

В.П. Чернишов, М.О. Водяник, С.П. Грекова

Експресія молекул клітинної адгезії лейкоцитами периферичної крові під впливом жіночих стероїдних гормонів

Изучено влияние женских стероидных гормонов на экспрессию молекул адгезии лейкоцитами (лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами) периферической крови. Показано, что под влиянием прогестерона происходила ингибция нестимулированной экспрессии CD54 на моноцитах и гранулоцитах благодаря снижению плотности молекул адгезии на поверхности клеток. 17 β -эстрадиол ингибировав нестимулированную экспрессию CD54 на моноцитах и CD69 на моноцитах и лимфоцитах также за счет уменьшения плотности этих молекул на клетках. Прогестерон ингибировав фактор некроза опухолей (ФНО) – стимулированную экспрессию CD54 и CD11b на гранулоцитах и CD69 на лимфоцитах за счет снижения плотности этих молекул на поверхности клеток, и таким образом, частично блокировав провоспалительную активность цитокина. Прогестерон также снижал экспрессию CD62L на гранулоцитах за счет уменьшения количества позитивных по этому маркеру клеток, при этом усиливая действие ФНО. Полученные результаты свидетельствуют об участии женских стероидных гормонов в регуляции экспрессии молекул адгезии лейкоцитами периферической крови, в циркуляции и активации лейкоцитов.

ВСТУП

Специфічна адгезія між клітинами або клітинами та позаклітинним матриксом є головним компонентом міграції клітин до певних тканин і розпізнавання між клітинами. Ці механізми є основою багатьох біологічних процесів (ембріогенез, репарація тканин, імунна та запальна відповідь тощо). Відомо, що завдяки поверхневим молекулам адгезії сімейства β 2-інтегринів (CD11b/CD18) та молекулі адгезії ICAM-1 (CD54) відбувається міграція та прикріплення лейкоцитів до поверхні ендотеліальних клітин у місцях запалення. Експресія цих молекул характерна як для ендотеліальних клітин, так і для лейкоцитів. Молекули CD11b/CD18 також функціонують як рецептори комплементу на поверхні ендотеліальних клітин. Інша молекула адгезії із сімейства селектинів – CD62L є homing-рецептором для

лімфоцитів і сприяє їх міграції до периферичних лімфатичних вузлів. Водночас вона опосередковує адгезію нейтрофілів у місцях локального запалення до клітин ендотелію, які активовані прозапальними цитокінами. Таким чином, поверхневі молекули адгезії відіграють важливу роль у міграції лейкоцитів до місць запалення та в процесі міграції лімфоцитів до периферичних лімфатичних судин (так званого “homing” лімфоцитів).

Проте молекули адгезії також мають велике значення в репродуктивних процесах. Вони експресуються на поверхні стромальних клітин ендометрія, клітинах децидуальної оболонки, на поверхні трофобласта, відіграють провідну роль у підготовці ендометрія до імплантації та на ранніх стадіях розвитку ембріона тощо [3]. Молекули сімейства інтегринів є безпосередніми регуляторами організації позаклітинного матрикса ембріона на

перших стадіях імплантації [28]. Показано, що експресія молекул адгезії на вищезгаданих клітинах прямо або опосередковано знаходиться під впливом жіночих стероїдних гормонів [12, 22]. Також відомо, що прогестерон і 17 β -естрадіол певним чином регулюють міграцію та циркуляцію лейкоцитів у децидуальній оболонці, що є важливою складовою фізіологічного перебігу вагітності [9, 18, 24, 27]. Однак механізми локального впливу жіночих стероїдних гормонів на циркуляцію імункомпетентних клітин нині остаточно не з'ясовано.

Метою нашої роботи було вивчення впливу жіночих стероїдних гормонів на експресію молекул адгезії на поверхні лейкоцитів периферичної крові (лімфоцитів, моноцитів і гранулоцитів).

МЕТОДИКА

Об'єктом дослідження були лейкоцити (лімфоцити, моноцити та гранулоцити) периферичної крові чотирьох здорових чоловіків-донорів. Середовище інкубації RPMI-1640 ("Sigma", США) містило 10 % діалізованої фетальної сироватки ("BioMark, Inc.", Україна) і гентаміцин (40 мкг/мл). Фетальну сироватку діалізували 5 разів у 20-разовому надлишку фосфатно-сольового буферного розчину, з проникністю діалізної мембрани для речовин з молекулярною масою меншою ніж 10 кДа.

