

УДК 612.018:612.017

Е. Г. Орлова<sup>a</sup>, С. В. Ширшев<sup>a,b</sup>, И. В. Некрасова<sup>a</sup>, О. Л. Горбунова<sup>a</sup>,  
И. Л. Масленникова<sup>a</sup>, О. А. Логинова<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь, Россия

<sup>b</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

## ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ТИМИЧЕСКОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР)

Тимус является центральным органом иммунитета, где происходит формирование основных эффекторных и регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов. Беременность сопровождается стероид-индуцированной инволюцией тимуса. Подобная гормон-зависимая инволюция тимуса наблюдается также при стрессе, старении, ряде аутоиммунных заболеваний. При беременности плацента продуцирует массу биологически активных веществ, включая гормоны (эстриол, хорионический гонадотропин, кисспептин, лептин, грелин и др.), обладающие иммуномодулирующей активностью. Однако механизмы гормональной регуляции тимической дифференцировки лимфоцитов в аспекте беременности остаются малоисследованными. В обзоре проанализированы данные литературы и результаты собственных исследований, касающиеся роли гормонов, продуцируемых плацентой при беременности, в регуляции тимической дифференцировки и функций основных субпопуляций лимфоцитов, дендритных клеток и формировании иммунной толерантности.

**Ключевые слова:** эстриол; хорионический гонадотропин; лептин; грелин; кисспептин; тимоциты; субпопуляции Т-лимфоцитов; дендритные клетки; беременность.

E. G. Orlova<sup>a</sup>, S. V. Shirshv<sup>a,b</sup>, I. V. Nekrasova<sup>a</sup>, O. L. Gorbunova<sup>a</sup>,  
I. L. Maslennikova<sup>a</sup>, O. A. Loginova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch RAS, Perm, Russian Federation

<sup>b</sup> Perm State University, Perm, Russian Federation

## HORMONE REGULATION OF CELLS DIFFERENTIATION IN THYMUS AT PREGNANCY (REVIEW)

The thymus is the central organ of immunity, where the formation of the major effector and regulatory T-lymphocytes subpopulations. Pregnancy accompanied with steroid-induced involution of the thymus. Such hormone-dependent involution of the thymus was observed also under stress, ageing, a number of autoimmune diseases. During pregnancy the placenta produces a lot of biologically active substances including hormones (estriol, human chorionic gonadotropin, kisspeptin, leptin, ghrelin, etc.) with immunomodulating activity. However, the mechanisms of hormonal regulation of lymphocyte differentiation at thymus in the aspect of pregnancy remained scarcely explored. The review analysed data from literature and the results of our research on the role of hormones produced by the placenta, in the regulation of main subpopulations of lymphocytes, dendritic cell function, differentiation at thymus and immune tolerance formation.

**Key words:** estriol; human chorionic gonadotropin; leptin; ghrelin; kisspeptin; thymocyte; subpopulations of T-lymphocytes; dendritic cells; pregnancy.

### Введение

Гормоны – это биологически активные соединения, которые синтезируются специализированными железами внутренней секреции и в минимальных количествах регулируют все жизненно важные процессы в организме. Важной особенностью гормонов является их сигнальная функция, позволяющая управлять обменом веществ, ростом,

дифференцировкой, репродукцией и прочими важными функциями целостного многоклеточного организма [Ширшев, 2002]. Наиболее интересным является гормональный контроль по отношению к клеткам иммунной системы, которые, как и другие органы и ткани, имеют специфические структуры – рецепторы, для принятия сигнала от циркулирующих в крови гормонов.

Иммунная система, в свою очередь, предназна-

чена для контроля генетического постоянства миллиардов клеток индивидуума, распознавая и уничтожая чужеродные (антигенные) клетки, микроорганизмы, вирусы и продукты их жизнедеятельности. Как любая сложноорганизованная система, иммунная имеет свою регуляцию, направленную как на активирование защитной функции, так и на ингибирование собственного иммунного ответа на чужеродные антигены. Баланс этой регуляции определяет, будет ли чужеродный агент уничтожен или проигнорирован (иммунная толерантность).

