

**ВЛИЯНИЕ ЭСТРИОЛА НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ  
РЕГУЛЯТОРНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ТИМОЦИТОВ**

Некрасова И. В. <sup>1</sup>,  
Логинова О. А. <sup>1</sup>,  
Орлова Е. Г. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук» г. Пермь, Россия.

ВЛИЯНИЕ ЭСТРИОЛА НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ ТИМОЦИТОВ  
ESTRIOL REGULATES THYMOCYTES PROLIFERATION

10.46235/1028-7221-17166-EEO

**ESTRIOL EFFECT ON PROLIFERATIVE ACTIVITY OF REGULATORY  
THYMOCYTE SUBPOPULATIONS**

Nekrasova I. V. <sup>a</sup>,  
Loginova O. A. <sup>a</sup>,  
Orlova E. G. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation.

**Резюме**

Стероидный гормон эстриол ( $E_3$ ), синтезируемый фетоплацентарной единицей, эффективно регулирует функционирование не только репродуктивных тканей, но и иммунных клеток. Одним из ключевых механизмов поддержания иммунологической толерантности в период гестации является изменение соотношения регуляторных подгрупп лимфоцитов – IL-17-продуцирующих (Th17) и T-регуляторных (Treg). Также важную роль при беременности играют инвариантные естественные киллерные T-клетки (iNKT), обладающие как цитотоксической, так и иммунорегуляторной активностью. Процесс дифференцировки данных подтипов лимфоцитов начинается в тимусе. Цель работы – изучить влияние  $E_3$  на субпопуляционный состав регуляторных клеток (Th17, Treg, iNKT) тимуса *in vitro*. Тимоциты культивировали 72 ч с  $E_3$  в концентрации 20 нг/мл, характеризующей его максимальный уровень в периферической крови при беременности, в присутствии CD3/CD28-активирующих частиц и далее оценивали субпопуляционный состав регуляторных клеток и экспрессию в них Ki-67 методом проточной цитометрии. Тимические nTreg клетки определяли как процент CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> клеток; Th17 клетки оценивали как процент CD4<sup>+</sup>IL-17A<sup>+</sup>RORγt<sup>+</sup> клеток; количество iNKT клеток определяли как процент CD3<sup>hi</sup>Vα24Ja18<sup>+</sup> клеток в культуре тимоцитов. Пролиферативный потенциал Treg, Th17 и iNKT клеток оценивали по экспрессии Ki-67 в гейте соответствующей клеточной субпопуляции. Установлено, что  $E_3$  угнетает дифференцировку стимулированных CD3/CD28 частицами тимоцитов в направлении nTreg и усиливает формирование iNKT. На количество Ki-67-позитивных nTreg и iNKT клеток статистически значимого влияния гормон не оказал, однако имелась тенденция к снижению данного показателя.  $E_3$  не влияет на изменение общего количества Th17 регуляторного подтипа тимоцитов, но при этом угнетает пролиферативный ответ данной субпопуляции. Таким образом, в присутствии антигенной нагрузки  $E_3$  в концентрации, характерной для конца беременности, меняет свой классический эффект на противоположный, защищая организм матери от потенциальной опасности. Так, гормон усиливает образование iNKT и угнетает формирование nTreg из тимоцитов. При этом  $E_3$  негативно регулирует пролиферативную способность тимических Th17 клеток, компенсируя снижение количества nTreg и предотвращая возможность преждевременных родов. Поскольку известно, что беременность сопровождается стероидиндуцированной атрофией тимуса, нами продемонстрирован один из возможных механизмов, лежащих в основе данного процесса, с участием гормона беременности  $E_3$ .