Для оцінки впливу жіночих стероїдних гормонів на експресію поверхневих молекул адгезії зразки гепаринізованої крові інкубували при наявності прогестерону (водорозчинна форма, "Sigma", США) та 17 β -естрадіолу (водорозчинна форма, "Sigma", США) при 37 °C в CO₂-інкубаторі протягом 4 год, з подальшим додаванням фактора некрозу пухлин (ФНП, НВО "Вектор", Росія) і наступною інкубацією при 37 °C в CO₂-інкубаторі протягом 18 год. Як контроль використовували зразки гепаринізованої крові, до яких додавали середовище інкубації без жіночих стероїдних гормонів і ФНП. Концентрації гормонів для експерименту (кінцева концентрація прогес-

терону 2 мкг/мл, а 17 β -естрадіолу 0,2 мкг/мл) були обрані з урахуванням локальної продукції прогестерону і 17 β -естрадіолу в системі мати – плід протягом вагітності [10, 15, 19]. Кінцева концентрація ФНП була 2,5 нг/мл.

Поверхневі молекули адгезії визначали в зразках крові за допомогою комбінації триколюрових моноклональних антитіл ("Becton Dickinson", США) на проточному флуориметрі FACScan, використовуючи FACScan Research software ("Becton Dickinson", США). Для цього, по закінченні інкубації клітини крові відмивали від середовища інкубації фосфатно-сольовим буферним розчином. Суспензію клітин (по 50 мкл) вносили до пробірок, які містили по 10 мкл відповідних антитіл (CD54-PE, CD11b-PE, CD62L-PE, CD69-PE), інкубували 30 – 45 хв при кімнатній температурі. Потім у кожен пробірку додавали 2 мл Lysing solution ("Becton Dickinson", США). Після 10 хв інкубування пробірки центрифугували з метою видалення лізованих еритроцитів і відмивали двічі фосфатно-сольовим буферним розчином. Клітини аналізували на проточному цитофлуориметрі. Для відмежування лімфоцитів від гранулоцитів, моноцитів, дебриса, нелізованих еритроцитів зразки інкубували з анти-CD45-PerCP і анти-CD-14-FITC моноклональними антитілами. Як контроль зв'язування антитіл використовували IgG1-FITC і IgG2-PE.

Аналіз результатів проводили в програмі Lysis з вирахуванням середньої інтенсивності флуоресценції клітин за логарифмічною шкалою каналів флуоресценції (СКФ – середній канал флуоресценції). Значення середньої інтенсивності флуоресценції (СІФ) переводили до показника лінійної інтенсивності флуоресценції (ЛІФ) за допомогою формули $ЛІФ = 2^{(СІФ/17)}$.

Сумарні результати було отримано внаслідок чотирьох незалежних постановок експерименту. Статистичну обробку здійснювали з використанням програмного пакету Microsoft Excel. Використовували параметричний критерій t Стьюдента для виявлення достовірних відмінностей ($P < 0,05$) між середніми

значеннями у вибірках з нормальним розподілом результатів (для встановлення достовірних відмінностей між відсотками експресії того чи іншого маркера під впливом гормона порівняно з контролем); та тест Стьюдента для виявлення достовірних відмінностей ($P < 0,05$) між середніми значеннями в парних вибірках (для встановлення достовірних відмінностей між значеннями експресії того чи іншого маркера в вибірках під дією гормонів і ФНП порівняно з контролем чи впливом самого ФНП).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У разі вивчення експресії молекул адгезії на поверхні лейкоцитів периферичної крові під дією прогестерону та 17β -естрадіолу, було досліджено окремі популяції клітин, а саме: лімфоцити, моноцити та гранулоцити. Відсоток цих популяцій клітин периферичної крові залишався незмінним під час інкубації з жіночими статевими гормонами та ФНП (дані не наведено).

