

## ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА ФУНКЦИЮ МАКРОФАГОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Иванова А.С., Пахрова О.А., Николаева Т.М.

*ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, e-mail: asivanova@mail.ru*

Плацентарные макрофаги (ПМ) продуцируют большое количество биологически активных веществ. Эти соединения существенно влияют на процесс плацентарного кровообращения, васкулогенез, регулируют рост, развитие, апоптоз в трофобласте. Важнейшим из них является оксид азота. В экспериментах было показано, что введение на протяжении всей беременности донатора оксида азота не оказывает влияния на активность ПМ. Наоборот, метиловый эфир L-аргинина приводит к значительной активации ПМ. Перевязка преплацентарного сосудистого пучка и нарушение маточно-плацентарного кровообращения (НМПК) вызывает значительное уменьшение активности ПМ. НМПК у животных, которые с начала беременности получали донатор оксида, практически не вызывает изменений активности макрофагов. Моделирование НМПК на фоне введения антагониста синтеза оксида азота снижает активность ПМ по сравнению с изолированным введением метилового эфира L-аргинина и не вызывает достоверных изменений по сравнению с изолированным НМПК. *In vitro* липополисахарид *E. coli* значительно увеличивает активность плацентарных макрофагов при физиологической беременности и не влияет при НМПК. Метиловый эфир L-аргинина не оказывает влияния на процесс фагоцитоза в норме и снижает активность ПМ при НМПК.

Ключевые слова: физиологическая и патологическая беременность, оксид азота, плацентарные макрофаги, эксперимент.

## INFLUENCE OF NITRIC OXIDE ON THE FUNCTION OF MACROPHAGES IN PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL PREGNANCY IN EXPERIMENT

Ivanova A.S., Pahrova O.A., Nikolaeva T.M.

*Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, e-mail: asivanova@mail.ru*

Placental macrophages (PM) produce a large number of biologically active substances. These compounds significantly affect the process of placental circulation, vasculogenesis, regulate growth, development, and apoptosis in the trophoblast. The most important of these is nitric oxide. Experiments have shown that the introduction of a nitric oxide donor throughout pregnancy does not affect the activity of the PM. Conversely, L-arginine methyl ester causes significant activation of the PM. Ligation of the preplacental vascular bundle and impaired uteroplacental circulation (IUPC) causes a significant decrease in PM activity. IUPC in animals that received an oxide donor from the beginning of pregnancy practically does not cause changes in the activity of macrophages. Simulation of IUPC against the background of administration of an antagonist of nitric oxide synthesis reduces the activity of PM compared to the isolated administration of L-arginine methyl ester and does not cause significant changes compared to isolated IUPC. *In vitro*, *E. coli* lipopolysaccharide significantly increases placental macrophage activity in normal pregnancy and has no effect in IUPC. L-arginine methyl ester does not affect the normal phagocytosis process and reduces the activity of PM in IUPC.

Keywords: physiological and pathological pregnancy, nitric oxide, placental macrophages, experiment.

Многие годы макрофаги как компонент иммунной системы рассматривали лишь с точки зрения представителей антигенов для лимфоцитов, которые модулируют их функции. Однако в настоящее время получены многочисленные доказательства роли макрофагов в работе репродуктивной системы, в частности как важного компонента взаимодействия материнского организма и организма плода при физиологической и патологической беременности [1]. В первую очередь здесь идет речь о плацентарных макрофагах, которые

присутствуют в большом количестве в децидуальной оболочке и строме плаценты. Исследование этих клеток началось около 200 лет назад, и ведущую роль в их изучении сыграли работы российского ученого Н.Ф. Кащенко, который впервые их описал в строме ворсин хориона, а также дал им оценку при развитии беременности [2]. Однако эти данные не нашли должного отражения в иностранной литературе. Через 20 лет после открытия Н.Ф. Кащенко плацентарные макрофаги были описаны австрийским ученым Гофбауэром, и в зарубежной литературе они продолжают называться клетки Гофбауэра, а в отечественной – клетки Кащенко-Гофбауэра.

