

# ОБЗОРЫ

УДК 618.36:577.171.6:612.63.031.3

DOI: 10.12737/article\_5c1278d242a333.68376622

## РЕЦЕПТОРЫ ПРОГЕСТЕРОНА: РЕПРОДУКТИВНАЯ РОЛЬ

И.В.Довжикова, И.А.Андриевская, К.К.Петрова

*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 механизме действия прогестерона. Рассмотрены геномные и негеномные способы действия гормона, осуществляющиеся через разные виды рецепторов: ядерных и мембранно-ассоциированных. Помимо этого описаны вспомогательные белки, важную роль, в функционировании которых играет связывание АТФ. Подчеркнуто, что специфические эффекты прогестерона в различных тканях зависят от набора рецепторов и их корегуляторов. Особое внимание уделено функции рецепторов прогестерона в эндометрии и миометрии. Обобщены результаты исследования рецепторов прогестерона в плаценте. Сделан вывод о необходимости дальнейшего исследования рецепторов прогестерона при осложненной беременности, сопровождающейся недостатком реализации прогестероновых эффектов.

*Ключевые слова: прогестерон, рецептор прогестерона, механизм действия прогестерона, беременность, плацента.*

### SUMMARY

#### PROGESTERONE RECEPTORS: A REPRODUCTIVE ROLE

I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya, K.K.Petrova

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

The article presents modern data on the mechanism of progesterone action. Genomic and non-genomic ways of hormone action realized through different types of

receptors (nuclear and membrane-associated) are considered. In addition, auxiliary proteins are described; in their functioning ATP binding plays an important role. It is emphasized that the specific effects of progesterone in various tissues depend on the set of receptors and their co-regulators. A special emphasis is made on the functions of the progesterone receptors in the endometrium and myometrium. The results of the study of progesterone receptors in placenta are summarized. It was concluded that there is a necessity in the further research of progesterone receptors in complicated pregnancy with a decrease in the implementation of progesterone effects.

*Key words: progesterone, progesterone receptor, mechanism of progesterone action, pregnancy, placenta.*

Прогестерон играет центральную роль в становлении беременности и поддерживает успешное ее течение. В последнее время было выявлено, что для сохранения гестации необходим не только прогестерон, но и его рецепторы (РП), ведь именно их поражение является причиной 70% случаев невынашивания беременности [2].

#### Действие прогестерона через ядерные рецепторы

Большинство эффектов прогестерона в организме человека опосредуется его ядерными рецепторами, являющихся, по существу, белками, регулирующими транскрипцию. Ядерные рецепторы названы так за их локализацию в клетке: при нормальном функционировании взаимодействие с лигандом (прогестероном) приводит к формированию комплекса лиганд-рецептор с последующей транслокацией в ядро и активацией экспрессии спектра специфических генов. Другими словами, образовавшийся комплекс прогестерон + РП

обладает сильной транскрипционной активностью. Наиболее распространенными изоформами РП являются РП-А и РП-В, возникающие в результате действия разных промоторов и различающиеся между собой наличием фрагмента из 164 аминокислотных остатков у РП-В [18]. Обе формы РП имеют одинаковые лиганд- и ДНК-связывающие активности, но различаются по транскрипционной активности. По всей видимости, благодаря большему размеру, РП-В, как правило, является более сильным транскрипционным активатором, чем РП-А [14], причем гены, регулируемые разными изоформами, мало перекрываются. РП-В действует как транскрипционный активатор генов в различных клетках, РП-А не активирует транскрипцию, а чаще работает как строгий репрессор транскрипционной активности, моделируемой через РП-В и другие стероидные рецепторы. В норме РП-А и РП-В синтезируются в эквимолярном соотношении [6].

В структуре РП, представляющего собой одиночную белковую молекулу, выделяют несколько функциональных доменов. Особое значение имеют лиганд- и ДНК-связывающие домены, а также активационные функции (АФ) – аминокислотные последовательности, ответственные за координацию большого транскрипционного комплекса. АФ-1 локализована в аминотерминальной части молекулы РП и регулирует специфичность промотора гена-мишени через взаимодействие с компонентами транскрипционного комплекса и коактиваторами. АФ-2 локализована в лигандсвязывающем домене, содержит последовательности для димеризации, связывания вспомогательных белков, межмолекулярного торможения и внутримолекулярной репрессии. Уникальная АФ-3 присутствует только в РП-В, может работать как самостоятельно, так и усиливая другие активационные функции [40]. Участок рецептора, связывающийся с ДНК, содержит две выступающие структуры – С1 и С2. С1 принимает участие в непосредственном связывании с гормончувствительными элементами (ГЧЭ – GRE/PRE) ДНК, а С2 – в образовании гомодимеров и гетеродимеров рецепторов [4, 40].

Кроме вышеупомянутых рецепторов, у человека идентифицирован РП-С, который увеличивает транскрипционную активность РП-А и РП-В. Описаны и другие минорные изоформы РП: М, S. РП-С короче изоформы А, в ней отсутствует не только фрагмент из 164 аминокислотных остатков, но и часть ДНК-связывающего домена, поэтому РП-С транскрипционно неактивна, как и остальные минорные изоформы [44].

