

Морфологическое исследование экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрии мышей во время беременности и позднем послеродовом периоде при остром токсическом гепатозе и в условиях коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

К.А. Кошлич, А.П. Надеев, П.Г. Мадонов, К.И. Ершов, Т.А. Агеева, Т.Г. Чернова, З.В. Бакуменко

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Баланс эстрогенов и прогестерона обеспечивает гармоничное развитие матки в процессе беременности: прогестерон способствует увеличению числа миоцитов, а эстрогены – их объема. Гормональный баланс, достигнутый за счет катаболизма эстрогенов в печени, играет важную роль в послеродовой инволюции матки. В этой связи заболевания печени при беременности могут нарушить выведение эстрогенов, что ведет к гиперэстрогении и проблемам с поддержанием беременности, а также может вызвать нарушение послеродовой инволюции матки.

Ц е л ь . Изучение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в миометрии мышей линии C57Bl/6 в условиях острого CCl₄-индуцированного гепатоза во время беременности и позднем послеродовом периоде и при коррекции иммобилизированной гиалуронидазой (ИГ).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Эксперимент проведен на 100 мышах-самках линии C57Bl/6. Острый гепатоз индуцировали на 13-е сутки беременности путем однократного внутрибрюшинного введения 50% раствора тетрахлорметана на оливковом масле в дозе 0,3 мл/кг. Мыши были разделены на четыре группы: 1-я (контрольная) группа – мыши с физиологической беременностью; 2-я группа включала мышей с острым токсическим гепатозом; 3-я группа – беременные мыши с индуцированным острым токсическим гепатозом и его коррекцией ИГ на 14-е сутки беременности; 4-я группа – мыши с физиологической беременностью и введением на 14-е сутки беременности ИГ. Во всех группах забор материала проводили на 18 и 21-й день беременности и на 1, 10 и 15-й день после родов. Подсчитывали численную плотность (Nai) в тестовой площади положительно окрашенных рецепторных ядер в миоцитах, независимо от интенсивности окрашивания.

Р е з у л ь т а т ы . Во время беременности при остром CCl₄-индуцированном гепатозе экспрессия рецепторов прогестерона и эстрогена в миометрии не изменяется и соответствует таковой у мышей с физиологически развивающейся беременностью. У животных с острым CCl₄-индуцированным гепатозом в поздний послеродовой период (до 15 сут) отмечается повышенная экспрессия рецепторов эстрогенов в миометрии, при относительно стабильных показателях экспрессии прогестерона. При коррекции острого CCl₄-индуцированного гепатоза ИГ показатели количества экспрессии рецепторов к эстрогену в послеродовой период снижаются и в целом соответствуют аналогичным показателям мышей с физиологически развивающейся беременностью.

З а к л ю ч е н и е . При остром CCl₄-индуцированном гепатозе нарушается баланс эстрогенов и прогестерона в миометрии в послеродовой период. При коррекции острого CCl₄-индуцированного гепатоза ИГ показатели экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в миометрии нормализуются, что способствует завершению послеродовой инволюции матки.

Ключевые слова: экспрессия эстрогена и прогестерона, миометрий, беременность, послеродовая инволюция, токсический гепатоз, мыши.

Образец цитирования: Кошлич К.А., Надеев А.П., Мадонов П.Г., Ершов К.И., Агеева Т.А., Чернова Т.Г., Бакуменко З.В. Морфологическое исследование экспрессии эстрогена и прогестерона в миометрии мышей во время беременности и позднем послеродовом периоде при остром токсическом гепатозе и в условиях коррекции иммобилизированной гиалуронидазой // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(3):62-76. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-3-62-76

Поступила в редакцию 30.07.2024
Прошла рецензирование 20.08.2024
Принята к публикации 10.09.2024

Автор, ответственный за переписку
Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 30.07.2024
Revised 20.08.2024
Accepted 10.09.2024

Corresponding author
Alexander P. Nadeev: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Morphological study of estrogen and progesterone expression in the myometrium of mice during pregnancy and the late postpartum period in acute toxic hepatitis and its correction with immobilized hyaluronidase

K.A. Koshlich, A.P. Nadeev, P.G. Madonov, K.I. Ershov, T.A. Ageeva, T.G. Chernova, Z.V. Bakumenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . The balance of estrogens and progesterone ensures the harmonious development of the uterus during pregnancy: progesterone provides an increase in the number of myocytes, and estrogens – their volume. Hormonal balance achieved through the catabolism of estrogens in the liver plays an important role in postpartum uterine involution. In this regard, liver diseases during pregnancy can disturb the elimination of estrogens, which leads to hyperestrogenism and problems with maintenance of pregnancy, and can also cause impaired uterine postpartum involution.

A i m . The study of the expression of estrogen and progesterone receptors in the myometrium of C57Bl/6 mice during pregnancy and the late postpartum period in acute CCl₄-induced hepatitis and in its correction with immobilized hyaluronidase (IH).

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The experiment was performed on 100 female C57Bl/6 mice. Acute hepatitis was induced on the 13th day of pregnancy by a single intraperitoneal injection of a 50% carbon tetrachloride solution in olive oil at a dose of 0.3 ml/kg. The mice were divided into four groups: group 1 (control) – intact pregnant mice; group 2 – mice with acute toxic hepatitis; group 3 – pregnant mice with induced acute toxic hepatitis and its correction with IH on the 14th day of pregnancy; group 4 – intact pregnant mice receiving IH on the 14th day of pregnancy. In all groups, sampling was carried out on the 18th and 21st days of pregnancy and on the 1st, 10th and 15th days after parturition. The numerical density (Nai) of positively stained nuclei of the receptors in the test area in myocytes was calculated, regardless of the staining intensity.

R e s u l t s . During pregnancy in acute CCl₄-induced hepatitis, the expression of progesterone and estrogen receptors in the myometrium does not change and corresponds to that of intact pregnant mice. In animals with acute CCl₄-induced hepatitis, in the late postpartum period (up to 15 days), an increased expression of estrogen receptors in the myometrium is noted, with relatively stable expression rates of progesterone. In the correction of acute CCl₄-induced hepatitis with IH, the expression of estrogen receptors in the postpartum period decreases and generally corresponds to similar indicators in intact pregnant mice.

C o n c l u s i o n . In acute CCl₄-induced hepatitis, the balance of estrogen and progesterone receptors in the myometrium in the postpartum period is disturbed. In the correction of acute CCl₄-induced hepatitis with IH, the levels of expression of estrogen and progesterone receptors in the myometrium are normalized which contributes to the completion of postpartum uterine involution.

Keywords: estrogen and progesterone expression, myometrium, pregnancy, postpartum involution, toxic hepatitis, mice.

Citation example: Koshlich K.A., Nadeev A.P., Madonov P.G., Ershov K.I., Ageeva T.A., Chernova T.G., Bakumenko Z.V. Morphological study of estrogen and progesterone expression in the myometrium of mice during pregnancy and the late postpartum period in acute toxic hepatitis and its correction with immobilized hyaluronidase. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(3):62-76. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-3-62-76

ВВЕДЕНИЕ

Матка в процессе беременности, родов и в послеродовом периоде подвергается значительным морфофункциональным изменениям, которые затрагивают как эндометрий, так и миометрий. Если процессы трансформации эндометрия при беременности и в послеродовой период изучены достаточно подробно [1], то процессы,

INTRODUCTION

During pregnancy, childbirth and the postpartum period, the uterus undergoes significant morphofunctional changes wherein both the endometrium and myometrium are involved. While the processes of endometrial transformation during pregnancy and the postpartum period have been studied well [1], the processes in the myometrium during pregnancy and

происходящие в миометрии во время беременности и в послеродовом периоде, до сих пор остаются недостаточно изученными и противоречивыми. Основным механизмом увеличения массы матки в первой половине беременности является гиперплазия миоцитов, во второй половине – гипертрофия миоцитов [1, 2]. В послеродовом периоде основными процессами, обеспечивающими инволюцию матки, являются клазмацитоз, апоптоз, некроз и аутофагия [2]. Все механизмы преобразования миометрия регулируются и зависят от ряда таких факторов, как уровень половых стероидных гормонов, их соотношение, состояние рецепторного аппарата миометрия, развивающаяся гипоксия во время родов при сдавлении сосудов и др. [3–5].

