Министерство образования и науки Российской Федерации

Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова

Факультет Фундаментальной Медицины

Реферат по молекулярной эндокринологии

на тему: Прогестерон и воспалительные реакции шейки матки

Москва 2014

***Оглавление***

Введение

Общие сведения о прогестероне

Синтез прогестерона в организме человека

Структурные и функциональные особенности шейки матки

Шейка матки во время беременности

Прогестерон и функции шейки матки

Преждевременное созревание шейки матки

Воспалительные реакции шейки матки и преждевременные роды

Прогестерон и воспалительный каскад.

Выводы

Список литературы

# ***Введение***

Шейка матки играет важную роль в поддержании беременности и не менее важную роль в самом процессе родов. Физиологические процессы, подготавливающие шейку матки к родам в течение беременности, и их нарушения изучены недостаточно полно, хотя именно они нередко бывают причиной преждевременных родов или проведения такой операции, как родовозбуждение. По-видимому, готовность шейки матки к родам наступает под воздействием различных гормональных изменений, происходящих в течение беременности и приводящих к размягчению и раскрытию шейки матки. Многие исследования показывают, что прогестерон является одним из важнейших факторов, предотвращающих преждевременные роды. Именно этой роли прогестерона и посвящен мой реферат

Прогестерон - это плейотропное соединение, которое влияет на шейку матки через цитоплазматические и мембранные рецепторы (1), вызывая сильные изменения внутриклеточных и молекулярных процессов, влияя на воспалительные каскадные реакции и на внеклеточный матрикс, каждый из которых оказывает влияние на роды. Помимо местного клеточного и молекулярного действия прогестерона, он вызывает ряд системных эффектов, относящихся к беременности. Он оказывает защитное действие на оплодотворенную яйцеклетку и матку, поскольку снижает активность нервно-мышечного аппарата матки. Прогестерон способствует росту матки при беременности, развитию железистой ткани молочных желез, поддерживает в центральной нервной системе доминанту беременности, стимулирует синтез стероидных гормонов, оказывает иммунодепрессивное действие, подавляя реакцию отторжения плодного яйца. Вывод прогестерона естественным путем или с помощью фармакологического вмешательства позволяет утверждать о важности биологической активности прогестерона при нормальном течении беременности.

прогестерон шейка матка воспалительный

Для полного понимания проблемы в своем реферате я опишу биологию шейки матки от ее макроскопической анатомии к клеточной структуре, а так же биологическую активность ее клеток и молекулярные процессы, которые могут быть вызваны прогестероном.

# ***Общие сведения о прогестероне***



Рисунок 1: структурная формула прогестерона (https://ru.wikipedia.org)

По химическому строению прогестерон (прогестационный стероидный кетон) является стероидным гормоном. Основным источником прогестерона является желтое тело яичника - временная железа внутренней секреции в женском организме, образующаяся после овуляции. Небольшая часть прогестерона образуется клетками гранулезной ткани яичника и надпочечниками. Синтез прогестерона во время гравидарного периода осуществляется фетоплацентарным комплексом. Начиная с 5-ой недели внутриутробного развития, плацента становится основным поставщиком гормона.

В фолликулярной фазе менструального цикла концентрация прогестерона в плазме обычно не превышает 5 нмоль/л, а в лютеиновой фазе увеличивается до 40-50 нмоль/л. В крови прогестерон связывается с транспортным глобулином транскортином и альбумином, и только 2% гормона находится в свободной биологически активной форме (2). Диффундируя в клетки-мишени, прогестерон связывается со специфическим ядерным рецептором. Образующийся комплекс гормон-рецептор взаимодействует с промоторным участком ДНК и активирует транскрипцию генов. Т1/2 прогестерона в крови составляет 5 мин. В печени гормон конъюгируется с глюкуроновой кислотой и выводится с мочой.

# ***Синтез прогестерона в организме человека***

Прогестерон синтезируется из холестерина. Свободный холестерин поступает в митохондрии и там превращается в прегненолон. В этом превращении участвуют цитохром Р450 (оксидаза со смешанным типом действия), десмолаза и другие ферменты. Лимитирующая стадия синтеза прегненолона - гидроксилирование боковой цепи холестерина. Характерно, что прегненолон оказывает ингибирующее влияние на этот процесс.



