediating the timing of parturition // *Front. Pharmacol.* 2011. Vol.2. P.92. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253584/>
7. Chen M., Drury J. E., Penning T. M. Substrate specificity and inhibitor analyses of human steroid 5 β -reductase (AKR1D1) // *Steroids.* 2011. Vol.76, №5. P.484–490.
8. Cooke D., Wqvist N., Diczfalusy E. Metabolism of pregnandiol in the human foeto-placental unit at midpregnancy // *Acta Endocrinol.* 1967. Vol.56, №1. P.43–55.
9. Dombroski R.A., Casey M.L., MacDonald P.C. 5-Alpha-dihydroprogesterone formation in human placenta from 5alpha-pregnan-3beta/alpha-ol-20-ones and 5-pregnan-3beta-yl-20-one sulfate // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1997. Vol.63, №1-3. P.155–163.
10. Francis F.E., Kinsella R.A.Jr. Enteric Excretion of Metabolites of Steroid Hormones in the Human Subject. IV. Isolation of 5 β -Pregnane-3 α ,20 α -diol from Meconium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1966. Vol.26, №2. P.128–132.
11. Grazzini E., Guillon G., Mouillac B., Zingg H.H. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone // *Nature.* 1998. Vol.392, № 6675. P.509–512.
12. Hill M., Pařízek A., Kancheva R., Jirásek J. E. Reduced progesterone metabolites in human late pregnancy // *Physiol. Res.* 2011. Vol.60, №2. P.225–241.
13. Hirst J.J., Kelleher M.A., Walker D.W., Palliser H.K. Neuroactive steroids in pregnancy: Key regulatory and protective roles in the foetal brain // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669456>
14. Jaffe R.B., Ledger W.J. In vivo steroid biogenesis and metabolism in the human term placenta. 1. In situ placental perfusion with isotopic pregnenolone // *Steroids.* 1966. Vol.8, Iss.5. P.695–710.
15. Jayasekara W.S.N., Yonezawa T., Ishida M., Yamanouchi K., Nishihara M. Expression and possible role of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase in the placenta of the goat // *J. Reprod. Dev.* 2005. Vol.51, №2. P.265–272.
16. Jin Y., Mesaros A.C., Blair I.A., Penning T.M. Stereospecific reduction of 5 β -reduced steroids by human ketosteroid reductases of the AKR (aldo-keto reductase) superfamily: role of AKR1C1–AKR1C4 in the metabolism of testosterone and progesterone via the 5 β -reductase pathway // *Biochem. J.* 2011. Vol.437, №1. P.53–61.
17. Junkermann H., Runnebaum B., Lisboa B.P. New progesterone metabolites in human myometrium // *Steroids.* 1977. Vol.30, №1. P.1–14.
18. Kochakian C.D. Conversion of testosterone and androstenedione to 5 beta-androstanes by adult male hamster liver cytosol // *J. Steroid Biochem.* 1983. Vol.19, №4. P.1521–1526.
19. Kubli-Garfias C., Medrano-Conde L., Beyer C., Bondani A. In vitro inhibition of rat uterine contractility induced by 5 alpha and 5 beta progestins // *Steroids.* 1979. Vol.34, №6. P.609–617.
20. Lacy L.R., Knudson M.M., Williams J.J., Richards J.S., Midgley A.R. Jr. Progesterone Metabolism by the Ovary of the Pregnant Rat: Discrepancies in the Catabolic Regulation Model // *Endocrinology.* 1976. Vol.99, №4. P.929–934.
21. Li Y., Isomaa V., Pulkka A., Herva R., Peltoketo H., Vihko P. Expression of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, P450 aromatase, and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1, 2, 5 and 7 mRNAs in human early and mid-gestation placentas // *Placenta.* 2005. Vol.26, №5. P.387–392.
22. Lin S.X., Shi R., Qiu W., Azzi A., Zhu D.W., Dabagh H.A., Zhou M. Structural basis of the multispecificity demonstrated by 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 5 // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006. Vol.248, №1-

2. P.38–46.

23. Little B., Dimartinis J., Nyholm B. The conversion of progesterone to delta 4 pregnene-20 alpha-ol, 3-one by human placenta in vitro // *Acta Endocrinol. (Copenh)*. 1959. Vol.30, №4. P.530–538.