Експресія CD54 (ICAM-1) значно підвищувалася під впливом ФНП на моноцитах і гранулоцитах периферичної крові (на 198 і 312 % відповідно) (рисунок, I). Відсоток моноцитів і гранулоцитів, що експресують дану молекулу адгезії, залишався незмінним під впливом стероїдних гормонів і ФНП, і становив приблизно 100 % (таблиця). Під дією ФНП відсоток позитивних за цим маркером лімфоцитів та інтенсивність його експресії також залишалися незмінними. Прогестерон сам по собі викликав зниження експресії ICAM-1 на моноцитах і гранулоцитах. Комбінація стероїдних гормонів з ФНП не впливала на експресію цього маркера порівняно з дією самого лише ФНП, окрім впливу на гранулоцити, коли прогестерон викликав достовірне зниження експресії CD54 (на 16 %) порівняно з експресією під дією ФНП (див. рисунок, I).

За умов впливу ФНП також підвищувалась експресія іншої молекули адгезії, CD11b,

на лейкоцитах периферичної крові (для лімфоцитів, моноцитів гранулоцитів на 14, 37 та 143 % відповідно) (див. рисунок, II). Однак відсоток позитивних за цим маркером лейкоцитів не змінювався під впливом прозапального цитокіна та жіночих стероїдних гормонів (див. таблицю). Прогестерон і 17β -естрадіол істотно не впливали на нестимульовану експресію цієї молекули адгезії, хоча прогестерон достовірно знижував ФНП-стимульовану експресію CD11b на гранулоцитах (див. рисунок, II).

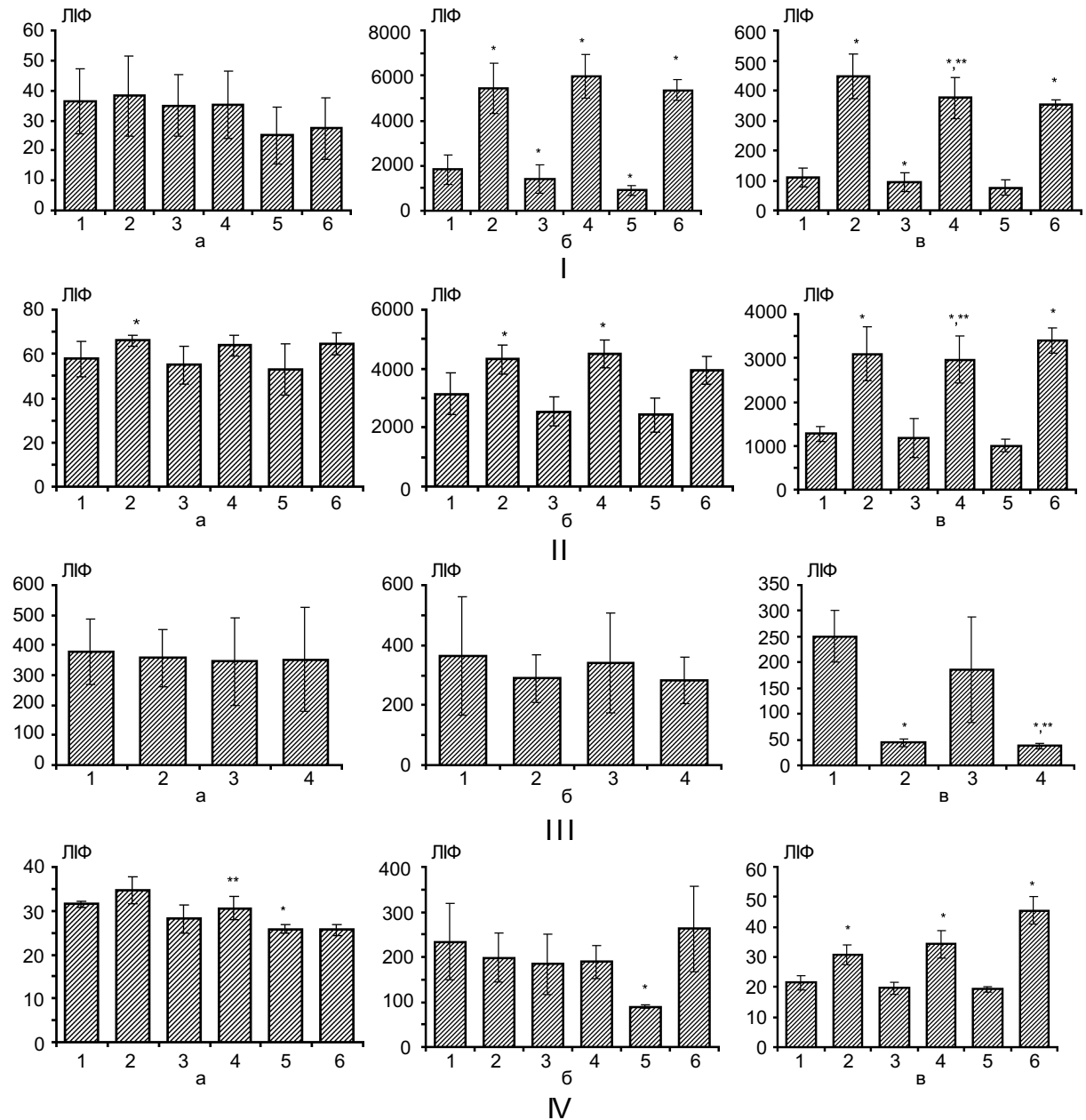
Експресія молекули адгезії CD62L майже не знижувалася під впливом ФНП на лімфоцитах і моноцитах, а статистично достовірна інгібіція спостерігалася лише на гранулоцитах (на 82 %; див. рисунок, III). Це відповідало значному зниженню кількості позитивних за цим маркером моноцитів і незначному зниженню позитивних гранулоцитів (див. таблицю). Таким чином, за умов впливу ФНП зменшувалася саме щільність цього маркера на гранулоцитах. Прогестерон майже не впливав на нестимульовану експресію цієї молекули на всіх типах клітин і відсоток позитивних за цією молекулою клітин (див. рисунок, III). Під дією комбінації прогестерону та ФНП відбувалася додаткова інгібіція експресії CD62L на гранулоцитах порівняно з впливом самого ФНП, що супроводжувалося зниженням відсотка позитивних за цим маркером клітин (див. таблицю).