Рисунок 2: схема синтеза прогестерона ("Наглядная биохимия" Я. Кольман, Рем 2000)

Образовавшийся прегненолон покидает митохондрии и попадает в эндоплазматический ретикулум. Все дальнейшие реакции образования стероидных гормонов протекают на мембранах ретикулума или в цитоплазме. Под действием 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы из прегненолона образуется прогестерон (3).

В коре надпочечников синтез стероидных гормонов стимулируется адренокорткикотропным гормоном, а в половых железах - лютеотропным гормоном.

Прогестерон свободно диффундирует через цитоплазматическую мембрану клеток. Рецепторами прогестерона являются ядерные рецепторы 1 класса (4). Прогестерон ответственен за выполнение огромного количества различных функций, а именно:

· Стимуляция и поддержание активности женских репродуктивных органов

· Регуляция женских половых циклов

· Индукция созревания ооцитов

· Подготовка матки к беременности в лютеиновую фазу женского полового цикла

· Стимуляция развития секреторного типа эндометрия

· Снижение сократимости матки

· Стимуляция секреции вязкой цервикальной слизи с низким рН

· Поддержание беременности (совместно с эстрогенами)

· Снижение рецепторов к окситоцину

· Препятствие возникновению новой овуляции

· Снижение рецепторов к окситоцину в матке

· Стимуляция образования децидуомы

· Рост экспрессии молекул адгезии в матке

· Подавление иммунной системы матери для имплантации плода

· Стимуляция развития альвеолярного аппарата молочных желез

· Антиандрогенное действие

· Участие в акросомальной реакции и капацитации сперматозоидов

· Стимуляция превращения тестостерона в 5альфа-тестостерон

· Рост температуры тела

· Негативная регуляция секреции ЛГ, ФСГ, Гн-РГ (отрицательная обратная связь)

В своем реферате я подробно остановлюсь на прогестероне, как на факторе, определяющем созревание шейки матки при беременности, и постараюсь полностью осветить современные представления об этом сложном процессе.

# ***Структурные и функциональные особенности шейки матки***

Шейка матки представляет собой нижний сегмент матки. Она имеет строение толстостенной трубки; шейка матки пронизана шеечным каналом, который начинается в полости матки внутренним зевом и заканчивается во влагалищной части шейки наружным зевом. В среднем длина шейки матки составляет 3-4 см, а цервикальный канал сомкнут. Ее стенка образована теми же оболочками, что и тело матки.

Миометрий шейки состоит преимущественно из циркулярных пучков гладкомышечных клеток; содержание соединительной ткани в нем значительно выше (особенно во влагалищной части), чем в миометрии тела, сеть эластических волокон развита сильнее.

Слизистая оболочка шейки матки образована эпителием и собственной пластинкой.

Канал шейки матки характеризуется многочисленными продольными и поперечными ветвящимися пальмовидными складками слизистой оболочки. Он выстлан однослойным призматическим эпителием, который вдается в собственную пластинку, образуя около 100 разветвленных шеечных желез. Их устья нередко облитерируются, в результате чего железы переполняются слизью, превращаясь в так называемые наботовы кисты, которые достигают размеров 5-6мм.

Эпителий канала и желез шейки матки включает два типа клеток: численно преобладающие железистые и реснитчатые. Железистые клетки вырабатывают слизь, которая накапливается в апикальной части цитоплазмы и выделяется путем экзоцитоза. Немногочисленные реснитчатые клетки осуществляют перемещение и распределение слизи. Шеечный канал в норме заполнен слизью (5).

Эпителий влагалищной части шейки матки - как и во всем влагалище - многослойный плоский неороговевающий. В нем содержатся лимфоциты и клетки Лангерганса. Его строение зависит от возраста и гормонального состояния женщины. В репродуктивные период в нем отмечается высокое содержание гликогена и выявляются три слоя: базальный, промежуточный и поверхностный. Эпителий этого отдела шейки менее чувствителен к гормонам, чем сходный эпителий влагалища. В период менопаузы он атрофируется, а гликоген исчезает.

Граница двух эпителиев - резкая, проходит преимущественно выше наружного зева, однако ее расположение непостоянно и зависит от эндокринных влияний. У многих женщин, в особенности, рожавших, однослойный призматический эпителий шеечного канала нередко в отдельных участках спускается во влагалищную часть.