24. Matsuura K., Shiraishi H., Hara A., Sato K., Deyashiki Y., Ninomiya M., Sakai S. Identification of a principal mRNA species for human 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase isoform (AKR1C3) that exhibits high prostaglandin D2 11-ketoreductase activity // *J. Biochem*. 1998. Vol.124, №5. P.940–946.

25. Meis P.J. 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery // *Obstet. Gynecol*. 2005. Vol.105, №5(Pt1). P.1128–1135.

26. Merlob P., Stahl B., Klinger G. 17 α Hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth // *Reprod. Toxicol*. 2012. Vol.33, №1. P.15–19.

27. Mickan H. Saturated metabolites of progesterone in human myometrium during pregnancy // *Steroids*. 1976. Vol.27, №1. P.65–77.

28. Milewich L., Gant N.F., Schwarz B.E., Prough R.A., Chen G.T., Athey B., MacDonald P.C. Initiation of human parturition. VI. Identification and quantification of progesterone metabolites produced by the components of human fetal membranes // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1977. Vol.45, №3. P.400–411.

29. Milewich L., Gant N.F., Schwarz B.E., Chen G.T., Macdonald P.C. Initiation of human parturition. IX. Progesterone metabolism by placentas of early and late human gestation // *Obstet. Gynecol*. 1978. Vol.51, №3. P.278–280.

30. Milewich L., Gant N.F., Schwarz B.E., Chen G.T., Mac Donald P.C. 5 alpha-reductase activity in human placenta // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1979. Vol.133, №6. P.611–617.

31. Mitchell B.F., Mitchell J.M., Chowdhury J., Tougas M., Engelen S.M., Senff N., Heijnen I., Moore J.T., Goodwin B., Wong S., Davidge S.T. Metabolites of progesterone and the pregnane X receptor: a novel pathway regulating uterine contractility in pregnancy? // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2005. Vol.192, №4. P.1304–1313.

32. Okuda A., Okuda K. Purification and characterization of delta 4-3-ketosteroid 5 beta-reductase // *J. Biol. Chem*. 1984. Vol.259, №12. P.7519–7524.

33. Pasqualini J.R. Enzymes involved in the formation and transformation of steroid hormones in the fetal and placental compartments // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2005. Vol.97, №5. P.401–415.

34. Payne A.H., Hales D.B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones // *Endocr. Rev*. 2004. Vol.25, №6. P.947–970.

35. Pearson Murphy B.E., Steinberg S.I., Hu F.Y., Allison C.M. Neuroactive ring A-reduced metabolites of progesterone in human plasma during pregnancy: elevated levels of 5 alpha-dihydroprogesterone in depressed patients during the latter half of pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001. Vol.86, №12. P.5981–5987.

36. Peltoketo H., Nokelainen P., Piao Y.S., Vihko R., Vihko P. Two 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases (17HSDs) of estradiol biosynthesis: 17HSD type 1 and

type 7 // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 1999. Vol.69, №1-6. P.431–439.

37. Penning T.M., Burczynski M.E., Jez J.M., Lin H.K., Ma H., Moore M., Ratnam K., Palackal N. Structure-function aspects and inhibitor design of type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3) // *Mol. Cell Endocrinol*. 2001. Vol.171, №1-2. P.137–149.

38. Penning T.M., Steckelbroeck S., Bauman D.R., Miller M.W., Jin Y., Peehl D.M., Fung K.M., Lin H.K. Aldo-keto reductase (AKR) 1C3: role in prostate disease and the development of specific inhibitors // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2006. Vol.248, №1-2. P.182–191.

39. Reddy D.S. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials // *Prog. Brain Res*. 2010. Vol.186. P.113–137.

40. Riley S.C., Dupont E., Walton J.C., Luu-The V., Labrie F., Pelletier G., Challis J.R. Immunohistochemical localization of 3 beta-hydroxy-5-ene-steroid dehydrogenase/delta 5->delta 4 isomerase in human placenta and fetal membranes throughout gestation // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1992. Vol.75, №3. P.956–961.

41. Roberson A.E., Hyatt K., Kenkel C., Hanson K., Myers D.A. Interleukin 1 β Regulates Progesterone Metabolism in Human Cervical Fibroblasts // *Reprod. Sci*. 2012. Vol.19, №3. P.271–281.