Експресія активаційного маркера CD69, що також виконує функції молекули адгезії, під дією ФНП підвищувалася на гранулоцитах, з відповідним збільшенням відсотка позитивних за цією молекулою гранулоцитів і лімфоцитів (див. таблицю). 17β -естрадіол значно інгібував нестимульовану експресію CD69 на моноцитах і лімфоцитах, а прогестерон не мав значного впливу на експресію цієї молекули. Водночас під дією жіночих стероїдних гормонів недостовірно знижувався відсоток позитивних клітин CD69. Однак на лімфоцитах під дією прогестерону спос-

терігалося зниження на 12% ФНП-стимульованої експресії цієї молекули (див. рисунок, IV).

Таким чином, ФНП проявляє прозапальні властивості, підсилюючи експресію молекул

адгезії CD54, CD11b, CD69, та знижуючи експресію CD62L. Прогестерон інгібував нестимульовану експресію CD54 на моноцитах і гранулоцитах, а 17 β -естрадіол – CD54 на мо-



Експресія молекул адгезії (I – CD54, II – CD11b, III – CD62L, IV – CD69) на поверхні лейкоцитів периферичної крові (а – лімфоцитів, б – моноцитів, в – гранулоцитів) під впливом жіночих стероїдних гормонів і фактора некрозу пухлин (ФНП): 1 – контроль; 2 – ФНП (2,5 нг/мл); 3 – прогестерон (2 мкг/мл); 4 – ФНП (2,5 нг/мл) і прогестерон (2 мкг/мл); 5 – 17 β -естрадіол (0,2 мкг/мл); 6 – ФНП (2,5 нг/мл) і 17 β -естрадіол (0,2 мкг/мл), ЛФ – лінійна інтенсивність флуоресценції.

