Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 591-596

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 591-596

ВЛИЯНИЕ КИССПЕПТИНА НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ, АПОПТОЗ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В КОНТЕКСТЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Горбунова О.Л., Ширшев С.В.

Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

Резюме. Известно, что во время беременности происходит перестройка иммунной системы матери, связанная с формированием специфической иммунной толерантности, направленной на сохранение плода от неблагоприятных иммунных реакций матери и в то же время на защиту матери и плода от патогенов. Супрессия адаптивного иммунного ответа матери компенсируется повышением роли естественного иммунитета, основными эффекторами которого являются нейтрофилы и моноциты/макрофаги. Апоптоз играет важную роль в период беременности, поскольку активированные клетки могут быть опасны для развивающегося плода. Гормоны беременности играют основную роль в этой перестройке. Гипоталамический гормон кисспептин-54 продуцируется синцитиотрофобластом плаценты и может оказывать эффекты на лейкоциты беременной женщины, поскольку они экспрессируют специфический мембранный рецептор кисспептина. Цель работы – оценка влияния кисспептина-54 в концентрациях, характерных для физиологической беременности, на фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов, а также апоптоз мононуклеарных клеток периферической крови (МПК) женщин. Объект исследования: МПК, сепарированные моноциты и нейтрофилы, полученные от 10 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста. Фагоцитарную активность оценивали по степени гашения биолюминесценции люминесцентного генно-инженерного штамма *E. coli* K12 TG1 lux$^+$. Апоптоз лимфоцитов оценивали в суспензии МПК путем окрашивания аннексином-V и йодистым пропидием. Определяли количество клеток на ранней и поздней стадиях апоптоза в гейте лимфоцитов. Направленность эффектов кисспептина-54 на фагоцитоз зависит от типа клеток. Гормон угнетает фагоцитоз нейтрофилов, чей повышенный фагоцитарный потенциал может иметь фатальные последствия для развития плода. Прямо противоположный эффект кисспептин-54 оказывает на фагоцитоз моноцитов, которые являются основными эффекторно-регуляторными клетками маточно-плацентарного компартмента, выполняющие фетотрофические функции. Кисспептин-54 увеличивает количество клеток, находящихся в ранней и поздней стадиях апоптоза. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов связано с гормон-обусловленным апоптозом

Адрес для переписки:
Горбунова Ольга Леонидовна
Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.
Тел.: 8 (342) 280-84-31.
E-mail: olia15_77@mail.ru

Address for correspondence:
Olga L. Gorbunova
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms
13 Golev St
Perm
614081 Russian Federation
Phone: +7 (342) 280-84-31.
E-mail: olia15_77@mail.ru

Образец цитирования:
О.Л. Горбунова, С.В. Ширшев «Влияние кисспептина на фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов, апоптоз мононуклеарных клеток периферической крови в контексте физиологической беременности» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 591-596.
doi: 10.46235/1028-7221-17112-EOK

© Горбунова О.Л., Ширшев С.В., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
O.L. Gorbunova, S.V. Shirshev "Effect of kisspeptin on mononuclear cell apoptosis, phagocytic activity of monocytes and neutrophils in pregnancy", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 591-596.
doi: 10.46235/1028-7221-17112-EOK

© Gorbunova O.L., Shirshev S.V., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17112-EOK

нейтрофилов, поскольку нейтрофилы терминально дифференцированные клетки, запрограммированные на апоптоз. По видимому, кисспептин-54 является фактором, который индуцирует апоптоз нейтрофилов в период беременности, что определяет снижение их фагоцитарной функции и предупреждает чрезмерную активацию, способную причинить вред матери и плоду. Таким образом, кисспептин-54 разнонаправлено регулирует функциональную активность моноцитов и нейтрофилов, обеспечивая баланс между защитой организма матери от инфекций и благоприятным развитием полуаллогенного плода.

Ключевые слова: кисспептин-54, нейтрофилы, моноциты, беременность, апоптоз, фагоцитоз

EFFECT OF KISSPEPTIN ON MONONUCLEAR CELL APOPTOSIS, PHAGOCYTIC ACTIVITY OF MONOCYTES AND NEUTROPHILS IN PREGNANCY

Gorbunova O.L., Shirshev S.V.

