

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ: ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ФЕНОТИП, ФУНКЦИИ

Тыщук Е.В.<sup>1</sup>, Михайлова В.А.<sup>1, 2</sup>, Сельков С.А.<sup>1, 2</sup>, Соколов Д.И.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** НК-клетки (от Natural killer), или естественные киллеры, представляют собой группу лимфоцитов врожденного иммунитета, образующихся в костном мозге. Выделение НК-клеток в отдельную популяцию лимфоцитов связано с открытием их способности индуцировать гибель опухолевых клеток без предварительной сенсibilизации. В настоящем обзоре предпринята попытка систематизации представленных в литературе многочисленных данных о биологии НК-клеток. Авторами рассмотрены этапы дифференцировки НК-клеток из общего лимфоидного предшественника (CLP) в костном мозге, описаны две функционально различные популяции зрелых НК-клеток – CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> и CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>. Кроме того, обсуждается роль цитокинов и хемокинов в развитии НК-клеток. В обзоре собраны данные о спектре экспрессируемых НК-клетками адгезионных молекул (LFA-1, LFA-2, LFA-3;  $\alpha$ M $\beta$ 2,  $\alpha$ X $\beta$ 2, L-selectin, VLA-4, VLA-5; PECAM-1; CEACAM-1), цитокиновых рецепторов (IL-1R, IL-2ra, IL-2Rb/IL-2Rc, IL-6R $\alpha$ , IL-7Ra, IL-8R, IL-10R, IL-12R $\beta$ 1, IL-15ra, IL-18R, IL-21ra, IFNGR2, TGFBR, c-Kit, CXCR1, CXCR3, CXCR4, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, IChemR23, CX3CR1), а также рецепторов, регулирующих активность НК-клеток (LILRB1, LILRB2, LILRB4; KIR2DL1-5; KIR2DS1-5; KIR3DL1-3; KIR3DS1; NKG2A, NKG2C, NKG2D; Siglec7, Siglec9; CD16; NKRP-1; TIGIT; TACTILE; NKp30, NKp44, NKp46, NKp80; LAIR-1; PD-1; TIM-3; 2B4; TLR1-9). Авторами также рассмотрены механизмы реализации НК-клетками цитотоксической активности, в том числе за счет экспрессии МНС-I-специфических рецепторов, Fc-рецепторов CD16, взаимодействия рецепторов и лигандов апоптоза (Fas-FasL и TRAIL-TRAILR), а также других рецепторов. В обзоре подробно описано строение иммунологического синапса между НК-клеткой и клеткой-мишенью, рецепторные взаимодействия и роль цитоскелета при его формировании. Помимо активирующего иммунологического синапса, в обзоре описывается ингибирующий вариант, а также приведен пример регуляции активности НК-клеток посредством ингибирующего синапса. Авторами суммированы данные о способах экзоцитоза литических гранул НК-клетками, включающих полное или частичное слияние везикул с плазматической мембраной, экзоцитоз везикул, содержащих перфорин и FasL, и образование микровезикул, содержащих гранзим В. В обзоре описаны данные о способности НК-клеток сохранять активированное состояние в течение продолжительного времени, а также поддерживать контакт одновременно с несколькими мишенями. Помимо функций, свойственных естественным киллерам как клеткам врожденного иммунитета, авторы указывают на их способность

### Адрес для переписки:

Тыщук Елизавета Владимировна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
акушерства, гинекологии и репродуктологии  
имени Д.О. Отта»  
199034, Россия, Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, 3.  
Тел.: 8 (931) 963-85-78.  
E-mail: tyshhuk.elizaveta@gmail.com

### Address for correspondence:

Tyshchuk Elizaveta V.  
D. Ott Research Institute of Obstetrics,  
Gynecology and Reproductology  
199034, Russian Federation, St. Petersburg,  
Mendeleevskaya line, 3.  
Phone: 7 (931) 963-85-78.  
E-mail: tyshhuk.elizaveta@gmail.com

