

УДК 557.175.6

С. А. Заморина^{a,c}, Л. С. Литвинова^b, К. А. Юрова^b, Н. А. Дунец^b,
О. Г. Хазиахматова^b, В. П. Тимганова^a, М. С. Бочкова^a, П. В. Храмцов^c,
М. Б. Раев^{a,c}

^a Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь, Россия

^b Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

^c Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

РОЛЬ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНЫХ БЕЛКОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОДУКЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 НАИВНЫМИ Т-КЛЕТКАМИ И Т-КЛЕТКАМИ ПАМЯТИ

Изучено влияние физиологических концентраций фетоплацентарных белков – трофобластического β 1-гликопротеина (ТБГ), хорионического гонадотропина (ХГ) и альфа-фетопропротеина (АФП)) на продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2) изолированными CD45RA⁺ и CD45RO⁺ клетками в системе *in vitro*. Установлено, что на уровне наивных Т-клеток (CD45RA⁺) стимулирующий эффект на продукцию ИЛ-2 оказывал ХГ (10 и 100 МЕ/мл) и АФП (100 Ед/мл), но не ТБГ. В отношении примированных Т-клеток памяти (CD45RO⁺) показано, что стимулирующий эффект демонстрировали ХГ (10 и 100 МЕ/мл) и ТБГ (1 и 10 мкг/мл), но не АФП. Таким образом, фетоплацентарные белки оказывают преимущественно стимулирующее действие на продукцию ИЛ-2 Т-клетками памяти.

Ключевые слова: хорионический гонадотропин; трофобластический β 1-гликопротеин; альфа-фетопропротеин; беременность; иммунная толерантность; Т-клетки памяти; ИЛ-2.

S. A. Zamorina^{a,c}, L. S. Litvinova^b, K. A. Yurova^b, N. A. Dunets^b,
O. G. Khaziakhmatova^b, V. P. Timganova^a, M. S. Bochkova^a, P. V. Khrantsov^c,
M. B. Rayev^{a,c}

^a Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch RAS, Perm, Russian Federation

^b Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

^c Perm State University, Perm, Russian Federation

THE ROLE OF PLACENTAL PROTEINS IN THE REGULATION OF INTERLEUKIN-2 PRODUCTION BY NAIVE T-CELLS AND MEMORY T-CELLS

The effect of physiological concentrations of placental proteins - trophoblastic beta1-glycoprotein (PSG), human chorionic gonadotropin (hCG) and alpha-fetoprotein (AFP) on the production of interleukin-2 (IL-2) by isolated CD45RA⁺ and CD45RO⁺ cells in an *in vitro* model has been studied. It was found that at the level of naive T memory cells (CD45RA⁺) stimulating effect on the production of IL-2 was provided by hCG (10 and 100 IU/ml), and AFP (100 U/ml), but not by PSG. Regarding primed memory T cells (CD45RO⁺), the stimulatory effect showed hCG (10 and 100 IU/ml), and PSG (1 and 10 ug/ml), but not AFP. Thus, placental proteins have primarily a stimulating effect on the production of IL-2 memory T-cells.

Key words: human chorionic gonadotropin (hCG); trophoblastic beta-1-glycoprotein (TBG); alpha-fetoprotein; pregnancy; immune tolerance; memory T cells; IL-2.

Введение

Известно, что физиологически протекающая беременность сопровождается изменениями, направленными на формирование иммунной толерантности к полуаллогенному эмбриону. Одним из наиболее значимых механизмов формирования иммунной толерантности является супрессия Т-клеточной памяти в условиях постоянного воздей-

ствия антигенов эмбрионального происхождения [Кудряшова, Гасанова, 2011; Кадырова, 2014].

В последние годы было показано, что уровень функциональной активности Т-клеток определяется стадией их дифференцировки, характеризующейся различной экспрессией ряда функциональных и адгезионных молекул [Sallusto et al., 2004]. В литературе имеются единичные работы по дифференцировке Т-клеток памяти при неосложнен-

ной беременности [Кадырова, 2014], а данные о функциональной активности Т-клеток памяти под воздействием белков зоны беременности отсутствуют. В то же время, очевидно, что при неосложненной беременности в периферической крови действуют факторы, приводящие к снижению активности циркулирующего пула Т-клеток памяти, способных к осуществлению антиген-специфических цитотоксических реакций адаптивного иммунитета в отношении антигенов эмбрионального происхождения.

В 2008 г. методами протеомики продемонстрировано, что лишь несколько молекул регулируют иммунную толерантность матери, среди них – трофобластический β 1-гликопротеин (ТБГ), наряду с хорионическим гонадотропином (ХГ) и альфа-фетопротеином (АФП) [Dong et al., 2008]. Эти белки позиционируются как иммуносупрессоры, и ряд их эффектов в отношении актуальных клеточных субпопуляций, вовлеченных в формирование иммунной толерантности, активно изучается [Martinez et al., 2013; Заморина, Раев, 2015; Dauven et al., 2016].