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Abstract. During pregnancy, the maternal immune system undergoes a rearrangement associated with development of immune tolerance which preserves the fetus from adverse maternal immune responses and exerts their protection from pathogens. Suppression of maternal adaptive immune response is balanced by an increased influence of natural immunity, with neutrophils and monocytes being the main effector populations. Apoptosis also plays an important role during pregnancy, since activated cells may be dangerous to the developing fetus. Pregnancy hormones play a major role in this restructuring. The hypothalamic hormone kisspeptin-54 is produced by placental syncytiotrophoblast and may exert effects on pregnant women's leukocytes, since they express a membrane kisspeptin receptor. The aim of our work was to evaluate the effect of kisspeptin-54 at the concentrations typical for physiological pregnancy on the phagocytic activity of monocytes, neutrophils, and apoptosis of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in women. Phagocytic activity was assessed by the degree of bioluminescence quenching of the genetically engineered luminescent *E. coli* K12 TG1 lux$^+$ strain. Lymphocyte apoptosis was assessed in the PBMC suspension by staining with annexin-V and propidium iodide. The number of cells at the early and late stages of apoptosis in the lymphocyte gate was determined. The direction of kisspeptin-54 effects on phagocytosis depends on the cell type. This hormone inhibits phagocytosis of neutrophils. Meanwhile, their increased phagocytic potential may have fatal consequences for fetal development. Kisspeptin-54 exhibited a directly opposite effect on the phagocytosis of monocytes which are the main effectors/regulatory cells in the utero-placental compartment performing fetotrophic functions. Kisspeptin-54 increases the number of cells in the early and late stages of apoptosis. The decrease in phagocytic activity of neutrophils is associated with hormone-mediated apoptosis of neutrophils, since neutrophils are terminally differentiated cells programmed for apoptosis. Kisspeptin-54 seems to induce neutrophil apoptosis during pregnancy thus determining a decrease in their phagocytic function and preventing excessive activation that may be harmful to the mother and fetus. Thus, kisspeptin-54 regulates the functional activity of monocytes and neutrophils in different directions, ensuring a balance between protecting the maternal organism from infections and favorable development of the semi-allogeneic fetus.

Keywords: kisspeptin-54, neutrophils, monocytes, pregnancy, apoptosis, phagocytosis

Работа выполнена в рамках государственного задания (номер госрегистрации темы: 124020500027-7).

Введение

Беременность представляет собой феномен естественной полуаллогенной трансплантации, поскольку плод наполовину чужероден в силу экспрессии отцовских антигенов [1]. При беременности происходит перестройка иммунной системы матери, связанная с формированием специфической иммунной толерантности, направленной на сохранение плода от неблагоприятных иммунных реакций матери и защиту матери и плода от патогенов [1]. Супрессия адаптивного иммунного ответа матери компенсируется повышением естественного иммунитета, основными эффекторами которого являются нейтрофилы и моноциты/макрофаги [3, 4]. Увеличивается количество лейкоцитов за счет нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, изменяется функциональная активность данных клеток [3, 4]. Моноциты и макрофаги в плацентарном ложе осуществляют клиренсную функцию [1], являются основным источником цитокинов, способствующих Th2

доминированию и определяют вид иммунного реагирования [4]. Нейтрофилы характеризуются снижением фагоцитарной, бактерицидной активности, установлена прямая связь между выраженностью этого угнетения и течением беременности [5]. В период беременности важная роль отводится апоптозу – запрограммированной клеточной гибели. Помимо элиминации поврежденных, мутантных клеток, посредством апоптоза реализуются процессы дифференцировки и морфогенеза при формировании тканей и органов, осуществляется поддержание клеточного гомеостаза организма и защита от патогенов [6].

Важную роль в этой перестройке играют гормоны беременности, оказывающие регулирующее влияние на клетки иммунной системы матери [7]. Кисспептины образуют семейство пептидов, продуцируются нейронами гипоталамуса и стимулируют секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона [8], играя важную роль в репродукции человека, практически не попадая в системный кровоток [8]. Во время беременности кисспептины продуцируются синцитиотрофобластом плаценты [8] и могут оказывать системные эффекты на лейкоциты женщины, в силу экспрессии специфического рецептора кисспептина (KISS-1R), относящегося к классу $G_{\alpha q}$ ассоциированных рецепторов [9]. Основной формой циркулирующего гормона является кисспептин-54 [9]. Концентрации кисспептина-54 в крови составляют: 1,3 pM в первом, 4,6 pM во втором и 9,6 pM в третьем триместрах беременности [8]. Уровень киссептина-54 в крови является маркеров успешной беременности.