* P<0,05 порівняно з контролем;

** P<0,05 порівняно зі значеннями під впливом ФНП.

Експресія молекул адгезії (%) клітинами периферичної крові під впливом фактора некрозу пухлин (ФНП; 2,5 нг/мл) і жіночих стероїдних гормонів: прогестерону (2 мкг/мл) та 17 β -естрадіолу (0,2 мкг/мл) (M \pm SD)

Молекули адгезії	Контроль	ФНП	Прогестерон	ФНПі прогестерон	17 β -естрадіол	ФНПі 17 β -естрадіол
CD54						
Лімфоцити	56,3 \pm 14,8	64,2 \pm 17,0	59,8 \pm 18,0	62,8 \pm 14,0	50,6 \pm 2,8	57,25 \pm 2,5
Моноцити	98,1 \pm 3,8	96,8 \pm 6,4	100	100	97,7 \pm 3,3	100
Гранулоцити	92,0 \pm 7,5	97,4 \pm 3,1	95,9 \pm 3,1	98,0 \pm 2,4	93,2 \pm 2,7	96,1 \pm 1,0
CD11b						
Лімфоцити	27,8 \pm 6,8	25,8 \pm 6,9	27,2 \pm 7,2	25,5 \pm 4,0	23,6 \pm 3,3	23,5 \pm 2,1
Моноцити	96,1 \pm 4,5	96,8 \pm 6,4	98,7 \pm 2,7	100	97,4 \pm 3,7	95,4 \pm 6,5
Гранулоцити	99,00 \pm 1,4	97,9 \pm 2,9	97,8 \pm 2,6	98,4 \pm 2,1	95,6 \pm 0,1	96,8 \pm 1,6
CD62L						
Лімфоцити	66,3 \pm 12,2	67,4 \pm 11,6	67,7 \pm 10,1	67,0 \pm 12,5	–	–
Моноцити	19,6 \pm 5,7	9,9 \pm 5,3*	15,1 \pm 11,9	13,8 \pm 5,5	–	–
Гранулоцити	77,8 \pm 12,9	57,0 \pm 20,9	83,1 \pm 6,7	54,0 \pm 18,9	–	–
CD69						
Лімфоцити	4,5 \pm 1,4	7,3 \pm 0,5*	2,8 \pm 0,3	7,7 \pm 0,6*	3,3 \pm 0,1	9,6 \pm 0,7*
Моноцити	25,5 \pm 2,0	19,2 \pm 14,4	17,2 \pm 6,9	24,3 \pm 19,3	22,4 \pm 6,8	23,5 \pm 17,6
Гранулоцити	33,4 \pm 14,1	61,3 \pm 1,8*	23,2 \pm 8,1	65,1 \pm 4,1*	22,1 \pm 0,3	70,7 \pm 2,1*

* P<0,05 порівняно з контролем.

ноцитах і CD69 на моноцитах і лімфоцитах внаслідок зниження щільності цих молекул. Прогестерон знижував ФНП-стимульовану експресію CD54 і CD11b на гранулоцитах і CD69 на лімфоцитах через зменшення щільності цих молекул на поверхні клітин і тим самим частково блокував прозапальну активність цього цитокіна. Під дією комбінації прогестерону і ФНП також відбувалася додаткова інгібіція експресії CD62L на гранулоцитах порівняно зі впливом самого ФНП за рахунок зменшення кількості позитивних за цим маркером клітин.

Як відомо з попередніх робіт, рівень розчинних молекул адгезії тісно взаємозв'язаний із вмістом жіночих стероїдних гормонів у сироватці крові. Зі збільшенням вмісту 17 β -естрадіолу під час вагітності та вживання комбінованих гормональних препаратів знижувався рівень розчинного E-selectin [7, 11]

та розчинного ICAM-1 [20], а рівень sICAM-1 у сироватці крові жінок зі спонтанними абортами корелював з перебігом вагітності [21].

Оскільки жіночі стероїдні гормони впливають на рівні розчинних молекул адгезії, очевидно, що вони можуть безпосередньо діяти і на експресію цих молекул на клітинах ендотелію. Однак дані про ефекти прогестерону і 17 β -естрадіолу суперечливі. Так, 17 β -естрадіол і прогестерон підсилювали ФНП-індуковану адгезію поліморфоядерних лейкоцитів і РМА-активованих лімфоцитів периферичної крові до клітин ендотелію. Водночас 17 β -естрадіол не впливав на ІЛ-1-стимульовану адгезію лейкоцитів до ендотелію [5]. У деяких працях показано, що він може підсилювати ФНП-стимульовану експресію E-selectin, ICAM-1, VCAM-1 на поверхні ендотеліальних клітин. Прогестерон або не має впливу на експресію цих молекул, або інгібує її [1, 5,