**Ключевые слова:** беременность, эстриол, тимоциты, nTreg, Th17, iNKT.

### Abstract

Steroid hormone estriol ( $E_3$ ), synthesized by fetoplacental unit, effectively regulates reproductive tissues and immune cells functioning. One of the key mechanisms for maintaining immunological tolerance during gestation is a shift in regulatory lymphocytes subgroups ratio – IL-17-producing cells (Th17) and regulatory T cells (Treg). Invariant natural killer T cells (iNKT), which have both cytotoxic and immunoregulatory activity, also play an important role during pregnancy. Differentiation of these lymphocyte subtypes begins in the thymus. The aim of the work was to study  $E_3$  effect on the thymic regulatory cells subpopulation composition (Th17, Treg, iNKT) *in vitro*. Thymocytes were cultured for 72 h with  $E_3$  at a concentration of 20 ng/ml, characterizing its maximum level in the peripheral blood during pregnancy, with CD3/CD28 particles, and then regulatory cells subpopulation composition and Ki-67 expression in them were assessed by flow cytometry. Thymic nTreg cells were defined as  $CD4^+CD25^+FoxP3^+$  cells percentage; Th17 cells were estimated as  $CD4^+IL-17A^+ROR\gamma^+$  cells percentage; iNKT cells were determined as  $CD3^{hi}Va24Ja18^+$  cells percentage in thymocyte culture. Treg, Th17, and iNKT proliferative potential was estimated by Ki-67 expression.  $E_3$  inhibited stimulated by CD3/CD28 thymocytes differentiation towards nTreg and enhanced iNKT formation. The hormone had no significant effect on  $Ki-67^+$  nTreg and iNKT cells number, but there was a tendency to decrease.  $E_3$  did not affect Th17 number but inhibited its proliferative response. Thus,  $E_3$  changes its classical effect to the opposite in the presence of an antigen, protecting mother's body from potential danger. The hormone enhanced iNKT formation and inhibited nTreg formation from thymocytes. At the same time,  $E_3$  negatively regulated thymic Th17 cells proliferation, compensating for nTreg number decrease and preventing premature birth possibility. Since pregnancy is known to be accompanied by steroid-induced thymus atrophy, we have demonstrated one of the possible mechanisms underlying this process, involving the pregnancy hormone  $E_3$ .

**Keywords:** pregnancy, estriol, thymocytes, nTreg, Th17, iNKT.

## 1 Введение

Беременность приводит к значительным изменениям в эндокринном статусе женщины, что выражается в увеличении продукции множества гормонов и появлении в значительных количествах ранее не детектируемых веществ. Одним из ключевых гормонов, синтез которых в значительной степени связан с беременностью, является эстриол ( $E_3$ ), который вырабатывается фетоплацентарной единицей. Уровень  $E_3$  у беременных женщин увеличивается с 7-й недели беременности и достигает почти десятикратного повышения к моменту родов. Кроме выполнения функций, схожих с другими эстрогенами,  $E_3$  может служить маркером, отражающим состояние фетоплацентарного комплекса, поскольку его синтез требует скоординированной работы ферментативных систем как плаценты, так и плода. Кроме того, установлено, что данный гормон эффективно регулирует функционирование не только репродуктивных тканей, но и иммунных клеток [12].

С иммунологической точки зрения беременность представляет собой процесс формирования толерантности иммунной системы матери к полуаллогенному плоду. Одним из ключевых механизмов поддержания иммунологической толерантности в период беременности является изменение соотношения регуляторных подгрупп лимфоцитов – IL-17-продуцирующих (Th17) и T-регуляторных (Treg), при котором наблюдается увеличение количества Treg с иммуносупрессивной активностью [15]. Treg представляют собой специализированную подгруппу T-клеток, которые играют ключевую роль в предотвращении аутоиммунных реакций и отторжения трансплантата, угнетая T-клеточный ответ. В то же время, цитокин IL-17, продуцируемый Th17 клетками, выполняет провоспалительную функцию и существенно влияет на индукцию воспалительных процессов, развитие аутоиммунных заболеваний и отторжение трансплантата. Изменение баланса клеточных подтипов в сторону увеличения Th17 во время беременности связано с риском преждевременных родов или спонтанного аборта [15]. Установлено, что на тимическом этапе наивные  $CD4^+$  T-лимфоциты под влиянием гормонов дифференцируются в натуральные Treg (nTreg) и Th17 [8].