Ранее нами установлено, что кисспептин-54 является физиологическим регулятором системной девиации основных эффекторных и регуляторных субпопуляций Т-клеток (Th17, Treg). Мы показали, что на уровне клеток адаптивного иммунитета кисспептин-54 способствует формированию иммунной толерантности к антигенам плода, что в конечном итоге определяет успешность гестационного процесса [10]. Однако данные об иммуномодулирующем действии кисспептина-54 на функциональную активность клеток неспецифической резистентности отсутствуют. **Цель работы** – оценка влияния кисспептина-54 в концентрациях, характерных для физиологической беременности, на фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов, а также апоптоз мононуклеарных клеток периферической крови женщин.

Материалы и методы

Кисспептин (Кисспептин-54, Metastin, CALBIOCHEM, США) использовали в физиологических концентрациях, соответствующих его уровню в периферической крови в I, II и III триместрах беременности (1,3 pM, 4,6 pM и 9,6 pM) [8]. Объект исследования: мононуклеарные клетки периферической крови (МПК), сепарированные моноциты и нейтрофилы, от 10 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста (от 23 до 32 лет). Венозную кровь забирали в фолликулярную фазу менструального цикла (5-11-й день), так как экспрессия KiSS-1R максимум в этот период [8]. Исследование проводилось согласно Хельсинкской декларации, получено одобрение комитета по этике ИЭГМ УрО РАН. Критериями включения явились добровольное информированное согласие и отсутствие приема гормональных препаратов.

МПК и нейтрофилы периферической крови получали центрифугированием на двойном градиенте плотности Фиколл–Урографина (Bayer Schering Pharma AG, Германия). Плотности верхнего и нижнего градиентов составили 1,077 и 1,112 г/см^3, соответственно. МПК собирали из верхней интерфазы, а нейтрофилы из нижней. Для выделения моноцитов суспензию МПК помещали в пластиковые чашки Петри с 5%-ной фетальной бычьей сывороткой (FBS) (Sigma, США) и инкубировали 45 минут при 37 °C и 5% CO_2. Адгезированные моноциты снимали, промывали RPMI 1640 (Sigma-Aldrich, США), и для стабилизации моноциты инкубировали 45 минут при 4 °C и 5% CO_2 [11]. Чистота выделения моноцитов, оцениваемая с использованием моноклональных антител к CD14 (Primary Anti-Human CD14, ICN Ph., США), составляла 78-85%. Жизнеспособность клеток, определяемая по включению витального красителя эозина (0,01%) (Sigma, США), составляла 93-98%. Культивирование выделенных МПК, моноцитов и нейтрофилов (10^6 кл/мл) с гормоном осуществлялось в полной питательной среде (ППС): RPMI 1640 (Sigma-Aldrich, США), 10% FBS (Sigma, США), 10 мМ Hepes (ICN Pharmaceuticals, США), 2 мМ L-глутамин (ICN Pharmaceuticals, США) и 100 мкг/мл гентамицин (KRKA, Словения) 1 час при 37 °C. В контрольные пробы вносили растворитель гормона (0,9% NaCl).

Определение фагоцитарной активности нейтрофилов/моноцитов оценивали по описанной ранее методике [12]. Бактерии люминесцентного генно-инженерного штамма *E. coli* K12 TG1 lux$^+$, несущих lux-оперон морской люминесцентной бактерии *V. fischeri* обладают способностью к биолюминесценции, которая гасится в процессе поглощения их фагоцитами. Моноциты/нейтрофилы, предварительно проинкубированные с гормоном, центрифугировали, удаляли супернатанты, доводили до нужного объема раствором Хенкса. Лиофилизированную *E. coli* K12 TG1 lux$^+$ регидротировали в 0,89% NaCl. Затем моноциты/нейтрофилы (160 мкл, 10^6 кл/мл) смешивали с 40 мкл реакционной смеси (20 мкл *E. coli* K12 TG1 lux$^+$ 10^8 клетка/мл, 20 мкл пула сыворотки для опсонизации) в белых 96-луночных планшетах. Биолюминесценцию бактериально-фагоцитар-

ной смеси оценивали при 37 °С в течение 30 мин с помощью микропланшетного фотометра (Synergy H1, BioTek, США) с 5-мин инервалом. Рассчитывали индекс фагоцитарной активности (ИФА), отражающий процент тушения биолюминесценции по сравнению с исходным уровнем: ИФА = ((X1-X2)/X1) × 100, где X_1 – интенсивность биолюминесценции исходного уровня свечения, X_2 – интенсивность биолюминесценции проб (бактерии + нейтрофилы/моноциты).