Способность клеток иммунной системы распознавать чужеродность формируется в центральном органе иммунитета – тимусе, где происходит пролиферация, созревание и антигеннозависимая дифференцировка основных регуляторных и эффекторных субпопуляций Т-лимфоцитов [Ярилин, 2010]. Пройдя этап тимической дифференцировки, лимфоциты мигрируют в периферическую кровь и пополняют периферический пул клеток [Ярилин, 2010]. Согласно современным представлениям, соотношение регуляторных и эффекторных субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови является ведущим механизмом контроля направленности развития иммунного ответа, а также формирования феномена иммунной толерантности, как при беременности, так и при опухолевом росте [Clark, Croitoru, 2001].

Беременность сопровождается стероид-индуцированной инволюцией тимуса [Ярилин, 2010]. Подобная гормонозависимая инволюция тимуса наблюдается при стрессе, старении, ряде аутоиммунных заболеваний [Ширшев, 2009]. Несмотря на то, что еще в 1980-х гг. были выявлены существенные изменения структуры и функции тимуса при различных физиологических и патологических состояниях, механизмы этих изменений в настоящее время остаются малоизученными, а анализ гормонального влияния на тимус ограничивается, главным образом, оценкой его массы, клеточности или секреторной функции и не затрагивает собственно процессов клеточной дифференцировки. Особенно актуально изучение влияния гормонов, продуцируемых плацентой, на процессы тимической дифференцировки при беременности, поскольку стероид-индуцированная инволюция тимуса подразумевает угнетение функций органа в целом.

В обзоре проанализированы данные литературы и результаты собственных исследований, касающиеся роли гормонов, продуцируемых плацентой, в регуляции тимической дифференцировки основных субпопуляций лимфоцитов и формировании иммунной толерантности при беременности.

### **Механизмы формирования иммунной толерантности при беременности**

Согласно современным представлениям, формирование феномена иммунной толерантности при беременности обусловлено глубокой гормонозави-

симой перестройкой иммунореактивности организма в целом, сопровождающейся системным преобладанием гуморального иммунного ответа и повышенной генерацией клеток с супрессорной активностью [Тена-Sempere, 2007; Ширшев, 2009; Zenclussen, 2013]. Системная толерантность при физиологически протекающей беременности развивается в результате сенсибилизации фетальными антигенами за счет проникновения клеток плода в материнскую циркуляцию [Трунова, 1984; Хонина и др., 2010; Ширшев, 2009]. Эффекторные клетки матери распознают антигены оплодотворенной яйцеклетки, что подтверждается увеличением регионарных лимфатических узлов при физиологически протекающей беременности, атрофией тимуса и появлением антител к антигенам отца у матери [Трунова, 1984; Ширшев, 2009]. Гормоны, продуцируемые плацентой, определяют системные изменения иммунореактивности, угнетая системный цитотоксический иммунный ответ на антигены отца и, напротив, способствуя преобладанию гуморального ответа, с повышенной генерацией блокирующих антител и клеток с супрессорной активностью [Кеворков и др., 1993; Ширшев, 2002].

Локальная (местная) толерантность при беременности формируется в зоне контакта матери и плода, где клетки иммунной системы матери непосредственно взаимодействуют с фетальными антигенами [Liu et al., 2011; Koldehoff, Elmaagacli, 2013]. Основой для формирования периферической толерантности является системное, опосредованное гормонами плаценты доминирование гуморального иммунного ответа, что сопровождается повышенной выработкой противовоспалительных интерлейкинов (IL), главным образом, IL-4 и IL-10, при резком снижении продукции провоспалительных цитокинов, IL-2 и интерферона (IFN) –  $\gamma$  [Wegmann et al., 1993; Ширшев, 2002; Куклина, Ширшев, 2005; Saito et al., 2010]. В периферической крови повышается доля толерогенных (незрелых) дендритных клеток, способствующих преимущественному формированию супрессорных регуляторных Т-клеток из наивных CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов и анергии эффекторных популяций лимфоцитов [Gregori, 2011]. Таким образом, изменение гормонального фона при беременности является ведущим фактором, контролирующим перестройку иммунореактивности организма матери в целом и формирование иммунной толерантности.