Плацентарные макрофаги продуцируют большое количество биологически активных веществ. Эти соединения существенно влияют на процесс плацентарного кровообращения, васкулогенез, регулируют рост, развитие, апоптоз в трофобласте [3]. Также биологически активные вещества, продуцируемые макрофагами, воздействуют на пролиферацию и дифференцировку клеток плаценты, выделение гормоноподобных веществ в ней.

Изменения морфологии макрофагов находятся в тесной связи с уровнями различных цитокинов, что используется при диагностике осложнений беременности. В частности, продуцируемые плацентарными макрофагами эндотелиальные факторы роста сосудов уменьшают цитотоксичность естественных киллеров, а при гестозе концентрация рецепторов к этим цитокинам снижается [4]. Функциональная активность макрофагов напрямую зависит от сложных взаимодействий между стимулирующими и тормозными сигналами разной природы, которые могут быть как экзогенными, так и эндогенными [2]. Важнейшим из них является оксид азота (NO).

Цель работы – используя данные литературы и результаты собственных экспериментальных исследований, проанализировать влияние оксида азота на функцию плацентарных макрофагов при физиологической и патологической беременности.

**Синтез оксида азота в организме.** Образование оксида азота обеспечивается семейством NO-синтаз (NOS) из L-аргинина при участии ряда кофакторов. Выделяют конститутивные формы NOS (эндотелиальную и нейрональную формы) и индуцибельную (макрофагальную) NOS. При беременности наибольшую роль играет эндотелиальная и индуцибельная синтаза оксида азота [5]. Первая присутствует в эндотелии и продуцирует небольшое количество оксида азота. Вторая образуется через несколько часов после внешнего воздействия в макрофагах, в эндотелии, в гладкомышечных клетках сосудов и продуцирует большие количества NO на протяжении всей жизни фермента. Важными ее активаторами являются ядерный фактор NF- $\kappa$ B, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферон, регулирующие экспрессию генов при стрессе, воспалительных и иммунных процессах. Избыточное образование оксида азота может играть патогенетическую роль в плане усиления

свободнорадикального окисления за счет образования высокоактивного пероксинитрита [6]. При этом происходит ингибирование митохондриальных ферментов, нарушается их функция и снижается энергетическое обеспечение клеток [7]. Также пероксинитрит вызывает повреждение генетического аппарата клетки, стимулирует процессы апоптоза. Таким образом, оксид азота является важным участником окислительного стресса в условиях патологии. С другой стороны, было показано, что чрезмерное торможение свободнорадикальных процессов также негативно сказывается на развитии плаценты [8].

Оксид азота образуется из L-аргинина с выделением L-цитруллина. При физиологической беременности в макрофагах повышается содержание L-аргинина, за счет увеличения его поглощения [9]. Однако в условиях патологии беременности, например при гестозах, увеличение поглощения не происходит, а, следовательно, имеет место дефицит источника для синтеза оксида азота. При другой патологии беременности – фетоплацентарной недостаточности – также отмечается снижение продукции оксида азота, что является важным звеном патогенеза нарушений развития плаценты и ее кровообращения [10].

**Оксид азота как фактор патогенеза осложнений беременности.** Преждевременная потеря беременности является важнейшей акушерской проблемой современной медицины. Около трети случаев беременности завершаются ее потерей на ранних сроках. А преждевременные роды отрицательно сказываются на здоровье матери и вносят большой вклад в перинатальную смертность. Причины этих осложнений могут быть обусловлены генетическими аномалиями, морфологическими нарушениями, иммунными изменениями, проникновением инфекций, эндокринопатиями. Перечисленные факторы, влияя по отдельности или в совокупности, нарушают работу клеток гестационных тканей. Многочисленные исследования доказывают важную роль оксида азота в патогенезе и саногенезе этих изменений.