### Образец цитирования:

Е.В. Тыщук, В.А. Михайлова, С.А. Сельков,  
Д.И. Соколов «Естественные киллеры: происхождение,  
фенотип, функции» // Медицинская иммунология,  
2021. Т. 23, № 6. С. 1207-1228.  
doi: 10.15789/1563-0625-NKC-2330  
© Тыщук Е.В. и соавт., 2021

### For citation:

E.V. Tyshchuk, V.A. Mikhailova, S.A. Selkov, D.I. Sokolov  
“Natural killer cells: origin, phenotype, function”, *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2021,  
Vol. 23, no. 6, pp. 1207-1228.  
doi: 10.15789/1563-0625-NKC-2330  
DOI: 10.15789/1563-0625-NKC-2330

проявлять черты клеток адаптивного иммунитета. В целом, разнообразие механизмов, регулирующих активность НК-клеток, дополняет специфические функции лимфоцитов, что делает работу иммунной системы более эффективной.

*Ключевые слова:* НК-клетки, дифференцировка, рецепторы, цитотоксичность, иммунологический синапс, цитокины

## NATURAL KILLER CELLS: ORIGIN, PHENOTYPE, FUNCTION

Tyshchuk E.V.<sup>a</sup>, Mikhailova V.A.<sup>a, b</sup>, Selkov S.A.<sup>a, b</sup>, Sokolov D.I.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Natural killer cells (NK) are innate immune lymphocytes produced in the bone marrow. Isolation of NK cells as a separate population of lymphocytes is related to discovery of their ability to induce the death of tumor cells without prior sensitization. In this review, an attempt was made to systematize the numerous data on the biology of NK cells presented in the literature. The authors consider the stages of NK cells' differentiation from a common lymphoid progenitor (CLP) in the bone marrow, describe two functionally different populations of mature NK cells – CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> and CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>. In addition, the role of cytokines and chemokines in the development of NK cells is discussed. The review includes data on the spectrum of molecules expressed by NK cells: adhesion molecules (LFA-1, LFA-2, LFA-3;  $\alpha$ M $\beta$ 2,  $\alpha$ X $\beta$ 2, L-selectin, VLA-4, VLA-5; PECAM-1; CEACAM-1), cytokine receptors (IL-1R, IL-2ra, IL-2Rb/IL-2Rc, IL-6R $\alpha$ , IL-7Ra, IL-8R, IL-10R, IL-12R $\beta$ 1, IL-15ra, IL-18R, IL-21ra, IFNGR2, TGFBR, c-Kit, CXCR1, CXCR3, CXCR4, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, IChemR23, CX3CR1), as well as receptors that regulate the activity of NK cells (LILRB1, LILRB2, LILRB4; KIR2DL1-5; KIR2DS1-5; KIR3DL1-3; KIR3DS1; NKG2A, NKG2C, NKG2D; Siglec7, Siglec9; CD16; NKRP-1; TIGIT; TACTILE; NKp30, NKp44, NKp46, NKp80; LAIR-1; PD-1; TIM-3; 2B4; TLR1-9). The authors also examine the mechanisms of implementing cytotoxic activity by NK cells, including cytotoxicity, via expression of MHC-I-specific receptors, CD16 Fc receptors, receptors and ligands of apoptosis (Fas-FasL and TRAIL-TRAILR) as well as other receptors. The review describes in detail the structure of immunological synapse between the NK cell and target cell, receptor interactions, and the role of the cytoskeleton in its formation. The data are summarized on the variants of exocytosis of lytic granules by NK cells, including complete or partial fusion of vesicles with the plasma membrane, exocytosis of vesicles containing perforin and FasL, and the formation of microvesicles containing granzyme B. The review also describes data on ability of NK cells to maintain activated state for a long time, as well as to maintain contact with several targets at the same time. In addition to the functions inherent in natural killers as cells of innate immunity, the authors point out their ability to exhibit the features of cells of adaptive immunity. In general, a variety of mechanisms that regulate the activity of NK cells may complement the specific functions of lymphocytes, thus making the immune system more efficient.

*Keywords:* NK cells, differentiation, receptors, cytotoxicity, immunological synapse, cytokines

Работа поддержана грантом РФФ № 21-15-00021.