В англоязычной литературе шейку матки часто называют “gatekeeper for pregnancy”, что дословно можно перевести как “сторож беременности”. Это название отражает очень важную роль шейки матки в поддержании беременности. Шейка матки обеспечивает как механическую поддержку, так и защищает плод от бактериальной флоры нижнего отдела женских половых путей (1).

Из-за воспалительных явлений, которые связаны с преждевременными родами, целесообразно будет рассмотреть вопрос о том, является ли эпителий шейки матки строгим препятствием для вторжения микроорганизмов, и отличается ли барьерная функция у плоскоклеточного и цилиндрического эпителиев. Кроме того, важно понять, способен ли эпителий шейки матки реагировать на воздействие микроорганизмов. В ходе изучения эндоцервикальных столбчатых клеток было установлено наличие плотных соединений, исключающих флуоресцентно меченый IgG, тогда как поверхностным слоям экстоцервикса не хватает классических механизмов клеточной адгезии. Несмотря на физический барьер, есть микроорганизмы, которые могут вторгнуться через клетки, в том числе передаваемые половым путем такие как нейсерии, гонореи, хламидии. Эпителиальные клетки шейки матки могут воспринимать и реагировать на микробные микроорганизмы, и эта реакция может вызвать или по крайне мере способствовать воспалительному каскаду. Исследования показали, что TLR4 (толл-подобный рецептор 4) отсутствует в эндоцервикальных клетках, но активность корецептора CD 14 позволяет этим клеткам реагировать на воздействие бактериального липополисахарида (6).

Toll-like рецепторы - это связанные с мембраной рецепторы, распознающие липополисахарид клеточной стенки бактерий.

Хуже изучены Nod-like рецепторы, которые являются цитозольными рецепторами, связывающими компоненты бактериальной клеточной стенки и приводящие к экспрессии цитокинов. Они были найдены в функционирующей форме эндометриального эпителия (7), клетках трофобласта (8), и, возможно, присутствуют в слизистой оболочке канала шейки матки.

Вышесказанное подтверждает способность эпителия канала шейки матки отвечать на микробные вещества и запускать каскад цитокинов.

Прогестерон снижает передачу через TLR-4 and TLR-9 в макрофагах (9).

# ***Шейка матки во время беременности***

Во время беременности осуществляется подготовка матки и половых путей к родовой деятельности. Схематично этот процесс изображен на рисунке.



Рисунок 2: Схема изменений матки, шейки матки и плодных оболочек в течение беременности. ("Биохимические, молекулярные и клинические аспекты зрелости шейки матки" Холгер, Маккей, Гарфилд)

Я хочу подробно остановиться на изменениях, происходящих в шейке матки. На протяжении всей беременности соединительная ткань шейки матки претерпевает многочисленные биохимические и функциональные изменения, результат которых обозначают термином "зрелость шейки матки". Процесс созревания шейки матки начинается еще на очень ранних сроках беременности. Сочетанное морфологическое, биохимическое и гистохимическое изучение тканей шейки матки в сопоставлении с данными клинического определения готовности шейки матки к родам показали, что во время беременности в шейке матки происходит постепенное частичное замещение мышечной ткани соединительной. Наблюдается изменение и в самой соединительной ткани шейки: образуются "молодые" коллагеновые волокна, которые чрезвычайно гидрофильны и поэтому более гибки, чем коллагеновые волокна вне беременности. Часть коллагеновых волокон рассасывается и замещается основным веществом, главным компонентом которого является кислый мукополисахарид хондроитинсульфат. По мере прогрессирования беременности он постепенно деполимеризуется, что приводит к повышению гидрофильности тканей и продольному расщеплению коллагеновых волокон на коллагеновые фибриллы. Клинически это проявляется разрыхлением и укорочением шейки матки, зиянием просвета цервикального канала.



Рисунок 3: Каскадный процесс физиологического и преждевременного созревания шейки матки ("Биохимические, молекулярные и клинические аспекты зрелости шейки матки" Холгер, Маккей, Гарфилд)

Межклеточный матрикс шейки матки состоит преимущественно из коллагена (70% типа I и 30% типа III). В его состав также входят эластин и протеогликаны. Шейка изолирует плод от внешней среды. Раскрытие шейки благодаря деструкции коллагена во время родов прекращает эту изоляцию.