Апоптоз лимфоцитов оценивали в суспензии МПК путем окрашивания аннексином-V (AnV-FITC, Caltag, США) и йодистым пропидием (PI, eBioscience, США). Определяли клетки находящиеся в ранней (AnV^+/PI^-) и поздней стадиях (AnV^+/PI^+) апоптоза [13]. Индуктором апоптоза служил дексаметазон (10^{-6} М, KRKA, Словения), который вносили в культуры за 30 мин до гормона. Контролем служили пробы с дексаметазоном. Клетки инкубировали 24 ч в ППС, при 37 °С и 5%CO_2. Результаты учитывали на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Определение количества клеток на ранней и поздней стадиях апоптоза проводили в выделенном гейте лимфоцитов.

Полученные данные обрабатывали при помощи вариационной статистики. Вычисляли среднее арифметическое и ошибку среднего (M±m). Нормальность распределения данных контролировалась критерием Фишера. Учитывая, что во всех тестах распределение было нормальным, достоверность различий между средними величинами оценивали парным t-критерием Стьюдента. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Часовая инкубация обогащенной моноцитами клеточной суспензии с кисспептином-54 в концентрации, соответствующей III триместру беременности (9,6 pM), достоверно стимулирует процесс поглощения опсонизированных *E. coli* K12 TG1 lux^+ на протяжении всего времени регистрации фагоцитоза. В других концентрациях гормон не оказывал статистически значимого действия (табл. 1). Инкубация нейтрофилов с гормоном показала, что кисспептин-54 в концентрации, соответствующей I триместру беременности, снижает фагоцитарную активность нейтрофилов в динамике всего исследования, а в концентрациях, соответствующих II и III триместру, только с 20 мин исследования (табл. 1).

Гормон, вне зависимости от концентрации, приводит к достоверному увеличению МПК, находящихся в поздней стадии апоптоза. В концентрациях, характерных для II и III триместров беременности, кисспептин увеличивает процент клеток, находящиеся в стадии раннего апопто-

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ КИССПЕПТИНА-54 НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ

TABLE 1. EFFECT OF KISSPEPTIN-54 ON THE PHAGOCYTIC ACTIVITY OF MONOCYTES AND NEUTROPHILS

Эксперимент. воздействие Experimental impact (n = 10)	**Фагоцитарный индекс, %** / Phagocytic index, %					
	0 мин 0 min	**10 мин** 10 min	**15 мин** 15 min	**20 мин** 20 min	**25 мин** 25 min	**30 мин** 30 min
Моноциты / Monocytes						
Контроль Control	19,5±3,8	21,8±5,1	33,1±2,7	43,5±1,1	45,5±1,9	53,9±2,3
Кисспептин-54, 1,3 pM Kisspeptin-54, 1.3 pM	21,4±4,1	20,9±3,6	34,4±1,4	43,2±1,9	45,6±2,8	53,8±2,5
Кисспептин-54, 4,6 pM Kisspeptin-54, 4.6 pM	19,6±2,1	18,7±6,7	32,9±2,3	42,2±1,7	44,3±2,4	53,0±1,7
Кисспептин-54, 9,6 pM Kisspeptin-54, 9.6 pM	22,3±3,8 p < 0,05	24,1±4,1 p < 0,05	38,4±1,6 p < 0,05	48,0±1,9 p < 0,05	51,4±1,6 p < 0,05	59,9±1,5 p < 0,05
Нейтрофилы / Neutrophils						
Контроль Control	38,3±1,3	47,3±1,2	58,1±1,8	62,0±1,2	78,7±1,8	80,1±2,0
Кисспептин-54, 1,3 pM Kisspeptin-54, 1.3 pM	32,6±1,8 p < 0,05	38,6±1,6 p < 0,05	43,5±2,7 p < 0,05	41,6±2,3 p < 0,05	51,5±3,2 p < 0,05	52,8±1,6 p < 0,05
Кисспептин-54, 4,6 pM Kisspeptin-54, 4.6 pM	39,6±2,0	49,6±2,2	56,2±0,7	55,9±1,8 p < 0,05	66,7±1,7 p < 0,05	65,4±1,9 p < 0,05
Кисспептин-54, 9,6 pM Kisspeptin-54, 9.6 pM	40,7±1,0	50,7±3,2	57,0±0,7	56,3±1,9 p < 0,05	66,3±1,4 p < 0,05	66,4±2,2 p < 0,05

Примечание. p – достоверность отличий от контроля, p < 0,05.