В настоящее время заболевания печени у беременных встречаются довольно часто и могут иметь множество причин. Патология печени может не быть связанной с беременностью, а возникнуть на ее фоне. К числу хронических или возникающих вне беременности заболеваний печени относятся вирусные гепатиты, алкогольная болезнь (алкогольный гепатоз/гепатит), цирроз печени и медикаментозные гепатиты [6]. Однако есть ряд заболеваний, непосредственно связанных с беременностью, являющихся ее осложнением, таких как HELLP-синдром, внутрипеченочный холестаз, преэклампсия и острый жировой гепатоз беременных [7, 8]. Независимо от причины этих состояний, они увеличивают показатели материнской и перинатальной смертности.

Процессы развития беременности, родов и послеродового периода регулируются половыми гормонами – эстрогенами и прогестероном.

Предшественником для синтеза половых гормонов (эстрадиола, эстрона, эстриола и прогестерона) является холестерин [9, 10]. В ходе преобразований из холестерина образуется андростендион, который потом может преобразоваться в тестостерон и далее в эстрадиол или напрямую в эстрон с последующим превращением в эстрадиол. Большая часть эстрадиола у женщин вырабатывается в яичниках из ароматизованного андростендиона. Эстрон синтезируется в жировой ткани из андрогенов с помощью ферментов, в первую очередь ароматазы. Эстриол – основной гормон беременности – производится в плаценте из предшественников, образующихся в печени и надпочечниках плода, таких как дегидроэпиандростеронсульфат (DHEA-S).

Прогестерон, вырабатываемый желтым телом, подготавливает эндометрий к импланта-

the postpartum period still remain insufficiently investigated and contradictory. The main mechanism of uterine weight gain in the early pregnancy is myocyte hyperplasia, and in late – myocyte hypertrophy [1, 2]. In the postpartum period, the main processes that ensure uterine involution are clasmacytosis, apoptosis, necrosis and autophagy [2]. All mechanisms of myometrium transformation are regulated by and depend on a number of factors such as the level of sex steroid hormones, their ratio, the state of the myometrial receptor system, intrapartum hypoxia due to vascular compression, etc. [3–5].

Currently, liver diseases in pregnant women are most common and can have many causes. Liver pathology may not be related to pregnancy, but may develop during pregnancy. Chronic liver diseases or non-pregnancy-associated liver diseases include viral hepatitis, alcoholic liver disease (alcoholic hepatitis/hepatitis), liver cirrhosis, and drug-induced hepatitis [6]. However, there are a number of diseases associated with pregnancy in a direct manner, which are its complications, such as the HELLP syndrome, intrahepatic cholestasis, preeclampsia, and acute fatty hepatitis of pregnancy [7, 8]. Regardless of the cause of these conditions, they increase maternal and perinatal mortality rates.

The pregnancy progression, process of childbirth and the postpartum period are regulated by sex hormones – estrogens and progesterone.

The precursor for the synthesis of sex hormones (estradiol, estrone, estriol and progesterone) is cholesterol [9, 10]. During its transformations, androstenedione is formed, which can then be converted into testosterone and then into estradiol or directly into estrone with subsequent conversion into estradiol. The most of estradiol in women is produced in the ovaries from androstenedione aromatization. Estrone is synthesized in adipose tissue from androgens with enzymes, primarily aromatase. Estriol, the main hormone in pregnancy, is synthesized in the placenta from precursors originated in the liver and adrenal glands of the fetus, such as dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S).

Progesterone produced by the corpus luteum prepares the endometrium for implantation of the fertilized ovum [9]. Also, one of the most important functions of progesterone during pregnancy is the development of maternal-fetal immune tolerance [11]. Cholesterol is converted to progesterone through a series of steps including double oxidation and loss of a side chain, transformation of pregnenolone into progesterone with the participation of enzymes such as 3β -hydroxysteroid dehydrogenase and $\delta 5$ -4-isomerase [12, 13].

ции оплодотворенной яйцеклетки [9]. Также одна из наиболее важных функций прогестерона во время беременности – развитие иммунологической толерантности матери к плоду [11]. Холестерин преобразуется в прогестерон через ряд этапов, включающих двойное окисление и потерю боковой цепи, трансформацию прегненолона в прогестерон с участием ферментов, таких как β -гидроксистероиддегидрогеназа и δ 5-4-изомераза [12, 13].

Эстрогены в период беременности синтезируются из комплекса «плацента – плод» и преобразуются в эстриол, который поддерживает маточно-плацентарный кровоток и сердечно-сосудистую систему женщины, усиливая сердечный выброс и продукцию альдостерона [10]. Непосредственно перед родами уровень эстрогенов поднимается, вызывая сокращения миометрия и координацию родовой деятельности. Прогестерон же в течение беременности снижает маточный тонус и имеет иммунную функцию [13]. В конце беременности уровень этого гормона падает, что приводит к противоположным эффектам.

Согласованное действие эстрогенов и прогестерона обеспечивает гармоничное развитие матки в процессе роста плода: прогестерон способствует увеличению числа миоцитов, а эстрогены – их объема [12, 13]. Гормональный баланс, достигнутый за счет катаболизма эстрогенов в печени, играет важную роль. Известно, что печень является центральным органом гомеостазирования, нарушение ее функции влечет за собой ряд изменений, затрагивающих в том числе метаболизм половых стероидных гормонов, которые, как общепринято, являются главными регуляторами экспрессии ядерных рецепторов [11, 14]. В этой связи оценка уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону позволит исследовать состояние рецепторного аппарата миометрия в условиях патологии печени и изучить ее роль в механизмах послеродовой инволюции миометрия. Заболевания печени могут нарушить выведение эстрогенов, что ведет к гиперэстрогении и проблемам с зачатием, поддержанием беременности, а также вызвать прерывание беременности или преждевременные роды [10, 15, 16].

Применение большинства препаратов-гепатопротекторов у беременных с заболеваниями печени ограничено, поэтому в настоящее время ведется поиск эффективных лекарственных средств для лечения без риска для здоровья матери и плода. В области репаративной меди-

During pregnancy, estrogens are synthesized from the fetoplacental unit and converted into estriol, which maintains the uteroplacental blood flow and the female cardiovascular system, increasing cardiac output and aldosterone production [10]. Immediately before delivery, the estrogen level elevates, causing contractions of the myometrium and coordinating the labor. Progesterone during pregnancy reduces uterine tone and has an immune function [13]. At the end of pregnancy, the level of this hormone falls, which leads to opposite effects.