#### **Репродуктивная роль рецепторов прогестерона**

Для выявления репродуктивной роли РП-А и РП-В было проведено немало экспериментов на животных, у которых избирательно удалялись РП-А и РП-В [7, 28]. Абляция РП-А не влияла на реакцию молочной железы и тимуса в ответ на прогестерон, но приводила к тяжелым нарушениям функции яичников и матки, и способствовала женскому бесплодию. Удаление РП-В показало, что их абляция не влияет на реакцию яични-

ков, матки и тимуса, но угнетает морфогенез молочных желез во время беременности. Таким образом, был сделан вывод о том, что РП-А необходимы для реализации прогестерон-зависимых ответов репродуктивной системы, тогда как изоформа РП-В требуется для пролиферации и дифференцировки молочной железы.

#### **Вспомогательные белки**

В отсутствие прогестерона РП находятся в комплексе с несколькими вспомогательными белками, которые оставляют открытым на поверхности глобулы лишь лигандсвязывающий домен [45]. В состав комплекса входят – шапероны (hsp90, hsp70, hsp40), белок р23 и иммунофилины: циклофилин 40, связывающий циклоспорин А, белки FKBP51 и FKBP52, связывающие иммуносупрессорный агент FK506, а также протеинфосфатаза 5 (фермент, гидролизующий связь фосфата с аминокислотными остатками белковых субстратов). Функциональная роль вспомогательных белков включает посттранскрипционную модификацию рецепторной молекулы, маскировку активных центров рецептора, защиту молекулы от действия протеиназ и связывание рецептора с внутриклеточной транспортной системой.

Указанные олигомерные комплексы рецепторов формируются в ходе сложного динамического процесса межбелковых взаимодействий с участием белков: Hsp40, Hsp70, hip и hop [8, 16].

Центральное место в поддержании рецептора в состоянии готовности к связыванию лиганда занимает Hsp90, экспрессируемый практически во всех клетках. Важную роль в функционировании Hsp90 играют связывание АТФ и АТФазная функция. Присоединение АТФ стимулирует связывание кошаперона р23 и ослабляет взаимодействие Hsp90 с белками-«клиентами». Гидролиз АТФ обеспечивает возвращение Hsp90 к состоянию готовности к новому циклу шаперонинга [29, 36].

#### **Корегуляторы рецепторов прогестерона**

Считается, что специфичность гормонального действия формируется в значительной мере на уровне корегуляторов. К ним относятся коактиваторы и корепрессоры, представляющие большую группу белков с различными механизмами действия [24]. Одним из механизмов реализации разных гормональных стимулов служит предпочтительность взаимодействия рецепторов с теми или иными корегуляторами. Ряд корегуляторов экспрессируется тканеспецифично, что также служит основой уникальности спектра действия гормонов. Иными словами, в зависимости от набора РП и их корегуляторов в разных тканях и разновидностях клеток прогестерон может иметь различные действие. Активность корегуляторов может контролироваться рядом факторов, например, путем фосфорилирования [22]. К коактиваторам относятся семейство белков SRC (steroid receptor activator), SPA/SRPA (steroid receptor RNA activator), E6-AP/RPF1 (убиквитинзависимая лигаза), ASC-2 (ядерный белково-активирующий сигнальный коинтегратор-2),

L7/SPA (специфический коактиватор для антагонистов стероидов), ARA (androgen receptor associated proteins), семейство белков PIAS (protein inhibitor of activated signaltransducer and activator of transcription), белок SNURF (small nuclear RING finger protein), BRCA1 белок, CBP/h300 белок. Корепрессорами рецепторов стероидных гормонов являются белки N-CoR SMRT.

### Регуляция рецепторов прогестерона

Общепринятым является представление о том, что главным физиологическим регулятором экспрессии ядерных рецепторов внутри клеток-мишеней является уровень циркулирующих свободных гормонов. Регуляция эта ткане- и видоспецифична.

Важный индуктор экспрессии ядерных РП – эстрадиол, действует через ядерные рецепторы эстрогенов. Эстрадиол усиливает синтез собственных рецепторов, рецепторов прогестерона и рецепторов андрогенов. Прогестерон не только не усиливает синтез собственных рецепторов, но, напротив, подавляет его так же, как и синтез рецепторов эстрадиола [18]. Так, например, было выявлено, что в иммортализованных клетках миометрия беременных женщин прогестерон снижает экспрессию ядерных рецепторов в 2,4 раза [41]. Следовательно, количество определенного вида рецепторов зависит как от содержания соответствующего активного гормона в крови, так и от концентрации стероидов других классов.

### Действие прогестерона через мембранные рецепторы

Прогестерон и его метаболиты воздействуют и на клетки, которые не содержат классических ядерных РП. В 2003 году в ооцитах рыб были идентифицированы мембранные РП – мРП, относящиеся к семейству рецепторов адипонектина и связывающие прогестерон с высокой избирательностью и сродством [47, 48]. Позднее гомологи этих рецепторов найдены и у других видов животных. Известно пять форм мРП –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\epsilon$  (мРПа, мРПб, мРПг, мРПд, мРПе), кодируемых разными генами. Наибольшее количество работ посвящено изучению мРПа, который экспрессировали в различных системах, начиная от клеток *Escherichia coli* и кончая клеточными линиями человека, не имеющими классических ядерных РП. Специфичность связывания этим рецептором различных лигандов существенно отличается от специфичности ядерных РП [27].