Инвариантные естественные киллерные T-клетки (iNKT), представляющие собой T-лимфоциты с функциями естественных киллеров, обладают как цитотоксической, так и иммунорегуляторной активностью. Процесс дифференцировки iNKT клеток происходит в тимусе из  $CD4^+CD8^+$  тимоцитов [8]. Исследования показывают, что при нормальном течении беременности наблюдается снижение количества iNKT клеток в периферической крови, в то время как их увеличение связано со спонтанными абортами и преэклампсией [13]. Несмотря на то, что доля iNKT клеток в периферической крови составляет всего около 1,2% от общего числа T-клеток, они обладают способностью к быстрой и значительной продукции цитокинов, что подчеркивает их важность в регуляции иммунных реакций [5].

44 Цель работы – изучить влияние  $E_3$  на субпопуляционный состав  
45 регуляторных клеток (Th17, Treg, iNKT) тимуса *in vitro*.

## 46 2 Материалы и методы

47 Тимоциты получали из фрагментов тимусов, удаляемых в ходе  
48 сердечно-сосудистых операций у детей до года при коррекции врожденных  
49 пороков сердца в соответствии с существующей хирургической практикой  
50 Федерального краевого центра сердечно-сосудистой хирургии г. Перми.  
51 Исследования проводились согласно Хельсинкской декларации ВМА 2000 г.  
52 и Конвенции Совета Европы «О правах человека и биомедицине» 1999 г. и  
53 одобрены локальным этическим комитетом ИЭГМ УрО РАН (протокол от  
54 01.07.2016). Обязательным критерием включения являлось наличие  
55 добровольного согласия со стороны законных представителей  
56 несовершеннолетних. Фрагменты тимуса помещали в полную питательную  
57 среду (ППС) (RPMI-1640 с GlutaMAX™-I (Gibco, Великобритания), с  
58 добавлением пенициллина 50 мкг/мл и стрептомицина 50 нг/мл, 10%-ной  
59 фетальной бычьей сыворотки, 25 мм HEPES (Gibco, Великобритания).  
60 Тимоциты получали путем легких надавливаний пинцетом на фрагменты  
61 тимуса. Полученную суспензию клеток трижды отмывали в фосфатно-  
62 солевом буфере, клетки подсчитывали и ресуспендировали в ППС, а затем  
63 вносили по 1 мл ( $1 \times 10^7$  кл/мл) в лунки 24-луночного полистиролового  
64 планшета и инкубировали с гормоном 72 ч при 37°C в условиях 5% CO<sub>2</sub>.

65  $E_3$  (ICN Biomedicals Inc., США) вносили в культуры в концентрации 20  
66 нг/мл, соответствующей его максимальному уровню в периферической крови  
67 при беременности [12].

68 Созревание тимоцитов индуцировали с использованием CD3/CD28-  
69 частиц (Gibco, LifeTechnologies AS, Норвегия), обеспечивающих активацию  
70 клеток через T-клеточный рецептор с костимуляцией. Тимические nTreg  
71 клетки оценивали как процент FoxP3<sup>+</sup> клеток в гейте CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> лимфоцитов  
72 (Human CD4<sup>+</sup>(FITC)CD25<sup>+</sup>(PE) regulatory T cell staining reagent, R&D, США;  
73 Anti-Human FoxP3 PerCP/Cy5.5, clone PCH101, eBioscience, США).  
74 Тимические Th17 клетки определяли как процент IL-17A<sup>+</sup> клеток в гейте  
75 CD4<sup>+</sup>RORγt<sup>+</sup> лимфоцитов (IL-17A FITC BL168, BioLegend, США; CD4 PE,  
76 clone RPA-T4, BioLegend, США; Anti-human/mouse RORγt/RORc2 PerCP,  
77 R&D, США). Количество iNKT клеток определяли как процент  
78 CD3<sup>hi</sup>Vα24Jα18<sup>+</sup> клеток (Anti-Human CD3 PE-Cy5, clone UCHT1, eBioscience,  
79 США; Anti-Human Vα24Jα18 TCR PE, clone 6B11, eBioscience, США) в гейте  
80 лимфоцитов. Пролиферативный потенциал Treg, Th17 и iNKT клеток  
81 оценивали по экспрессии Ki-67 (Brilliant Violet 421, clone Ki-67, BioLegend,  
82 США) в гейте соответствующей клеточной субпопуляции (nTreg, Th17, iNKT).  
83 Для определения внутриклеточных маркеров использовали набор  
84 специализированных буферов для транскрипционных факторов (True-  
85 Nuclear™, BioLegend, США) и соответствующий протокол. При анализе