42. Sakurai N., Miki Y., Suzuki T., Watanabe K., Narita T., Ando K., Yung T.M., Aoki D., Sasano H., Handa H. Systemic distribution and tissue localizations of human 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 12 // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2006. Vol.99, №4-5. P.174–181.

43. Saloniemä T., Jokela H., Strauss L., Pakarinen P., Poutanen M. The diversity of sex steroid action: novel functions of hydroxysteroid (17 β) dehydrogenases as revealed by genetically modified mouse models // *J. Endocrinol*. 2012. Vol.212, №1. P.27–40.

44. Schatz F., Morrill G.A. 5 β -reductive pathway of progesterone metabolism in the amphibian ovarian cytosol // *Biol. Reprod*. 1975. Vol.13, №4. P.408–414.

45. Sheehan P. M. A possible role for progesterone metabolites in human parturition // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol*. 2006. Vol.46, №2. P.159–163.

46. Sheldrick E.L., Ricketts A.P., Flint A.P. Placental production of 5 beta-pregnane-3 alpha,20 alpha-diol in goats // *J. Endocrinol*. 1981. Vol.90, №2. P.151–158.

47. Steckelbroeck S., Jin Y., Gopishetty S., Oyesanmi B., Penning T.M. Human cytosolic 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenases of the aldo-keto reductase superfamily display significant 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity: implications for steroid hormone metabolism and action // *J. Biol. Chem*. 2004. Vol.279, №11. P.10784–10795.

48. Thornton S., Terzidou V., Clark A., Blanks A. Progesterone metabolite and spontaneous myometrial contractions in vitro // *Lancet*. 1999. Vol.353, №9161. P.1327–1329.

49. Vu T.T., Hirst J.J., Stark M., Wright I.M., Palliser H.K., Hodyl N., Clifton V.L. Changes in human placental 5alpha-reductase isoenzyme expression with advancing gestation: effects of fetal sex and glucocorticoid exposure // *Reprod. Fertil. Dev*. 2009. Vol.21, №4. P.599–607.

50. Wiebe J.P. Progesterone metabolites in breast cancer // *Endocr. Relat. Cancer*. 2006. Vol.13, №3. P.717–738.

REFERENCES

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

2. Bienvenu T., Pons G., Rey E., Thiroux G., Olive G. Effect of pregnandiol on caffeine metabolism in female rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1993; 18(2):181–185.

3. Blackmore P.F. Progesterone metabolites rapidly stimulate calcium influx in human platelets by a src-dependent pathway. *Steroids* 2008; 73(7):738–750.

4. Burger K., Fahrenholz F., Gimpl G. Non-genomic effects of progesterone on the signaling function of G protein-coupled receptors. *FEBS Lett.* 1999; 464(1-2):25–29.

5. Burton A., Lockhart F., Bosnjak S., Yong S. Stimulation by 17 alpha-hydroxyprogesterone of glycoprotein and glycosaminoglycan synthesis in human placenta in vitro. *Biol. Neonate* 1989; 55(3):151–155.

6. Byrns M.C. Role of aldo-keto reductase enzymes in mediating the timing of parturition. *Front. Pharmacol.* 2011; 2:92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253584/>

7. Chen M., Drury J. E., Penning T. M. Substrate specificity and inhibitor analyses of human steroid 5 β -reductase (AKR1D1). *Steroids* 2011; 76(5):484–490.

8. Cooke D., Wiquist N., Diczfalusy E. Metabolism of pregnanediol in the human foeto-placental unit at midpregnancy. *Acta Endocrinol.* 1967; 56(1): 43–55.

9. Dombroski R.A., Casey M.L., MacDonald P.C. 5-Alpha-dihydroprogesterone formation in human placenta from 5alpha-pregnan-3beta/alpha-ol-20-ones and 5-pregnan-3beta-yl-20-one sulfate. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1997; 63(1-3):155–163.

10. Francis F.E., Kinsella R.A.Jr. Enteric Excretion of Metabolites of Steroid Hormones in the Human Subject. IV. Isolation of 5 β -Pregnane-3 α ,20 α -diol from Meconium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1966; 26(2):128–132.

11. Grazzini E., Guillon G., Mouillac B., Zingg H.H. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature* 1998; 392(6675):509–512.