Интересно, что действие прогестерона через мРПа и мРПб связано с активацией ингибиторных белков Gi и снижением уровня цАМФ в клетках миометрия человека [19, 43]. После связывания прогестерона с мРП происходит диссоциация ингибиторного G-протеина на субъединицы, при этом  $\alpha$ -субъединица связывается с аденилатциклазой и тормозит её активность, в результате чего уровень цАМФ падает [9, 19, 42]. Кроме этого, мРП обеспечивает стимулирующее действие прогестерона, опосредуя активирующий эффект на активируемую митогенами протеинкиназу (МАРК), вызывающую фосфорилирование Erk 1/2. Для взаимодействия мРП с лигандом характерна быстрая

кинетика, типичная для мембранных рецепторов [42]. Таким образом, действие прогестерона через мРП разного типа опосредуется разными субъединицами G-белков или происходит без их участия. В зависимости от типа ткани или мРП прогестерон активирует разные сигнальные пути, приводя либо к апоптозу, либо усиливая пролиферацию клеток и их выживаемость. В результате сложных перекрестных взаимодействий сигнальных путей действие прогестерона в одних и тех же клетках может быть разнонаправленным.

Установлено, что подтипы мРП различаются по тканевому распределению и экспрессии в репродуктивном цикле. мРНК мРП первоначально определяли в основном в репродуктивных тканях человека, особенно в яичниках, яичках, плаценте и матке, а также в почках и надпочечнике. Недавние исследования также выявили мРПа в миометрии, амнионе, хорионе и эндометрии, молочных железах [42]. У человека мРПа экспрессированы в основном в репродуктивных тканях, таких как плацента и яичники, мРПб – в центральной нервной системе, мРПг – в почках и кишечнике.

### Другие типы мембрано-ассоциированных рецепторов прогестерона

Второй тип плазматических РП – прогестероновый мембранный рецепторный компонент 1 (PGRMC1) и 2 (PGRMC2) [4, 42]. Эти белки локализуются в микросомальной фракции клеток. У человека компонент 1 экспрессируется в печени, почках, в стероидогенных и репродуктивных тканях, мозге, молочных железах, сердце, легких, скелетных мышцах, поджелудочной железе и других органах, а компонент 2 – в плаценте [26, 39]. Данный тип рецепторов имеет широкий спектр физиологической активности – регуляция стероидного синтеза и катаболизма, концентрации холестерина, эндоцитоза, гомеостаз железа, гемический обмен, энергетический метаболизм, аутофагия, апоптоз, регуляция клеточного цикла, миграция клеток и влияние на репродуктивное поведение. Механизм их действия изучается [34, 35].

К мембрано-ассоциированным РП помимо PGRMC1 и PGRMC2 относятся neudesin и neuferritin [15, 39]. Первоначально neudesin был идентифицирован как белок с нейротрофной активностью и назывался нейрогенным нейротрофический фактор. Neudesin экспрессируется преимущественно в спинном мозге и в нескольких периферических тканях [21, 31]. Его физиологическая роль, по-видимому, существенно отличается от PGRMC1/2, включая, в частности, нейротрофную активность. Neuferritin также широко выражен в нескольких тканях, включая ЦНС, сердце, надпочечники и почки [21].

### Негеномные эффекты прогестерона и рецепторы других соединений

Негеномные эффекты прогестерона не ограничиваются его взаимодействием с собственными мембранными рецепторами. Прогестерон может служить антагонистом рецепторов опиоидов сигма-1, ингибируя, в частности, болевую чувствительность [38]. Вы-

явленное действие прогестерона, по-видимому, является физиологически значимым, поскольку беременность снижает стимулируемое  $\sigma$ -1 возбуждающее действие аналога глутамата N-метил-D-аспартата [5]. Прогестерон служит избирательным ингибитором рецепторов глицина [25]. Предполагается, что прогестерон тем самым оказывает влияние на развитие нейронов в перинатальном периоде. Выявлено, что прогестерон может служить неконкурентным ингибитором никотиновых рецепторов ацетилхолина, служащих каналами для ионов  $\text{Na}^+$ . Открытие данных каналов обеспечивает деполяризацию клетки и повышение ее возбудимости [3, 11]. Особый интерес представляет то, что прогестерон (а также его метаболиты) являются аллостерическими регуляторами рецепторов типа A  $\gamma$ -аминомасляной кислоты [13]. Эти рецепторы обеспечивают мощное тормозное синаптическое действие.

### Функция прогестерона в эндометрии

Функция прогестерона в эндометрии заключается в подавлении эстрогензависимой пролиферации эпителия и последующей секреторной трансформации желез для имплантации бластоцисты, индукции децидуализации стромальных клеток, т.е. их дифференцировки в специализированные секреторные децидуальные клетки. Показано, что многие функции прогестерона опосредуются через РП стромы эндометрия [37]. Эксперименты на животных показали, что именно РП-А необходимы для опосредования как антипролиферативных, так и связанных с имплантацией функции прогестерона в матке [6, 7].

В течение нормального менструального цикла содержание рецепторов в эндометрии претерпевает закономерные колебания, синхронные с изменением концентрации половых гормонов [30]. Максимальное содержание РП сохраняется до середины лютеиновой фазы. Установлено, что именно прогестерон, действуя во вторую фазу цикла, запускает прогрессирующую дифференцировку стромальных клеток в децидуальные, которые обладают уникальными способностями регулировать инвазию трофобласта и местные иммунные реакции. Причем, преобладающим медиатором децидуализации у человека является РП-А [23]. Весь этот процесс завершает подготовку эндометрия к приему бластоцисты и ведет к выработке большого количества биологически активных сигнальных молекул, таких как факторы роста, цитокины, нейропептиды. Считается, что именно рецептивная полноценность определяет готовность эндометрия к имплантации бластоцисты, поэтому снижение количества РП, либо нарушение их структуры или функции неизбежно вызывает препятствия для становления беременности.