Note. p, significance of differences from control, p < 0.05

ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ КИССПЕПТИНА-54 НА АПОПТОЗ МПК

TABLE 2. EFFECT OF KISSPEPTIN-54 ON PBMC APOPTOSIS

Экспериментальное воздействие Experimental impact (n = 10)	**Апоптоз, %** / Apoptosis, %	
	An^+Pr^-	**An^+Pr^+**
Контроль / Control	10,60±0,82	15,69±0,96
Кисспептин-54, 1,3 pM Kisspeptin-54, 1.3 pM	12,65±0,50 p < 0,05	18,12±0,18 p < 0,05
Кисспептин-54, 4,6 pM Kisspeptin-54, 4.6 pM	17,88±1,23 p < 0,05	17,20±0,56 p < 0,05
Кисспептин-54, 9,6 pM Kisspeptin-54, 9.6 pM	15,48±0,84 p < 0,05	19,71±0,99 p < 0,05

Примечание. p – достоверность отличий от контроля, p < 0,05.

Note. p, significance of differences from control, p < 0.05

за (табл. 2). По-видимому, малая концентрация (1,3 pM), обладая менее выраженным действием, не успевает фиксироваться в данной постановке эксперимента.

Полученные результаты показывают, что кисспептин-54 в концентрациях характерных для нормальной беременности принимает непосредственное участие в регулировании фагоцитарной активности нейтрофилов/моноцитов периферической крови. Важно отметить, что направленность действия гормона зависит от типа фагоцитирующих клеток. Так, на фагоцитарную активность моноцитов, являющихся основными эффекторно-регуляторными клетками маточно-плацентарного компартмента, реализующих защитные и фетотрофические функции, кисспептин-54 оказывает стимулирующее действие. Напротив, нейтрофилы, чей повышенный фагоцитарный потенциал в период беременности может иметь фатальные последствия для развития плода [4], угнетаются под воздействием кисспептина-54.

И моноциты, и нейтрофилы экспрессируют KISS-1R. При связывании KISS-1R на поверхности клеток с гормоном активируется фосфолипаза C, образуются вторичные посредники, повышающие внутриклеточный Ca^{2+} [9], уровень которого и определяет активацию процессов поглощения опсонизированных бактерий [2]. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов или полное отсутствие эффекта кисспептина-54 можно объяснить гормон-обусловленным апоптозом нейтрофилов. Нейтрофилы – это терминально дифференцированные, короткоживущие клетки, запрограммированые на апоптоз, и, по-видимому, связывание кисспептина-54 на поверхности нейтрофилов с KISS-1R приводит в первую очередь к активации каспаз, которые контролируются мессенджерами этого же фосфоинозитидного обмена через фосфорилирование MEK1/2 и ERK1/2 протеинкиназ [14].

Учитывая, что инкубация кисспептина-54 с нейтрофилами составляла только 1 час, можно допустить, что снижение фагоцитарной активности нейтрофилов связано с проапоптотическим действием гормона. Исследования Stathaki с соавторами также показывают, что кисспептин-54 индуцирует апоптоз лимфоцитов *in vitro* [15]. Известно, что проапоптотический фенотип нейтрофилов необходим для нормальной плацентации и развития беременности [2]. Кроме этого обнаружена способность неактивированных (проапоптотических) нейтрофилов принимать участие в формировании иммунологической толерантности при беременности путем индукции Treg [2]. Таким образом, во время беременности кисспептин-54 повышает апоптоз МПК, что лежит в основе снижения фагоцитарной активности нейтрофилов и одновременно усиливает фагоцитоз моноцитов. Не исключено, что во время физиологической беременности изменения функциональной активности нейтрофилов и моноцитов определяются плацентарным синтезом гормона.

Выводы

Направленность действия кисспептина-54 на фагоцитарную активность зависит от типа фагоцитирующих клеток экспрессирующих KISS-1R. Так, гормон индуцирует апоптоз нейтрофилов, что определяет снижение фагоцитарной функции и предупреждает чрезмерную активацию данных клеток, способную причинить вред плоду и организму матери. На уровне моноцитов, являющихся основными эффекторно-регуляторными клетками маточно-плацентарного компартмента, реализующих фетотрофические функции, гормон оказывает стимулирующее действие. Таким образом, кисспептин-54 является новым, ранее не учитываемым фактором регуляции фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов во время беременности, который способствует поддержанию баланса между защитой организма матери от инфекции и благоприятным развитием полуаллогенного плода.