Исследована роль гена эндотелиальной синтазы оксида азота в отношении риска невынашивания беременности. Показано, что один вариант генотипа повышает этот риск, а другой – снижает [11]. При оценке роли оксида азота в третьем триместре беременности, на фоне инфекционных осложнений, выявлено повышение синтеза оксида азота, что усиливает воспаление и эндотелиальную дисфункцию, приводит к развитию застоя в венозной системе [12]. В то же время использование донаторов оксида азота у больных гипотиреозом в начале второго триместра беременности снижает риск развития плацентарной недостаточности, улучшает гемодинамические показатели, так как создаются более оптимальные условия для формирования и функционирования сосудов хориона [13]. Использование в эксперименте ингибиторов аргиназы (веществ, повышающих образование оксида азота) выявляет хороший эффект в отношении гипертензионного компонента преэклампсии, уменьшает выраженность

эндотелиальной дисфункции, улучшает плацентарную микроциркуляцию [14]. Применение в комплексной терапии женщин с гестозом донатора NO изосорбида-5-моонитрата на фоне снижения эндогенного синтеза оксида азота приводит к повышению стабильных метаболитов оксида азота в крови. При этом выраженность классических признаков гестоза (отеки, протеинурия, артериальная гипертензия) значительно уменьшается, снижается резистентность как в плодово-плацентарных, так и в маточно-плацентарных сосудах. Одновременно увеличивается частота благоприятных исходов беременности в плане снижения частоты преждевременного и оперативного родоразрешения, также наблюдается улучшение массово-ростовых и функциональных показателей плода [15]. Таким образом, экспериментальные и клинические исследования подтверждают значение оксида азота в развитии ряда нарушений при беременности.

**Влияние оксида азота на активность плацентарных макрофагов *in vivo*.** В качестве экспериментальной модели для изучения физиологической и патологической беременности традиционно используют крыс. У них, подобно человеку, гемохориальный тип плаценты, а трехнедельная гестация аналогична трем триместрам беременности у женщин. Такие особенности позволяют в короткий срок изучить механизмы нарушений, предложить меры профилактики и патогенетической терапии различных акушерских патологий.

В экспериментах на крысах-самках было показано, что введение на протяжении всей беременности небольшой дозы нитрита натрия в качестве донатора оксида азота не оказывает влияния на активность плацентарных макрофагов, что может быть связано со снижением чувствительности к NO к концу беременности [16]. Другим объяснением может быть повреждение фагоцитов в результате значительного повышения концентрации оксида азота, поступающего и извне, и физиологически усиленно образующегося.

Введение животным на протяжении всей беременности метилового эфира L-аргинина (L-NAME) - неселективного антагониста синтаз оксида азота моделирует противоположную ситуацию – дефицит NO. Получены данные, что метиловый эфир L-аргинина вызывает значительную активацию макрофагов плаценты. Это может быть связано с усилением образования в условиях дефицита оксида азота провоспалительных цитокинов. В свою очередь активация макрофагов также приводит к образованию в них этой группы биологически активных веществ (интерлейкина 6, хемоаттрактанта протеина-1, ядерного фактора). Получается, что физиологическая беременность с «умеренным воспалением» превращается в беременность с моделированием гестоза – «избыточным воспалением», одним из клинических проявлений которого будет развитие эндотелиальной дисфункции и дефицит NO [17]. Существуют эндогенные аналоги этого вещества, которые могут образовываться в организме при катаболизме белков, например диметиларгинин. Путь разрушения

диметиларгинина - путем деградации под влиянием фермента диметиламиногидролазы. Активность данного фермента может снижаться в условиях окислительного стресса, то есть концентрация диметиларгинина может значительно возрастать при любой патологии беременности. Также свободнорадикальные механизмы приводят к снижению синтеза эссенциального кофактора NO-синтаз.