### Функция прогестерона в миометрии

Главная функция прогестерона в миометрии – поддержание спокойного расслабленного состояния во время беременности [12]. Показано, что прогестерон регулирует экспрессию генов, участвующих в данном процессе: генов калиевых каналов, множества рецеп-

торов, в том числе эндотелина, окситоцина и простагландина, белков сократительного аппарата клеток и сигнальных кальциевых путей [41]. Предполагается, что у человека, изоформа РП-В важна для сохранения миометрия в состоянии покоя, во время как повышение уровня РП-А может вносить вклад в индукцию сократительной активности.

Известно, что продукция прогестерона плацентой человека постепенно увеличивается, достигая 300 мг в день. Естественно предположить, что для начала родовой деятельности должна быть какая-то форма выведения гормона. Известно, что экспрессия генов, чувствительных к РП, снижается в матке к концу беременности [42], что предполагает «функциональный» вывод прогестерона. Механизм такого вывода остается неясным. Сделано предположение, что в течение беременности, при максимальном уровне РП-В, прогестерон, действуя однонаправленно через мРП и РП-В, способствует расслаблению миометрия. Перед родами преобладающей становится изоформа РП-А, в клетках увеличивается содержание мРП и происходит функциональное переключение на противоположные процессы, ведущие к началу родовой деятельности [19, 42].

Исследования показали, что передача сигналов прогестерона через мРП может способствовать сокращению миометрия при начале родов посредством трех механизмов: с помощью понижающего регулирования SRC2, что вместе с уменьшением отношения РП-В/РП-А приводит к снижению трансактивационной активности РП-В; путем ингибирования аденилилциклазы; и путем индуцирования фосфорилирования киназы легких цепей миозина (MLCK) [42].

Следует сказать, что гестагены могут активировать различные сигнальные пути через мРП $\alpha$  и PGMRC1 [42]. В большинстве случаев прогестерон, связываясь с мРП $\alpha$ , изменяет работу вторичного мессенджера посредством активации ингибирующих G-белков. Прогестерон активирует митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), вызывающие фосфорилирование Erk 1/2. Другая МАРК – p38 – активируется через мРП $\alpha$  в клетках миометрия человека приводит к фосфорилированию MLCK. Третий путь передачи сигналов, который, по-видимому, инициируется  $\beta$ -субъединицами белка G, включает в себя протеинкиназы Akt/PI3. Прогестеронозная стимуляция мРП $\alpha$  вызывает снижение уровней цАМФ путем ингибирования активности аденилилциклазы. Имеются данные о том, что гестагены инициируют мобилизацию кальция из внутриклеточных депо через мРП $\alpha$  и PGMRC1.

Что касается влияния гормона на пролиферацию клеток миометрия, то предполагается, что прогестерон, действуя через классические РП, подавляет деление клеток нормального миометрия беременных женщин [41].

### Рецепторы прогестерона в плаценте

Вначале исследований по локализации РП классические прогестеронозные рецепторы не были обнару-

жены в хорионе, амнионе и зрелой плаценте [20]. Более поздние изыскания показали, что канонический ядерный РП-В незначительно выражен в зрелой плаценте человека как при доношенной беременности, так и в более ранние сроки [46].

Что касается негеномных эффектов прогестерона, то здесь показана другая картина. Следуя ключевым выводам нескольких лабораторий по изучению локализации рецепторов, представляется, что плацента человека и иммортализованные плацентарные клетки экспрессируют мРП, включая мРП $\alpha$ , мРП $\beta$ , мРП $\gamma$ , а также PGRMC1 и 2 [10, 46]. мРП $\alpha$  и PGRMC1 интенсивно экспрессируются в цитоплазме и плазматической мембране синцитиотрофобласта. Поскольку была обнаружена высокая корреляция между экспрессией мРП $\alpha$  и PGRMC1, предполагается, что они могут потенциально взаимодействовать.

Проводились исследования РП в плаценте при различных патологиях. Так, например, при сравнительном изучении РП при преждевременных (то есть произошедших до 32 недели) родах получены противоречивые данные. По мнению одних исследователей [46], уровни мРП $\beta$  и мРП $\gamma$  были значительно повышены в плацентах женщин, чья беременность закончилась досрочно по сравнению с плацентами матерей доношенных детей. По мнению других авторов [10], никакой разницы в экспрессии рецепторов обнаружено не было. Исследование РП при выкидышах на ранних сроках беременности показало, что экспрессия РП-А в трофобласте была значительно ниже по сравнению с трофобластом, полученным во время плановых аборт [17, 32]. До настоящего времени неизвестно, является ли это обстоятельство причиной самопроизвольного выкидыша или сопутствует ему.

Кроме этого, известны исследования, показывающие увеличение уровней экспрессии рецепторов прогестерона в преэкламптических плацентах [33].

Таким образом, несмотря на большое значение прогестерона во время гестации, его рецепторы мало исследованы в плаценте. Также весьма ограничены существующие знания в отношении экспрессии этих РП в плаценте при различных патологиях беременности. Практически не исследованы изменения РП при активации инфекционного процесса во время гравидарного периода, что мы считаем существенным упущением ввиду большого числа осложнений беременности, связанных с недостатком прогестеронового действия при данной патологии [1, 2].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Довжикова И.В. Прогестерон в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции // *Фундаментальные исследования*. 2010. №4. С.44–49.
2. Репина М.А. Прогестерон и беременность // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011. Т. LX, Вып.3. С.130–135.
3. Blanton M.P., Xie Y., Dangott L.J., Cohen J.B. The steroid promegestone is a noncompetitive antagonist of the

Torpedo nicotinic acetylcholine receptor that interacts with the lipid-protein interface // *Mol. Pharmacol.* 1999. Vol.55, №2. P.269–278.