12. Hill M., Pařízek A., Kancheva R., Jirásek J. E. Reduced progesterone metabolites in human late pregnancy. *Physiol. Res.* 2011; 60(2):225–241.

13. Hirst J.J., Kelleher M.A., Walker D.W., Palliser H.K. Neuroactive steroids in pregnancy: Key regulatory and protective roles in the foetal brain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669456>

14. Jaffe R.B., Ledger W.J. In vivo steroid biogenesis and metabolism in the human term placenta. 1. In situ placental perfusion with isotopic pregnenolone. *Steroids* 1966; 8(5):695–710.

15. Jayasekara W.S.N., Yonezawa T., Ishida M., Yamouchi K., Nishihara M. Expression and possible role of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase in the placenta of the goat. *J. Reprod. Dev.* 2005; 51(2):265–272.

16. Jin Y. Mesaros A.C., Blair I.A., Penning T.M. Stere-

ospecific reduction of 5 β -reduced steroids by human ketosteroid reductases of the AKR (aldo-keto reductase) superfamily: role of AKR1C1–AKR1C4 in the metabolism of testosterone and progesterone via the 5 β -reductase pathway. *Biochem. J.* 2011; 437(1):53–61.

17. Junkermann H., Runnebaum B., Lisboa B.P. New progesterone metabolites in human myometrium. *Steroids* 1977; 30(1):1–14.

18. Kochakian C.D. Conversion of testosterone and androstenedione to 5 beta-androstanes by adult male hamster liver cytosol. *J. Steroid Biochem.* 1983; 19(4):1521–1526.

19. Kubli-Garfias C., Medrano-Conde L., Beyer C., Bondani A. In vitro inhibition of rat uterine contractility induced by 5 alpha and 5 beta progestins. *Steroids* 1979; 34(6):609–617.

20. Lacy L.R., Knudson M.M., Williams J.J., Richards J.S., Midgley A.R. Jr. Progesterone Metabolism by the Ovary of the Pregnant Rat: Discrepancies in the Catabolic Regulation Model. *Endocrinology* 1976; 99(4):929–934.

21. Li Y., Isomaa V., Pulkka A., Herva R., Peltoketo H., Vihko P. Expression of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, P450 aromatase, and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1, 2, 5 and 7 mRNAs in human early and mid-gestation placentas. *Placenta* 2005; 26(5):387–392.

22. Lin S.X., Shi R., Qiu W., Azzi A., Zhu D.W., Dabagh H.A., Zhou M. Structural basis of the multispecificity demonstrated by 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 5. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006; 248(1-2):38–46.

23. Little B., Dimartinis J., Nyholm B. The conversion of progesterone to delta 4 pregnene-20 alpha-ol, 3-one by human placenta in vitro. *Acta Endocrinol. (Copenh).* 1959; 30(4):530–538.

24. Matsuura K., Shiraishi H., Hara A., Sato K., Deyashiki Y., Ninomiya M., Sakai S. Identification of a principal mRNA species for human 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase isoform (AKR1C3) that exhibits high prostaglandin D2 11-ketoreductase activity. *J. Biochem.* 1998; 124(5):940–946.

25. Meis P.J. 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105(5Pt1):1128–1135.

26. Merlob P., Stahl B., Klinger G. 17 α Hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Reprod. Toxicol.* 2012; 33(1):15–19.

27. Mickan H. Saturated metabolites of progesterone in human myometrium during pregnancy. *Steroids* 1976; 27(1):65–77.

28. Milewich L., Gant N.F., Schwarz B.E., Prough R.A., Chen G.T., Athey B., MacDonald P.C. Initiation of human parturition. VI. Identification and quantification of progesterone metabolites produced by the components of human fetal membranes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 45(3):400–411.

29. Milewich L., Gant N.F., Schwarz B.E., Chen G.T., Macdonald P.C. Initiation of human parturition. IX. Progesterone metabolism by placentas of early and late human gestation. *Obstet. Gynecol.* 1978; 51(3):278–280.

30. Milewich L., Gant N.F., Schwarz B.E., Chen G.T.,

Mac Donald P.C. 5 alpha-reductase activity in human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 133(6):611–617.

