

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

Вплив прогестерону та 17 β -естрадіолу на ефект костимуляції проліферації прозапальними цитокінами

В експерименте in vitro изучали влияние прогестерона и 17 β -эстрадиола на костимулирующий пролиферацию лимфоцитов эффект провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО), ИЛ-1 α и β . Оба гормона ингибируют пролиферацию лимфоцитов, стимулированную антиCD3 антителами. При этом прогестерон оказывает более сильное влияние, чем 17 β -эстрадиол (64% и 13% ингибиции). Провоспалительные цитокины усиливают пролиферацию лимфоцитов в ответ на антиCD3 антитела: ФНО – на 24 %, ИЛ-1 α – на 16 %, ИЛ-1 β – на 19 %. В присутствии провоспалительных цитокинов 17 β -эстрадиол усиливает костимуляцию пролиферации под влиянием ФНО. Прогестерон полностью нейтрализует костимулирующую активность данного цитокина и вызывает обратный эффект – усиление ингибиции пролиферации лимфоцитов под действием ФНО. Прогестерон и 17 β -эстрадиол частично ингибируют костимулирующую пролиферативную активность ИЛ-1 α и β . Таким образом, и прогестерон и 17 β -эстрадиол ингибируют пролиферацию лимфоцитов, в частности подавляя костимулирующий эффект провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α и β . Однако при влиянии на костимулирующую активность ФНО женские стероидные гормоны проявляют антогонизм действия.

ВСТУП

Вагітність – фізіологічний стан, що супроводжується значними адаптаційними змінами в усіх органах і системах організму. Відомо, що комплексний вплив прогестерону відіграє провідну роль у підготовці ендометрія до імплантації, розвитку та збереженні вагітності та попереджає відторгнення плоду. Під впливом цього гормону відбуваються певні зміни у функціонуванні імунної системи. Встановлено, що прогестерон, естроген, тестостерон впливають на функціональну активність імунотетентних клітин. Вони інгібують або стимулюють функціональну активність моноцитів, лімфоцитів, поліморфоядерних лейкоцитів [4, 7, 8, 10, 19, 21, 28]. Регуляція може відбуватися внаслідок

взаємодії гормонів зі специфічними ядерними рецепторами, які є факторами транскрипції, або внаслідок негеномної дії, коли активується каскад вторинних месенджерів [2, 3, 11, 12]. Однак літературні відомості про наявність специфічних ядерних рецепторів жіночих стероїдних гормонів в імунотетентних клітинах суперечливі [26, 29]. Прогестерон, як і інші стероїдні гормони, має імунотетентні властивості, спрямовані насамперед на функціональну активність Т- і В-лімфоцитів, що має важливе значення для імунного забезпечення розвитку вагітності. Відомо, що цей гормон у концентрації 2-20 мкг/мл інгібує проліферацію лімфоцитів периферичної крові у відповідь на мітогени (РНА, Con-A, PWM) і в змішаній культурі лімфоцитів [13, 16, 26, 30, 33]. Також установ-

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

лено, що у багатьох видів ссавців існують прогестероніндуковані фактори, які також викликають інгібіцію проліферації лімфоцитів та інші імуносупресивні ефекти [6, 22, 23, 31]. Таким чином, прогестерон сам або опосередковано викликаючи інгібіцію проліферації лімфоцитів, є одним із основних регуляторів реактивності імунної системи матері під час вагітності.

Проліферація лімфоцитів - критерій функціонального стану цих клітин. За умов *in vivo* проліферація лімфоцитів зумовлена наявністю не тільки антигена, а й інших агентів, що стимулюють цей процес (наприклад, цитокінів). Такі прозапальні медіатори, як фактор некрозу пухлин (ФНП), ІЛ-1 α і β , можуть значно підсилювати проліферацію лімфоцитів у разі існування попередньої активації, тобто проявляти ефект костимуляції проліферації. При цьому значно підвищується експресія рецепторів ІЛ-2 і, таким чином, проліферативна відповідь на нього [32]. Як відомо, підвищена активність клітинно-опосередкованих механізмів імунореактивності може бути причиною відторгнення плоду. Таким чином, ефект костимуляції проліферації, який проявляють прозапальні цитокіни, може негативно впливати на розвиток вагітності.