Исследование дифференцировки клеток памяти – методически довольно сложный процесс. Экспрессия различных изоформ молекулы CD45 позволяет разделить Т-лимфоциты на наивные Т-клетки и Т-клетки памяти. Молекула CD45 является трансмембранной тирозиновой протеинфосфатазой, а ее экспрессия на иммунокомпетентных клетках признана критическим регулятором сигнализации, опосредованной Т-клеточным рецептором (TCR) [Mustelin et al., 2003; McNeill et al., 2007].

Дифференцировка Т-клеток затрагивает состав внеклеточного домена CD45: в наивных клетках это полная комплектация (CD45RA, 220 кДа), по мере антигензависимой дифференцировки ряд доменов теряется, а продукт конечной модификации обозначают как CD45RO (180 кДа). Т-лимфоциты, экспрессирующие CD45RA⁺, позиционируются как наивные Т-клетки, а экспрессирующие CD45RO⁺ – как «примированные» Т-клетки памяти.

Наивные Т-клетки, экспрессирующие высокомолекулярные изоформы CD45, имеют высокую фосфатазную активность и поддерживают Т-клеточный рецептор (TCR) в примированном состоянии для распознавания антигена [McNeill et al., 2007]. Процесс активации наивных клеток довольно сложен и требует вовлечения TCR и коstimулирующих молекул (CD28 и др.). Переход к низкомолекулярным изоформам — CD45RO при активации Т-клеток снижает фосфатазную активность рецептора CD45 и, как полагают, способствует ослаблению Т-клеточной сигнализации [Holmes, 2006]. В свою очередь, быстрый и усиленный ответ CD45RO⁺ клеток памяти на специфический антиген является их важнейшим функциональным отличием от их «наивных» предше-

ственников [Elyaman et. al., 2008; Селедцов и др., 2010].

Известно, что активация Т-лимфоцитов тесно связана с аутокринной продукцией интерлейкина-2 (ИЛ-2), который, в свою очередь, является одним из ключевых цитокинов, запускающим пролиферацию Т-клеток и их дифференцировку.

В связи с вышесказанным, целью исследования является изучение роли ТБГ, ХГ и АФП в регуляции продукции ИЛ-2 изолированными CD45RA⁺ и CD45RO⁺- клетками в системе *in vitro*.

Материалы и методы

Объекты исследования. В работе использовали фракционированные мононуклеары периферической крови (МПК) практически здоровых доноров, которыми являлись небеременные женщины репродуктивного возраста (n=8). МПК получали центрифугированием в градиенте плотности фикоoll-верографина (1.077 г/см³) («Pharmacia», Швеция), после чего клетки отмывали и подвергали воздействию фетоплацентарных белков. В качестве контроля применяли пробу, где вместо белков добавляли ППС.

Сепарирование CD45RA⁺ и CD45RO⁺-клеток. Для получения монокультур наивных Т-клеток (CD45RA⁺) из суспензии МПК был использован метод иммуномагнитной сепарации, в основе которого лежит технология MACS® («Miltenyi Biotec» Германия), основанная на использовании суперпарамагнитных биodeградируемых частиц MACS MicroBeads, конъюгированных с моноклональными антителами. Добавленные к взвеси клеток MicroBeads/CD45RA-частицы связываются с соответствующими рецепторами на поверхности клеток. После связывания клетки пропускаются через колонки MACS, заполненные ферромагнитным матриксом и помещенные в сепаратор MACS, генерирующий сильное магнитное поле для фиксации клеток, нагруженных MicroBeads, сохраняя их жизнеспособность. Клетки, не связавшие MicroBeads, удаляются путем промывания колонки буфером и позиционируются как негативная фракция, из которой вторым этапом выделяли CD45RO⁺-клетки при помощи соответствующих MicroBeads/ CD45RA.

Выделенные клетки с фенотипом CD45RA⁺ или CD45RO⁺ отмывали в среде RPMI-1640 («Sigma-Aldrich», США), затем оценивали их количество с помощью автоматического счётчика клеток (CountessTM Automated Cell Counter, «Invitrogen», США) с использованием красителя Trypan blue 0.4% («Invitrogen», США). Жизнеспособность составляла не менее 95–98% от общего числа клеток. Отсутствие моноцитов (CD14⁺) и В-лимфоцитов (CD19⁺) в культурах CD45RA⁺ и CD45RO⁺ Т-клеток до культивирования подтверждали с помощью анализа поверхностных маркеров на проточ-

ном цитофлуориметре MACS Quant («Miltenyi Biotec», Германия), согласно протоколам производителей. В эксперименте использовали клеточные культуры, содержание $CD3^+CD45RA^+CD14^-CD19^-$ и $CD3^+CD45RO^+CD14^-CD19^-$ Т-клеток в которых составляло в среднем $98.5 \pm 1.5\%$.