Список литературы / References

1. Дёрфлинг П., Вихнер З. Выделение макрофагов из суспензии спленоцитов. В: Фримель Г. (ред.). Иммунологические методы. Пер. с нем. А.П. Тарасова. М.: Медицина, 1987. С. 373-378. [Derfling P., Wichner Z. Isolation of macrophages from splenocyte suspension. In: Frimel G. (ed.). Immunological methods. Transl. from German by A.P. Tarasova]. Moscow: Meditsina, 1987, pp. 373-378.
2. Сибиряк С.В. Оценка апоптоза в иммунологических исследованиях. Екатеринбург: УрО РАН, 2008. 59 с. [Sibiryak S.V. Assessment of apoptosis in immunological studies]. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2008. 59 p.
3. Ширшев С.В., Куклина Е.М., Заморина С.А., Никитина Н.М., Некрасова И.В. Способ определения фагоцитарной активности лейкоцитов по степени угасания биолюминесценции // Иммунология, 2014. Т. 35, № 6. С. 312-317. [Shirshev S.V., Kuklina E.M., Zamorina S.A., Nikitina N.M., Nekrasova I.V. The method for determination of leukocytes phagocytic activity by bioluminescence extinction degree. *Immunologiya = Immunologiya, 2014, Vol. 35, no. 6, pp. 312-317.* (In Russ.)]
4. Alexander H., Zimmerman G., Lehmann M., Pfieffer R., Schone E., Leiblein S., Ziegert M. HCG secretion by peripheral mononuclear cells during pregnancy. *Domest. Anim. Endocrinol., 1998, Vol. 15, no. 5, pp. 377-387.*
5. Chu J.Y., Dransfield C., Rossi A.G., Vermeren S. Non-canonical PI3K-Cdc42-Pak-Mek-Erk signaling promotes immune-complex-induced apoptosis in human neutrophils. *Cell Rep., 2016, Vol. 17, no. 2, pp. 374-386.*
6. Dale D.C., Boxer L., Liles W.C. The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood, 2008, Vol. 112, no. 4, pp. 935-945.*
7. Gorbunova O.L., Shirshev S.V. Molecular mechanisms of the regulation by kisspeptin of the formation and functional activity of TREG and TH17. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. A, 2016, Vol. 10, pp. 180-187.*
8. Horikoshi Y., Matsumoto H., Takatsu Y., Ohtaki T., Kitada C., Usuki S., Fujino M. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta derived hormone in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003, Vol. 2, pp. 914-919.*
9. Knobloch V., Plundrova D. Phagocytosis in pregnancy. *Cesk. Gynekol., 1991, Vol. 56, no. 9-10, pp. 473-476.*
10. Mor G., Abrahams V.M. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol., 2003, Vol. 1,119.* doi: 10.1186/1477-7827-1-119.
11. Muir A.I., Chamberlain L., Elshourbagy N.A., Michalovich D., Moore D.J., Calamari A., Szekeres P.G., Sarau H.M., Chambers J.K., Murdock P., Steplewski K., Shabon U., Miller J.E., Middleton S.E., Darker J.G., Larminie C.G., Wilson S., Bergsma D.J., Emson P., Faull R., Philpott K.L., Harrison D.C. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J. Biol. Chem., 2001, Vol. 276, pp. 28969-28975.*
12. Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Front. Physiol., 2018, Vol. 9, 1091.* doi: 10.3389/fphys.2018.01091.
13. Rendell V., Bath N.M., Brennan T.V. Medawar's paradox and immune mechanisms of fetomaternal tolerance. *OBM Transplant., 2020, Vol. 4, no. 1, 26.* doi: 10.21926/obm.transplant.2001104.
14. Stathaki M., Armakolas A., Dimakakos A., Kaklamanis L., Vlachos I. Kisspeptin effect on endothelial monocyte activating polypeptide II (EMAP-II)-associated lymphocyte cell death and metastases in colorectal cancer patients. *Mol. Med., 2014, Vol. 20, no. 1, pp. 80-92.*
15. Walsh C.M., Edinger A.L. The complex interplay between autophagy, apoptosis, and necrotic signals promotes T-cell homeostasis. *Immunol. Rev., 2010, Vol. 236, pp. 95-109.*

Авторы:

Горбунова О.Л. *— к.б.н., научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия*

Ширшев С.В. *— д.м.н., заведующий лабораторией иммунорегуляции, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия*

Authors:

Gorbunova O.L., *PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation*

Shirshev S.V., *PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation*

Поступила 10.03.2025
Отправлена на доработку 12.03.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 10.03.2025
Revision received 12.03.2025
Accepted 25.05.2025