Хоча відомо, що жіночі статеві стероїдні гормони інгібують проліферацію лімфоцитів, однак механізм цієї інгібіції остаточно не визначено. Метою нашої роботи було встановити вплив прогестерону та естрогену на костимуляцію під впливом прозапальних цитокінів як однієї зі складових проліферації лімфоцитів *in vitro*.

МЕТОДИКА

Досліджували мононуклеарні клітини периферичної крові здорових чоловіків-донорів ($n=5$), виділені за допомогою градієнта щільності Ficoll-Raque ("Pharmacia", Швеція). Мононуклеарні клітини культивували в середовищі RPMI-1640 ("Sigma", США), з 10%-ми діалізованої фетальної сироватки ("BioMark, Inc.", Україна) і гентаміцином

(40 мкг/мл). Фетальну сироватку діалізували 5 разів у 20-разовому надлишку фосфатно-сольового буферного розчину, з проникністю діалізної мембрани 10 кДа.

Для оцінки проліферації лімфоцитів суспензію клітин ($5 \cdot 10^4$ клітин/лунку), а також анти-CD3 антитіла ("CLB", Нідерланди) в кінцевій концентрації 150 нг/мл, розчини цитокінів: фактор некрозу пухлин (НПО "Вектор", Бердськ, Росія), ІЛ-1 а або б (НДІ особливо чистих препаратів, Санкт-Петербург, Росія) в кінцевій концентрації 0, 0,1, 0,5 нг/мл і 2,5 нг/мл; та водорозчинні жіночі статеві гормони: прогестерон ("Sigma", США) (кінцева концентрація 2 мкг/мл), 17 β -естрадіол ("Sigma", США) (кінцева концентрація 0,2 мкг/мл), чи їх комбінацію вносили в круглодонні 96-луночні планшети ("Falcon", США). Контрольні лунки містили тільки анти-CD3-стимульовані лімфоцити та відповідні концентрації гормонів. Планшети інкубували 72 год при 37 С⁰ в СО₂-інкубаторі. Проліферацію оцінювали за включенням Н³-метил-тимідину ("Sigma", США), який додавали по 0,5 мкКи/лунку через 48 год після початку інкубації на 24 год. Збір і вимірювання зразків здійснювали за допомогою клітинного харвестра та сцинтиляційного β -лічильника ВЕТАРЛАТЕ ("Wallac Oy", Фінляндія). Результати виражали в імпульсах за хвилину.

Для оцінки внеску ФНП у додаткову інгібіцію чи стимуляцію проліферації лімфоцитів під час дії прогестерону та 17 β -естрадіолу, проводили експеримент за наявності блокуючих моноклональних антитіл до ФНП F74 (кінцева концентрація 50 нг/мл), які було отримано в лабораторії [1]. Для стимуляції проліферації лімфоцитів і продукції ендогенного ФНП використовували анти-CD3 антитіла (кінцева концентрація 150 нг/мл) та мітоген лаконосних ("Sigma", США) (кінцева концентрація 1 мкг/мл), а також вносили розчини прогестерону та 17 β -естрадіолу в концентраціях, наведених вище. Умови постановки реакції, збору і вимірювання зразків такі самі, як зазначено вище.

Статистичну обробку здійснювали з використанням програмного пакету для персональних комп'ютерів Microsoft Excel. Достовірність відмінностей встановлювали за критерієм *t* Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У першому триместрі вагітності в периферичній крові концентрація прогестерону становить в середньому 15-20 нг/мл, а естрогену - 2 нг/мл. Локально (в плаценті та тканинах, що її оточують) концентрація гормонів перевищує такі в периферичній крові більш, ніж у 100 разів [15, 20, 25]. Тому для моделювання мікрооточення лімфоцитів, які знаходяться біля плаценти, було використано 2 мкг/мл прогестерону та 0.2 мкг/мл 17 β -естрадіолу.

Вивчаючи вплив жіночих статевих стероїдних гормонів на проліферацію, що викликана анти-CD3 антитілами, встановлено, що вони обидва її інгібують, проте прогестерон більш виражено - на 64 %, а 17 β -естрадіол - на 13 %. У разі комбінації цих гормонів інгібуючий ефект становив 68 % (рис. 1). Підсилення інгібуючого ефекту при