Культивирование $CD45RA^+$ и $CD45RO^+$ -клеток. $CD45RA^+$ или $CD45RO^+$ клетки (1×10^6 кл/мл) культивировали в 48-луночных планшетах в среде RPMI-1640 («Sigma-Aldrich», США), с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки – ЭТС («Sigma», США), 10 мМ Непес («ICN Ph.», США), 2 мМ L-глутамин («ICN Ph.», США) в течение 48 ч. при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO_2 .

В работе использовали физиологические концентрации фетоплацентарных белков, соответствующие нормальной беременности – для ТБГ (получен в ИЭГМ УрО РАН Патент РФ № 2367449) – 1 и 10 мкг/мл [Посисеева, Назаров, Татаринов, 2004], для ХГ (Московский эндокринный завод) 10 и 100 МЕ/мл [Cole, 2012], для АФП («Биалекса», Россия) 10, 50, 150 Ед/мл [Gagnon et al., 2008].

В качестве активатора Т-лимфоцитов использовали T-Cell Activation/Expansion Kit human (Ac/Exp) («MiltenyiBiotec», Германия) – антибиотинные частицы MACSiBead™ с биотинилированными антителами против $CD2^+$, $CD3^+$, $CD28^+$ человека. Нагруженные антителами частицы MACSiBead™ имитируют присутствие антигенпрезентирующих клеток и активируют Т-клетки. Реагент Ac/Exp добавляли в пробы в количестве 5

мкл, которые содержали – 0.5×10^6 нагруженных антителами MACSiBead™ частиц. Соотношение клеток и активирующих частиц составляло 1:2.

Оценка концентрации ИЛ-2. Содержание ИЛ-2 в культуральных супернатантах оценивали иммуноферментным методом при помощи тест-систем «Вектор-Бест», Россия. Измерение оптической плотности производили на многоканальном спектрофотометре Biohit BP 800 (Финляндия).

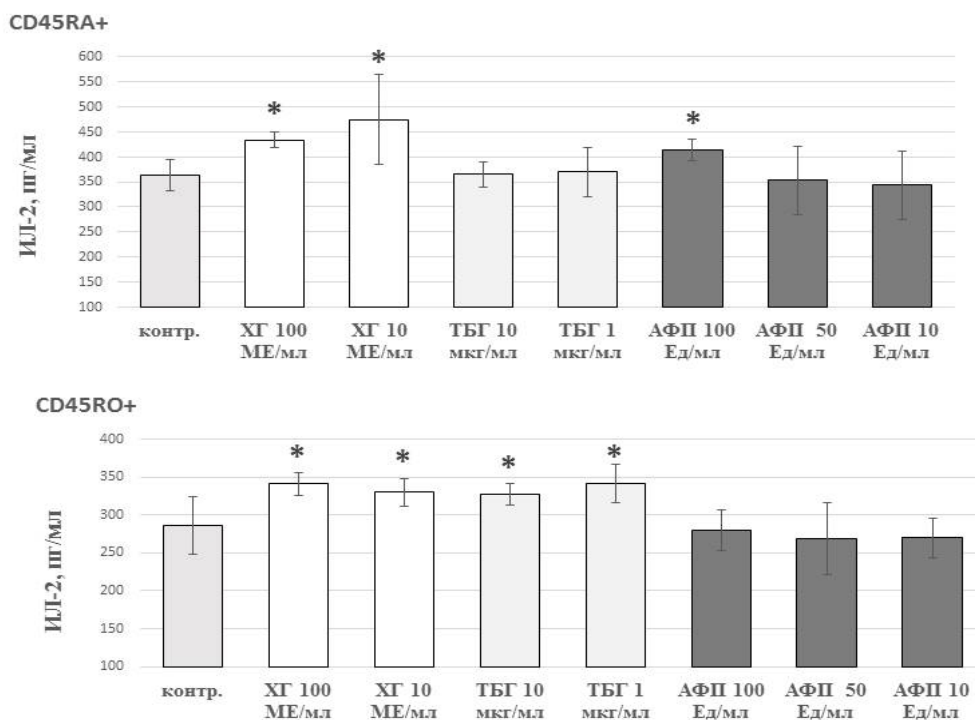
Статистическая обработка данных проводилась с помощью парного t -критерия Стьюдента. Данные на рисунках представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что через 48 ч. инкубации в интактных пробах $CD45RA^+$ Т-лимфоцитов содержание ИЛ-2 в супернатантах клеточных культур было в 5.9 раз больше, чем в популяции $CD45RO^+$ -клеток (17.2 ± 16.8 пг/мл; 2.88 ± 2.55 пг/мл, соответственно).