Помимо изучения влияния донаторов и ингибиторов синтеза оксида азота на активность плацентарных макрофагов, представляет интерес моделирование сосудистой патологии беременности путем перевязки преплацентарного сосудистого пучка [1]. В этом случае происходит снижение образования оксида азота и одновременно наблюдается значительное уменьшение активности клеток Кащенко. Механизмом обоих нарушений может быть возникновение эндотелиальной дисфункции в перевязанных сосудах. Другой патогенетический фактор - развитие гипоксии у плода, а, следовательно, стресс-реакции, и повышение синтеза стресс-реализующих глюкокортикоидов. Эти гормоны отрицательно влияют на активность макрофагов [18]. Нарушения кровообращения в ткани плаценты может вызывать активацию процессов апоптоза в ней, что негативно отражается на состоянии всех клеток. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения у животных, которые с начала беременности получали донатор оксида, практически не вызывает изменений активности плацентарных макрофагов по сравнению с крысами контрольной группы. Такой результат подтверждает наше предположение о важной роли дефицита оксида азота, эндотелиальной дисфункции в патогенезе нарушений функций макрофагов при экспериментальной перевязке сосудов плаценты. Моделирование нарушения маточно-плацентарного кровообращения у крыс на фоне введения антагониста синтеза оксида азота снижает активность плацентарных макрофагов по сравнению с изолированным введением метилового эфира L-аргинина и не вызывает достоверных изменений по сравнению с изолированной перевязкой сосудов плаценты. Вероятно, такое сочетание повреждающих факторов усиливает механизмы апоптоза в клетках плаценты [19].

**Влияние оксида азота на активность плацентарных макрофагов *in vitro*.** Было изучено действие биологически активных веществ *in vitro* (липополисахарид *E. coli* - активатор индуцибельной NO-синтазы, L-NAME – неселективный блокатор синтеза оксида азота, эстрадиола и прогестерона – влияют на синтез оксида азота) на активность плацентарных макрофагов при физиологической беременности и беременности с нарушением маточно-плацентарного кровообращения.

Известно, что важным активатором макрофагов являются микроорганизмы. Они обеспечивают включение защитно-компенсаторных механизмов в плаценте и защищают плод от внутриутробной инфекции. В этом случае одним из стимулирующих сигналов будет

выступать бактериальный эндотоксин грамотрицательных бактерий – липополисахарид. Для экспериментальных исследований в качестве исследуемого субстрата обычно используют липополисахарид *E. coli* [20]. Воздействие липополисахарида повышает продукцию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 6), а также простагландинов, тромбксана, активируется индуцибельная синтаза оксида азота, которая вызывает выделение NO в большом количестве.

В исследованиях липополисахарид *E. coli* в концентрациях 10 и 100 нг/мл значительно увеличивает активность плацентарных макрофагов, обеспечивая хороший ответ на возможное поступление микроорганизмов в плаценту. Метилловый эфир L-аргинина ни в одной из исследуемых концентраций 0,1 и 1 мМ не оказывает влияние на процесс фагоцитоза [21]. Вероятно, кратковременное воздействие является достаточным и имеет биологический смысл в условиях инфекции (влияние липополисахарида *E. coli*), но слишком коротко для нарушения работы плацентарных макрофагов при блокаде синтеза оксида азота.

Введение этих же веществ в аналогичной концентрации в культуральную среду к макрофагам, полученным из плацент животных с нарушением маточно-плацентарного кровообращения, выявляет интересные особенности. Во-первых, отсутствует стимулирующее влияние липополисахарида *E. coli* на их активность. Это может быть связано с нарушением продукции оксида азота в плаценте, активацией окислительного стресса и усилением механизмов апоптоза в плаценте в условиях экспериментальной патологии беременности. Выявленная особенность представляет большую опасность при инфицировании плаценты, так как защитная функция ее клеток резко нарушается. Во-вторых, появляется реакция на высокую концентрацию метилового эфира L-аргинина – снижается активность фагоцитоза. Вероятно, в условиях эндотелиальной дисфункции повышается роль макрофагов как источника оксида азота, и блокада NO-синтазы существенно снижает функцию клеток.