4. Brinton R.D., Thompson R.F., Foy M.R., Baudry M., Wang J., Finch C.E., Morgan T.E., Pike C.J., Mack W.J., Stanczyk F.Z., Nilsen J. Progesterone receptors: form and function in brain // *Front. Neuroendocrinol.* 2008. Vol.29, №2. P.313–339.

5. Cobos E.J., Entrena J.M., Nieto F.R., Cendán C.M., Del Pozo E. Pharmacology and therapeutic potential of sigma (1) receptor ligands // *Curr. Neuropharmacol.* 2008. Vol.6, №4. P.344–366. doi: 10.2174/157015908787386113

6. Conneely O.M., Mulac-Jericevic B., DeMayo F., Lydon J.P., O'Malley B.W. Reproductive functions of progesterone receptors // *Recent. Prog. Horm. Res.* 2002. Vol.57. P.339–355.

7. Conneely O.M., Mulac-Jericevic B., Lydon J.P. Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms // *Steroids*. 2003. Vol.68, №10-13. P.771–778.

8. Davies T.H., Ning Y.M., Sánchez E.R. A new first step in activation of steroid receptors: hormone-induced switching of FKBP51 and FKBP52 immunophilins // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol.277, №7. P.4597–4600.

9. Dosiou C., Hamilton A.E., Pang Y., Overgaard M.T., Tulac S., Dong J., Thomas P., Giudice L.C. Expression of membrane progesterone receptors of membrane progesterone receptors on human T lymphocytes and Jurkat cells and activation of G-proteins by progesterone // *J. Endocrinol.* 2008. Vol.196, №1. P.67–77.

10. Fernandes M.S., Pierron V., Michalovich D., Astle S., Thornton S., Peltoketo H., Lam E.W., Gellersen B., Huhtaniemi I., Allen J., Brosens J.J. Regulated expression of putative membrane progesterone receptor homologues in human endometrium and gestational tissues // *J. Endocrinol.* 2005. Vol.187, №1. P.89–101. doi:10.1677/joe.1.06242

11. Garbus I., Bouzat C., Barrantes F.J. Steroids differentially inhibit the nicotinic acetylcholine receptor // *Neuroreport*. 2001. Vol.12, №2. P.227231.

12. Gellersen B., Fernandes M.S., Brosens J.J. Non-genomic progesterone actions in female reproduction // *Hum. Reprod. Update*. 2009. Vol.15, №1. P.119–138. doi: 10.1093/humupd/dmn044

13. Guennoun R., Labombarda F., Gonzalez Deniselle M.C., Liere P., De Nicola A.F., Schumacher M. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: response to injury and implication for neuroprotection // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015. Vol.146. P.48–61. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.001

14. Hagan C.R., Daniel A.R., Dressing G.E., Lange C.A. Role of phosphorylation in progesterone receptor signaling and specificity // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. Vol.357. P.43–49.

15. Hasegawa S., Kasubuchi M., Terasawa K., Kimura I. Perspectives on membrane-associated progesterone receptors as prospective therapeutic targets. // *Curr. Drug Targets*. 2016. Vol.17, №10. P.1189–1197.

16. Hernández M.P., Sullivan W.P., Toft D.O. The as-

sembly and intermolecular properties of the hsp70-Hsp90 molecular chaperone complex // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol.277, №41. P.38294–38304.

17. Hickman T.N., Shih L.M., Zacur H.A., Kurman R.J., Diener-West M., Gearhart J.D. Decreased progesterone receptor expression in the intermediate trophoblastic cells of spontaneous abortions // *Fertil. Steril.* 2002. Vol.77, №5. P.1001–1005.

18. Jacobsen B.M., Horwitz K.B. Progesterone receptors, their isoforms and progesterone regulated transcription // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. Vol.357, №1-2. P.18–29. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.016

19. Karteris E., Zervou S., Pang Y., Dong J., Hillhouse E.W., Randeve H.S., Thomas P. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term // *Mol. Endocrinol.* 2006. Vol.20, №7. P.1519–1534.

20. Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. Estrogen and progesterone receptor and hormone levels in human myometrium and placenta in term pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984. Vol.150, №5 (Pt1). P.501–505.

21. Kimura I., Nakayama Y., Konishi M., Terasawa K., Ohta M., Itoh N., Fujimoto M. Functions of MAPR (membrane-associated progesterone receptor) family members as heme/steroid-binding proteins // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2012. Vol.13, №7. P. 687–696. doi: 10.2174/138920312804142110

22. Ko L., Cardona G.R., Henrion-Caude A., Chin W.W. Identification and characterization of a tissue-specific coactivator, GT198, that interacts with the DNA-binding domains of nuclear receptors // *Mol. Cell. Biol.* 2002. Vol.22, №1. P. 357–369.

23. Large M.J., DeMayo F.J. The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. Vol.358, №2. P.155–165. doi: 10.1016/j.mce.2011.07.027

24. Li X., O'Malley B.W. Unfolding the action of progesterone receptors // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol.278, №41. P.39261–39264.

25. Maksay G., Laube B., Betz H. Subunit-specific modulation of glycine receptors by neurosteroids // *Neuropharmacology.* 2001. Vol.41, №3. P.369–376.