Добавление Т-клеточного активатора способствовало значительному увеличению концентрации ИЛ-2 в среде культивирования: в популяции $CD45RA^+$ Т-лимфоцитов – в 21.17 раза ($p < 0.05$), а в культуре $CD45RO^+$ – в 86 раз ($p < 0.05$) (364.33 ± 31.16 пг/мл; 286.4 ± 52.55 пг/мл, соответственно).

В целом, субпопуляции $CD45RA^+$ и $CD45RO^+$ секретируют одинаковый уровень ИЛ-2, достоверных различий между субпопуляциями не было обнаружено (рисунок).



Влияние фетоплацентарных белков на продукцию ИЛ-2 изолированными $CD45RA^+$ и $CD45RO^+$ -клетками ($n=8$)

Установлено, что на уровне наивных Т-клеток памяти ($CD45RA^+$) стимулирующий эффект на продукцию ИЛ-2 оказывал ХГ (10 и 100 МЕ/мл) и АФП (100 Ед/мл), но не ТБГ. Известно, что ХГ, являясь плацентарным аналогом лютеотропного гормона, в физиологических условиях продуцируется после оплодотворения клетками трофобласта. Гормон отличается широким спектром биологического действия, регулируя стероидогенез плаценты и плода, а также оказывая эффекты на уровне иммунной системы [Schumacher et al., 2009]. Максимальная концентрация ХГ в период гестации (~100 МЕ/мл) совпадает с экспрессией антигенов МНС I класса на клеточной поверхности эмбриона (I триместр), распознавание которых, как правило, приводит к процессам иммунного отторжения. В силу этого факта, ХГ считается одним из основных факторов, формирующих иммунную толерантность во время беременности. Известно, что ХГ контролирует дифференцировку Т-регуляторных лимфоцитов и ИЛ-17-продуцирующих лимфоцитов, а также активность NK-, NKT-клеток и фагоцитов [Заморина, 2013]. Тем не менее, роль ХГ в процессах дифференцировки Т-клеток памяти остается не исследованной. Тот факт, что ХГ повышает продукцию ИЛ-2 как наивными Т-клетками, так и примированными Т-клетками памяти, свидетельствует о том, что гормон активно участвует в регуляции активности этих субпопуляций.

АФП – это гликопротеин, синтезируемый в фетальной печени. В норме АФП может обнаруживаться в сыворотке эмбриона, начиная с 4-й недели беременности. Его концентрация достигает пика между 12 и 16-й неделями и затем постепенно снижается вплоть до рождения. Так как АФП проникает через плаценту, он может обнаруживаться в довольно высокой концентрации в сыворотке крови матери, достигая максимума между 32- и 36-й неделями беременности. Уровень АФП служит важным показателем при мониторинге антенатального периода. Экспериментальные исследования свидетельствуют об иммуносупрессорной активности этого белка [Черешнев и др., 2004]. В нашем исследовании показано, что АФП в высокой концентрации, соответствующей III триместру (100 Ед/мл), повышал продукцию ИЛ-2 только наивными Т-клетками памяти.

В отношении примированных Т-клеток памяти ($CD45RO^+$) показано, что стимулирующий эффект демонстрировали ХГ (10 и 100 МЕ/мл) и ТБГ (1 и 10 мкг/мл), но не АФП (рисунок).

ТБГ – онкофетальный белок, продуцируемый клетками цито- и синцитиотрофобласта во время беременности. В динамике беременности уровень ТБГ постепенно растет и достигает значений 200–

400 мкг/мл к III триместру, и он становится доминантным белком в сыворотке беременных. В то же время в сыворотке крови плода его уровень не превышает 1–2 мг/л [Посисеева, Назаров, Татарinov, 2004].

ТБГ вносит существенный вклад в иммунные реакции матери, участвуя в формировании иммунологической толерантности к плоду, однако этот аспект его действия в отношении Т-клеток иммунной памяти не изучен. В нашем исследовании продемонстрировано, что ТБГ в концентрациях, экстраполированных с I триместра беременности, повышает продукцию ИЛ-2 примированными Т-клетками памяти.