26]. Також зі збільшенням вмісту прогестерону при гіперстимуляції яєчників (у межах програми IVF) спостерігалось зниження експресії L-selectin на нейтрофілах [16]. Інші автори доводять, що 17 β -естрадіол інгібував ІЛ-1-стимульовану експресію ICAM-1, E-selectin і VCAM-1 на поверхні ендотеліальних клітин (на 60 – 80 %) [4] та адгезію клітин моноцитарної лінії THP-1 до ендотеліальних клітин у дозовій залежності (прогестерон не мав впливу) [23]. Активність жіночих стероїдних гормонів за регуляцією експресії молекул адгезії, очевидно, притаманна й іншим стероїдним гормонам. Відомо, що зниження експресії молекул адгезії є характерною протизапальною властивістю глюкокортикоїдів. Наприклад, дексаметазон значно знижує експресію ICAM-1, E-selectin, VCAM-1, яку стимулює ІЛ-1 на поверхні ендотеліальних клітин [1]. Це відбувається завдяки взаємодії рецепторів глюкокортикоїдів з фактором транскрипції NF- κ B, який регулює активацію генів молекул адгезії [8]. Також під час інкубації мишачих еозинофілів з дексаметазоном значно знижувалась залежно від дози поверхнева експресія молекул адгезії CD11b і CD49d, що супроводжувалось пригніченням хемотаксису цих клітин [13].

Як видно з наведених даних, жіночі стероїдні гормони можуть регулювати експресію молекул адгезії на поверхні ендотелію лейкоцитів. Це важливо для перебігу вагітності, оскільки локально в децидуальній оболонці в першому триместрі вагітності значно збільшується кількість лейкоцитів. Відомо, що прогестерон і 17 β -естрадіол контролюють їх циркуляцію в ендометрії під час менструального циклу та в децидуальній оболонці під час імплантації та вагітності. Це може відбуватися опосередковано через вплив жіночих стероїдних гормонів на хемотактичні пептиди (моноцитарний хемотактичний пептид, гранулоцит-макрофагальний колоніостимулювальний фактор тощо) [9, 18, 27]. Однак, як видно з наведених даних, можливий ме-

ханізм безпосереднього регулювання циркуляції й адгезії лейкоцитів завдяки регуляції експресії молекул адгезії. Важливо відмітити, що прогестерон і 17 β -естрадіол незалежно знижували нестимульовану експресію CD54 та CD69 на різних типах клітин. Це відбувалось внаслідок зниження їх щільності на поверхні клітин. Прогестерон також знижував ФНП-стимульовану експресію CD54, CD11b і CD62L на гранулоцитах і CD69 на лімфоцитах. Тобто відбувалось загальна імуносупресивна та специфічна протиабортивна активність жіночих стероїдних гормонів, спрямовану на елімінацію активованих лімфоцитів. Адже відомо, що значне підвищення активованих CD69 і CD25 позитивних Т-лімфоцитів було відмічено в децидуальній оболонці після спонтанного абортів порівняно з терапевтичним абортів [25]. Можна передбачити, що прогестерон і 17 β -естрадіол частково блокують патологічні для перебігу вагітності ефекти ФНП і проявляють протиабортивну активність. Адже відомо, що завдяки проявам патологічних ефектів, ФНП є абортивним агентом [2, 6, 14, 17].

Таким чином, прогестерон і 17 β -естрадіол, завдяки модуляції експресії молекул адгезії на поверхні клітин периферичної крові, можуть брати участь у регулюванні адгезії та активації лейкоцитів під час вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Прогестерон інгібував нестимульовану експресію CD54 на моноцитах і гранулоцитах, а 17 β -естрадіол – CD69 на моноцитах та лімфоцитах внаслідок зниження щільності молекул адгезії на поверхні клітин.

2. Прогестерон знижував ФНП-стимульовану експресію CD54 і CD11b на гранулоцитах і CD69 на лімфоцитах через зменшення щільності цих молекул на поверхні клітин, а також додатково знижував експресію CD62L на гранулоцитах при наявності ФНП і тим самим частково блокував прозапальну активність цього цитокіна.