### Введение

НК-клетки (от Natural killers), или естественные киллеры, представляют собой группу лимфоцитов врожденного иммунитета, обладающих цитотоксической активностью [21, 46]. Изначально НК-клетки привлекли к себе внимание благодаря возможности убивать опухолевые клетки без предварительной сенсibilизации. Позже было выяснено, что, помимо этого, они атакуют инфицированные вирусом клетки, выделяют цитокины, регулируя таким образом активность других иммунных клеток, а также играют

важную роль при беременности [43, 78]. Одной из особенностей НК-клеток является способ распознавания ими своих мишеней. Полагают, что они детектируют инфицированные и измененные клетки по принципу «отсутствия своего». Это означает, что естественные киллеры реагируют на отсутствие на поверхности клеток молекул главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC-I), которые в норме экспрессированы на поверхности здоровых клеток [78]. Для лучшего понимания особенностей естественных киллеров, необходимо рассмотреть путь их развития.

#### Происхождение НК-клеток

Естественные киллеры происходят из общего лимфоидного предшественника (CLP) в костном мозге. Общий лимфоидный предше-

ственик дает начало нескольким популяциям клеток: про-В- и пре-Т-лимфоцитам, клеткам-предшественникам лимфоцитов врожденного иммунитета (ILC) и линии предшественников НК-клеток (NKP) [2, 6, 32]. Каждый этап созревания клетки можно отследить благодаря маркерам, экспрессируемым на цитоплазматической мембране. Однако в литературе не удается найти единой классификации всех стадий дифференцировки НК-клеток, особенно ранних этапов. В связи с этим возможны некоторые различия в названиях стадий дифференцировки НК-клеток, а также в рецепторах, характеризующих ту или иную стадию. В литературе описано, что изначально гемопоэтическая стволовая клетка (HSC) имеет фенотип  $Lin^-CD34^+CD133^+CD45RA^-CD38^{dim}CD244^+CD10^-$  [6, 81]. Затем HSC образует клетку-предшественник лимфоидных клеток, которая экспрессирует  $CD45RA^+$  [6]. Впоследствии от нее отделяется общий лимфоидный предшественник (CLP), который обладает фенотипом  $CD34^+CD45RA^+CD38^+CD7^+CD10^+$ . Затем CLP последовательно образует несколько последовательных стадий предшественников ILC, после чего от общего предшественника ILC отделяется клетка-предшественник НК-клеток (NKP) [80]. Экспрессия молекулы CD122 (IL-2R $\beta$ ) определяет отделившуюся линию НК-клеток, а появление на поверхности такой клетки CD56 сообщает о превращении незрелой НК-клетки в зрелую [6, 105]. Зрелая НК-клетка приобретает свойственные ей поверхностные маркеры, включая MHC-связывающие рецепторы, например, CD94/NKG2A и иммуноглобулиноподобные рецепторы (KIR) [40].

Выделяют две функционально различные подгруппы НК-клеток:  $CD56^{bright}CD16^-$  и  $CD56^{dim}CD16^+$ . Ранее мы описывали особенности дифференцировки данных популяций НК-клеток [81]. Развитие и происхождение этих двух подгрупп не до конца изучены. Полагают, что  $CD56^{bright}$  популяция является первичной и дает начало  $CD56^{dim}$  популяции. Этот переход может быть связан с активацией определенных транскрипционных факторов, что нами также было рассмотрено ранее [80]. Кроме того, о дифференцировке  $CD56^{dim}$  популяции из  $CD56^{bright}$  свидетельствует локализация  $CD56^{bright}$  НК-клеток во вторичных лимфоидных органах, где в норме находятся «дозревающие» клетки. Кроме того, по количеству они превосходят популяцию  $CD56^{dim}$  в тканях новорожденных. После рождения количество  $CD56^{dim}$  НК-клеток постепенно увеличивается, а основной их пул находится в циркуляции [133]. Также предполагается, что незрелые НК-клетки могут напрямую давать популяцию  $CD56^{dim}$  НК-клеток, однако эти данные недостаточно хорошо изучены [6]. Популяция  $CD56^{bright}$

преимущественно продуцирует цитокины, а перфорин и гранзимы в таких клетках синтезируются слабо [31, 85]. Популяция  $CD56^{dim}$ , напротив, обладает высокой цитотоксической активностью и синтезирует большое количество литических гранул. Эти НК-клетки способны к активному синтезу цитокинов после активации через различные рецепторы. Преобладающее число  $CD56^{dim}$  клеток находится в циркуляции [31, 85].