Ключевая функция ИЛ-2 на уровне исследуемых субпопуляций заключается в обеспечении перехода антиген-активированных $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов из G1 в S-фазу клеточного цикла, что, в конечном итоге, приводит к их пролиферации [Suarez et al., 2002; Литвинова и др., 2014]. В целом, ИЛ-2 способствует переходу $CD45RA^+$ -клеток в $CD45RO^+$ -клетки, которые непосредственно реализуют иммунный ответ на специфический антиген, что и является их важнейшим функциональным отличием от их «наивных» предшественников. В то же время, очевидно, что активация клеток памяти в период беременности – явление неоднозначное, поскольку если эти клетки активируются на фетальные антигены, то это может привести к отторжению эмбриона. Можно предположить, что в сыворотке беременных женщин есть факторы, нивелирующие эту активацию. В частности, известно, что β -эстрадиол в концентрациях, соответствующих III триместру беременности, снижает экспрессию генов *Gfi1* и *hTERT*, а также и уровень ИЛ-2 в супернатантах [Хазиахматова, 2016]. По-видимому, физиологический смысл этих изменений, индуцированных β -эстрадиолом, подразумевает ограничение агрессивной иммунной реакции при вынашивании.

Кроме этого, при интерпретации данных необходимо учитывать фенотипическое разделение Т-клеток памяти на $CD4^+$ и $CD8^+$. Активация наивных $CD8^+$ Т-лимфоцитов завершается их трансформацией в цитотоксические Т-лимфоциты. Одновременно фенотип $CD4^+CD45RO^+$ объединяет в себе активированные Т-клетки памяти, Т-регуляторные лимфоциты и ИЛ-17-продуцирующие лимфоциты. Важно отметить, что ИЛ-2 необходим для развития Т-регуляторных лимфоцитов, увеличение количества которых ассоциировано с успешной беременностью [Schumacher et al., 2009]. Таким образом, повышение уровня ИЛ-2, секретируемого таргетными суб-

популяциями Т-клеток, имеет неоднозначное иммунорегуляторное значение.

В ситуации *in vivo* уровень ИЛ-2 с наступлением беременности не изменяется в сравнении с небеременными, но повышается в случае спонтанного аборта [Vassiliadis et al., 1998]. Как известно, основными продуцентами ИЛ-2 являются CD4⁺ лимфоциты, которым в этой ситуации он необходим для дифференцировки в Т-регуляторные лимфоциты. Вероятно, с самых ранних сроков беременности, на системном уровне происходит активация CD4⁺-клеток под действием фетальных антигенов, необходимая для формирования иммунной толерантности. В то же время, при патологии проницаемость плацентарного барьера усиливается и это приводит к увеличению количества фетальных антигенов в кровотоке матери и соответственно, ведет к повышению уровня ИЛ-2 у женщин с угрозой прерывания беременности.

Для понимания процессов формирования иммунной толерантности важно понять, какова роль фетоплацентарных белков в регуляции иммунной памяти? В данной работе продемонстрировано, что ХГ в концентрациях, соответствующих таковым при беременности, повышает продукцию ИЛ-2 как наивными Т-клетками, так и примированными Т-клетками памяти. АФП стимулирует продукцию ИЛ-2 только в концентрации, соответствующей III триместру беременности и только на уровне наивных Т-клеток, вероятно, способствуя их трансформации в активированные Т-клетки памяти. В то же время, ТБГ в концентрациях, соответствующих I триместру (1 и 10 мкг/мл), стимулировал продукцию ИЛ-2 активированными Т-клетками памяти. Вероятно, в данном случае, ТБГ преимущественно воздействует на CD4⁺-лимфоциты, которые под воздействием аутокринного ИЛ-2 дифференцируются в Т-регуляторные клетки. В целом, фетоплацентарные белки оказывают преимущественно стимулирующее действие на продукцию ИЛ-2 наивными Т-клетками и Т-клетками памяти.

Исследование поддержано грантом РФФИ р_а 16-44-590049 и субсидией «Организация проведения научных исследований» (№ 603, БФУ им. И. Канта).

Библиографический список

Заморина С.А. Механизмы иммуномодулирующей активности хорионического гонадотропина: дис. ... д-ра биол. наук. Челябинск, 2013. 237 с.
Заморина С.А., Раев М.Б. Изучение иммуномодулирующих эффектов трофобластического β 1-гликопротеина человека // Физиология человека. 2015. Т. 41(1). С. 117–123.