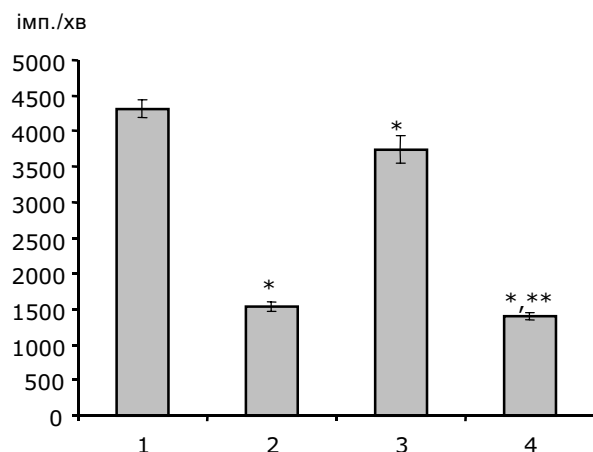


Рис. 1. Вплив гормонів на проліферацію лімфоцитів, стимульовану анти-CD3 антитілами: 1 - зразок без гормонів (контроль), 2 - прогестерон у дозі 2 мкг/мл, 3 - 17 β -естрадіол у дозі 0,2 мкг/мл, 4 - їх комбінація. * $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно зі впливом прогестерону.

комбінованому їх впливі можна пояснити тим, що комплекс естроген-рецептор естрогену є фактором транскрипції, який необхідний для активації гена рецептора прогестерону. Можливо, наявність естрогенів сприяє підвищенню концентрації рецепторів прогестерону і більш вираженому ефекту інгібіції проліферації. При цьому, очевидно, сам естроген сильного інгібуючого впливу на проліферацію лімфоцитів не має.

Як відомо із більш ранніх робіт, у культурі попередньо активованих лімфоцитів прозапальні цитокіни (ФНП, ІЛ-1 α і β) викликають підсилення проліферації й експресії рецепторів ІЛ-2 [32]. В нашому експерименті максимальний ефект стимуляції проліферації лімфоцитів для ФНП становив 24 %, для ІЛ-1 α і β - 16 і 19 % відповідно. Встановлено, що в культурі мононуклеарних клітин у відповідь на стимуляцію відбувається продукція ендогенних ФНП і ІЛ-1. Їхні концентрації становлять до 1 нг/мл. Тому значна стимуляція для ФНП і ІЛ-1 спостерігалася при додаванні великої дози екзогенних цитокінів.

Значення показників проліферації лімфоцитів під впливом як самих цитокінів, так і в комбінації зі стероїдними гормонами було представлено у вигляді відсотків стимуляції і за нуль було прийнято значення проліферації лімфоцитів без додавання цитокінів (рис. 2).

Нами встановлено, що прогестерон інгібує ефект стимуляції проліферації під впливом прозапальних цитокінів. Однак механізм дії прогестерона принципово відрізняється для ФНП і ІЛ-1. У разі впливу прогестерону стимуляція проліферації лімфоцитів інтерлейкіном-1 блокується частково, а та сама активність ФНП нейтралізується повністю і спостерігається зворотний ефект, коли за наявності цитокіну інгібіція стимуляції підсилюється. Остаточний механізм взаємодії прогестерону і ФНП не з'ясовано, але відомо, що існує взаємна інгібіція двох факторів транскрипції, RelA (p65) субодиниці NF-kB і рецептора прогестерону. При активації