The coordinated action of estrogens and progesterone ensures the harmonious development of the uterus during fetal growth: progesterone promotes an increase in the number of myocytes, and estrogens – their volume [12, 13]. The hormonal balance achieved through estrogen catabolism in the liver plays an important role. It is known that the liver is the pivotal organ involved in homeostasis, and its dysfunction entails a number of changes, including those affecting the metabolism of sex steroid hormones, which are the commonly-accepted basic regulators of the expression of nuclear receptors [11, 14]. In this regard, assessing the level of expression of estrogen and progesterone receptors will allow to investigate the state of the myometrial receptor system in liver pathology and to study its role in the mechanisms of postpartum involution of the myometrium. Liver diseases can disturb the estrogen elimination, leading to hyperestrogenism and problems with conception, maintaining pregnancy, and causing termination of pregnancy or preterm birth as well [10, 15, 16].

The use of most hepatoprotective drugs in pregnant women with liver diseases is limited, so, currently, there is a search for effective drugs for risk-free maternal-fetal treatment. In the field of reparative medicine, active study is being conducted of drugs obtained by pharmacological stimulation of endogenous stem cells of the body, which include immobilized hyaluronidase (IH) [17].

AIM OF THE RESEARCH

To study the expression of estrogen and progesterone receptors in the myometrium of C57Bl/6 mice during pregnancy and the late postpartum period in acute CCl_4 -induced hepatitis and its correction with IH.

MATERIALS AND METHODS

The experiment was performed on 100 female C57Bl/6 mice, 2 months old and weighing 20–22 g. The mice were obtained from the vivarium of the Federal Research Center Institute of Cytology and

цины проводится активное изучение препаратов, получаемых путем фармакологической стимуляции эндогенных стволовых клеток организма, к которым и относится иммобилизованная гиалуронидаза (ИГ) [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона в миометрии мышей линии С57В1/6 в условиях острого СС₄-индуцированного гепатоза во время беременности и позднем послеродовом периоде и при коррекции ИГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на 100 мышах-самках линии С57В1/6 2-месячного возраста массой 20–22 г. Мыши были получены из вивария ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск). Животных помещали в пластмассовые клетки по 5 особей (один самец и четыре самки) и содержали в стандартных условиях с неограниченным доступом к пище и воде. Беременность у самок фиксировалась с момента обнаружения во влагалище копулятивной пробки.

Острый гепатоз индуцировали на 13-е сутки беременности путем однократного внутрибрюшинного введения 50% раствора тетрахлорметана на оливковом масле в дозе 0.3 мл/кг.

Коррекцию острого гепатоза проводили с 14–15-х суток беременности (на следующие сутки после введения тетрахлорметана) в течение 5 дней, однократным внутрибрюшинным введением препарата ИГ в дозировке 1 ЕД на мышь (всего 5 ЕД). Использовался препарат ИГ, модифицированной активированным полиэтиленоксидом молекулярной массой 1500 Да с помощью электронно-лучевого синтеза, разработанный ООО «Саентифик фьючер менеджмент» (Новосибирск) и НИИ фармакологии СО РАН (Томск). Выбор в качестве корректирующего средства ИГ обусловлено его фармакологическими эффектами, заключающимися в значительной стимуляции процессов пролиферации и дифференцировки как регионарных стволовых клеток печени, так и прогениторных клеток костного мозга [17]. Показано, что введение ИГ крысам с СС₄-индуцированным гепатитом оказывало противовоспалительное, антисклеротическое и антихолестатическое действие [18, 19].

Мыши были разделены на четыре группы: 1-я (интактная) группа (25 животных) – мыши с физиологической беременностью; 2-я (гепатоз)

Genetics (Novosibirsk). The animals were placed in plastic cages, 5 individuals per cage (one male and four females), and kept in standard conditions with free access to food and water. Pregnancy in females was recorded when a copulatory plug was seen in the vagina.

Acute hepatitis was induced on the 13th day of pregnancy by a single intraperitoneal injection of a 50% carbon tetrachloride solution in olive oil at a dose of 0.3 ml/kg.

Correction of acute hepatitis was performed from the 14–15th day of pregnancy (the day following the carbon tetrachloride administration) for 5 days, by a single intraperitoneal injection of the IH preparation at a dose of 1 U per mouse (5 U in total). IH, modified with activated polyethylene oxide with a molecular weight of 1500 Da using electron-beam synthesis (the technology was developed by Scientific Future Management LLC (Novosibirsk) and the Research Institute of Pharmacology (Tomsk)) was administered. The choice of IH as a preparation for correction based on its pharmacological effects, consisting in significant stimulation of proliferation and differentiation of both regional liver stem cells and bone marrow progenitor cells [17]. It was shown that the administration of IH to rats with СС₄-induced hepatitis had anti-inflammatory, anti-sclerotic and anti-cholestatic effects [18, 19].

The mice were divided into four groups: group 1 (control) included 25 intact pregnant mice; group 2 (hepatosis) included 25 mice with acute toxic hepatitis induced by carbon tetrachloride on the 13th day of pregnancy; group 3 (hepatosis + IH) included 25 pregnant mice with acute toxic hepatitis induced on the 13th day and its correction with IH on the 14th day of pregnancy; group 4 (IH) – 25 intact pregnant mice that received IH on the 14th day of pregnancy. In all groups, sampling was carried out on the 18th and 21st days of pregnancy and on the 1st, 10th and 15th days after birth.

The study was carried out in accordance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS 123, Strasbourg, 1986) and the Directive of the European Parliament and of the Council (2010/63/EU, Strasbourg, 2010). Animals were removed from the experiment by cervical dislocation under ether anesthesia.

Liver and uterus samples were fixed in 10% neutral formalin, histological processing was performed, and the samples were embedded in paraffin. A 5 µm sections were stained with hematoxylin and eosin.

Immunohistochemical reaction was performed with antibodies to estrogen (clone SP1, rabbit mono-

группа (25 животных) включала мышей с индуцированием тетрахлорметаном острого токсического гепатоза на 13-е сутки беременности; 3-я (гепатоз + ИГ) группа (25 животных) – беременность мышей с индуцированием острого токсического гепатоза на 13-е сутки и его коррекцией ИГ на 14-е сутки беременности; 4-я группа (ИГ) (25 животных) – мыши с физиологической беременностью и введением на 14-е сутки беременности ИГ. Во всех группах забор материала проводили на 18 и 21-й день беременности и на 1, 10 и 15-й день после родов.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных (ETS 123, Страсбург, 1986) и Директивы Европарламента и Совета ЕС (2010/63/EU, Страсбург, 2010). Животных выводили из эксперимента путем дислокации шейных позвонков под эфирным наркозом.

Образцы печени и матки фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили гистологическую проводку, материал заливали в парафин. Приготовленные микропрепараты толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическую реакцию проводили с антителами к эстрогеновым (клон SP1, rabbit monoclonal antibody, Thermo Scientific) и прогестероновым (клон PGR 636, mouse monoclonal antibody, Dako) рецепторам на аппарате Autostainer Link 48. Для оценки использовали полимерную детекционную систему с пероксидазной меткой (EnVision FLEX, Dako), проводили доокрашивание ядер клеток гематоксилином. Полученные микропрепараты исследовали с использованием светового микроскопа Eclipse E200 (Nikon, Япония), изображения получали с помощью цифровой камеры M1400 Plus (Levenhuk, Китай).