В экспериментах на животных установлено, что падение уровня прогестерона в III триместре беременности запускает каскадный процесс, аналогичный каскадному процессу воспалительной реакции с выбросом нейтрофилов и матриксных металлопротеиназ в строму шейки матки, на пике которого происходит разрушение коллагена (у человека такое же действие оказывает падение чувствительности к прогестерону гормональных рецепторов). В процессе как физиологического, так и преждевременного созревания шейки матки участвуют аутокринные и паракринные медиаторы - цитокины, простагландины, фактор активации тромбоцитов и оксид азота. Цитокины (Ил-lα22), простагландины (PGE223), фактор активации тромбоцитов, оксид азота используют в клинике и экспериментах как мощные средства, вызывающие созревание шейки матки. Запускают предполагаемый каскадный процесс созревания шейки также полисахариды.

# ***Прогестерон и функции шейки матки***

Для сохранения беременности на уровне плаценты, поддержания матки в покое и ограничения воспалительных реакций необходим прогестерон. Прогестерон является компонентом множества биологических каскадов. Прогестерон представляет большой интерес и для клинической медицины, так как исследования указывают на возможность его использования для предотвращения преждевременных родов.

Коллаген играет важную роль в растяжимости и прочности шейки матки, согласованном развитии ее тканей, то есть перестроение коллагена является важным этапом созревания шейки матки. Шейка матки начинает размягчаться в результате постоянного повышения уровня коллагена, реорганизации коллаген-фибриллярной структуры, сопровождающейся снижением уровня добавочных белков: тромбоспондина 2, тенасцина С и лизил гидроксилазы, которая действует на поперечные связи в коллагене. Отмечается, что содержание коллагена не меняется во время беременности, а меняется его структура. Известно, что дефицит тромбоспондина 2 приводит к несвоевременному созреванию шейки матки. Но до сих пор неясно, имеет ли прогестерон прямое регулирующее воздействие на тромбоспондин 2 в шейке матки. Однако в культуре клеток миометрия прогестерон увеличивает экспрессию тромбоспондина 2, а эстрадиол уменьшает ее.

Тенасцины - это белки внеклеточного матрикса, которые так же способствуют повышению прочности тканей, в частности, тканей шейки матки. В исследованиях культуры стромы эндометрия у мышей было обнаружено, что экспрессия тенасцина С положительно опосредованно контролируется прогестероном через Ил-1 alpha или простагландины. Количество тенасцина С снижается у мышей в соответствии с процессом размягчения шейки матки и дезорганизацией коллагена.

Другой аспект дезорганизации коллагена связан с ферментативным действием матриксных металлопротеиназ (MMPs). Семейство матриксных металлпротеиназ (MMPs), включающее коллагеназы, желатиназы и эластазы, имеет значение в ремоделировании тканей, включая внутриутробную имплантацию и инвазию опухолей. Источником матриксных металлопротеиназ (MMPs) обычно являются воспалительные клетки (10).

Хотелось бы подробнее остановиться на роли гиалуронидазы, гиарунана, версикана, металллопротеиназ, металлопротеиназ ADAMTS1. Прогестатиональные агенты - это медиаторы экспрессии гиалуронана. Согласно исследованиям, проведенных на мышах, синтаза гиалуроновой кислоты подавляется прогестероном. Другой глюкозаминогликан, версикан, так же регулируется гормональным контролем; а экспрессия его дезинтегрина, ADAMTS1, разрушающего комплекс гиалуроновой кислоты и версикана увеличивается прогестероном.

Некоторые прогестерон-регулируемые процессы осуществляются прямым воздействием, в то время, как другие могут быть опосредованы медиаторами воспаления или пептидными гормонами и ферментами из стромальных или воспалительных клеток. Несмотря на разнообразие и сложность скоординированных процессов, связанных с рождением, очевидно, что физиологические процессы схваток и родов связаны с функциональной активностью прогестерона.

# ***Преждевременное созревание шейки матки***

Созревание шейки матки происходит во время преждевременных, так и во время нормальных родов, но возникает вопрос относительно того, отличается ли механизм преждевременного созревания шейки матки от механизма нормального созревания.

Как упоминалось ранее, начало процесса связано с наличием повышенного уровня цитокинов, притоком нейтрофилов и активацией макрофагов, то есть, воспаление, по-видимому, это окончательный общий путь для родов.

Биопсия шейки матки беременных женщин с нормальным и ранним созреванием шейки матки показала различия в уровнях про - и антивоспалительных цитокинов. На основании этого можно сделать вывод, что цитокины играют главную роль в своевременном созревании шейки матки (11).