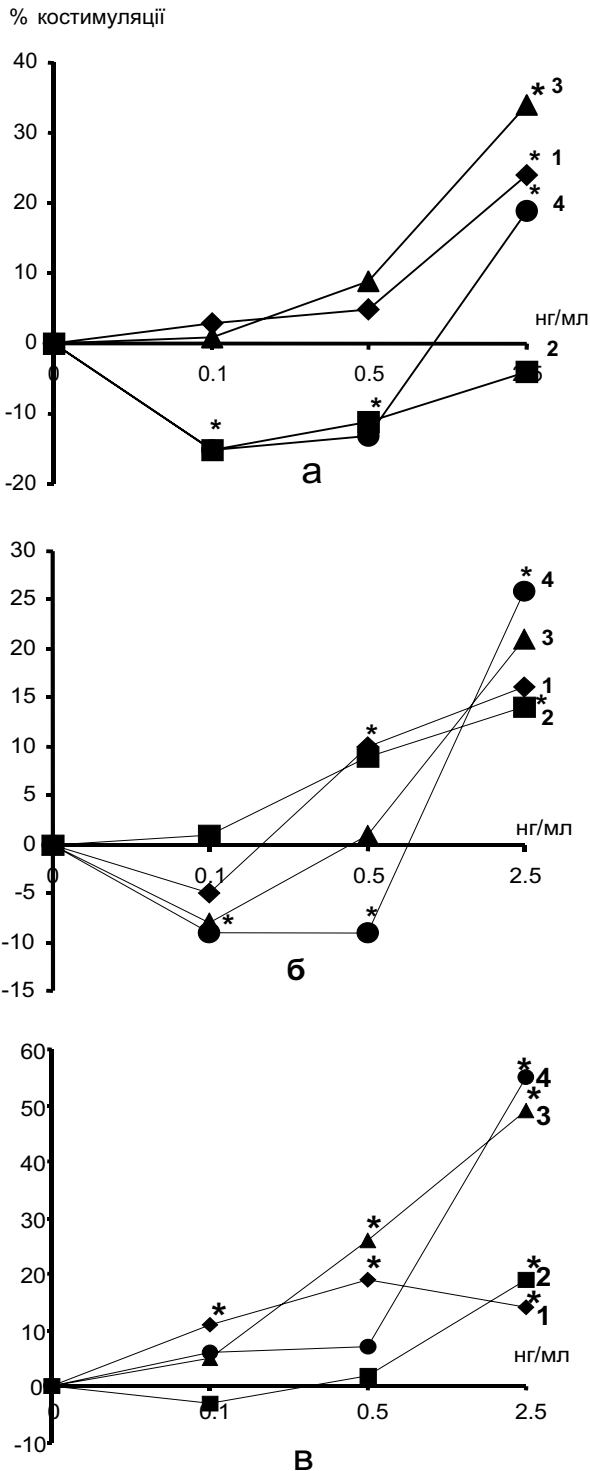


Рис. 2. Вплив гормонів на ефект стимуляції проліферації лімфоцитів прозапальними цитокинами: а - фактор некрозу пухлин; б- ІЛ-1 α ; в - ІЛ-1 β : 1 – контроль; 2 – прогестерон у дозі 2 мкг/мл; 3 – 17 β -естрадіол у дозі 0,2 мкг/мл; 4 – їх комбінація.

NF- κ B, що викликана впливом ФНП, відбувається репресія рецептора прогестерону, і навпаки [14]. Причому репресія відбувається через пряму взаємодію цих двох факторів з утворенням гетеродимеру, який не здатний зв'язуватися з ДНК і викликати транскрипцію відповідних генів. Оскільки активність ІЛ-1 α і β опосередкована тим самим фактором транскрипції, але зворотного впливу прогестерону на прояв ефекту стимуляції згаданих цитокинів не спостерігається, можна передбачити, що активація клітин під впливом цих цитокинів потребує участі інших факторів транскрипції, на які прогестерон має менш виражений інгібуючий вплив.

Гормон 17 β -естрадіол підсилює ефект стимуляції проліферації лімфоцитів фактором некрозу пухлин, в той час як частково інгібує той самий ефект для ІЛ-1 α і β (у разі малих доз цитокину). Отримані результати опосередковано підтверджуються даними Комі та співавторів [17], коли за наявності торимефену та тамоксифену (нестероїдних препаратів, які мають часткову естрогенну активність) підвищувалась експресія рецептора фактору некроза пухлин другого типу (ФНПР2) та опосередкована ним проліферація попередньо стимульованих лімфоцитів. Також відомо, що естроген за допомогою ядерного рецептора (ER β), який є фактором транскрипції, може регулювати експресію гена ФНП. Це відбувається через порушення зв'язування фактора транскрипції AP-1 з промотором ФНП у клітинах моноцитарного ряду RAW 264.7. Водночас естроген репресує опосередковану NF- κ B продукцію ІЛ-6 людськими остеокластами. Таким чином, інгібіція на рівні факторів транскрипції для естрогену, очевидно, залежить від типу клітин і типу рецепторів естрогену (а чи б) [27].

У разі комбінованого впливу прогестерону та 17 β -естрадіолу на ефект стимуляції проліферації лімфоцитів інтерлейкіном-1 α і б відзначаються тенденції, характерні для 17 β -естрадіолу та прогестерону, що, очевидно, зумовлено одночасним впливом обох гор-

монів. У випадку ФНП домінуючий інгібуючий ефект прогестерону спостерігається і при його комбінації з естрогеном (див. рис.2).