Кадырова Л.В. Дифференцировка Т-лимфоцитов в динамике беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 19 с.
Кадырова Л.В., Сотникова Н.Ю. Сывороточный уровень ИЛ-2 и ИЛ-15 в динамике беременности // Мать и Дитя в Кузбассе. 2014. № 2. С. 46–48.
Кудряшова А.В., Гасанова Д.Д. Дифференцировка клеток памяти в популяции Т-хелперов при вызванной беременностью гипертензии // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. № 2-1(35). С. 40–41.
Литвинова Л.С. и др. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов // Медицинская иммунология. 2014. Т. 6, № 1. С. 7–26.
Посисеева Л.В., Назаров С.Б., Татаринов Ю.С. Трофобласт-специфический бета-гликопротеин в акушерстве и гинекологии. Иваново: Изд-во Иваново, 2004. 240 с.
Раев М.Б. Способ выделения и очистки трофобластического β 1-гликопротеина: пат. Рос. Федерация № 2367449, заявл. 21.02.2008, опубл. 20.09.2009, Бюл. № 26.
Селедцов В.И. и др. Клеточные механизмы генерации иммунологической памяти // Цитокины и воспаление. 2010. Т. 4. С. 9–15.
Татаринов Ю.С., Масюкевич В.Н. Иммунохимическая идентификация нового β 1-глобулина в сыворотке крови беременных женщин // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1970. Т. 69, № 6. С. 66–68.
Хазиахматова О.Г. Роль стероидных гормонов в дифференцировке Т-лимфоцитов: молекулярно-генетический и иммуно-морфологический аспекты: дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2016. 142 с.
Черешнев В.А. и др. Альфа-фетопротеин. Екатеринбург, 2004. 376 с.
Cole L.A. HCG, the wonder of today's science // Reproductive Biology and Endocrinology. 2012. Vol. 10, № 24. P. 1–18.
Dauven D. et al. Immune modulatory effects of human chorionic gonadotropin on dendritic cells // Frontiers in Endocrinology. 2016. Vol. 7. P. 1–11.
Dong M. et al. The effect of trophoblasts on T lymphocytes: possible regulatory effector molecules—a proteomic analysis // Cell Physiol. Biochem. 2008. Vol. 21, № 5–6. P. 463–472.
Elyaman W. et al. Distinct functions of autoreactive memory and effector CD4⁺ T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis // Am. J. Pathol. 2008. Vol. 173, № 2. P. 411–422.
Gagnon A. et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2008. Vol. 30, № 10. P. 918–949.
Holmes N. CD45: all is not yet crystal clear // Immunology. 2006. Vol. 117, № 2. P. 145–155.