Общепринята гипотеза, что в случаях преждевременного созревания шейки матки и, следовательно, преждевременных родов причиной являются инфекции. (Инфекции могут являться причиной до трети преждевременных родов). Воспалительный ответ, вызванный инфекционными агентами, является причиной преждевременных родов. Остальные же случаи преждевременных родов имеют менее определенные причины, например, генетический фон матери и плода, факторы окружающей среды, сопутствующие заболевания.

# ***Воспалительные реакции шейки матки и преждевременные роды***

Современная медицинская литература утверждает, что воспаление является общим путем к родам. Детали этого процесса могут вирировать в зависимости от гестационного возраста, в котором происходят преждевременные роды. Процессы воспаления могут отличаться в зависимости от места их протекания, так, например, воспаление, сосредоточенное в плаценте, значительно отличается от воспаления в плодных оболочках и в шейке матки. Согласно современным представлениям, воспалительные реакции, связанные с преждевременными родами, не обязательно должны быть сосредоточены в тканях генеративных путей. Например, по данным 100 клинических испытаний, периодонтит во время беременности связан с риском преждевременных родов. Так же хорошо известна взаимосвязь инфекции мочевыводящих путей и бессимптомной бактериурии с низкой массой тела при рождении. Плод может участвовать в воспалительных процессах и до рождения (синдром воспалительного ответа плода). Хотя центральной темой моей работы является реакция шейки матки на прогестерон, хотелось бы отметить, что воспаления в разных тканях могут оказывать влияние на течение беременности.

За последние десятилетия в литературе значительно увеличилось количество упоминаний о связи экспрессии цитокинов с преждевременными родами. Но, важно понимать, что увеличение эспресии цитокинов не является первопричиной и основным механизмом действия на шейку матки, матку или плаценту. В недавних исследованиях была выявлена связь между увеличением содержания Ил-6, Ил-8, Ил - 1β и TNFα (фактор некроза опухоли α) и преждевременными родами (12). Таким образом, цитокины, наряду с другими биомолекулами, могут служить индикаторами индукции воспалительного каскада.

Если цитокины являются биомаркерами, то естественно возникает вопрос: как это поможет пониманию и предупреждению неизбежных клинических исходов? Одно исследование показало, что Ил-6 вместе с другим воспалительным маркером С-реактивным белком (CRP) предсказали, что ребенок родится с сепсисом. Повышенный Ил-8, полученный из амниотической жидкости, коррелирует с наличием интраамниальных микроорганизмов и гистологическим хориоамниотитом. Так же существуют данные о связи увеличения С-реактивного белка (CRP) и Ил-6 с преждевременными родами (до 32 недель) и внутрижелудочковым кровоизлиянием у плода.

Если раннее повышение содержания цитокинов служит биомаркером преждевременных родов, то следует рассмотреть вопрос происхождения этих цитокинов. Клеточная регуляция экспрессии цитокинов - это результат действия клеточных (поверхностные или цитоплазматические рецепторы) компонентов врожденной иммунной системы, которая способна распознавать патоген-связанные молекулярные структуры. Эти PRRs (рецепторы распознавания патогенов) запускают сигнальные каскады, которые приводят к активации цитокинов, которые привлекают лейкоциты или активируют клетки иммунной системы. Таким образом, микроорганизмы могут быть инициирующим фактором для предвоспалительной продукции цитокинов, но не являются единственным источником генерации цитокинов.

Понятию PAMPs (pathogen-associated molecular pattern) - системе, сфокусированной на распознавание микробов родственно понятие DAMP (damage-associated molecular pattern) - системы, играющий важную роль в распознавании эндогенных молекул, которые претерпели изменения посредством таких процессов, как некротическое повреждение или окисление. DAMP вовлекает молекулы адаптера, которые затем активируют пути передачи сигналов. Роль специфических адаптерных молекул RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) и HMGB - 1 (high mobility group box protein 1) недавно была рассмотрена в отношении процесса созревания шейки матки. Было показано, что данные белки способствуют активации воспалительных каскадов в отсутствии микробных триггеров.

Активация провоспалительных цитокинов не является окончательным шагом к родам, стоит так же отметить влияние активирующихся позже молекул. Увеличение Ил-6 и Ил-8 в шейке матки связано со стиранием. Кроме того, TNFα (фактор некроза опухолей α) повышен в созревающей шейке, и ICAM (белки межклеточной адгезии) сверхэкспрессируются в эндотелии при преждевременных родах. Цитокины вовлечены в комплекс реакций с простагландином и оксидом азота, который считается окончательным посредником в процессе созревания шейки матки.