V.P. Chernyshov, M.A. Vodyanik, S.P. Grekova

EXPRESSION OF ADHESION MOLECULES ON PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES UNDER INFLUENCE OF FEMALE STEROID HORMONES

The specific adhesion of cells to other cells or to extracellular matrices is a basic component of cell migration and recognition, and it underlies a lot of biologic processes including embryogenesis, tissue repair, and both immune and inflammatory responses. The aim of this study was to investigate the influence of female steroid hormones on expression of the adhesion molecules on the leukocytes. The whole blood from healthy people was incubated in a presence or an absence of progesterone (2 µg/ml) or 17β – estradiol (0.2 µg/ml) for 4h., and then with TNF for 18h. The phenotype of the leukocytes was investigated by flow cytometry. Progesterone inhibited an expression of CD54 on monocytes and lymphocytes due to reducing density of these molecules on the cellular surface; 17β – estradiol inhibited an expression of CD54 on monocytes and CD69 molecules on monocytes and lymphocytes due to reducing density of these molecules on the cellular surface. Progesterone inhibited TNF – stimulated CD54 and CD11b expression on the granulocytes and CD69 expression on lymphocytes by reducing partly the density of these molecules on the surface of cells, and in such way it partly blocked the proinflammatory activity of this cytokine. Progesterone also reduced CD62L expression on the granulocytes by reducing an amount of a marker, positive to those cells but enhanced the effect of TNF. The data obtained evidence that female steroid hormones take part in the regulation of an expression of adhesion molecules by the leukocytes and are likely to be important in the circulation and activation of the leukocytes.

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Academy of Medical Sciences, Kiev, Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Aziz K.E., Wakefield D. Modulation of endothelial cell expression of ICAM-1, E-selectin, and VCAM-1 by beta-estradiol, progesterone, and dexamethasone // *Cell. Immunol.* – 1996. – **167**, №1. – P.79 – 85.
2. Berkowitz R., Hill J.A., Kurtz C.B. et al. Effects of products of activated leukocytes (lymphokines and monokines) on the growth of malignant trophoblast cells in vitro // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1988. – **151**. – P.199 – 203.
3. Brackin M.N., Cruse J.M., Lewis R.E. Quantitative analysis of adhesion molecules on cellular constituents of the human uterine microenvironment under the influence of estrogen and progesterone // *Exp. Mol. Pathol.* – 2002. – **72**, №2. – P.91 – 114.
4. Caulin – Glaser T., Watson C.A, Pardi R. et. al. Effect of 17β-estradiol on cytokin-induced endothelial cell adhesion molecule expression // *J. Clin. Invest.* – 1996. – **98**, №1. – P. 36 – 42.
5. Cid M.C., Kleinman H.K., Grant D.S. Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor (TNF)-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectin, intracellular adhesion molecule type 1, and vascular cell adhesion molecule type 1 // *J. Clin. Invest.* – 1994. – **93**, №1. – P. 17 – 25.
6. Clark D.A., Chaouat G., Arck P.C. et al. The cutting edge: cytokine-dependent abortion in CBA×DBA/2 mice is mediated by the procoagulant fg12 protrombinase // *J. Immunol.* – 1998. – **160**. – P. 545 – 549.
7. Cushman M., Legault C., Barrett – Cannon E. et. al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation – sensitive proteins: the Post-menopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study // *Circulation.* – 1999. – **100**, №17. – P. 717 – 722.
8. Goldenhover E., Liden J., Wissink S. et. al. Negative cross-talk between RelA and the glucocorticoid receptor: a possible mechanism for the antiinflammatory action of glucocorticoids // *Mol. Endocrinol.* – 1995. – **9**, №4. – P. 401 – 412.
9. Kelly R.W., Carr G.G., Riley S.C. The inhibition of synthesis of beta-chemokine, monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) by progesterone // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – **239**, №2. – P.557 – 561.
10. Khan – Dawood F.S., Dawood M.Y. Estrogen and progesterone receptor and hormone levels in human myometryum and placenta in term pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1984. – **150**, №1. – P.501 – 505.
11. Kvasnicka J., Marek J., Zivny J. et. al. Changes in levels of cell adhesion molecules, acute phase proteins, lipids and hemostasis in relation to levels of endogenous estrogens during pregnancy and after ovarioectomy // *Ceska Gynekol.* – 1997. – **62**, №6. – P. 332 – 337.
12. Lessey B.A., Ilesanmi A.O, Castelbaum A.J. et. al. Characterization of the functional progesterone receptor in an endometrial adenocarcinoma cell line (Ishikawa): progesterone-induced expression of the alpha1 integrin // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 1996. – **59**, №1. – P.31 – 39.
13. Lim L.H., Flower R.J., Peretti M. et. al. Glucocorticoid receptor activation reduced CD11b and CD49d levels on murine eosinophils: characterization and functional relevance // *Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2000. – **22**, №6. – P. 693 – 701.
14. Marzi M., Vigano A., Trabattini D. et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – **106**. – P.127 – 133.
15. Ogino M., Kinoshita K., Satoh K. et al. Methabolism of 14C-pregnenolone in the placenta throughout pregnancy in organ culture // *Endocrinol. Jpn.* – 1983. – **30**, №5. – P.631 – 635.
16. Orviero R., Ben – Rafael Z., Abiz R. et. al. Controlled ovarian hyperstimulation: a state of neutrophil activation // *Amer. J. Reprod. Immunol.* – 1999. – **42**, №5. – P. 288 – 291.