Отже, результати наших досліджень, які показали, що за наявності ФНП відбувалося підсилення інгібуючого впливу прогестерону на проліферацію лімфоцитів, спонукали провести додатковий експеримент з використанням нейтралізуючих антитіл до ФНП F74 для вивчення внеску цитокину в цей процес. Як стимулятори проліферації лімфоцитів і продукції ендogenous ФНП було використано анти-CD3 антитіла та мітоген лаконосних (рис. 3). У випадку нейтралізації ендogenous ФНП ми спостерігаємо скасування до-

даткової інгібіції при дії прогестерону на лімфоцити, стимульовані як анти-CD3 антитілами, так і мітогеном лаконосних. Використання блокуючих антитіл відмінило додаткову стимуляцію під час дії 17β -естрадіолу та додатковий інгібуючий ефект під впливом обох гормонів при стимуляції лімфоцитів мітогеном лаконосних, однак не мало впливу на антиCD3 стимульовану проліферацію під впливом 17β -естрадіолу і комбінації гормонів. Таким чином, під впливом прогестерону відбувається зміна ефекта коstimуляції проліферації лімфоцитів фактором некроза пухлин, а саме підсилення інгібуючого впливу.

Те, що прогестерон повністю нейтралізує коstimуляцію проліферації лімфоцитів фактором некроза пухлин і спостерігається зворотний прояв його ефектів, є важливим у перебігу фізіологічної вагітності. Як відомо, ФНП, завдяки проявам прозапальної активності, є абортивним агентом, і його підвищені концентрації в периферичній крові спостерігаються у жінок із спонтанними абортами [5, 9, 18, 24, 31]. Однак, можливо, що під впливом основного гормону вагітності - прогестерону, відбувається нейтралізація впливів ФНП, шкідливих для розвитку вагітності. При цьому інгібуюча активність прогестерону, окрім впливу на ефект коstimуляції прозапальними цитокінами проліферації лімфоцитів, можливо, спрямована і на нейтралізацію впливу естрогену, і тим самим на інгібіцію загальної проліфераційної відповіді, що також важливо для фізіологічного перебігу вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Жіночі статеві стероїдні гормони інгібують проліферацію лімфоцитів у відповідь на анти-CD3 стимуляцію. Прогестерон має більш виражений інгібуючий вплив порівняно з 17β -естрадіолом, а комбінація цих гормонів підсилює інгібуючий ефект на проліферацію порівняно з кожним із цих гормонів окремо.

2. Прогестерон і 17β -естрадіол мають інгібуючий вплив на ефект коstimуляції про-

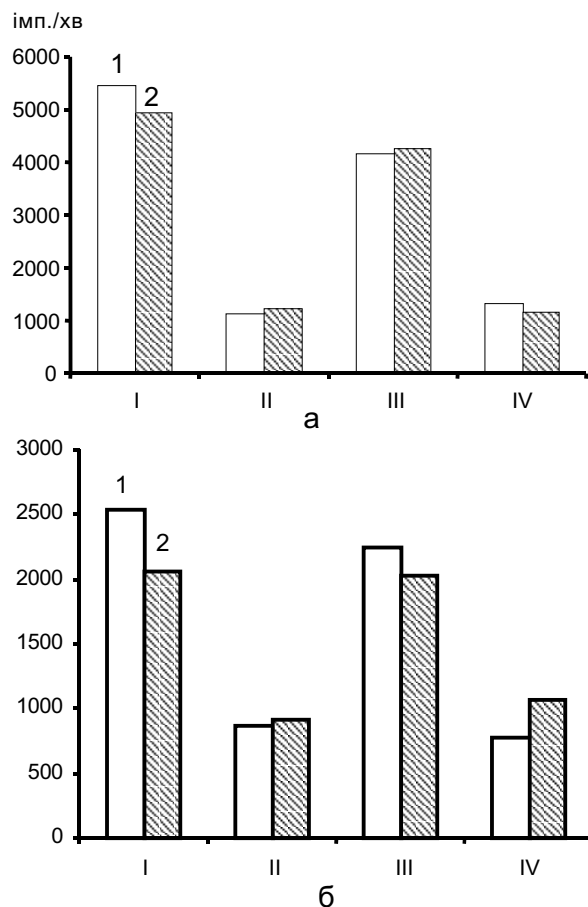


Рис 3. Проліферація лімфоцитів, стимульована анти-CD3 антитілами (а) та мітогеном лаконосних (б) під впливом гормонів (I – контроль, II - прогестерон (2 мкг/мл), III - 17β -естрадіол (0,2 мкг/мл), IV - їх комбінація) без наявності блокуючих антитіл (1) та з антитілами до ФНП F74 в дозі 50 нг/мл (2).