86 учитывали не менее 10000 клеток. Для контроля неспецифического  
87 связывания и выделения негативного по флюоресценции окна использовали  
88 соответствующие изотипические контроли.

89 Статистический анализ выполнен в программе Prism 9 (GraphPad,  
90 США). Проверка нулевой гипотезы о нормальности распределения в выборке  
91 проводилась с помощью теста  $\chi^2$ . Результаты выражали в виде медианы с  
92 нижней и верхней квартилью – Me (Q0,25-Q0,75). Различия считали  
93 значимыми при  $p < 0,05$ . Достоверность различий между группами оценивали  
94 по критерию Вилкоксона для парных зависимых выборок.

### 95 3 Результаты и обсуждение

96 Установлено, что  $E_3$  в концентрации, характерной для III триместра  
97 беременности, угнетает дифференцировку стимулированных CD3/CD28  
98 частицами тимоцитов в направлении nTreg (рис. 1А), что указывает на роль  
99 гормона в снижении числа данных клеток на поздних сроках беременности  
100 [11]. Ранее нами показано, что гормон в данной концентрации усиливает  
101 образование адаптивных aTreg в культуре интактных мононуклеаров  
102 периферической крови небеременных женщин [12].

103  $E_3$  не влияет на изменение общего количества Th17 регуляторного  
104 подтипа тимоцитов, но при этом угнетает пролиферативный ответ данной  
105 субпопуляции (рис. 1А, Б). Необходимо отметить, что в отсутствие  
106 дополнительной стимуляции тимоцитов частицами CD3/CD28 действие  
107 гормона в отношении регуляции баланса Treg/Th17 не является статистически  
108 значимым [2].

109 В исследуемой концентрации  $E_3$  усиливает формирование iNKT из  
110 стимулированных тимоцитов (рис. 1А). При этом нами показано, что гормон  
111 в этой же концентрации угнетает образование данного типа клеток в  
112 популяции интактных тимоцитов [1], а также, в низкой концентрации, – из  
113 мононуклеаров периферической крови [12]. Учитывая, что для начальных  
114 стадий развития и дифференцировки iNKT-клеток важна экспрессия  
115 транскрипционного фактора ROR $\gamma$ t CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> тимоцитами [8], можно  
116 предположить, что обнаруженный эффект гормона связан со стимуляцией  
117 экспрессии ROR $\gamma$ t. В то же время в норме процессе реализации негеномного  
118 эффекта  $E_3$  повышается уровень цАМФ в клетках-мишенях [4], который  
119 усиливает экспрессию транскрипционного фактора FoxP3 [7], являющегося  
120 ингибитором экспрессии ROR $\gamma$ t [10]. По-видимому, в случае дополнительной  
121 стимуляции тимоцитов частицами CD3/CD28 классический путь реализации  
122 гормонального эффекта меняется и происходит активация фактора ICER  
123 (inducible cAMP early repressor), экспрессия которого препятствует  
124 трансформации CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> тимоцитов в FoxP3<sup>+</sup> Treg [6]. Подавление  
125 экспрессии FoxP3, в свою очередь, приводит к усилению экспрессии ROR $\gamma$ t.