### **Роль гормонов в контроле функциональной активности регуляторных и эффекторных популяций лимфоцитов при беременности**

При беременности плацента выполняет, в том числе, роль железы внутренней секреции и продуцирует массу биологически активных веществ, включая гормоны, регулирующие репродуктивные

процессы (эстриол, хорионический гонадотропин) [Ширшев, 2009], гонадостат (киспептин) [Dhillon et al, 2007], а также пищевое поведение и жировой обмен (лептин, грелин) [Hardie, Trayhurn, 1997; Fuglsang et al, 2005], обладающих мощной иммуномодулирующей активностью [Ширшев, 2002]. Все вышеупомянутые гормоны играют значимую роль в регуляции формирования, функциональной активности, а также взаимодействия регуляторных и эффекторных популяций лимфоцитов, дендритных клеток как в тимусе, так и на периферии.

Основными регуляторными субпопуляциями Т-клеток, участвующими в формировании иммунной толерантности являются: супрессоры иммунного ответа (Treg – Т-регуляторные лимфоциты), которые помогают плоду, вызывая анергию эффекторных клеток, и активаторы иммунных реакций (Th17 – Т-лимфоциты-хелперы, продуцирующие IL-17; iNKT – Т-клетки с функциями натуральных киллеров). Преобладание регулирующей способности последних, как правило, приводит к аборту. Регуляция иммунных реакций осуществляется этими клетками благодаря продукции цитокинов или интерлейкинов, настраивающих эффекторные лимфоциты на уничтожение или игнорирование полуживородных клеток плода [Saito et al., 2010].

Формирование Treg/Th17 происходит как в тимусе (естественные, натуральные), так и в периферической крови (адаптивные, индуцибельные) из наивных CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов периферической крови [Saito et al., 2010]. Так, гормоны (грелин, киспептин, эстриол, ХГ) в концентрациях, отражающих их уровень в периферической крови по триместрам беременности, усиливают образование в периферической крови адаптивных (a)Treg, основных супрессоров иммунного ответа, одновременно препятствуя формированию aTh17 – индукторов воспаления [Ширшев и др., 2010; Орлова, Ширшев, 2013; Горбунова, Ширшев, 2016]. Лептин, напротив, в концентрации, сопоставимой с уровнем гормона в периферической крови во II–III триместрах беременности, усиливает дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов периферической крови в aTh17, а также продукцию провоспалительного цитокина IL-17A, но угнетает формирование aTreg в системе *in vitro* [Ширшев и др., 2010; Орлова, Ширшев, 2013]. Совместное действие лептина и грелина, что и происходит при беременности, способствует преимущественному формированию aTreg.

Продуцируемые плацентой гормоны играют важную роль в регуляции функций NK-клеток (натуральных киллеров) матери – критических эффекторов цитотоксических реакций [Vacca et al., 2011]. Вышеупомянутые гормоны смещают баланс NK-клеток с цитотоксической субпопуляции в сторону регуляторной, усиливая экспрессию на них ингибиторных молекул NKG2A и L-селектина [Ширшев и др., 2014; 2016]. Гормоны в концентрациях, соответствующих их уровню во время бе-

ременности, модулируют цитокиновый спектр, способствуя приобретению ими регуляторного фенотипа и снижают цитотоксический потенциал сепарированных NK-клеток [Ширшев и др., 2014; 2016]. Таким образом, при беременности, вышеупомянутые гормоны, продуцируемые плацентой, действуя на периферии, поддерживают баланс регуляторных субпопуляций Th17 и Treg периферической крови, способствуя, главным образом, повышению числа клеток с супрессорной активностью (Treg) и уменьшая цитотоксический потенциал NK-клеток.