Модель дифференцировки НК-клеток не является линейной. Кроме того, наличие маркеров, перечисленных выше, не всегда обязательно в ходе созревания, например, отсутствие CD10 и CD7 снижает интенсивность развития НК-клеток, но не останавливает его [21]. В зависимости от локализации фенотип НК-клеток и ответ на стимуляцию цитокинами может варьировать [85]. Так, ранее нами рассмотрены особенности фенотипических и функциональных характеристик НК-клеток матки [2, 4, 81].

Местом созревания естественных киллеров традиционно считался костный мозг, но недавние исследования предполагают наличие других вариантов. Развитие НК-клеток из их  $CD34^+$  предшественников обнаружено в миндалинах, пуповинной крови и в тканях плода [105]. Предшественники естественных киллеров также были найдены в децидуальной оболочке. Предполагается, что они развиваются в зрелые НК-клетки благодаря децидуальному микроокружению [121].

Говоря о развитии естественных киллеров, необходимо упомянуть о клеточном микроокружении, которое влияет на созревание НК-клеток за счет выделения цитокинов. Одним из самых важных цитокинов, необходимых для развития НК-клеток, является IL-15, который экспрессируется клетками стромы костного мозга, тимуса, лимфатических узлов, а также продуцируется клетками крови, такими как дендритные клетки и макрофаги [30, 40]. Кроме того, мРНК IL-15 конститутивно экспрессирован во многих органах, например, в плаценте, скелетных мышцах, почках [30]. Помимо IL-15, в ходе развития естественных киллеров важную роль играют цитокины IL-21 и IL-2. Их функция заключается в усилении пролиферации активированных НК-клеток, а также продукции у них литических молекул, содержащих перфорин и гранзимы [6]. SCF и Flt3-L – молекулы, контролируемые выживание и пролиферацию молодых НК-клеток. Так, Flt3-L индуцирует экспрессию  $\beta$ -цепи, общую для рецепторов IL-2 и IL-15, вследствие чего развивающиеся естественные киллеры приобретают способность взаимодействовать с этими цитокинами [85]. IL-7 – еще один цитокин, необходимый для развития НК-клеток на ранних стадиях [6].

Хемокины – группа цитокинов, которая не только участвует в развитии лимфоцитов, но и обеспечивает их распределение в организме. На начальных этапах развития в костном мозге НК-клетки экспрессируют высокие уровни рецептора CXCR4. Высокое содержание этого рецептора на поверхности НК-клеток может усиливать ответ на IL-15, стимулируя таким образом пролиферацию и дифференцировку. В то же время взаимодействие CXCR4 с лигандом CXCL12 влияет на дифференцировку НК-клеток на поздних стадиях развития [16]. Постепенно уровень CXCR4 снижается, и НК-клетка может взаимодействовать с другими лигандами. Например, рецептор к сфингозину S1P5 связывает сфингозин S1P. Это взаимодействие стимулирует зрелые НК мигрировать из костного мозга [16, 133]. В дальнейшем, в зависимости от хемокиновых рецепторов, экспрессируемых на поверхности, естественные

киллеры находятся в циркуляции или заселяют лимфоидные органы и другие ткани.

В целом НК-клетки можно назвать достаточно однородной популяцией, однако и среди них выделяют подгруппы клеток, несущих разный набор поверхностных рецепторов и выполняющих разные задачи.

#### Фенотип зрелых НК-клеток

Естественные киллеры взаимодействуют с другими клетками за счет поверхностных рецепторов, которые можно разделить на несколько групп: адгезионные рецепторы, рецепторы для цитокинов, активирующие и ингибирующие рецепторы, рецепторы, индуцирующие апоптоз, и другие.