Подсчитывали численную плотность (Nai) в тестовой площади положительно окрашенных рецепторных ядер в миоцитах в 100 полях зрения для каждого периода наблюдения, независимо от интенсивности окрашивания, индекс соотношения эстрогенов к прогестерону.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием лицензионного пакета программ прикладной статистики Microsoft Excel 365, определяли среднюю величину (M) и стандартную ошибку среднего (m). Характеристики выборок представлены как $M \pm m$. Статистическая значимость различий средних значений была определена с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок при $p < 0.05$.

clonal antibody, Thermo Scientific) and progesterone receptors (clone PGR 636, mouse monoclonal antibody, Dako) using an Autostainer Link 48. For evaluation, an EnVision FLEX (Dako) visualization system with a peroxidase mark was used, and cell nuclei were additionally stained with hematoxylin. The slides obtained were examined using an Eclipse E200 light microscope (Nikon, Japan), and images were made using an M1400 Plus digital camera (Levenhuk, China).

The numerical density (Nai) of positively stained receptor nuclei in the test area of myocytes in 100 visual fields was calculated for each time point, regardless of intensity of staining, and the estrogen/progesterone expression index.

Statistical processing of the data was performed using a licensed Microsoft Excel 365 statistic programs, the mean value (M) and standard error of the mean (m) were determined. Sample characteristics are presented as $M \pm m$. Statistical significance of differences for mean values was determined using Student's *t*-test for independent samples at $p < 0.05$.

RESULTS

The microscopic examination of the liver of mice in group 2 (hepatosis) revealed small, medium and large vacuolar degeneration of hepatocytes, sites of hepatocyte necrosis from focal to massive, binuclear hepatocytes, and vascular congestion (Fig. 1).

When comparing the expression levels of estrogen and progesterone receptors on the 18th and 21st days of pregnancy between groups 1 (intact) and 2 (toxic hepatosis), no differences were revealed: the expression of sex hormones remained at the same level on the 18th and 21st days of pregnancy in both groups (Table 1, Fig. 2). In mice of group 4 (IH), significant differences were found both on the 18th and 21st days of pregnancy for both hormone-receptor complexes compared to animals of group 2 (toxic hepatosis): on the 18th day of pregnancy, the number of estrogen receptors in mice of group 2 (toxic hepatosis) was 1.5 times less compared to the same indicator in mice of group 4 (IH), and progesterone receptors were 1.4 times less. On the 21st day of pregnancy, the number of estrogen receptors in mice of the 4th (IH) group was 3.4 times lower, and progesterone receptors were 3.9 times lower compared with the same indicator in mice of the 2nd (hepatosis) group.

On the 18th day of pregnancy, the number of myocytes with positive expression of progesterone was lower in mice of group 4 (IH) compared to the same indicator in mice of the 2nd (hepatosis) and 3rd (hepatosis + IH) groups by 1.5 times. On the 21st day of pregnancy, the number of myocytes with posi-

РЕЗУЛЬТАТЫ

При микроскопическом исследовании печени мышей 2-й (гепатоз) группы обнаруживаются мелко-, средне- и крупновакуольная дистрофия гепатоцитов, фокусы некроза гепатоцитов от очаговых до массивных, двуядерные гепатоциты, полнокровие сосудов (рис. 1).

При сравнении показателей экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона на 18 и 21-е сутки беременности между 1-й (интактной) и 2-й (токсический гепатоз) группами было выявлено, что различия в показателях отсутствуют: экспрессия половых гормонов сохраняется на 18 и 21-е сутки беременности на одинаковом уровне в обеих группах (табл. 1, рис. 2). У мышей 4-й группы (ИГ) наблюдались достоверные различия как на 18-е, так и на 21-е сутки беременности для обоих рецепторных аппаратов по сравнению с животными 2-й (токсический гепатоз) группы: на 18-е сутки беременности количество рецепторов эстрогена у мышей во 2-й (токсический гепатоз) группе было в 1.5 раза больше по сравнению с аналогичным показателем у мышей 4-й (ИГ) группы, рецепторов прогестерона – больше в 1.4 раза; на 21-е сутки беременности количество рецепторов к эстрогену у мышей 4-й (ИГ) группы было меньшим в 3.4 раза, а рецепторов прогестерона – в 3.9 раза, в сравнении с аналогичным показателем у мышей 2-й (гепатоз) группы.

На 18-е сутки беременности количество миоцитов с положительной экспрессией прогестерона

was also decreased compared to the same indicator in mice of the 1st (intact), 2nd (hepatosis) and 3rd (hepatosis + IH) groups by 4.0, 4.2 and 3.5 times, respectively (Table 1, Fig. 3).

An analysis of the estrogen/progesterone expression index in myocytes have demonstrated its increase during pregnancy from the 18th to the 21st day in all groups except the 1st (intact) group, and more significantly in the 3rd (hepatosis + IH) and 4th (IH) groups, which is due to the predominance of the estrogen expression in myocytes, with insignificant changes in the expression of progesterone during pregnancy.

In the postpartum period, the results of the morphometric study of the expression of sex hormones in myocytes showed that in mice of the 2nd (hepatosis) group, compared with animals of the 1st (intact) group, there is a sharp increase in the number of expressing estrogen receptors in dynamics: on the 1st day after birth, the number of estrogen receptors was 5.5 times higher; by the 10th day – 2.8 times higher; by the 15th day after birth – 1.7 times higher (Table 2). In mice of the 3rd group (hepatosis + IH), the numerical density of myocytes with positive estrogen expression was lower in comparison with the same indicator in mice of the 2nd (hepatosis) group on the 1st day of the postpartum period by 1.7 times, on the 10th day – by 1.9 times, on the 15th day – by 4%; compared with the same indicator in mice of the 1st (intact) group on the 1st day of the

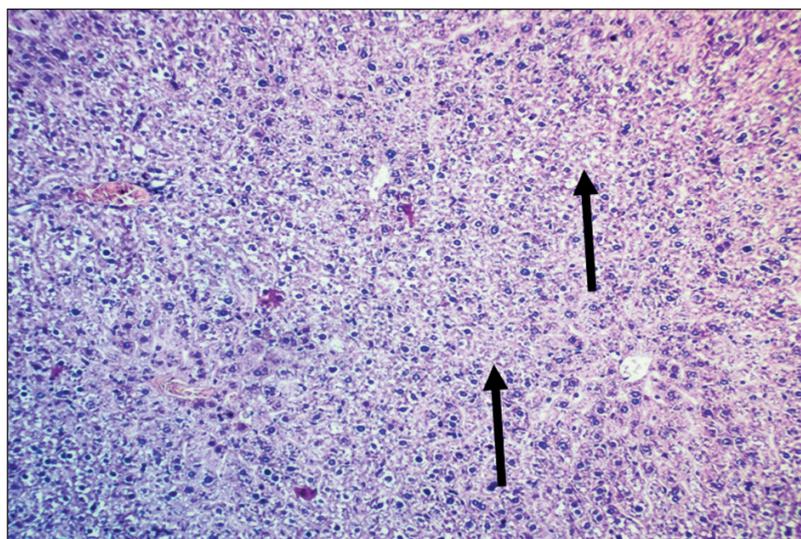


Рис. 1. Печень самки мыши линии C57Bl/6 с острым CCl_4 -индуцированным гепатозом на 1-е сутки после родов: гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии, крупные очаги некроза (показано стрелками).

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Fig. 1. The liver of a female C57Bl/6 mouse with acute CCl_4 -induced hepatosis on the 1st day after birth: hydropic degeneration of hepatocytes, large foci of necrosis (shown by the arrows).

Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 100$

Таблица 1. Сравнение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в миоцитах во время беременности у мышей линии C57Bl/6 при CCl₄-индуцированном гепатозе и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой (ИГ) (M ± m)

Table 1. Comparison of the estrogen and progesterone receptor expression in myocytes during pregnancy in C57Bl/6 mice with CCl₄-induced hepatosis and its correction with immobilized hyaluronidase (IH) (M ± m)

Показатели экспрессии Expression indicators	Животные 1-й (интактной) группы Animals of the 1st (intact) group		Животные 2-й группы (гепатоз) Animals of the 2nd group (hepatosis)		Животные 3-й группы (гепатоз + ИГ) Animals of the 3rd group (hepatosis + IH)		Животные 4-й группы (ИГ) Animals of the 4th group (IH)	
	18-е сутки 18th day	21-е сутки 21st day	18-е сутки 18th day	21-е сутки 21st day	18-е сутки 18th day	21-е сутки 21st day	18-е сутки 18th day	21-е сутки 21st day
Рецепторы к эстрогену Estrogen receptors	1.5 ± 0.2	5.78 ± 0.46	1.49 ± 0.22	6.76 ± 0.37	1.21 ± 0.1	6.22 ± 0.28	0.97 ± 0.13 ^b	1.96 ± 0.67 ^{b, c}
Рецепторы к прогестерону Progesterone receptors	1.02 ± 0.22	4.15 ± 0.34	1.18 ± 0.13	4.29 ± 0.26	1.25 ± 0.1	3.5 ± 0.24 ^b	0.81 ± 0.08 ^{b, c}	1.01 ± 0.09 ^{a, b, c}
Индекс соотношения рецепторов половых гормонов The estrogen/progesterone expression index	1.47	1.4	1.26	1.6	0.97	1.7	1.2	2.92

^a Достоверные различия средних величин в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы того же периода наблюдения (при $p < 0.05$). Significant differences in mean values compared to mice of the 1st (intact) group of the same time point (at $p < 0.05$).

^b Достоверные различия в сравнении с мышами 2-й (гепатоз) группы того же периода наблюдения (при $p < 0.05$). Significant differences compared to mice of the 2nd (hepatosis) group of the same time point (at $p < 0.05$).

^c Достоверные различия в сравнении с мышами 3-й (гепатоз + ИГ) группы того же периода наблюдения (при $p < 0.05$). Significant differences compared to mice of the 3rd group (hepatosis + IH) of the same time point (at $p < 0.05$).

было меньшим у мышей 4-й (ИГ) группы в сравнении с аналогичным показателем у мышей 2-й (гепатоз) и 3-й (гепатоз + ИГ) групп в 1.5 раза; на 21-е сутки беременности количество миоцитов с положительной экспрессией прогестерона у мышей 4-й

postpartum period – 3 times, on the 10th day – 1.5 times, but remained higher on the 15th day by 1.7 times (Table 2).

The expression of progesterone receptors in myocytes of mice of group 2 (hepatosis) has minor

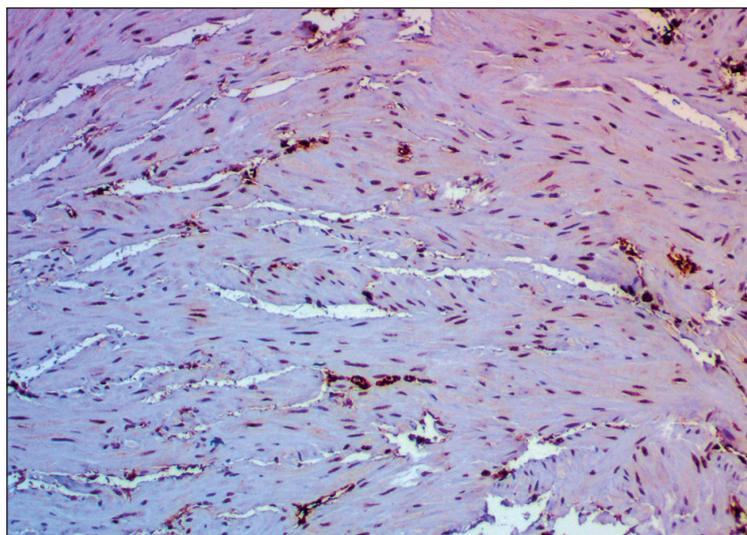


Рис. 2. Миометрий мыши линии C57Bl/6 с острым CCl₄-индуцированным гепатозом, 21-е сутки беременности: выраженная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогену в миоцитах. Докраска гематоксилином. Увеличение ×400
Fig. 2. The myometrium of a C57Bl/6 mouse with acute CCl₄-induced hepatosis, 21st day of pregnancy: significant expression of nuclear estrogen receptors in myocytes. Counterstained with hematoxylin. Magnification ×400

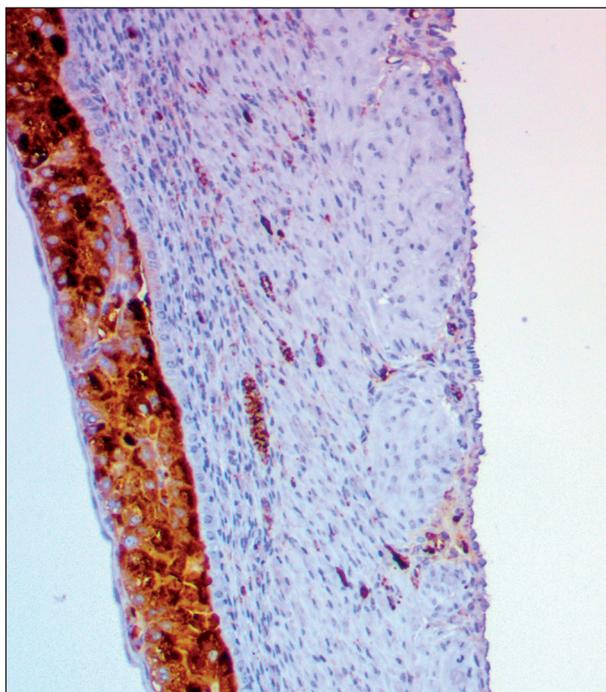


Рис. 3. Матка мыши линии С57В1/6 с острым CCl_4 -индуцированным гепатозом, 18-е сутки беременности. Наблюдается выраженная экспрессия ядерных рецепторов к прогестерону в миоцитах и эпителиоцитах эндометрия (слева). Докраска гематоксилином. Увеличение $\times 100$

Fig. 3. The uterus of a C57Bl/6 mouse with acute CCl_4 -induced hepatosis, the 18th day of pregnancy. Significant expression of nuclear receptors to progesterone in myocytes and endometrial epithelial cells (left). Counterstained with hematoxylin. Magnification $\times 100$

группы было также уменьшенным в сравнении с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной), 2-й (гепатоз) и 3-й (гепатоз + ИГ) групп в 4.0, 4.2 и 3.5 раза соответственно (табл. 1, рис. 3).

Анализ индекса соотношения экспрессии в миоцитах эстрогена к прогестерону продемонстрировал в период беременности, что индекс возрастает с 18-х к 21-м суткам беременности во всех группах, кроме 1-й (интактной) группы, более выражено в 3-й (гепатоз + ИГ) и 4-й (ИГ) группах, что обусловлено преобладанием экспрессии в миоцитах эстрогена, при незначительных изменениях экспрессии прогестерона в период беременности.