Известно, что физиологическая беременность характеризуется повышением продукции и роли эстрогенов и прогестерона, которые также связаны с оксидом азота. На макрофагах обнаружены специфические рецепторы к женским половым гормонам. Эстрогены обеспечивают усиление кровообращения и вазодилатацию путем активации синтеза оксида азота эндотелиальной NOS через стимуляцию  $\beta$ 2-адренорецепторов [22]. Также показано стимулирующее действие эстрадиола на продукцию NO путем активации специфических рецепторов на мембранах клеток. Прогестерон подавляет синтез индуцибельной NO-синтазы, образование NO. Этот гормон увеличивает синтез простагландина E<sub>2</sub>, оказывающий тормозное влияние на работу иммунной системы, что необходимо для сохранения беременности. Также женские половые гормоны оказывают тормозное влияние на синтез провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1 и 6, одновременно повышая

функциональную активность макрофагов. Прогестерон стимулирует образование прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF) CD8<sup>+</sup> Т-клетками, который угнетает процессы цитолиза, синтез провоспалительных цитокинов и стимулирует образование фетопротективных цитокинов [23]. Данные саногенетические механизмы влияния прогестерона при беременности подтверждают экспериментальные данные. Выявлено, что высокая продукция оксида азота в результате влияния липополисахарида грамм-отрицательных инфекции у беременных мышей оказывает эмбриолитическое действие. Влияние прогестерона в этих условиях препятствует гибели эмбрионов, но не через специфические рецепторы, а, вероятно, при взаимодействии с глюкокортикоидными рецепторами [20].

Серия исследований *in vitro* с инкубацией плацентарных макрофагов при добавлении в культуральную среду эстрадиола и прогестерона выявляет стимулирующее влияние этих гормонов в обеих концентрациях 10 и 100 нМ. При нарушении маточно-плацентарного кровообращения реакция на эстрадиол аналогична интактным крысам. На плацентарные макрофаги прогестерон достоверное влияние не оказывает. Известно, что формирование фетоплацентарной недостаточности сопровождается активацией стресс-реализующих механизмов, то есть в крови повышается концентрация глюкокортикоидов, которые связываются со специфическими рецепторами на макрофагах [18]. Возможно, снижение чувствительности к прогестерону связано с тем, что этот гормон для обеспечения эффекта связывается не только со специфическими рецепторами на мембране макрофагов, но и с глюкокортикоидными рецепторами. В условиях избытка глюкокортикоидов также возможно конкурентное связывание этих гормонов с рецепторами для прогестерона, особенно при его дефиците. Такая особенность может обеспечивать иммуносупрессивный эффект, а также помогает защищать макрофаги от усиления апоптоза в условиях патологической беременности.

**Заключение.** Таким образом, являясь регулятором множества физиологических и патофизиологических процессов, оксид азота играет важную роль в развитии нормальной и осложненной беременности. Он оказывает прямое и опосредованное влияние через синтез цитокинов и гормональный контроль этого процесса. Такая особенность позволяет использовать донаторы оксида азота в качестве заместительной терапии при патологии беременности, что может положительно влиять на течение гестации и развитие плода.

#### Список литературы

1. Овсянников В.Г., Чеботарева Ю.Ю., Подгорный И.В. Моделирование гестационных осложнений в условиях эксперимента на крысах // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2019. № 1. С. 114-123. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/13.
2. Сельков С.А. Роль плацентарных макрофагов в регуляции развития и функционирования плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. LXI. Вып. 2. С. 82-91.
3. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Структурные особенности стромы ворсинок хориона плодов человека 39-40 недель // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. № 3. С. 3-7. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-3-3-7.
4. Воронцова З.А., Жилыева О.Д., Гуреев А.С. Морфофункциональные особенности плаценты при акушерской и соматической патологии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25. № 3. С. 34-43.
5. Куркин Д.В., Абросимова Е.Е., Бакулин Д.А., Ковалев Н.С., Дубровина М.А., Борисов А.В., Стрыгин А.В., Морковин Е.И. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции // Фармация и фармакология. 2022. Т. 10. № 2. С. 130-153. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153.
6. Фомина М.П., Дивакова Т.С., Ржеуская Л.Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с артериальной гипертензией // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. LXVI. С. 67-68.
7. Omar S.A., Webb A.G. Nitrite reduction and cardiovascular protection. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2014. V. 73. P. 57-69.
8. Ivanova A.S., Nazarov S.B., Peretyatko L.P., Sitnikova O.G. Changes in the mother-placenta-fetus system under the effect of  $\alpha$ -tocopherol in albino rats with normal pregnancy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015. V. 159. № 4. P. 517-519.
9. Крукиер И.И., Дегтярева А.С., Нарезная Е.В., Авруцкая В.В., Никашина А.А., Кравченко Л.В., Кухта О.И. Азотистый обмен плаценты и околоплодных вод в процессе развития физиологической беременности // Известия вузов. Северокавказский регион. Естественные науки. 2015. № 1. С. 101-105.
10. Хлыбова С.В. Циркин В.И. Дворянский С.А. Содержание свободного L-аргинина в крови у женщин с плацентарной недостаточностью // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Т. LV. Вып. 2. С. 20-24.
11. Назаренко М.С., Боткина О.Ю., Пузырев В.П. Полиморфные варианты гена эндотелиальной синтазы оксида азота и риск невынашивания беременности // Молекулярная медицина. 2012. № 4.