ліферації лімфоцитів інтерлекіном-1 α і β у разі низьких доз цитокінів.

3. Впливаючи на костимуляцію проліферації лімфоцитів фактором некроза пухлин прогестерон і 17 β -естрадіол проявляють антагонізм дії: 17 β -естрадіол виражено підсилює його активність, а прогестерон повністю її блокує. До того ж під впливом прогестерону спостерігається зворотна дія даного цитокіну, коли він додатково інгібує проліферацію лімфоцитів.

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

THE EFFECT OF PROGESTERONE AND 17 β -ESTRADIOL ON PROINFLAMMATORY CYTOKINE COSTIMULATORY PROLIFERATIVE ACTIVITY

The lymphocyte proliferation is multicomponent mechanism of immune system reactivity. Many costimulatory factors take part in this process. Proinflammatory cytokines (TNF, IL-1 α and β) enhance proliferation of activated lymphocytes. Female steroid hormones inhibit proliferation of mitogen and alloantigen-activated lymphocytes. The aim of this study was to investigate the effect of progesterone and 17 β -estradiol on the costimulatory proliferative activity of proinflammatory cytokines in vitro. Female steroid hormones inhibit lymphocyte response to antiCD3 antibody. Progesterone had a stronger effect than 17 β -estradiol (64 and 13% of inhibition respectively). 17 β -estradiol enhanced the TNF costimulatory effect on the lymphocyte proliferation. Progesterone neutralized this TNF-induced effect and reverted it (inhibition of lymphocyte proliferation was enhanced in the presence of TNF). We found dominant inhibitory effect of progesterone on the TNF costimulatory activity when progesterone and estrogen were added simultaneously. Progesterone and 17 β -estradiol downregulated costimulatory proliferative activity of IL-1 α or β . Thus female steroid hormones had suppressive effect on the antiCD3-stimulated lymphocyte proliferation. They downregulated costimulatory proliferative activity of IL-1 α/β and had opposite effect on TNF costimulatory activity. Our results suggest possible roles female steroid hormones as regulators on activity of proinflammatory cytokines and their functions in lymphocyte proliferation.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Водяник М.О., Чернишов В.П., Гуменюк М.Є. Функціональні властивості коопераційних моноклональних антитіл проти фактора некрозу пухлин людини // Фізіол. журн. – 2001. – 47, №3. – С. 73-79.
2. Карева Е.Н., Соловьева Е.В., Кирпичникова Н.В. и др. Молекулярные механизмы действия антипрогестинов // Эксперим. и клин. фармакология. – 1999. – 62, №4. – С. 72-76.
3. Сергеев П.В., Ткачева Н.Ю., Карева Е.Н. и др. Прогестерон: рецепторный механизм действия в норме и при опухолевом росте // Акушерство и гинекология. – 1994. – 5. – С. 6-8.
4. Becesi G., Kakucs R., Varbiro S. et. al. In vitro Effect of different steroid hormones on super oxide anion production of human neutrophil granulocytes // Steroids. – 2000. – 65, №12. – P. 889-894.
5. 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.
6. Borel I.M., Freire S.M., Rivera E. et. al. Modulation of the immune response by progesterone-induced lymphocyte factors // Scand. J. Immunol. – 1999. – 49, №3. – P. 244-250.
7. Chao T., Van Alten P.J., Greager J.A. et. al. Steroid sex hormones regulate the release of tumor necrosis factor by macrophages // Cellular Immunology. – 1995. – 160. – P. 43-49.
8. Chao T., Chao H., Chen M. et. al. Female sex hormones modulate the function of LPS-treated macrophages // Amer. J. Reprod. Immunol. – 2000. – 44. – P. 310-318.
9. 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.
10. D'Agostino P., Milano S., Barbera C. et al. Sex hormones modulate inflammatory mediators produced by macrophages // Annal. N. Y. Acad. Sci. – 1999. – 876. – P. 426-429.
11. Ehring G.R., Kerschbaum H.H., Eder C. et. al. A nongenomic mechanism for progesterone-mediated immunosuppression: inhibition of K⁺ channels, Ca²⁺ signaling, and gene expression in T lymphocytes // J. Exp. Med. – 1998. – 188, №9. – P. 1593-1602.
12. Falkenstein E., Tillmann H., Christ M. et al. Multiple actions of steroid hormones - a focus on rapid, nongenomic effects // Pharmacol Rev. – 2000. – 52. – P. 513-555.
13. Harris S.J., Anthony F.W., Jones D.B. et al. Pregnancy-specific-beta 1-glycoprotein: effect on lymphocyte proliferation in vitro // J. Reprod. Immunol. – 1984. – 6, №4. – P. 267-270.