Было доказано, что в матке грызунов TLR-4 активируется после того, как связывание липополисахарида индуцирует MAP киназу, в результате чего циклооксигеназа 2 (Cox 2) и внутриклеточная фосфолипаза А 2 индуцируются совместно с другими воспалительными белками через Nf-*k*B опосредованную транскрипцию. Был обнаружен интересный факт, что быстрый вывод прогестерона при введении мышам мефепристона активирует Pgts 1 (Cox 1). В этих же исследованиях были получены данные, что увеличение или уменьшение уровня оксида азота (NO) прямо пропорционально влияет на количество Pgts.

Большинство вопросов, связанных с воспалительными реакциями в шейке матки при нормальных и недоношенных беременностях, были сфокусированы на провоспалительных цитокинах, а в первую очередь на: Ил-1α TNFα (фактор некроза опухолей α), Ил - 6, и Ил - 8, а модуляция биологической активности этих цитокинов происходит через противовоспалительные цитокины. В современной литературе, как правило, главным противовоспалительным цитокином в отношении преждевременных родов является Ил-10. При беременности повышается экспрессия провоспалительных факторов, в то время, как количество Ил-10 значительно снижается. Так же при ранних выкидышах в ворсинках хориона наблюдалось повышение Ил-1a и Ил-6, в то время, как уровень Ил-10 оставался низким. Если обнаруживалась внутриамниотическая инфекция, то обнаруживался более высокий уровень Ил-10 в амниотической жидкости, чем при отсутствии инфекции. Как в случае преждевременных, так и нормальных родов уровень Ил-10 остается достаточно высоким, что может показаться нелогичным, но, возможно, существует механизм обратной связи, который таким образом ослабляет провоспалительные реакции после родов. Широкомасштабная оценка цитокинов в пуповинной крови при нормальных и преждевременных родах показала увеличение Ил-10 и в то же время Ил-2, 4, 5 и 8 вместе с MCP-1, MIP1α и β, рецепторов к Ил-6, TNFα (фактор некроза опухолей α) и TREM-1 (триггерный рецептор миелоидных клеток 1) (13).

Так же хотелось бы отметить, что существуют и генетические причины неблагоприятных исходов беременности. Генные полиморфизмы были обнаружены в структурных генах воспалительных факторов или их рецепторов, которые могут привести к появлению дефектных биоактивных молекул или к полному отсутствию генного продукта. Кроме того, многие однонуклеотидных полиморфизмы, расположенные в промоторных областях воспалительных цитокинов были идентифицированы, они могут изменить регулирование и, следовательно, ответ на стимул. Например, обнаружено, что несколько полиморфизмов в гене рецептора Ил-10 полностью нарушают каскадный процесс.

# ***Прогестерон и воспалительный каскад.***

В начале реферата было сказано о двух основных принципах. Во-первых, воспаление - это общий путь к родам и, во-вторых, прогестерон (эндогенный или экзогенный) является одним из наиболее эффективных соединений в поддержании беременности, а именно, он предотвращает общий путь инициации родов. Далее я попытаюсь объединить эти два явления.

О прогестероне часто говорят как о соединении, имеющем иммуносупрессорную активность. Иммуносупрессорная активность прогестерона имеет большое значение, так как очень важно, чтобы иммунная система матери была толерантна по отношению к плоду. Хорошо известно наличие половых стероидных рецепторов во врожденных иммунных клетках (макрофагах, лимфоцитах), но в недавних исследованиях было отмечено, что врожденные иммунные реакции могут так же вовлекать эпителиальные и стромальные клетки шейки матки. Клетки гладкой мускулатуры могут работать и как сократительные клетки, и как клетки врожденного иммунитета. Стимуляция клеток гладких мышц (матки и шейки) Ил-1β показала активацию 38 генов воспаления и иммунитета. Половые стероиды оказывают влияние как на иммунные, так и на стромальные клетки; эти гормоны способны активировать различные факторы роста в стромальных клетках.

Прогестерон не работает изолированно от других стероидных и пептидных гормонов. Активность прогестерона сильно плейотропна за счет активации его биологической активности как гормон-регулирующими генами, так и негеномными механизмами, а именно, мембранными рецепторами, сопряженными с G-белками. Именно негеномный механизм активации прогестерона связан с его взаимодействием с иммунной системой и, соответственно, с нормальными и преждевременными родами.