26. Meyer C., Schmid R., Scriba P.C., Wehling M. Purification and partial sequencing of high-affinity progesterone-binding site(s) from porcine liver membranes // *Eur. J. Biochem.* 1996. Vol.239, №3. P.726–731.

27. Mittelman-Smith M.A., Rudolph L.M., Mohr M.A., Micevych P.E. Rodent models of non-classical progesterone action regulating ovulation // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017. Vol.8. P.165. doi: 10.3389/fendo.2017.00165

28. Mulac-Jericevic B., Conneely O.M. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors // *Reproduction.* 2004. Vol.128, №2. P.139–146.

29. Obermann W.M., Sondermann H., Russo A.A., Pavletich N.P., Hartl F.U. In vivo function of Hsp90 is dependent on ATP binding and ATP hydrolysis // *J. Cell Biol.* 1998. Vol.143, №4. P.901–910.

30. Oehler M.K., Rees M.C., Bicknell R. Steroids and the endometrium // *Curr. Med. Chem.* 2000. Vol.7, №5. P.543–560.

31. Ohta H., Kimura I., Konishi M., Itoh N. Neudesin as a unique secreted protein with multi-functional roles in neural functions, energy metabolism, and tumorigenesis // *Front. Mol. Biosci.* 2015. Vol.2. P.24. doi: 10.3389/fmolb.2015.00024

32. Papamitsou T., Chatzistamatiou M., Grammatikopoulou D., Papadopoulou K., Lakis S., Economou Z., Papadopoulou C., Sioga A. Low expression of progesterone receptor A in intermediate trophoblast of miscarriages // *Histol. Histopathol.* 2011. Vol.26, №5. P. 609–614. doi: 10.14670/HH-26.609

33. Park M.N., Park K.H., Lee J.E., Shin Y.Y., An S.M., Kang S.S., Cho W.S., An B.S., Kim S.C. The expression and activation of sex steroid receptors in the preeclamptic placenta // *Int. J. Mol. Med.* 2018. Vol.41, №5. P.2943–2951. doi: 10.3892/ijmm.2018.3474

34. Peluso J.J., Pru J.K. Non-canonical progesterone signaling in granulosa cell function // *Reproduction.* 2014. Vol.147, №5. P. R169–178. doi: 10.1530/REP-13-0582

35. Peluso J.J., Yuan A., Liu X., Lodde V. Plasminogen activator inhibitor 1 RNA-binding protein interacts with progesterone receptor membrane component 1 to regulate progesterone's ability to maintain the viability of spontaneously immortalized granulosa cells and rat granulosa cells // *Biol. Reprod.* 2013. Vol.88, №1. P.20. doi: 10.1095/biolreprod.112.10303

36. Pratt W.B., Toft D.O. Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2003. Vol.228, №2. P.111–133

37. Rajaram R.D., Brisken C. Paracrine signaling by progesterone // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. Vol.357, №1-2. P.80–90. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.018

38. Rousseaux C.G., Greene S.F. Sigma receptors [ $\sigma$ Rs]: biology in normal and diseased states // *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2016. Vol.36, №4. P.327–388. doi: 10.3109/10799893.2015.1015737

39. Ryu C.S., Klein K., Zanger U.M. Membrane associated progesterone receptors: promiscuous proteins with pleiotropic functions - focus on interactions with cytochromes P450 // *Front. Pharmacol.* 2017. Vol.8. P.159. doi: 10.3389/fphar.2017.00159

40. Schumacher M., Guennoun R., Stein D.G., De Nicola A/F. Progesterone: therapeutic opportunities for neuroprotection and myelin repair // *Pharmacol. Ther.* 2007. Vol.116, №1. P.77–106.

41. Soloff M.S., Jeng Y.J., Izbán M.G., Sinha M., Luxon B.A., Stamnes S.J., England S.K. Effects of progesterone treatment on expression of genes involved in uterine quiescence // *Reprod. Sci.* 2011. Vol.18, №8. P.781–797. doi: 10.1177/1933719111398150

42. Thomas P. Characteristics of membrane progesterin receptor alpha (mPRalpha) and progesterone membrane receptor component 1 (PGMRC1) and their roles in mediating rapid progesterin actions // *Front. Neuroendocrinol.* 2008. Vol.29, №2. P.292–312. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.01.001

43. Tokumoto T., Hossain M.B., Wang J. Establishment of procedures for studying mPR-interacting agents and physiological roles of mPR // *Steroids*. 2016. Vol.111. P.79–83. doi: 10.1016/j.steroids.2016.02.015

44. Wei L.L., Hawkins P., Baker C., Norris B., Sheridan P.L., Quinn P.G. An aminoterminal truncated progesterone receptor isoform, PRc, enhances progestin-induced transcriptional activity // *Mol. Endocrinol.* 1996. Vol.10, №11. P.1379–1387.

45. Wu W.X., Derks J.B., Zhang Q., Nathanielsz P.W. Changes in heat shock protein - 90 and -70 messenger ribonucleic acid in uterine tissues of the ewe in relation to parturition and regulation by estradiol and progesterone // *Endocrinology*. 1996. Vol.137. P.5685–5693.

46. Zachariades E., Mparmpakas D., Pang Y., Rand-Weaver M., Thomas P., Karteris E. Changes in placental progesterone receptors in term and preterm labour // *Placenta*. 2012. Vol.33, №5. P.367–372. doi:10.1016/j.placenta.2012.01.002

47. Zhu Y., Bond J., Thomas P. Identification, classification, and partial characterization of genes in humans and other vertebrates homologous to a fish membrane progesterin receptor // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003. Vol.100, №5. P.2237–2242.