На уровне тимуса гормоны, продуцируемые плацентой, модулируют формирование естественных регуляторных субпопуляций лимфоцитов (Treg, Th17, iNKT) в интересах развивающегося плода [Ширшев и др., 2012; 2014]. Гормоны, регулирующие основной обмен матери и плода (лептин и грелин), оказывают разнонаправленное действие. Так, грелин, который усиливает пластические процессы, угнетает образование Th17 клеток и iNKT лимфоцитов, не влияя на Treg клетки. Лептин, снижающий пластические процессы, напротив, угнетает Treg и усиливает созревание iNKT клеток. Однако при совместном действии этих гормонов, что собственно и происходит при беременности, воспроизводятся только эффекты грелина, способствующего образованию клеток, защищающих плод от атаки материнских Т-лимфоцитов. Хорионический гонадотропин, определяющий развитие плода и плаценты, в зависимости от условий, может, как снижать, так и усиливать образование Treg, не оказывая влияния на Th17 клетки, но угнетая iNKT лимфоциты. Кроме того, хорионический гонадотропин способствует созреванию тимоцитов, которые в дальнейшем будут выполнять функцию защитников плода. Эстриол, синтез которого плацентой зависит от хорионического гонадотропина, не оказывает влияния на баланс Th17/Treg клеток и снижает процессы размножения тимоцитов, что, по-видимому, помогает дифференцировочному действию хорионического гонадотропина. Помимо этого, эстриол, синтез которого частично связан с жизнедеятельностью плода, угнетает созревание iNKT клеток, способных вызывать аборт. Все исследованные гормоны усиливают выработку IL-4 (цитокина, способствующего успешной беременности) и не влияют на секрецию INF- $\gamma$  (активирующего клетки иммунной системы). Гормоны плаценты, за исключением эстриола, препятствуют апоптозу тимоцитов.

Таким образом, гормоны, продуцируемые плацентой при беременности, способствуют развитию тимоцитов по пути, который закладывает основы толерантности иммунной системы матери к развивающемуся плоду при физиологически протекающей беременности.

Помимо самих регуляторных субпопуляций лимфоцитов, пристальное внимание исследователей привлекает роль дендритных клеток в контро-

ле дифференцировки регуляторных клеток как в тимусе, так и на периферии. Дендритные клетки являются основными антигенпрезентирующими клетками, которые, в зависимости от стадии созревания и условий активации, продуцируют разный спектр цитокинов и определяют направленность дифференцировки наивных CD4+T-лимфоцитов и тип адаптивного иммунного ответа [Hubert et al., 2007; Цатуров и др., 2010]. Дендритные клетки тимуса играют главную роль в поддержании ауто-толерантности. Они развиваются в тимусе из ранних лимфоидных предшественников и осуществляют отрицательную селекцию аутореактивных тимоцитов [Шарова, Литвина, Ярилин, 2010; Шарова и др., 2011], а также участвуют в индукции направленности дифференцировки лимфоцитов. В тимусе присутствуют как миелоидные, так и плазматоцитозидные дендритные клетки. Оба типа клеток участвуют в регуляции клеточной дифференцировки. Известно, что при беременности увеличивается доля толерогенных (незрелых) дендритных клеток периферической крови, которые, продуцируя супрессорные цитокины, такие как IL-10, трансформирующий фактор роста опухоли (TGF) -  $\beta$ 1, активируют формирование aTreg и способствуют формированию иммунной толерантности [Lutz, Schuler, 2002]. Лептин и грелин, в концентрациях, характерных для беременности, модулируя продукцию ключевых поляризующих цитокинов дендритными клетками в процессе их созревания, контролируют формирование регуляторных T-лимфоцитов (Th17, Treg) и других T-хелперных субпопуляций, а также направленность иммунного ответа [Орлова, Ширшев, Логинова, 2015]. Лептин, действуя самостоятельно на дендритные клетки в процессе их созревания, создает условия для преобладания клеточно-опосредованного иммунного ответа. Грелин, а также грелин в комбинации с лептином, повышают толерогенный потенциал дендритных клеток, способствуют преимущественному формированию aTreg, что является одним из механизмов участия гормонов в поддержании периферической толерантности при беременности. В отношении дендритных клеток тимуса также показано, что грелин в концентрациях, характерных для беременности, повышает их толерогенный потенциал, усиливая экспрессию на них ингибиторных молекул PD-L1, IL-10, TGF- $\beta$ 1. Можно полагать, что беременность сопровождается гормонозависимой модуляцией функций дендритных клеток тимуса, что отражается на тимической дифференцировке основных регуляторных субпопуляций T-клеток и иммунорективности организма матери в целом. Особую значимость этот аспект регуляции направленности тимической дифференцировки приобретает в свете стероид-индуцированной инволюции тимуса при беременности.