126 Важно отметить, что гормон реализует свои эффекты в отношении nTreg и  
127 iNKT в концентрации, соответствующей концу беременности.

128 На количество Ki-67-позитивных iNKT клеток, как и nTreg,  
129 статистически значимого влияния гормон не оказал, однако имелась  
130 тенденция к снижению данного показателя (рис. 1Б). Следует отметить, что  
131 все исследуемые субпопуляции тимоцитов являются  
132 высокодифференцированными и проявляют низкую пролиферативную  
133 активность. В предыдущих исследованиях нами показано, что  $E_3$  обладает  
134 антипролиферативным, а также антиапоптотическим действием в отношении  
135 общего пула тимоцитов [3]. Исходя из этого, можно предположить, что  
136 наблюдаемая при нормальной беременности атрофия тимуса обусловлена в  
137 большей степени угнетением пролиферативной активности тимоцитов.  
138 Поскольку показано, что экспрессия эстрогенового рецептора  $\beta$ , с которым  
139 преимущественно связывается  $E_3$  [14], необходима для атрофии коркового  
140 вещества тимуса [9], можно говорить о решающей роли гормона в данном  
141 процессе при беременности.

142 Таким образом, в присутствии антигенной нагрузки  $E_3$  в концентрации,  
143 характерной для конца беременности, меняет свой эффект на  
144 противоположный, защищая организм матери от потенциальной опасности.  
145 Так, гормон усиливает образование iNKT и угнетает формирование nTreg из  
146 тимоцитов. При этом  $E_3$  негативно регулирует пролиферативную способность  
147 тимических Th17 клеток, компенсируя снижение количества nTreg и  
148 предотвращая возможность преждевременных родов.

#### 149 **Благодарности**

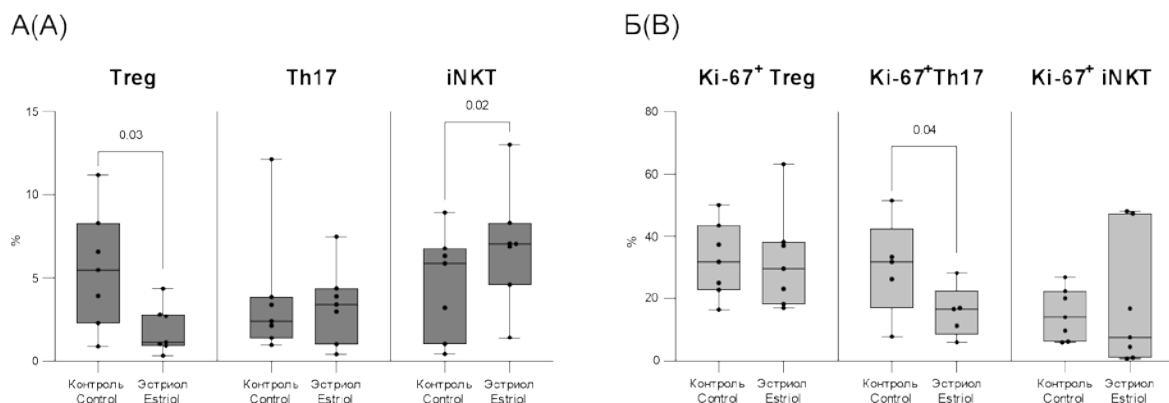
150 Авторы выражают глубокую благодарность Логиновой Наталье  
151 Павловне и Шехмаматьеву Роману Маратовичу за помощь в работе с  
152 клиническими образцами.



РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Процентное содержание регуляторных клеток (Treg, Th17, iNKT) в культурах тимоцитов, культивированных 72 ч в присутствии CD3/CD28-активирующих частиц и эстриола или без эстриола (контроль) (А); процент Ki-67-экспрессирующих Treg, Th17, iNKT в этих культурах (Б) Примечание. Результаты представлены в виде медианы с нижней и верхней квартилью – Ме (Q0,25-Q0,75); достоверными считались значения  $p < 0,05$ . Представлены данные семи независимых экспериментов.