Дополнительную сложность в понимания действия прогестерона на иммунную систему вносит тот факт, что одни эффекты прогестерона являются местными, а другие - системными. Например, исследование 17β - ОН стеройд дегидрогеназы, которая превращает эстрадиол в менее эстрогенный эстрон и 20α - ОН прогестерон в более активный прогестерон, показали, что при родах содержание этого фермента в клетках канала шейки матки снижается (14). Исследуя изолированные клетки, можно более точно изучить механизм воздействия какого-либо соединения на данную клетку, но, в то же время, такие исследования не отражают полной картины взаимодействий, которые происходят в многоклеточных структурах. Было продемонстрировано, что сигнальные каскады MAP-киназы являются отражением процесса созревания шейки матки в организме человека. Введение 17α - гидроксипрогестерона капроата беременным женщинам замедляет укорочение шейки матки после 21 дня и понижает Ил-1b, но не оказывает никакого влияния на Ил-6, ИЛ-8, TNFα (фактор некроза опухолей α) и оксид азота. Эти исследования поднимают вопрос: прогестерон влияет на факторы, способствующие созреванию клеток воспаления, которые выделяют воспалительные цитокины и хемокины, или прогестерон влияет на воспаление на клеточном уровне, стимулируя активность медиаторов воспаления? Учитывая плейотропный характер действия прогестерона, можно сказать, что эти эффекты могут быть как прямыми, так и опосредованными.

В исследовании беременных крыс нормальная беременность протекала на фоне снижения ииндуцибельной синтазы оксида азота и увеличения COX-2. Но при ингибировании прогестерона онапристоном экспрессия обоих ферментов существенно увеличилась, что инициировало преждевременные роды. Одно из объяснений этого процесса основывается на действии прогестерона на воспалительные клетки. Ученые исследовали клеточные инфильтраты беременных крыс при удалении прогестерона мефепристоном и при добавлении липополисахарида. Результаты показали, что липополисахарид вызывает нейтрофильный ответ, а отсутствие прогестерона приводит к активации моноцитов. Таким образом, эффекты прогестерона также зависят от механизма инициирования воспалительных реакций. В другом исследовании было показано, что введение 17α - гидроксипрогестерона капроата не влияет уровни цитокинов в тканях, но при стимуляции липополисахаридом или липотейхоевой кислотой, наблюдалось увеличение Ил-6.

Тот факт, что некоторые эффекты прогестерона оказывают влияние на воспалительный процесс, позволяет предположить, что прогестерон может изменять сигналы TLR. Макрофаги, обработанные прогестероном, изменяли ответ на стимулы, поступающие через TLR 4 и TLR 9 понижением экспрессии Ил-6, NO. В липополисахарид-стимулированных макрофагах введение прогестерона понижало экспрессию SOCS-1 - это и есть один из механизмов действия прогестерона. Это согласуется с более ранним наблюдением о снижении под действием прогестерона макрофагального оксида азота.

Прогестерон взаимодействует с лейкоцитами, которые выделяют прогестерон-индуцированный блок фактор, имеющий иммуномодулирующую функцию.

Предположение о том, что прогестерон влияет на центральную регуляцию иммунного ответа было подтверждено исследованием, в котором было обнаружено увеличение T-регуляторных клеток (CD4+ и CD25+) по периферии и в матке в ответ на введение прогестерона мышам. У человека количество T-регуляторных клеток увеличивается в среднем триместре беременности. Эти регуляторные клетки подавляют Ил-2, TNFα (фактор некроза опухолей α) и гамма интерферон, а повышают Ил-4 и Ил-10 в иммунокомпетентных клетках (15).

Эффекты воздействия прогестерона на иммунную систему были отмечены в ряде исследований. Действие прогестерона связано с супрессией Т-клеток, макрофагов и естественных клеток-киллеров. При нормальной неосложненной беременности наблюдается снижение провоспалительных цитокинов с течением времени и повышение противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует об иммунной регуляции в физиологической адаптации при беременности.

Так же нельзя проигнорировать важные процессы, способствующие поддержанию матки в спокойном состоянии и оказывающие воздействие на миометрий, а так же на взаимодействие с воспалительной активностью в децидуальном пространстве между матерью и плодом.