31. Mitchell B.F., Mitchell J.M., Chowdhury J., Tougas M., Engelen S.M., Senff N., Heijnen I., Moore J.T., Goodwin B., Wong S., Davidge S.T. Metabolites of progesterone and the pregnane X receptor: a novel pathway regulating uterine contractility in pregnancy? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192(4):1304–1313.

32. Okuda A., Okuda K. Purification and characterization of delta 4-3-ketosteroid 5 beta-reductase. *J. Biol. Chem.* 1984; 259(6):7519–7524.

33. Pasqualini J.R. Enzymes involved in the formation and transformation of steroid hormones in the fetal and placental compartments. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005; 97(5):401–415.

34. Payne A.H., Hales D.B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr. Rev.* 2004; 25(6):947–970.

35. Pearson Murphy B.E., Steinberg S.I., Hu F.Y., Allison C.M. Neuroactive ring A-reduced metabolites of progesterone in human plasma during pregnancy: elevated levels of 5 alpha-dihydroprogesterone in depressed patients during the latter half of pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(12):5981–5987.

36. Peltoketo H., Nokelainen P., Piao Y.S., Vihko R., Vihko P. Two 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases (17HSDs) of estradiol biosynthesis: 17HSD type 1 and type 7. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999; 69(1-6):431–439.

37. Penning T.M., Burczynski M.E., Jez J.M., Lin H.K., Ma H., Moore M., Ratnam K., Palackal N. Structure-function aspects and inhibitor design of type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3). *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001; 171(1-2):137–149.

38. Penning T.M., Steckelbroeck S., Bauman D.R., Miller M.W., Jin Y., Peehl D.M., Fung K.M., Lin H.K. Aldo-keto reductase (AKR) 1C3: role in prostate disease and the development of specific inhibitors. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006; 248(1-2):182–191.

39. Reddy D.S. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog. Brain Res.* 2010; 186:113–37.

40. Riley S.C., Dupont E., Walton J.C., Luu-The V., Labrie F., Pelletier G., Challis J.R. Immunohistochemical

localization of 3 beta-hydroxy-5-ene-steroid dehydrogenase/delta 5->delta 4 isomerase in human placenta and fetal membranes throughout gestation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75(3):956–961.

41. Roberson A.E., Hyatt K., Kenkel C., Hanson K., Myers D.A. Interleukin 1 β Regulates Progesterone Metabolism in Human Cervical Fibroblasts. *Reprod. Sci.* 2012; 19(3):271–281.

42. Sakurai N., Miki Y., Suzuki T., Watanabe K., Narita T., Ando K., Yung T.M., Aoki D., Sasano H., Handa H. Systemic distribution and tissue localizations of human 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 12. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006; 99(4-5):174–181.

43. Saloniemä T., Jokela H., Strauss L., Pakarinen P., Poutanen M. The diversity of sex steroid action: novel functions of hydroxysteroid (17 β) dehydrogenases as revealed by genetically modified mouse models. *J. Endocrinol.* 2012; 212(1):27–40.

44. Schatz F., Morrill G.A. 5 β -reductive pathway of progesterone metabolism in the amphibian ovarian cytosol. *Biol. Reprod.* 1975; 13(4):408–414.

45. Sheehan P. M. A possible role for progesterone metabolites in human parturition. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2006; 46(2):159–163.

46. Sheldrick E.L., Ricketts A.P., Flint A.P. Placental production of 5 beta-pregnane-3 alpha,20 alpha-diol in goats. *J. Endocrinol.* 1981; 90(2):151–158.

47. Steckelbroeck S., Jin Y., Gopishetty S., Oyesanmi B., Penning T.M. Human cytosolic 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenases of the aldo-keto reductase superfamily display significant 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity: implications for steroid hormone metabolism and action. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(11):10784–10795.

48. Thornton S., Terzidou V., Clark A., Blanks A. Progesterone metabolite and spontaneous myometrial contractions in vitro. *Lancet* 1999; 353(9161):1327–1329.

49. Vu T.T., Hirst J.J., Stark M., Wright I.M., Palliser H.K., Hodyl N., Clifton V.L. Changes in human placental 5alpha-reductase isoenzyme expression with advancing gestation: effects of fetal sex and glucocorticoid exposure. *Reprod. Fert. Dev.* 2009; 21(4):599–607.

50. Wiebe J.P. Progesterone metabolites in breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 2006; 13(3):717–738.

Поступила 22.03.2017

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