**Figure 1.** Percentage of regulatory cells (Treg, Th17, iNKT) in thymocyte cultures after 72 h cultivation in the presence of CD3/CD28 activating particles and estriol or without estriol (control) (A); percentage of Ki-67 expressing Treg, Th17, iNKT in these cultures (B) Note. The results are presented as a median with a lower and upper quartile – Me (Q0.25-Q0.75); differences are considered significant at  $p < 0,05$ . Data from seven independent experiments are presented.



**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ**

**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Некрасова И.В.** – 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;

адрес: Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук 614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13;

факс: 8(342)280-92-11;

телефон: 8(342)280-84-31;

e-mail: [nirina5@mail.ru](mailto:nirina5@mail.ru)

**Nekrasova I.V.**, PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation;

address: Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms 13 Golev St Perm 614081;

fax: 8(342)280-92-11;

telephone: 8(342)280-84-31;

e-mail: [nirina5@mail.ru](mailto:nirina5@mail.ru)

**Блок 2. Информация об авторах**

**Логинова О.А.** – к.б.н., младший 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;

**Loginova O.A.**, PhD (Biology), Junior Research Associate, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation;

**Орлова Е.Г.** – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции, Институт экологии и генетики микроорганизмов

ВЛИЯНИЕ ЭСТРИОЛА НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ ТИМОЦИТОВ  
ESTRIOL REGULATES THYMOCYTES PROLIFERATION

10.46235/1028-7221-17166-ЕЕО

Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН  
«Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения  
Российской академии наук» г. Пермь, Россия;

**Orlova E.G.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation;

### **Блок 3. Метаданные статьи**

ВЛИЯНИЕ ЭСТРИОЛА НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ  
РЕГУЛЯТОРНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ТИМОЦИТОВ  
ESTRIOL EFFECT ON PROLIFERATIVE ACTIVITY OF REGULATORY  
THYMOCYTE SUBPOPULATIONS

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**  
ВЛИЯНИЕ ЭСТРИОЛА НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ ТИМОЦИТОВ  
ESTRIOL REGULATES THYMOCYTES PROLIFERATION

**Ключевые слова:** беременность, эстриол, тимоциты, aTreg, Th17, iNKT.  
**Keywords:** pregnancy, estriol, thymocytes, aTreg, Th17, iNKT.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 1.

29.03.2025

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

| Порядковый номер ссылки | Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные  | ФИО, название публикации и источника на английском  | Полный интернет адрес (URL) цитируемой статьи и его doi.  |
|-------------------------|---|---|---|
| 1.                      | Ширшев С.В., Орлова Е.Г., Заморина С.А., Некрасова И.В. Гормональная регуляция тимического этапа дифференцировки инвариантных NKT-клеток // Доклады академии наук, 2012. Т. 446, № 5. С. 587-589.                         | Shirshev S.V., Orlova E.G., Zamorina S.A., Nekrasova I.V. Hormonal regulation of the thymic stage of differentiation of invariant NKT cells. Dokl. Biol. Sci., 2012, Vol. 446, pp. 331-333.                 | doi: 10.1134/S0012496612050092  |
| 2.                      | 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 академии наук, 2014. Т. 454, № 1. С. 103-106. | Shirshev 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. Dokl. Biol. Sci., 2014, Vol. 454, pp. 65-68. | doi: 10.1134/S0012496614010050  |
| 3.                      | 3.Ширшев С.В., Орлова Е.Г., Заморина С.А., Некрасова И.В. Гормональная регуляция апоптоза и пролиферации тимоцитов // Вестник уральской   | Shirshev S.V., Orlova E.G., Zamorina S.A., Nekrasova I.V. Hormonal regulation of thymocytes apoptosis and proliferation. Bulletin of Ural   | <a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22297811">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22297811</a> |