48. Zhu Y., Rice C.D., Pang Y., Pace M., Thomas P. Cloning, expression, and characterization of a membrane progesterin receptor and evidence it is an intermediary in meiotic maturation of fish oocytes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003. Vol.100, №5. P.2231–2236.

REFERENCES

1. Dovzhikova I.V. Progesterone in placenta at pregnancy, complicated by herpes-virus infection exacerbation. *Fundamental research* 2010; 4:44–49 (in Russian).

2. Repina M.A. Progesterone and pregnancy. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2011; LX(3):130–135 (in Russian).

3. Blanton M.P., Xie Y., Dangott L.J., Cohen J.B. The steroid promegestone is a noncompetitive antagonist of the Torpedo nicotinic acetylcholine receptor that interacts with the lipid-protein interface. *Mol. Pharmacol.* 1999; 55(2):269–278.

4. Brinton R.D., Thompson R.F., Foy M.R., Baudry M., Wang J., Finch C.E., Morgan T.E., Pike C.J., Mack W.J., Stanczyk F.Z., Nilsen J. Progesterone receptors: form and function in brain. *Front. Neuroendocrinol.* 2008. 29(2):313–339.

5. Cobos E.J., Entrena J.M., Nieto F.R., Cendán C.M., Del Pozo E. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. *Curr. Neuropharmacol.* 2008; 6(4):344–366. doi: 10.2174/157015908787386113

6. Conneely O.M., Mulac-Jericevic B., DeMayo F., Lydon J.P., O'Malley B.W. Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent. Prog. Horm. Res.* 2002; 57:339–355.

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

8. Davies T.H., Ning Y.M., Sánchez E.R. A new first step in activation of steroid receptors: hormone-induced switching of FKBP51 and FKBP52 immunophilins. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(7):4597–4600.

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

10. Fernandes M.S., Pierron V., Michalovich D., Astle S., Thornton S., Peltoketo H., Lam E.W., Gellersen B., Huhtaniemi I., Allen J., Brosens J.J. Regulated expression of putative membrane progesterin receptor homologues in human endometrium and gestational tissues. *J. Endocrinol.* 2005; 187(1):89–101. doi:10.1677/joe.1.06242

11. Garbus I., Bouzat C., Barrantes F.J. Steroids differentially inhibit the nicotinic acetylcholine receptor. *Neuroreport* 2001; 12(2):227–231.

12. Gellersen B., Fernandes M.S., Brosens J.J. Non-genomic progesterone actions in female reproduction. *Hum. Reprod. Update* 2009. 15(1):119–138. doi: 10.1093/humupd/dmn044

13. Guennoun R., Labombarda F., Gonzalez Deniselle M.C., Liere P., De Nicola A.F., Schumacher M. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: response to injury and implication for neuroprotection. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015; 146: 48–61. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.001

14. Hagan C.R., Daniel A.R., Dressing G.E., Lange C.A. Role of phosphorylation in progesterone receptor signaling and specificity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 357:43–49.

15. Hasegawa S., Kasubuchi M., Terasawa K., Kimura I. Perspectives on membrane-associated progesterone receptors as prospective therapeutic targets. *Curr. Drug Targets* 2016; 17(10):1189–1197.

16. Hernández M.P., Sullivan W.P., Toft D.O. The assembly and intermolecular properties of the hsp70-Hop-hsp90 molecular chaperone complex. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(41):38294–38304.

17. Hickman T.N., Shih L.M., Zacur H.A., Kurman R.J., Diener-West M., Gearhart J.D. Decreased progesterone receptor expression in the intermediate trophoblastic cells of spontaneous abortions. *Fertil. Steril.* 2002; 77(5):1001–1005.

18. Jacobsen B.M., Horwitz KB. Progesterone receptors, their isoforms and progesterone regulated transcription. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 357(1-2):18–29. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.016

19. Karteris E., Zervou S., Pang Y., Dong J., Hillhouse E.W., Randeve H.S., Thomas P. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term *Mol. Endocrinol.* 2006; 20(7):1519–1534.

20. Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. Estrogen and progesterone receptor and hormone levels in human myometrium and placenta in term pregnancy. *Am. J. Obstet.*

*Gynecol.* 1984; 150(5 Pt1):501–505.

21. Kimura I., Nakayama Y., Konishi M., Terasawa K., Ohta M., Itoh N., Fujimoto M. Functions of MAPR (membrane-associated progesterone receptor) family members as heme/steroid-binding proteins. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2012; 13(7):687–696. doi: 10.2174/138920312804142110

22. Ko L., Cardona G.R., Henrion-Caude A., Chin W.W. Identification and characterization of a tissue-specific coactivator, GT198, that interacts with the DNA-binding domains of nuclear receptors. *Mol. Cell. Biol.* 2002; 22(1):357–369.

23. Large M.J., DeMayo F.J. The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 358(2):155–165. doi: 10.1016/j.mce.2011.07.027

24. Li X., O'Malley B.W. Unfolding the action of progesterone receptors. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(41):39261–39264.

25. Maksay G., Laube B., Betz H. Subunit-specific modulation of glycine receptors by neurosteroids. *Neuropharmacology* 2001; 41(3):369–376.