В послеродовой период результаты морфометрического исследования экспрессии половых гормонов в миоцитах показали, что у мышей 2-й (гепатоз) группы в сравнении с животными 1-й (интактной) группы в динамике происходит резкое увеличение количества экспрессирующих эстрогеновых рецепторов: в 1-е сутки после родов количество рецепторов к эстрогену становится в 5.5 раза большим; к 10-м суткам – в 2.8 раза большим; к 15-м суткам после родов – в 1.7 раза больше (табл. 2). У мышей 3-й (гепатоз + ИГ) группы численная плотность миоцитов с поло-

differences from that in animals of group 1 (intact), which proves that the main disorders of the postpartum involution of the mice myometrium are associated with liver pathology, namely, with reduced inactivation of estrogen receptors. In mice of group 3 (hepatosis + IH), the number of myocytes expressing progesterone on the 1st day of the postpartum period was 1.2 times lower than the same indicator in mice of group 2 (hepatosis). In mice of group 4, the number of myocytes expressing progesterone was lower compared to the same indicator in mice of groups 1 (intact), 2 (hepatosis), 3 (hepatosis + IH) on the 10th and 15th days of the postpartum period (Table 2).

When assessing the estrogen/progesterone expression index in myocytes, it is clearly seen that the index increases by the 15th day of the postpartum period in all groups, more pronounced being in the 1st (intact), 2nd (hepatosis) and 4th (IH) groups, which is due to the estrogen expression predominance in myocytes.

DISCUSSION

Previously, it was shown that the myometrial postpartum involution in mice with acute CCl_4 -induced hepatosis was not completed by the 10th day of the postpartum period, and the leading mecha-

Таблица 2. Результаты морфометрического исследования экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в миоцитах у мышей линии C57Bl/6 в послеродовый период при CCl_4 -индуцированном гепатозе и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой (ИГ) ($M \pm m$)
Table 2. Results of the morphometric study of the expression of estrogen and progesterone receptors in myocytes in C57Bl/6 mice in the postpartum period in CCl_4 -induced hepatosis and its correction with immobilized hyaluronidase (IH) ($M \pm m$)

Показатели экспрессии Expression indicators	Животные 1-й (интактной) группы Animals of the 1st (intact) group		Животные 2-й группы (гепатоз) Animals of the 2nd group (hepatosis)		Животные 3-й группы (гепатоз + ИГ) Animals of the 3rd group (hepatosis + IH)		Животные 4-й группы (ИГ) Animals of the 4th group (IH)					
	10-е сутки 10th day	15-е сутки 15th day	1-е сутки 1st day	10-е сутки 10th day	15-е сутки 15th day	1-е сутки 1st day	10-е сутки 10th day	15-е сутки 15th day	1-е сутки 1st day	10-е сутки 10th day	15-е сутки 15th day	
Рецепторы к эстрогену Estrogen receptors	0.18 ± 0.04	288 ± 0.18	4.21 ± 0.36	0.99 ± 0.12 ^a	8.07 ± 0.28 ^a	7.42 ± 0.59 ^a	0.57 ± 0.05 ^{ab}	4.21 ± 0.12 ^b	7.14 ± 0.47 ^{ab}	0.14 ± 0.02	-	1.61 ± 0.17 ^{a,b,c}
Рецепторы к прогестерону Progesterone receptors	3.77 ± 0.18	8.01 ± 0.29	407 ± 0.3	477 ± 0.17 ^a	7.84 ± 0.28 ^a	4.38 ± 0.67	3.99 ± 0.17 ^b	7.89 ± 0.1 ^b	4.74 ± 0.34	3.32 ± 0.16	5.83 ± 0.3 ^{a,c}	1.26 ± 0.1 ^{a,b,c}
Индекс соотношения рецепторов половых гормонов The estrogen/progesterone expression index	0.05	0.36	1.0	0.2	1.02	1.7	0.14	0.5	1.5	0.04	0.36	1.3

^a Достоверные различия средних величин в сравнении с мышами 1-й (интактной) группы того же периода наблюдения (при $p < 0.05$).
 Significant differences in mean values compared to mice of the 1st (intact) group of the same time points (at $p < 0.05$).

^b Достоверные различия в сравнении с мышами 2-й (гепатоз) группы того же периода наблюдения (при $p < 0.05$).
 Significant differences compared to mice of the 2nd (hepatosis) group of the same time points (at $p < 0.05$).

^c Достоверные различия в сравнении с мышами 3-й (гепатоз + ИГ) того же периода наблюдения (при $p < 0.05$).
 Significant differences compared to mice of the 3rd group (hepatosis + IH) of the same time points (at $p < 0.05$).

жительной экспрессией эстрогенов была меньше в сравнении с аналогичным показателем у мышей 2-й (гепатоз) группы на 1-е сутки послеродового периода в 1.7 раза, на 10-е сутки – в 1.9 раза, на 15-е сутки – на 4 %; в сравнении с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной) группы на 1-е сутки послеродового периода – в 3 раза, на 10-е сутки – в 1.5 раза, но оставалось большим на 15-е сутки в 1.7 раза (см. табл. 2).

Экспрессия рецепторов прогестерона в миоцитах у мышей 2-й (гепатоз) группы имеет незначительные различия с животными 1-й (интактной) группы, что доказывает, что основные нарушения послеродовой инволюции миометрия мышей связаны с патологией печени, а именно – со сниженной инактивацией рецепторов эстрогена. У мышей 3-й (гепатоз + ИГ) группы количество миоцитов, экспрессирующих прогестерон, на 1-е сутки послеродового периода было меньшим в 1.2 раза в сравнении с аналогичным показателем у мышей 2-й (гепатоз) группы. У мышей 4-й группы количество миоцитов, экспрессирующих прогестерон, было меньшим в сравнении с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной), 2-й (гепатоз), 3-й (гепатоз + ИГ) групп на 10 и 15-е сутки послеродового периода (см. табл. 2).

При оценке индекса соотношения экспрессии в миоцитах эстрогена к прогестерону отчетливо видно, что индекс возрастает к 15-м суткам послеродового периода во всех группах, более выражено в 1-й (интактная), 2-й (гепатоз) и 4-й (ИГ) группах, что обусловлено преобладанием экспрессии в миоцитах эстрогена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее было показано, что процессы послеродовой инволюции миометрия у мышей с острым CCl_4 -индуцированным гепатозом не завершались к 10-м суткам послеродового периода, при этом ведущим механизмом послеродовой инволюции явились класмацитоз и апоптоз [20].

Повреждение печени, вероятно, приводит к нарушению инактивации половых стероидных гормонов и повышению их уровня в сыворотке крови, который, как известно, является главным физиологическим регулятором экспрессии рецепторов половых гормонов [21]. Учитывая полученные результаты, значительное повышение уровня экспрессии ядерных рецепторов к эстрогену может быть связано с гиперэстрогемией вследствие повреждения печени и нарушения ее функции и тем самым обуславливать замедление процессов инволюции миометрия [22]. Кроме того, показано увеличение диаметра

of postpartum involution was clasmacytosis and apoptosis [20].

Liver damage probably leads to the impairment of sex steroid hormone inactivation and an increase in their serum levels which are known to be the main physiological regulator of sex hormone receptor expression [21]. Taking into account the results obtained, a significant increase in the expression level of nuclear estrogen receptors may be associated with hyperestrogenism due to liver damage and its dysfunction, and thereby cause a slowdown of myometrial involution [22]. In addition, an increase in the diameter of myometrium vessels in mice with acute CCl_4 -induced hepatosis has been shown compared to animals with physiologically developing pregnancy [23], which may also probably be a consequence of hyperestrogenism since estrogens have a vasodilatory effect [23, 24].