|    |  |   |   |
|----|--|---|---|
|    | медицинской академической науки, 2014. Т. 3, № 49. С. 49-50.   | Medical Academic Science, 2014, Vol. 3, no. 49, pp. 49-50. (In Russ.) |   |
| 4. | Aronica S.M., Kraus W.L., Katzenellenbogen B.S. Estrogen action via the cAMP signaling pathway: stimulation of adenylate cyclase and cAMP-regulated gene transcription. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 1994, Vol. 91, no. 18, pp. 8517-8521.                |   | doi: 10.1073/pnas.91.18.8517                  |
| 5. | Bendelac A., Savage P.B., Teyton L. The biology of NKT cells. Annu. Rev. Immunol., 2007, Vol. 25, pp. 297-336.   |   | doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141711 |
| 6. | Bodor J., Fehervari Z., Diamond B., Sakaguchi S. Regulatory T cell-mediated suppression: potential role of ICER. J. Leukoc. Biol., 2007, Vol. 81, no. 1, pp. 161-167.  |   | doi: 10.1189/jlb.0706474                      |
| 7. | Bryn T., Yaqub S., Mahic M., Henjum K., Aandahl E.M., Taskén K. LPS-activated monocytes suppress T-cell immune responses and induce FOXP3 <sup>+</sup> T cells through a COX-2-PGE2-dependent mechanism. Int. Immunol., 2008, Vol. 20, no. 2, pp. 235-245. |   | doi: 10.1093/intimm/dxm134                    |

|     |   |  |                                       |
|-----|---|--|---------------------------------------|
| 8.  | Cosmi L., De Palma R., Santarlaschi V., Maggi L., Capone M. et al. Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161+CD4+ T cell precursor. <i>J. Exp. Med.</i> , 2008, Vol. 205, no. 8, pp. 1903-1916.   |  | doi: 10.1084/jem.20080397             |
| 9.  | Erlandsson M.C., Ohlsson C., Gustafsson J.A., Carlsten H. Role of oestrogen receptors alpha and beta in immune organ development and in oestrogen-mediated effects on thymus. <i>Immunology</i> , 2001, Vol. 103, no. 1, pp. 17-25.                       |  | doi: 10.1046/j.1365-2567.2001.01212.x |
| 10. | Ichiyama K., Yoshida H., Wakabayashi Y., Chinen T., Saeki K. et al. Foxp3 inhibits ROR $\gamma$ mat-mediated IL-17A mRNA transcription through direct interaction with ROR $\gamma$ mat. <i>J. Biol. Chem.</i> , 2008, Vol. 283, no. 25, pp. 17003-17008. |  | doi: 10.1074/jbc.M801286200           |
| 11. | Laan M., Haljasorg U., Kisand K., Salumets A., Peterson P. Pregnancy-induced thymic involution is associated with suppression of chemokines essential for T-lymphoid progenitor homing. <i>Eur. J. Immunol.</i> , 2016, Vol. 46, no. 8, pp. 2008-2017.    |  | doi: 10.1002/eji.201646309            |
| 12. | Nekrasova I., Shirshev S. Estriol in regulation of cell-mediated immune reactions in multiple   |  | doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577421   |

|     |  |  |                                       |
|-----|--|--|---------------------------------------|
|     | sclerosis. J. Neuroimmunol., 2020, Vol. 349, P. 577421.  |  |                                       |
| 13. | de Oliveira L., Larocca R., Sass N., Câmara N.O. Proportion of invariant NKT cells in normal pregnant women at term: an evaluation in peripheral blood, placenta and umbilical cord blood. Am. J. Reprod. Immunol., 2011, Vol. 65, no. 1, pp. 11-12. |  | doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00915.x |
| 14. | Rich R.L., Hoth L.R., Geoghegan K.F., Brown T.A., LeMotte P.K. et al. Kinetic analysis of estrogen receptor/ligand interactions. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 2002, Vol. 99, no. 13, pp. 8562-8567.  |  | doi: 10.1073/pnas.142288199           |
| 15. | Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol., 2010, Vol. 63, no. 6, pp. 601-610.   |  | doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x |