12. Дорофиев Н.Н. Роль оксида азота и нитрит-аниона в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при обострении цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности // Бюлл. физиол. и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С. 92–97.
13. Сайдахмадова ШД, Камилова МЯ, Хакназарова МА, Рахимов НГ. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных женщин с диффузным зобом и гипотироксинемией // Вестник Авиценны. 2019. Т. 21. № 4. С. 565-569.
14. Северинова О.В., Локтева Т.И., Гуреев В.В. Протективные свойства селективных ингибиторов аргиназы при экспериментальной преэклампсии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18. № 3. С. 25-30.
15. Алимхаджиева М.А. Влияние донаторов оксида азота на гемодинамику в системе мать–плацента–плод и исход беременности у женщин с гестозом и нарушением плодово-плацентарного кровотока // Журн. акуш. и женс. болезней. 2009. Т. LVIII. Вып. 5. С. 7-13.
16. Иванова А.С., Перетятко Л.П., Демидов В.И., Назаров С.Б. Влияние оксида азота на морфологию плаценты и активность плацентарных макрофагов при неосложненной беременности в эксперименте // Архив патологии. 2014. Т. 76. № 4. С. 35-38.
17. Gureev V.V. Anciferova O.E., Lokteva T.I., Dolghikov A.A. Humoral factors effect isolated in its placenta hypoperfusion on fetal development. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2015. V. 1. № 4 (6). P. 39-44.
18. Шилов С.Ю., Шилов Ю.И. Влияние гидрокортизона и блокады бета-адренорецепторов в эффекторную фазу иммунного ответа на фагоцитарную активность клеток регионарного лимфатического узла, моноцитов крови и перитонеальных макрофагов // Acta Biomedica Scientifica 2012. Т. 85. № 3. С. 343-347.
19. Иванова А.С., Перетятко Л.П., Демидов В.И., Назаров С.Б. Влияние оксида азота и альфа-токоферола на структурные изменения в плаценте при нарушении маточно-плацентарного кровообращения у белых крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 8. С. 10-13.
20. Wolfson M.L., Schander J.A., Bariani M.V., Correa F., Franchi A.M. Progesterone modulates the LPS-induced nitric oxide production by a progesterone-receptor independent mechanism. Eur. J. Pharmacol. 2015. V. 769. № 15. P. 110-116. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.11.005.
21. Иванова А.С. Роль оксида азота и альфа-токоферола в системе мать-плод и постнатальном эритроцитарном системогенезе при нарушении маточно-плацентарного кровообращения у белых крыс дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2014. 270 с.
22. Grossini E., Molinari C., Mary D.A. Intracoronary genistein acutely increases coronary blood flow in anesthetized pigs through  $\beta$ -adrenergic mediated nitric oxide release and estrogenic receptors. Endocrinology. 2008. V. 149. № 5. P. 2678-2687.

23. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли прогестерона // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 60. С. 95-104. DOI: 10.12737/20128.