## Заключение

Таким образом, гормоны, продуцируемые плацентой при беременности, не только определяют инволюцию тимуса (стероидные гормоны), но и регулируют тимическую дифференцировку основных клеточных субпопуляций (лептин, грелин, киспептин, хорионический гонадотропин, эстриол). Так, действуя на уровне тимуса, гормоны способствуют преимущественной дифференцировке тимоцитов по пути, закладывающему основы толерантности иммунной системы матери к развивающемуся плоду при физиологически протекающей беременности. В совокупности с эффектами гормонов на клетки периферической крови, гормональный контроль дифференцировки и функций клеток иммунной системы является ведущим фактором изменения иммунореактивности организма матери в целом и формирования иммунной толерантности. Понимание механизмов контроля за формированием основных субпопуляций лимфоцитов в тимусе может привести к открытию новых подходов в иммунокорректирующей терапии воспалительных, аутоиммунных, онкологических заболеваний, репродуктивных дисфункций, а также старения. В последнее время этот спектр вопросов вызывает пристальный интерес исследователей.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 16-44-590631.

## Библиографический список

- Горбунова О.Л., Ширшев С.В. Молекулярные механизмы регуляции киспептином формирования и функциональной активности Treg и Th17 // Биологические мембраны. 2016. Т. 33, № 3. С. 223–231.
- Кеворков Н.Н., Шилов Ю.И., Ширшев С.В., Черешнев В.А. Гормоны репродукции в регуляции процессов иммунитета. Екатеринбург: УИФ Наука, 1993. 169 с.
- Куклина Е.М., Ширшев С.В. Репродуктивные гормоны в контроле баланса Th1/Th2 –цитокинов // Известия АН. Серия биологическая. 2005. № 3. С. 1–8.
- Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Роль лептина и грелина в индукции дифференцировки ИЛ17-продуцирующих и T-регуляторных лимфоцитов // БЭБИМ. 2013. Т. 156, № 12. С. 786–791.
- Орлова Е.Г., Ширшев С.В., Логинова О.А. Лептин и грелин регулируют созревание дендритных клеток, индуцирующих формирование регуляторных T-лимфоцитов // Доклады АН. 2015. Т. 462, № 6. С. 723–726.
- Трунова Л.А. Иммунология репродукции. Новосибирск: Наука, 1984. 157 с.
- Цатуров М.Э. и др. Толерогенные дендритные клетки – созревание и функции в экспериментах *in vitro* // Медицинский альманах. 2010. № 2. С. 263–266.