14. Kalkhoven E., Wissink S., van der Saag P.T. et al. Negative interaction between the RelA (p65) subunit of NF-kB and the progesterone receptor // J. Biol. Chem. – 1996. – **271**, №11. - P. 6217-6224.
15. 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**, Pt 1. – P. 501-505.
16. Kincade P.W., Medina K.L., Smithson G. Sex hormones as negative regulators of lymphopoiesis // Immunol. Rev. – 1994. – **137**. – P. 119-134.
17. Komi J., Lassila O. Antioestrogens enhance tumour necrosis factor receptor 2 (TNF-R2) expression and TNF-R2-mediated proliferation in activated T cells // Scand. J. Immunol. – 1998. – **48**. – P. 254-260.
18. Marzi M., Vigano A., Trabattoni 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.
19. Medina K.L., Strasser A., Kincade P.W. Estrogen influences the differentiation, proliferation, and survival of early B-lineage precursors // Blood. – 2000. – **95**, №6. – P. 2059-2067.
20. Ogino M., Kinoshita K., Satoh K. et al. Methabolism of ¹⁴C-pregnenolone in the placenta throughout pregnancy in organ culture // Endocrinol. Jap. – 1983. – **30**, №5. – P. 631-635.
21. Olsen N.J., Kovacs W.J. Gonadal steroids and immunity // Endocrine Rev. – 1996. – **17**, - №4. – P. 369-384.
22. Peltier M.R., Liu W.J., Hansen P.J. Regulation of lymphocyte proliferation by uterine serpin: interleukin-2 mRNA production, CD25 expression and responsiveness to interleukin-2 // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 2000. – **223**, №1. – P. 75-81.
23. Peltier M.R., Hansen P.J. Immunoregulatory activity, biochemistry, and phylogeny of ovine uterine serpin // Amer. J. Reprod. Immunol. – 2001. – **45**, №5. – P. 266-272.
24. 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. Na-rosa. – Delhi. – Publish. house 1999. – P. 149-158.
25. 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.
26. Schust D.J., Anderson D.J., Hill J.A. Progesterone-induced immunosuppression is not mediated through the progesterone receptor // Hum. Reprod. - 1996. – **11**, №5. – P. 980-985.
27. Srivastava S., Weitzmann M.N., Cenci S. et al. Estrogen deacreses TNF gene expression by bloking JNK activity and the resulting production of c-Jun and JunD // J. Clin. Invest. – 1999. – **104**, №4. – P. 503-513.
28. Stefano G.B., Cadet P., Breton C. et al. Estradiol-stimulated nitric oxide release in human granulocytes is dependent on intracellular calcium transients: evidence of a cell surfase estrogen receptor // Blood. – 2000. – **95**, №12. – P. 3951-3958.
29. Stewart J.A., Bulmer J.N., Murdoch A.P. et al. Endometrial leucocytes: expression of steroid hormone receptors // J. Clin. Pathol. – 1998. – **51**, - №2. – P. 121-126.
30. Stites D.P., Bugbee S., Siiteri P.K. Differential actions of progesterone and cortisol on lymphocyte and monocyte interaction during lymphocyte activation - relevance to immunosuppression in pregnancy // J. Reprod. Immunol. – 1983. – **5**, №4. – P. 215-228.
31. Szekeres-Bartho J., Faust Z., Varga P. et al. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production // Amer. J. Reprod. Immunol. – 1996. – **35**. – P. 348-351.
32. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors // Annu. Rev. Immunol. – 1992. – **10**. – P. 411-452.
33. Vassiliadou N., Tucker L., Anderson D.J. Progesterone-induced inhibition of chemocine receptor expression on peripheral blood mononuclear cells correlates with reduced HIV-1 infectability in vitro // J. Immunol. – 1999. – **162**, -№12. – P. 7510-7518.

Ин-т педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 1.03.2002.