In turn, progesterone cannot enhance the formation of its own receptors, moreover, a high level of progesterone can suppress their synthesis, as well as the synthesis of estrogen receptors alpha, and, simultaneously, increase the expression of estrogen receptors beta [4]. The results obtained demonstrate that the expression of nuclear progesterone receptors was higher in mice of the 2nd (hepatosis) group compared to mice of the 1st (intact) group on the 1st day, but on the 10th and 15th days the indicator remained stable. Thus, it can be assumed that from the 10th to 15th day, upon reaching a certain level of serum progesterone, the effect of inhibition of its own receptors was realized.

In acute CCl_4 -induced hepatosis, the index of nuclear expression of estrogen and progesterone receptors in uterine myocytes changes: the most pronounced expression of estrogen and progesterone receptors was on the 10th and 15th days after birth and led to an impaired postpartum uterine involution [20]. The impairment of sex hormone metabolism in mice with acute CCl_4 -induced hepatosis in the form of hyperestrogenism accompanies the predominance of such processes as clasmacytosis and apoptosis in the mechanisms of postpartum involution.

In the correction of acute toxic hepatosis with IH, regeneration processes in the liver parenchyma are significantly enhanced. In the model of chronic hepatitis, it was shown that the administration of IH 3 times at a dose of 50 U/kg every other day led to a strong stimulation of the cell renewal systems involved in the regeneration of the damaged liver. The implementation of these mechanisms was apparently manifested in the activation of proliferative processes of early bone marrow precursors, their mobilization into peripheral blood flow and homing to liver tissue with subsequent formation of tissue-specific parenchyma-

сосудов миометрия мышей, перенесших острый CCl_4 -индуцированный гепатоз, по сравнению с животными с физиологически развивающейся беременностью [23], что также, вероятно, может являться следствием гиперэстрогемии, поскольку эстрогены обладают сосудорасширяющим действием [23, 24].

В свою очередь, прогестерон не может усиливать образование собственных рецепторов, более того, высокий уровень прогестерона может подавлять синтез собственных рецепторов, а также синтез рецепторов эстрогенов альфа и одновременно увеличивать экспрессию эстрогенов бета [4]. Полученные результаты демонстрируют, что экспрессия ядерных рецепторов к прогестерону была большей у мышей 2-й (гепатоз) группы в отличие от мышей 1-й (интактной) группы на 1-е сутки, но на 10 и 15-е сутки показатель сохранялся стабильным. Таким образом, можно предположить, что от 10-х к 15-м суткам при достижении определенного уровня прогестерона в сыворотке крови реализовался эффект подавления собственных рецепторов.

При остром CCl_4 -индуцированном гепатозе изменяется индекс соотношения ядерной экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоцитах матки: наиболее выраженная экспрессия к исследованным рецепторам была отмечена на 10 и 15-е сутки после родов и приводило к нарушению послеродовой инволюции матки [20]. Нарушение метаболизма половых гормонов у мышей с острым CCl_4 -индуцированным гепатозом в сторону гиперэстрогемии сопровождается преобладанием в механизмах послеродовой инволюции таких процессов, как клазмацитоз и апоптоз.

В условиях коррекции острого токсического гепатоза ИГ процессы регенерации в паренхиме печени значительно усиливаются. На модели хронического гепатита показано, что введение ИГ 3 раза по 50 ЕД/кг через день приводило к резкой стимуляции систем клеточного обновления, участвующих в восстановлении поврежденной печени. Реализация данных механизмов проявлялась, по-видимому, в активации пролиферативных процессов ранних предшественников костного мозга, их мобилизации в периферическую кровь и в хоминге в ткани печени с дальнейшим образованием тканеспецифичных паренхиматозных клеточных типов [17, 19]. В этой связи регенераторные процессы в печени способствовали восстановлению баланса половых гормонов и процессов послеродовой инволюции миометрия у мышей 3-й (гепатоз + ИГ) группы.

tous cell types [17, 19]. In this regard, regenerative processes in the liver contributed to the restoration of the balance of sex hormones and of the processes of postpartum myometrial involution in mice of the 3rd (hepatosis + IH) group.

CONCLUSION

The study results allows us to draw the following conclusions:

1. During pregnancy in acute CCl_4 -induced hepatitis, the expression of progesterone and estrogen receptors in the myometrium does not change and corresponds to that in intact pregnant mice.

2. In animals with acute CCl_4 -induced hepatitis in the late postpartum period (up to 15 days), an increased expression of estrogen receptors in the myometrium is observed in relatively stable expression of progesterone, which probably contributes to the extension of uterine involution.

3. When the correction of acute CCl_4 -induced hepatitis IH, the levels of estrogen and progesterone receptors' expression in the postpartum period decrease and generally correspond to thereof in intact pregnant mice.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Во время беременности при остром CCl_4 -индуцированном гепатозе экспрессия рецепторов прогестерона и эстрогена в миометрии не изменяется и соответствует таковой у мышей с физиологически развивающейся беременностью.

2. У животных с острым CCl_4 -индуцированным гепатозом в поздний послеродовой период (до 15 сут) отмечается повышенная экспрессия рецепторов эстрогенов в миометрии при относительно стабильных показателях экспрессии прогестерона, что, вероятно, способствует удлинению процесса инволюции матки.

3. При коррекции острого CCl_4 -индуцированного гепатоза ИГ уровни экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в послеродовой период снижаются и в целом соответствуют аналогичным показателям мышей с физиологически развивающейся беременностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шкурупий В.А. Миометрий при беременности и после родов: Механизмы клеточных преобразований. Новосибирск: Наука, 2012.
2. Долгих О.В., Агафонов Ю.В., Зашихин А.Л. Гладкая мышечная ткань матки в период раннего пуэрперия: механизмы инволюции // Экология человека. 2012;12:31-35.
3. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016;60:94-104. DOI: 10.12737/20128.
4. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли эстрогенов во время беременности (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016;61:120-127. DOI: 10.12737/21463.
5. Simoncini T., Mannella P., Fornari L. et al. In vitro effects of progesterone and progestins on vascular cells // Steroids. 2003;68(10-13):831-836.
6. Birkness-Gartman J.E., Oshima K. Liver pathology in pregnancy // Pathol. Int. 2022;72(1):1-13.
7. Varlas V.N., Bohiltea R., Gheorghe G. et al. State of the art in hepatic dysfunction in pregnancy // Healthcare (Basel). 2021;9(11):1481.
8. Надеев А.П., Жукова В.А., Травин М.А., Мозолева С.П. Патология печени и материнская смертность // Архив патологии. 2018;80(2):43-47. DOI: 10.17116/patol201880243-47.
9. Довжикова И.В., Андриевская И.А., Петрова К.К. Рецепторы прогестерона: репродуктивная роль // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018;70:104-112. DOI: 10.12737/article_5c1278d242a333.68376622.
10. Довжикова И.В., Андриевская И.А. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 1 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019;72:120-127. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-125-133.
11. Csabai T., Pallinger E., Kovacs Á.F. Altered immune response and implantation failure in progesterone-induced blocking factor-deficient mice // Front. Immunol. 2020;11(349):1-9.
12. Репина М.А. Прогестерон и беременность // Журнал акушерства и женских болезней. 2011;60(3):130-135.
13. Тришина В.Л. Влияние прогестерона и гестагенов на развитие беременности // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2013;6(30):64-71.
14. Stjernholm Y.V., Nyberg A., Cardell M., Höybye C. Circulating maternal cortisol levels during vaginal delivery and elective cesarean section // Arch. Gynecol. Obstet. 2016;294(2):267-271. DOI: 10.1007/s00404-015-3981-x.
15. Terrault N.A., Williamson C. Pregnancy-associated liver diseases // Gastroenterology. 2022;163(1):97-117.e1.
16. Tsuchiya Y., Nakajima M., Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human // Cancer Lett. 2005;227(2):115-124.
17. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В. и др. Гепатопротекторные эффекты иммобилизованной с помощью нанотехнологии электронно-лучевого