- Шарова Н.И., Литвина М.М., Ярилин А.А. Линия клеток-продуцентов IL-10 с фенотипом плазматоидных дендритных клеток, происходящая из тимуса человека // Иммунология. 2010. Т. 31, № 4. С. 181–186.
- Шарова Н.И. и др. Линия дендритных клеток из тимуса человека. Особенности экспрессии маркеров субпопуляций дендритных клеток и секреции цитокинов // Иммунология. 2011. Т. 32., № 6. С. 296–300.
- Ширшев С.В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. Екатеринбург, 1999. 381 с.
- Ширшев С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции Екатеринбург, 2002. Т. 2. 557 с.
- Ширшев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий: монография. Екатеринбург, 2009. 582 с.
- Ширшев С.В., Орлова Е.Г., Заморина С.А., Некрасова И.В. Влияние гормонов репродукции на индукцию CD4+CD25+brighthFoxp3+ Т-регуляторных лимфоцитов // Доклады АН. 2011. Т. 440, № 1. С. 132–135.
- Ширшев С.В., Орлова Е.Г., Заморина С.А., Некрасова И.В. Гормональная регуляция тимического этапа дифференцировки инвариантных НКТ-клеток // Доклады АН. 2012. Т. 446, № 5. С. 587–589.
- Ширшев С.В., Орлова Е.Г., Заморина С.А., Некрасова И.В. Гормональная регуляция тимического этапа дифференцировки IL-17-продуцирующих и Т-регуляторных лимфоцитов // Доклады АН. 2014. Т. 454, № 1. С. 103–106.
- Ширшев С.В. Орлова Е.Г., Заморина С.А., Некрасова И.В., Горбунова О.Л. Гормоны репродукции в регуляции экспрессии молекулы CD16 интактными НК-клетками // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8(17), № 1. С. 20–24.
- Ширшев С.В. Некрасова И.В., Заморина С.А., Горбунова О.Л., Орлова Е.Г., Масленникова И.В. Роль гормонов, ассоциированных с гестацией, в регуляции экспрессии молекул, отвечающих за функциональную активность НК-клеток // Доклады АН. 2014. Т. 457, № 5. С. 618–621.
- Ширшев С.В., Некрасова И.В., Горбунова О.Л., Орлова Е.Г. Влияние хорионического гонадотропина и эстриола на фенотип и функциональную активность НК-клеток // Физиология человека. 2016. Т. 42, № 5. С. 102–107.
- Ярилин А.А. Иммунология. Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2010. 752 с.
- Clark D.A., Croitoru K. TH1/TH2,3 imbalance due to cytokine-producing NK, gammadelta T and NK-gammadelta T cells in murine pregnancy decidua in success or failure of pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. 2001. Vol. 45, № 5. P. 257–265.
- Dhillon W.S., Murphy K.G., Bloom S.R. The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human // Rev. Endocrinol. Metab. Disord. 2007. Vol. 8. P. 41–46.
- Fuglsang, Skjærbaek J., Espelund U., Frystyk J. Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy // Clin. Endocrinol. 2005. Vol. 62. P. 554–559.
- Gregori S. Dendritic cells in networks of immunological tolerance // Tissue Antigens. 2011. Vol. 77. P. 89–99.
- Hardie L., Trayhurn P. Circulating leptin in women: longitudinal study in menstrual cycle and during pregnancy // Clin. Endocrinol. 1997. Vol. 47. P. 101–106.
- Hubert P., Jacobs N., Caberg J.-H., Boniver J., Delvenne P. The cross-talk between dendritic and regulatory T cells: good or evil? // J. of Leukocyte Biol. 2007. Vol. 82. P. 787–794.
- Koldehoff M., Elmaagacli A.H. Thoughts on fetomaternal tolerance: is there a lesson to be learned from allogeneic haematopoietic stem cell transplantation? // Cell Biol. Int. 2013. Vol. 37. P. 766–767.
- Liu F., Guo J., Tian T. Placental trophoblasts shifted Th1/Th2 balance toward Th2 and inhibited Th17 immunity at fetomaternal interface // APMIS. 2011. Vol. 119, № 9. P. 597–604.
- Lutz M.B., Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: witch signals induce tolerance or immunity? // Trends Immunol. 2002. V. 23. P. 235–244.
- Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. 2010. Vol. 601, № 63. P. 601–610.
- Tena-Sempere M. Roles of ghrelin and leptin in the control of reproductive function // Neuroendocrinology. 2007. Vol. 86. P. 229–241.
- Vacca P., Moretta L., Moretta A., Mingari M.C. Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy // Trends in Immunology. 2011. Vol. 32, № 11. P. 517–523.
- Wegmann T. Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? // Immunol. Today. 1993. Vol. 14, № 7. P. 353–356.
- Zenchussen A.C. Adaptive immune responses during pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. 2013. Vol. 69, № 4. P. 291–303.

## References

- Gorbunova O.L., Shirshov S.V. Molecular mechanisms of the regulation by kisspeptin of the formation and functional activity of Treg and Th17 *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology*. V. 10 No 3 (2016): pp. 180–187. (In Russ.).
- Kevorkov N.N. Shilov J.I., Shirshov S.V., Chereshev V.A. *Gormony reprodukcii v reguljacii processov immuniteta* [Reproduction hormones in the regulation of immunity processes]. Ekaterinburg, UIF Nauka Publ., 1993. 169 p. (In Russ.).
- Kuklina E.M., Shirshov S.V. [Reproductive hormones in the control of Th1/Th2 cytokine balance]. *Izvestija Akademii Nauk. Serija Biol.* No. 3 (2005): pp. 273–80. (In Russ.).