26. Meyer C., Schmid R., Scriba P.C., Wehling M. Purification and partial sequencing of high-affinity progesterone-binding site(s) from porcine liver membranes. *Eur. J. Biochem.* 1996; 239(3):726–731.

27. Mittelman-Smith M.A., Rudolph L.M., Mohr M.A., Micevych P.E. Rodent models of non-classical progesterone action regulating ovulation. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017; 8:165. doi: 10.3389/fendo.2017.00165

28. Mulac-Jericevic B., Conneely O.M. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction* 2004; 128(2):139–146.

29. Obermann W.M., Sondermann H., Russo A.A., Pavletich N.P., Hartl F.U. In vivo function of Hsp90 is dependent on ATP binding and ATP hydrolysis. *J. Cell Biol.* 1998; 143(4):901–910.

30. Oehler M.K., Rees M.C., Bicknell R. Steroids and the endometrium. *Curr. Med. Chem.* 2000; 7(5):543–560.

31. Ohta H., Kimura I., Konishi M., Itoh N. Neudesin as a unique secreted protein with multi-functional roles in neural functions, energy metabolism, and tumorigenesis. *Front. Mol. Biosci.* 2015; 2:24. doi: 10.3389/fmolb.2015.00024

32. Papamitsou T., Chatzistamatiou M., Grammatikopoulou D., Papadopoulou K., Lakis S., Economou Z., Papadopoulou C., Sioga A. Low expression of progesterone receptor A in intermediate trophoblast of miscarriages. *Histol. Histopathol.* 2011; 26(5):609–614. doi: 10.14670/HH-26.609

33. Park M.N., Park K.H., Lee J.E., Shin Y.Y., An S.M., Kang S.S., Cho W.S., An B.S., Kim S.C. The expression and activation of sex steroid receptors in the preeclamptic placenta. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 41(5):2943–2951. doi: 10.3892/ijmm.2018.3474

34. Peluso J.J., Pru J.K. Non-canonical progesterone signaling in granulosa cell function. *Reproduction* 2014; 147(5):R169–178. doi: 10.1530/REP-13-0582

35. Peluso J.J., Yuan A., Liu X., Lodde V. Plasminogen activator inhibitor 1 RNA-binding protein interacts with

progesterone receptor membrane component 1 to regulate progesterone's ability to maintain the viability of spontaneously immortalized granulosa cells and rat granulosa cells. *Biol. Reprod.* 2013; 88(1):20. doi: 10.1095/biolreprod.112.103036

36. Pratt W.B., Toft D.O. Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2003; 228(2):111–133.

37. Rajaram R.D., Brisken C. Paracrine signaling by progesterone. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 357(1-2):80–90. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.018

38. Rousseaux C.G., Greene S.F. Sigma receptors [ $\sigma$ Rs]: biology in normal and diseased states. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2016; 36(4): 327–388. doi: 10.3109/10799893.2015.1015737

39. Ryu C.S., Klein K., Zanger U.M. Membrane associated progesterone receptors: promiscuous proteins with pleiotropic functions - focus on interactions with cytochromes P450. *Front. Pharmacol.* 2017; 8:159. doi: 10.3389/fphar.2017.00159

40. Schumacher M., Guennoun R., Stein D.G., De Nicola A/F. Progesterone: therapeutic opportunities for neuroprotection and myelin repair *Pharmacol. Ther.* 2007; 116(1):77–106.

41. Soloff M.S., Jeng Y.J., Izban M.G., Sinha M., Luxon B.A., Stamnes S.J., England S.K. Effects of progesterone treatment on expression of genes involved in uterine quiescence. *Reprod. Sci.* 2011; 18(8):781–797. doi: 10.1177/19337191111398150

42. Thomas P. Characteristics of membrane progesterin receptor alpha (mPRalpha) and progesterone membrane receptor component 1 (PGMRC1) and their roles in mediating rapid progesterin actions. *Front. Neuroendocrinol.* 2008; 29(2):292–312. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.01.001

43. Tokumoto T., Hossain M.B., Wang J. Establishment of procedures for studying mPR-interacting agents and physiological roles of mPR. *Steroids* 2016; 111:79–83. doi: 10.1016/j.steroids.2016.02.015

44. Wei L.L., Hawkins P., Baker C., Norris B., Sheridan P.L., Quinn P.G. An aminoterminal truncated progesterone receptor isoform, PRc, enhances progesterin-induced transcriptional activity. *Mol. Endocrinol.* 1996; 10(11):1379–1387.

45. Wu W.X., Derks J.B., Zhang Q., Nathanielsz P.W. Changes in heat shock protein - 90 and -70 messenger ribonucleic acid in uterine tissues of the ewe in relation to parturition and regulation by estradiol and progesterone. *Endocrinology* 1996; 137:5685–5693.

46. Zachariades E., Mparmpakas D., Pang Y., Rand-Weaver M., Thomas P., Karteris E. Changes in placental progesterone receptors in term and preterm labour. *Placenta* 2012; 33(5):367–372. doi:10.1016/j.placenta.2012.01.002

47. Zhu Y., Bond J., Thomas P. Identification, classification, and partial characterization of genes in humans and other vertebrates homologous to a fish membrane progesterin receptor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003; 100(5):2237–2242.



48. Zhu Y., Rice C.D., Pang Y., Pace M., Thomas P. Cloning, expression, and characterization of a membrane progesterin receptor and evidence it is an intermediary in

meiotic maturation of fish oocytes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003; 100(5):2231–2236.

*Поступила 28.05.2018*

*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 Etiopathogenesis Mechanisms 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*