- Martinez F. et al. The role of pregnancy-specific glycoprotein 1a (PSG1a) in regulating the innate and adaptive immune response // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013. Vol. 69, № 4. P. 383–394.
- McNeill L. et al. The differential regulation of Lck kinase phosphorylation sites by CD45 is critical for T cell receptor signaling responses // *Immunity.* 2007. Vol. 27, № 3. P. 425–437.
- Mustelin T. et al. Positive and negative regulation of T-cell activation through kinases and phosphatases // *Biochem. J.* 2003. Vol. 371. P. 15–27.
- Sallusto F. et al. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance // *Annu. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 745–763.
- Schumacher A. et al. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetalmaternal interface during early human pregnancy // *J. Immunol.* 2009. Vol. 9. P. 5488–5497.
- Suárez A. et al. Generation of CD4+CD45RA+ Effector T cells by stimulation in the presence of cyclic Adenosine 5'-Monophosphate- Elevating Agents // *J. Immunol.* 2002. Vol. 169. P. 1159–1167.
- Vassiliadis S. et al. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-pregnant women, during pregnancy, labour and abortion // *Mediators of Inflammation.* 1998. Vol. 7, № 2. P. 69–72.
- ### References
- Chereshnev V.A. et al. *Al'fa-fetoprotein* [Alpha-fetoprotein]. Ekaterinburg, 2004. 376 p. (In Russ.).
- Cole L.A. HCG, the wonder of today's science. *Reproductive Biology and Endocrinology.* V. 10, N 24 (2012): pp. 1-18.
- Dauven D. et al. Immune modulatory effects of human chorionic gonadotropin on dendritic cells. *Frontiers in Endocrinology.* V. 7 (2016): pp. 1-11.
- Dong M. et al. The effect of trophoblasts on T lymphocytes: possible regulatory effector molecules--a proteomic analysis. *Cell Physiol. Biochem.* V. 21, N 5-6 (2008): pp.463-472.
- Elyaman W. et al. Distinct functions of autoreactive memory and effector CD4+ T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am. J. Pathol.* V. 173, N 2 (2008): pp. 411-422.
- Gagnon A1. et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J. Obstet. Gynaecol Can.* V. 30, N 10 (2008): pp. 918-49.
- Holmes N. CD45: all is not yet crystal clear. *Immunology.* V. 117, N 2 (2006): pp. 145-155.
- Kady'rova, L.V. *Differencirovka T-limfocitov v dinamike beremennosti.* Avtoref. dis. kand. med. nauk [Differentiation of T-lymphocytes in the dynamics of pregnancy. Abstract PhD]. Moscow, 2014. 19 p. (In Russ.).
- Kady'rova L.V., Sotnikova N.Yu. [Serum level of IL-2 and IL-15 in the dynamics of pregnancy]. *Mat' i ditja v Kuzbasse*, N 2 (2014): pp.46-48. (In Russ.).
- Kudryashova A.V., Gasanova D.D. [The differentiation of memory cells in a population of T-helper cells in pregnancy-induced hypertension]. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademičeskoj nauki*, N 2-1(35) (2011): pp. 40-41. (In Russ.).
- Litvinova L.S., Gucol A.A., Soxonevich N.A. et al. [The main surface markers of functional activity of T-lymphocytes]. *Medicinskaja immunologija*, V. 6, N 1 (2014): pp. 7-26. (In Russ.).
- Martinez F. et al. The role of pregnancy-specific glycoprotein 1a (PSG1a) in regulating the innate and adaptive immune response. *Am. J. Reprod. Immunol.* V. 69, N 4 (2013): pp. 383-394.
- McNeill L. et al. The differential regulation of Lck kinase phosphorylation sites by CD45 is critical for T cell receptor signaling responses. *Immunity.* V. 27, N 3 (2007): pp. 425-437.
- Mustelin T., Tasken K. Positive and negative regulation of T-cell activation through kinases and phosphatases. *Biochem. J.* V. 371 (2003): pp. 15–27.
- Posiseeva L.V., Nazarov S.B., Tatarinov Yu.S. *Trofoblast-specificheskij beta-glikoprotein v akusherstve i ginekologii* [Trophoblast-specific beta-glycoprotein in obstetrics and gynecology]. Ivanovo, Ivanovo Publ., 2004: 240 p. (In Russ.).
- Raev M.B. *Sposob vy'deleniya i ochistki trofoblasticheskogo β-1-glikoproteina* [The method of isolation and purification triobla-TIC of β-1-glycoprotein]. The patent of the Russian Federation N 2367449 from 21.02.2008. (In Russ.).
- Sallusto, F. et al. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu. Rev. Immunol.* V. 22 (2004): pp. 745-763.
- Seledcov V.I., Litvinova L.S., Goncharov A.G. et al. [Cellular mechanisms of generation of immunological memory]. *Citokiny i vospalenie*, V. 4 (2010): pp. 9-15. (In Russ.).
- Schumacher A. et al. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetalmaternal interface during early human pregnancy. *J. Immunol.* V. 9 (2009): pp. 5488-5497.
- Suárez A. et al. Generation of CD4+CD45RA+ Effector T cells by stimulation in the presence of cyclic Adenosine 5'-Monophosphate- Elevating Agents. *J. Immunol.* V. 169 (2002): pp. 1159-1167.
- Tatarinov Yu.S., Masyukevich V.N. [Immunochemical identification of a new β 1-globulin in the blood serum of pregnant women]. *Bjulleten' ėksperimental'noj biologii i mediciny*, V. 69, N 6 (1970): pp. 66-68. (In Russ.).

Vassiliadis S. et al. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-pregnant women, during pregnancy, labour and abortion. *Mediators of Inflammation*. V. 7, N 2 (1998): pp. 69-72.

Xaziakhmatova O.G. *Rol' steroidnykh gormonov v differencirovke T-limfocitov: molekulyarno-geneticheskij i immuno-morfologicheskij aspekty*. Diss. kand. boil. nauk [The role of steroid hormones in the differentiation of T lymphocytes: molecular-genetic and immuno-morphological aspects of. Diss. PhD]. Tomsk, 2016. 142 p. (In Russ.).

Zamorina S.A. *Mechanizmy immunomodulirujuščej aktivnosti chorioničeskogo gonadotropina*. Diss. dokt. boil. nauk [Mechanisms of immunomodulatory activity of human chorionic gonadotropin. Dokt. Diss.]. Chelyabinsk, 2013 (In Russ.).

Zamorina S.A., Raev M.B. [The study of immunomodulatory effects trophoblastic beta1-glycoprotein of human]. *Fiziologija čeloveka*, V. 41(1) (2015): pp. 117-123. (In Russ.).