- Orlova E.G., Shirshv S.V. [Role of leptin and ghrelin in induction of differentiation of IL-17-producing and T-regulatory cells]. *Bull Exp Biol Med*. V. 156(6) (2014): pp. 819-822. (In Russ.).
- Orlova E.G., Shirshv S.V., Loginova O.A. Leptin and ghrelin regulate dendritic cell maturation and dendritic cell induction of regulatory T-cells. *Dokl Biol Sci*. V. 462 (2015): pp.171-174.
- Trunova L.A. *Immunologija reprodukcii* [Immunology reproduction]. Novosibirsk, Nauka Publ., 1984. 157 p. (In Russ.).
- Tsaturov M.E., Talayev V.Y., Matveichev A.V., Talayeva M.V., Babaykina O.N., Zaichenko I.Y., Lomunova M.A. [Tolerogennyye dendritic cells-maturation and function in experiments *in vitro*]. *Medicinskij al'manach*. No 2 (2010): pp. 263-266. (In Russ.).
- Sharova N.I., Litvina M.M., Yarilin A.A. [A line of IL-10 producing cells with the phenotype of plasmacytoid dendritic cells derived from human thymus]. *Immunologija*. V. 31 No. 4 (2010): pp. 181-186. (In Russ.).
- Sharova N.I., Litvina M.M., Mitin A.N., Gankovskaya O.A., Yarilin A.A. [A dendritic cell line from human thymus. Specific features of expression of the markers of dendritic cell subpopulations and cytokines secretion]. *Immunologija*. V. 32 No 6 (2011): pp. 296-300. (In Russ.).
- Shirshv S.V. *Mechanizmy immunogo kontrolja processov reprodukcii* [Mechanisms of the immune process control reproduction]. Ekaterinburg, 1999. 381 p. (In Russ.).
- Shirshv S.V. *Mechanizmy immunoendokrinnogo kontrolja processov reprodukcii* [Mechanisms of Immunoendocrine control of reproduction processes]. Ekaterinburg, 2002. V. 2. 557 p. (In Russ.).
- Shirshv S.V. *Immunologija materinsko-fetal'nych vzaimodejstvij* [Immunology of maternal-fetal interactions: monogr.]. Ekaterinburg, 2009. 582 p. (In Russ.).
- Shirshv S.V., Orlova E.G., Zamorina S.A., Nekrasova I.V. Influence of reproductive hormones on the induction of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells *Doklady Biological Sciences*. V. 440 No. 1 (2011): pp. 343-346.
- Shirshv S.V., Orlova E.G., Zamorina S.A., Nekrasova I.V. Hormonal regulation of the thymic stage of differentiation of invariant NKT cells. *Doklady Biological Sciences*. V. 446 No. 1 (2012): pp. 331-333.
- Shirshv S.V., Orlova E.G., Zamorina S.A., Nekrasova I.V. Hormonal regulation of thymic-stage differentiation of IL-17-producing and T-regulatory lymphocytes. *Doklady Biological Sciences*. V. 454 No. 1 (2014): pp. 65-68.
- Shirshv S.V., Orlova E.G., Zamorina S.A., Nekrasova I.V., Gorbunova O.L. [The hormones of reproduction in the regulation of CD16 molecule expression by intact NK cells]. *Rossijskij immunologičeskij žurnal*. V. 8(17) No. 1 (2014): pp. 20-24. (In Russ.).
- Shirshv S.V., Nekrasova I.V., Zamorina S.A., Gorbunova O.L., Orlova E.G., Maslennikova I.I. The role of pregnancy-associated hormones in regulation of expression of molecules responsible for NK cell functional activity. *Doklady Biological Sciences*. V. 457 No. 1 (2014): pp. 261-264.
- Shirshv S.V., Nekrasova I.V., Gorbunova O.L., Orlova E.G. [The effect of human chorionic gonadotropin and estriol on phenotype and functional activity of NK-cells]. *Fiziologija čeloveka*. V. 42 No. 5 (2016): pp. 102-107. (In Russ.).
- Yarilin A.A. *Immunologija* [Immunology]. Moscow: GOETAR-Media Publ., 2010. 752 p. (In Russ.).
- Clark D.A., Croitoru K. TH1/TH2,3 imbalance due to cytokine-producing NK, gammadelta T and NK-gammadelta T cells in murine pregnancy decidua in success or failure of pregnancy. *Am J. Reprod Immunol*. V. 45 No. 5 (2001): pp. 257-265.
- Dhillon W.S., Murphy K.G., Bloom S.R. The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human. *Rev. Endocrinol. Metab. Disord*. V. 8 (2007): pp. 41-46.
- Fuglsang, Skjærbaek J., Espelund U., Frystyk J. Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy. *Clin. Endocrinol*. V. 62 (2005): pp. 554- 559.
- Gregori S. Dendritic cells in networks of immunological tolerance. *Tissue Antigens*. V. 77 (2011): pp. 89-99.
- Hardie L., Trayhurn P. Circulating leptin in women: longitudinal study in menstrual cycle and during pregnancy. *Clin. Endocrinol*. V. 47 (1997): pp. 101-106.
- Hubert P., Jacobs N., Caberg J.-H., Boniver J., Delvenne P. The cross-talk between dendritic and regulatory Tcells: good or evil? *J. of Leukocyte Biol*. V. 82 (2007): pp. 787-794.
- Koldehoff M., Elmaagacli A.H. Thoughts on fetomaternal tolerance: is there a lesson to be learned from allogeneic haematopoietic stem cell transplantation? *Cell Biol. Int*. V. 37 (2013): pp. 766-767.
- Liu, F. Guo J., Tian T. Placental trophoblasts shifted Th1/Th2 balance toward Th2 and inhibited Th17 immunity at fetomaternal interface. *APMIS*. V. 119 No. 9 (2011): pp. 597-604.
- Lutz M.B., Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: witch signals induce tolerance or immunity? *Trends Immunol*. V. 23 (2002): pp. 235-244.
- Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol*. V. 601 No. 63 (2010): pp. 601-610.
- Tena-Sempere M. Roles of ghrelin and leptin in the control of reproductive function. *Neuroendocrinology*. V. 86 (2007): pp. 229-241.
- Vacca P., Moretta L., Moretta A., Mingari M.C. Ori-