В этом реферате не было полностью описана вся сложность эффектов прогестерона, однако, из вышесказанного понятно, что существует множество механизмов поддержания беременности, в основе которых лежит деятельность прогестерона.

# ***Выводы***

Исходя из всего вышесказанного, можно подвести итог. Готовность шейки матки к родам наступает под воздействием разнообразных гормональных изменений. Одним из важнейших соединений, обеспечивающих процесс созревания шейки матки в норме, является прогестерон. В общем виде падение уровня прогестерона в III триместре беременности запускает каскадный процесс, аналогичный каскадному процессу воспалительной реакции с выбросом нейтрофилов и матриксных металлопротеиназ в строму шейки матки, на пике которого происходит разрушение коллагена, что приводит к преждевременному созреванию шейки матки.

Прогестерон снижает риск возникновения преждевременных родов, благодаря чему получил широкое применение в клинической практике. Младенцы, рожденные получавшими прогестерон женщинами, менее склонны к развитию респираторного дистресс-синдрома - заболевания, часто развивающегося у недоношенных детей.

Таблица 1: частота возникновения преждевременных родов при приеме прогестерона и плацебо (согласно исследованиям Национального Института Здравоохранения США)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Срок родов | Прогестерон | Плацебо |
| Роды до 38 недели беременности | 5.1% | 10.3% |
| Роды до 35 недели беременности | 14.5% | 23.3% |

# ***Список литературы***

1. Progesterone Interactions with the Cervix: Translational Implications for Term and Preterm Birth. **B. Larsen, J. Hwang. 20**11 r., Infectious Diseases in Obsterics and Gynecology.

. **Северин, Е.С.** Биохимия. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004.

. **Ткачук, В.А.** Клиническая биохимия. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2008.

.А.Н. **Смирнов, О.В. Смирнова.** Физиология эндокринной системы. Москва: БИНОМ, 2008.

. **Быков, В.Л.** Частная гистология человека. Санкт-Петербург: СОТИС, 1999.

. Response to Neisseria gonorrhoeae by cervicovaginal epithelial cells occurs in the absence of Toll-like receptor 4-mediated signaling. **R. N. Fichorova, A. O. Cronin, E. Lien, D. J. Anderson, R. R. Ingalls.5**, 2002 r., Journal of Immunology, Т.168.

. Differential expression and regulation of nuclear oligomerization domain proteins NOD1 and NOD2 in human endometrium: a potential role in innate immune protection and menstruation. **A. E. King, A. W. Horne, S. Hombach-Klonisch, J.I. Mason, and H. O. D. Critchley.5**, 2009 r., Molecular Human Reproduction, Т.15.

. NOD protein expression and function in first trimester trophoblast cells. **M. J. Costello, S. K. Joyce, and V. M. Abrahams.1**, 2007 r., American Journal of Reproductive Immunology, Т.57.

. Toll-like receptor-4-mediated macrophage activation is differentially regulated by progesterone via the glucocorticoid and progesterone receptors. **L. A. Jones, J. P. Anthony, F. L. Henriquez et al.1**, 2008 r., The Journal of Immunology, Т.125.

. Dynamic expression of matrix metalloproteinases 2 and 8 in rat cervix. **C. Y. Yin, Q. X. Mao, and J. H. Luo.1**1, 2009 r., Journal of Southern Medical University, Т.29.

. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening. **A. Dubicke, E. Fransson, G. Centini et al.2**, 2010 r., Journal of Reproductive Immunology, Т.84.

. Lower genital tract inflammatory milieu and the risk of subsequent preterm birth: an exploratory factor analysis. **H. N. Simhan, L. M. Bodnar, and K. H. Kim.3**, 2011 r., Paediatric and Perinatal Epidemiology, Т.25.

. Differential patterns of 27 cord blood immune biomarkers across gestational age. **N. Matoba, N. Yu, K. Mestan et al.5**, 2009: б. н., Pediatrics, Т.123.

. Reduced progesterone metabolites in late pregnancy. **M. Hill, A. Parizek, R. Kancheva, and J. E. Jirasek. 20**11 r., Physiological Research.

. Progesterone increases systemic and local uterine proportions of CD4 +CD25+ Treg cells during midterm pregnancy in mice. **G. Mao, J. Wang, Y. Kang et al.1**1, 2011 r., Endocrinology, Т.151.