Поступила в редакцию 12.12.2016

Об авторах

Заморина Светлана Анатольевна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии
ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН
ORCID: 0000-0002-6474-1487
614081, Пермь, ул. Голева, 13;
mantissa7@mail.ru; (342)2807794
доцент кафедры микробиологии и иммунологии
ФГБОУВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Литвинова Лариса Сергеевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий
ФГБОУВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»
ORCID: 0000-0001-5231-6910
236035, Калининград, ул. Боткина, 3;
larisalitvinova@yandex.ru; 8-9114820489

Юрова Кристина Алексеевна, кандидат биологических наук, мл. научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий
ФГБОУВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»
ORCID: 0000-0001-6146-3330
236035, Калининград, ул. Боткина, 3;
kristina_kofanova@mail.ru; 8 9211038847

Дунец (Сохоневич) Наталия Александровна, кандидат биологических наук, мл. научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий
ФГБОУВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»
ORCID: 0000-0001-9833-249X
236035, Калининград, ул. Боткина, 3;
natalia.sokhonevich@gmail.com; 8 9062118823

Хазиахматова Ольга Геннадьевна, кандидат биологических наук, мл. научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий
ФГБОУВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»
ORCID: 0000-0002-5525-3529
236035, Калининград, ул. Боткина, 3;
hazik36@mail.ru; 8 9062157372

About the authors

Zamorina Svetlana Anatol'evna, doctor of biology, professor, senior researcher of laboratory of ecological immunology
Institute of Ecology and Genetics of Microorganism UB RAS
ORCID: 0000-0002-6474-1487
13, Golev str., Perm, Russia, 614081;
mantissa7@mail.ru; (342)2807794
associate professor of the Department of microbiology and immunology
Perm State University. 5, Bukirev str., Perm, Russia, 614990

Litvinova Larisa Sergeevna, doctor of medicine, Head of laboratory of immunology and cellular biotechnology
Immanuel Kant Baltic Federal University
ORCID: 0000-0001-5231-6910
Kaliningrad, 3, Botkin str., Russia, 236035;
larisalitvinova@yandex.ru; 8(4012)595595

Yurova Kristina Alekseevna, candidate of biology, Junior researcher of the laboratory of immunology and cellular biotechnology
Immanuel Kant Baltic Federal University
ORCID: 0000-0001-6146-3330
Kaliningrad, 3, Botkin str., Russia, 236035;
kristina_kofanova@mail.ru; 8(4012)595595

Dunets Natalia Aleksandrovna, candidate of biology, Junior researcher of the laboratory of immunology and cellular biotechnology
Immanuel Kant Baltic Federal University
ORCID: 0000-0001-9833-249X
Kaliningrad, 3, Botkin str., Russia, 236035;
natalia.sokhonevich@gmail.com; 8(4012)595595

Khaziakhmatova Ol'ga Gennad'evna, candidate of biology, Junior researcher of the laboratory of immunology and cellular biotechnology
Immanuel Kant Baltic Federal University
ORCID: 0000-0002-5525-3529
Kaliningrad, 3, Botkin str., Russia, 236035;
hazik36@mail.ru; 8(4012)595595

Тимганова Валерия Павловна, кандидат биологических наук, мл. научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН

ORCID: 0000-0003-4581-1969

614081, Пермь, ул. Голева, 13;

timganovavp@gmail.com; (342)2807794

Бочкова Мария Станиславовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН

ORCID: 0000-0001-5784-6224

614081, Пермь, ул. Голева, 13;

krasnykh-m@mail.ru; (342)2807794

Храмцов Павел Викторович, кандидат биологических наук, ассистент кафедры микробиологии и иммунологии ФГБОУВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

ORCID: 0000-0002-1707-4423

614990, Пермь, ул. Букирева, 15;

khramtsov Pavel@yandex.ru

Раев Михаил Борисович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН

ORCID: 0000-0001-6882-4928

614081, Пермь, ул. Голева, 13; mraev@iegm.ru; (342)2807794

профессор кафедры микробиологии и иммунологии

ФГБОУВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» 614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Timganova Valeriya Pavlovna, candidate of biology, Junior researcher of the laboratory of ecological immunology

Institute of Ecology and Genetics of

Microorganism UB RAS

ORCID: 0000-0003-4581-1969

13, Golev str., Perm, Russia, 614081;

timganovavp@gmail.com; (342)2807794

Bochkova Maria Stanislavovna, candidate of biology, researcher of the laboratory of ecological immunology

Institute of Ecology and Genetics of

Microorganism UB RAS

ORCID: 0000-0001-5784-6224

13, Goleva str., Perm, Russia, 614081;

krasnykh-m@mail.ru; (342)2807794

Khramtsov Pavel Viktorovich, candidate of biology, assistant of the Department of microbiology and immunology Perm State University

ORCID: 0000-0002-1707-4423

15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990;

khramtsov Pavel@yandex.ru

Rayev Mikhail Borisovich, doctor of biology, leading researcher of the laboratory of ecological immunology

Institute of Ecology and Genetics of

Microorganism UB RAS

ORCID: 0000-0001-6882-4928

13, Golev str., Perm, Russia, 614081;

mraev@iegm.ru; (342)2807794

professor of the Department of microbiology and immunology

Perm State University. 15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990