REFERENCES

1. Shkurupij V.A. (2012). *The myometrium during Pregnancy and after Birth: Mechanisms of Cellular Transformations*. Novosibirsk: Nauka. (In Russ.)
2. Dolgikh O.V., Agafonov Yu.V., Zashikhin A.L. The uterus smooth muscular tissue in early puerperium: involution mechanisms. *Human Ecology*. 2012;12:31-35. (In Russ.)
3. Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. Modern concepts of progesterone role (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2016;60:94-104. DOI: 10.12737/20128.
4. Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. Modern concepts of estrogens role at pregnancy (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2016;61:120-127. DOI: 10.12737/21463. (In Russ.)
5. Simoncini T., Mannella P., Fornari L. et al. In vitro effects of progesterone and progestins on vascular cells. *Steroids*. 2003;68(10-13):831-836.
6. Birkness-Gartman J.E., Oshima K. Liver pathology in pregnancy. *Pathol. Int*. 2022;72(1):1-13.
7. Varlas V.N., Bohiltea R., Gheorghe G. et al. State of the art in hepatic dysfunction in pregnancy. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(11):1481.
8. Nadeev A.P., Zhukova V.A., Travin M.A., Mozoleva S.P. Liver disease and maternal mortality. *Akchiv Patologii*. 2018;80(2):43-47. DOI: 10.17116/patol201880243-47. (In Russ.)
9. Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Petrova K.K. Progesterone receptors: a reproductive role. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018;70:104-112. DOI: 10.12737/article_5c1278d242a333.68376622. (In Russ.)
10. Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A. Estrogen receptors (review). Part 1. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;72:120-127. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-125-133. (In Russ.)
11. Csabai T., Pallinger E., Kovacs A.F. Altered immune response and implantation failure in progesterone-induced blocking factor-deficient mice. *Front. Immunol*. 2020;11(349):1-9.
12. Repina M.A. Progesterone and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2011;60(3):130-135. (In Russ.)
13. Trishina V.L. The effect of progesterone and progestogens on the pregnancy development. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2013;6(30):64-71. (In Russ.)
14. Stjernholm Y.V., Nyberg A., Cardell M., Höybye C. Circulating maternal cortisol levels during vaginal delivery and elective cesarean section. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2016;294(2):267-271. DOI: 10.1007/s00404-015-3981-x.
15. Terrault N.A., Williamson C. Pregnancy-associated liver diseases. *Gastroenterology*. 2022;163(1):97-117.e1.
16. Tsuchiya Y., Nakajima M., Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett*. 2005;227(2):115-124.
17. Dygaj A.M., Zyuzkov G.N., Zhdanov V.V. et al. Mechanisms for hepatoprotective effects of hyaluronidase immobilized by the nanotechnology method of electron-beam synthesis. *Bulletin of Experimental Bio-*

- синтеза гиалуронидазы и механизмы их развития // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011;151(1):86-90.
18. Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н. и др. Гепатопротекторные эффекты иммобилизованных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и гиалуронидазы и механизмы их развития // Клеточные технологии в биологической медицине. 2012;1:14-18.
 19. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Гурто Р.В. и др. Влияние пегилированной гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидазы на гуморальные механизмы регуляции функций прогениторных клеток при хроническом гепатите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(2):140-143.
 20. Надеев А.П., Мадонов П.Г., Поротникова Е.В. и др. Послеродовая инволюция миометрия мышей при остром CCL₄-индуцированном гепатозе и его коррекции иммобилизованной гиалуронидазой // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022;173(2):246-251. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-2-246-251.
 21. Xu L., Yuan Y., Che Z. et al. The hepatoprotective and hepatotoxic roles of sex and sex-related hormones // *Front. Immunol.* 2022;13:939631. DOI: 10.3389/fimmu.2022.939631.
 22. Wang Y., Abrahams V.M., Luo G. et al. Progesterone inhibits apoptosis in fetal membranes by altering expression of both pro- and antiapoptotic proteins // *Reprod. Sci.* 2018;25(8):1161-1167.
 23. Поротникова Е.В., Надеев А.П. Исследование васкуляризации миометрия у мышей в послеродовом периоде при остром CCL₄-индуцированном гепатозе // *Уральский медицинский журнал.* 2019; 10(178):94-98. DOI: 10.25694/URMJ.2019.10.13.
 24. Nakagawa Y., Fujimoto J., Tamaya T. Placental growth by the estrogen-dependent angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor, throughout gestation // *Gynecol. Endocrinol.* 2004;19(5):259-266.
 25. Koshlich K.A., Zhdanov V.V., Zyuz'kov G.N. et al. Hepatoprotective effects of hyaluronidase preparation and their mechanisms. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011;151(1):74-78. DOI: 10.1007/s10517-011-1263-6.
 18. Dygai A.M., Zhdanov V.V., Zyuz'kov G.N. et al. Hepatoprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor and hyaluronidase preparation and their mechanisms. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012;153:129-133. DOI: 10.1007/s10517-012-1660-5.
 19. Dygai A.M., Zyuz'kov G.N., Gurto R.V. et al. Effect of pegylated hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase on humoral mechanisms regulating the functions of progenitor cells during chronic hepatitis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155:179-182. DOI: 10.1007/s10517-013-2106-4.
 20. Nadeev A.P., Madonov P.G., Porotnikova E.V. et al. Postpartum involution of mouse myometrium in acute CCL₄-induced hepatosis and its correction with immobilized hyaluronidase. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022;173:265-269.
 21. Xu L., Yuan Y., Che Z. et al. The hepatoprotective and hepatotoxic roles of sex and sex-related hormones. *Front. Immunol.* 2022;13:939631. DOI: 10.3389/fimmu.2022.939631.
 22. Wang Y., Abrahams V.M., Luo G. et al. Progesterone inhibits apoptosis in fetal membranes by altering expression of both pro- and antiapoptotic proteins. *Reprod. Sci.* 2018;25(8):1161-1167.
 23. Porotnikova E.V., Nadeev A.P. Study of myometry vascularization in mice in the postpartum period under acute CCL₄-induced hepatosis. *Ural Medical Journal.* 2019; 10(178):94-98. DOI: 10.25694/URMJ.2019.10.13. (In Russ.)
 24. Nakagawa Y., Fujimoto J., Tamaya T. Placental growth by the estrogen-dependent angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor, throughout gestation. *Gynecol. Endocrinol.* 2004;19(5):259-266.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коплич Ксения Александровна – аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0007-8571-7375.

Надеев Александр Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Мадонов Павел Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1093-8938.

Ершов Константин Игоревич – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО

ABOUT THE AUTHORS

Ksenia A. Koshlich – Post-graduate Student, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0007-8571-7375.

Alexander P. Nadeev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Pavel G. Madonov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1093-8938.

Konstantin I. Ershov – Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-41399-0360.

Tatyana A. Ageeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

«Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-41399-0360.

Агеева Татьяна Августовна – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

Чернова Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-8468-0725.

Бакуменко Злата Викторовна – студентка 4-го курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0007-5192-3648.

Tatyana G. Chernova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8468-0725.

Zlata V. Bakumenko – 4th Year Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0007-5192-3648.