- gin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy. *Trends in Immunology*. V. 32 No. 11 (2011): pp. 517-523.
- Wegmann T. Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol. Today*. V. 14 No. 7 (1993): pp. 353-356.
- Zenclussen A.C. Adaptive immune responses during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* V. 69 No. 4 (2013): pp. 291-303.

Поступила в редакцию 16.11.2016

### Об авторах

Орлова Екатерина Григорьевна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН 614081, Пермь, ул. Голева, 13; orlova\_katy@mail.ru; (342)2808431

Ширшев Сергей Викторович, доктор медицинских наук, зав. лабораторией иммунорегуляции ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН 614081, Пермь, ул. Голева, 13 профессор кафедры микробиологии и иммунологии ФГБОУВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» 614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Некрасова Ирина Валерьевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН 614081, Пермь, ул. Голева, 13

Горбунова Ольга Леонидовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН 614081, Пермь, ул. Голева, 13

Масленикова Ирина Леонидовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН 614081, Пермь, ул. Голева, 13

Логина Ольга Александровна, аспирант ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН 614081, Пермь, ул. Голева, 13

### About the authors

Orlova Ekaterina Grigorievna, doctor of biology, senior researcher of laboratory immunoregulation Institute of Ecology and Genetics of Microorganism UB RAS. 13, Golev str., Perm, Russia, 614081; orlova\_katy@mail.ru; (342)2808431

Shirshev Sergey Victorovich, doctor of medical science, head of laboratory immunoregulation Institute of Ecology and Genetics of Microorganism UB RAS. 13, Golev str., Perm, Russia, 614081

professor of the Department of Microbiology and Immunology Perm State University. 15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990

Nekrasova Irina Valeriavna, candidate of biology, researcher of laboratory immunoregulation Institute of Ecology and Genetics of Microorganism UB RAS. 13, Golev str., Perm, Russia, 614081

Gorbunova Olga Leonidovna, candidate of biology, researcher of laboratory immunoregulation Institute of Ecology and Genetics of Microorganism UB RAS. 13, Golev str., Perm, Russia, 614081

Maslennikova Irina Leonidovna, candidate of biology, senior researcher of laboratory immunoregulation Institute of Ecology and Genetics of Microorganism UB RAS. 13, Golev str., Perm, Russia, 614081

Loginova Olga Aleksandrovna, postgraduate Institute of Ecology and Genetics of Microorganism UB RAS. 13, Golev str., Perm, Russia, 614081; jallopukki@ya.ru