17. Raghupathy R., Makhseed M., Azizier F. et al. Th1 and Th2 cytokine profiles in successful pregnancy and unexplained recurrent abortions. In Reproductive Immunology / Ed. Gupta S.K. – Narosa Publishing house, Delhi. – 1999. – P. 149 – 158.
18. Robertson S.A., Mayrhofer G., Seamark R.F. Ovarian steroid hormones regulate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor synthesis by uterine epithelial cells in the mouse // Biol. Reprod. – 1996. – 54, №1. – P.183–196.
19. Runnebaum B., Runnebaum H., Stober I. et al. Progesterone 20 alpha-dihydroprogesterone and 20 beta-dihydroprogesterone levels in different compartments from the human foeto-placental unit // Acta. Endocrinol. (Copenh). – 1975. – 80, №3. – P.558 – 568.
20. Scarabin P.Y., Alhenc – Gelas M., Oger E. et. al. Hormone replacement therapy and circulating ICAM-1 in postmenopausal women // Tromb. Haemost. – 1999. – 81. – P. 673 – 675.
21. Schust D.J., Hill J.A. Correlation of serum cytokine and adhesion molecule determinations with pregnancy outcome // J. Soc. Gynecol. Investig. – 1996. – 3, №5. – P.259–261.
22. Shiokawa S., Yoshimura Y., Nagamatsu S. et. al. Expression of beta1 integrins in human endometrial stromal and decidual cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – 81, №4. – P. 1533 – 1540.
23. Suzuki A., Mizuno K., Asada Y. et. al. Effect of 17 β -estradiol and progesterone on the adhesion of human monocytic TMP-1 cells to human female endothelial cells exposed to minimally oxidized LDL // Gynecol. Obstet. Invest. – 1997. – 44, №1. – P. 47 – 52.
24. Tibbetts T.A., Conneely O.M., O'Malley B.W. Progesterone via its receptor antagonizes the pro – inflammatory activity of estrogen in the mouse uterus // Biol. Reprod. – 1999. – 60, №5. – P.1158 – 1165.
25. Vassiliadou N., Searle R.F, Bulmer J.N. Elevated expression of activation molecules by decidual lymphocytes in women suffering spontaneous early pregnancy loss // Hum. Reprod. – 1999. – 14, №5. – P. 1194 – 1200.
26. Winkler M., Kemp B., Hauptmann S. et. al. Parturition: steroids, prostaglandin E₂, and expression of adhesion molecules by endothelial cells // Obstet. Gynecol. – 1997. – 89, №3. – P. 398 – 402.
27. Yamada K., Hayashi T., Kuzuya M. et.al. Physiological concentration of 17 β -estradiol inhibits chemotaxis of human monocytes in response to monocyte chemotactic protein 1 // Artery. – 1996. – 22, №1. – P.24 – 35.
28. Yoshimura Y., Miyakoshi K., Hamatani T. et. al. Role of beta1 integrins in human endometrium and deciduas during implantation // Horm. Res. – 1998. – 50, №2. – P.46 – 55.

Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 8.07.2002