#### Молекулы адгезии

НК-клетки несут молекулы клеточной адгезии – белки, обеспечивающие связывание с другими клетками и внеклеточным матриксом (табл. 1). Наличие адгезионных молекул, в част-

ТАБЛИЦА 1. ЭКСПРЕССИЯ АДГЕЗИОННЫХ МОЛЕКУЛ НК-КЛЕТКАМИ

TABLE 1. EXPRESSION OF ADHESION MOLECULES BY NK CELLS

Рецептор Receptor	Кластер дифференцировки Cluster of differentiation	Лиганды Ligands
LFA-1	CD11a/CD18 [13, 85]	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 [24, 25, 85]
LFA-2	CD2 [85]	CD58, CD48 [85]
LFA-3	CD58 [3, 85]	CD2 [85]
$\alpha$ M $\beta$ 2 (Mac-1)	CD11b/CD18 [3, 85]	<b>C3bi, фибриноген, x factor, ICAM-4 [85] ICAM-1 [25, 33], ICAM-2 [33], ICAM-3 [122]</b> C3bi, fibrinogen, x factor, ICAM-4 [85] ICAM-1 [25, 33], ICAM-2 [33], ICAM-3 [122]
$\alpha$ X $\beta$ 2	CD11c/CD18 [3, 85]	<b>C3bi, фибриноген, ICAM-1 [85]</b> C3bi, fibrinogen, ICAM-1 [85]
N-CAM	CD56 [85]	FGFR1 [85]
Human NK-1 (HNK-1)	CD57 [85]	– [85]
L-selectin	CD62L [85]	GLyCAM-1, MadCAM-1 [85] CSPG2 [131]
VLA-4	CD49d/CD29 [3, 128]	<b>Фибронектин [45], VCAM-1 [29, 102]</b> Fibronectin [45], VCAM-1 [29, 100]
VLA-5	CD49e/CD29 [62]	<b>Фибронектин [45]</b> Fibronectin [45]
PECAM-1	CD31 [3, 129]	PECAM-1 [22]
CEACAM-1	CD66a [66]	CEACAM-1 [78]

**ТАБЛИЦА 2. ЭКСПРЕССИЯ НК-КЛЕТКАМИ РЕЦЕПТОРОВ ЦИТОКИНОВ**

TABLE 2. EXPRESSION OF CYTOKINE RECEPTORS BY NK CELLS

Рецептор Receptor	Кластер дифференцировки Cluster of differentiation	Лиганды Ligands
IL-1R		IL-1 $\beta$ [52]
IL-2ra	CD25 CD122/CD132 [85]	IL-2 [85]
IL-2Rb/IL-2Rc	CD122/CD132 [85]	IL-2 и IL-15 [85]
IL-6R $\alpha$	CD126 [79]	IL-6 [52]
IL-7ra	CD127 [85]	IL-7 [85]
IL-8R	CXCR1, CD181 [76]	IL-8 [130]
IL-10R	CD210 [84]	IL-10 [52]
IL-12R $\beta$ 1	CD212 [74]	IL-12 [52]
IL-15ra	CD215 [69]	IL-15 [52]
IL-18R	CD218a [85]	IL18 [85]
IL-21ra	CD360 [71]	IL-21 [52]
IFNGR2		IFN $\gamma$ [103]
TGF-BR		TGF- $\beta$ [104]
c-Kit	CD117 [85]	SCF (KL) [85]
CXCR1	CD128 [85]	IL8 [85]
CXCR3	CD183 [85]	CXCL9, CXCL10, CXCL11 [85]
CXCR4	CD184 [85]	CXCL2 [85], CXCL12 [15]
CCR4	CD194 [85]	CCL2, MIP-1b (CCL4), RANTES, CCL17, CCL22 [85]
CCR5	CD195 [17]	CCL4, RANTES, CCL20 [17]
CCR6	CD196 [135]	CCL20 [15]
CCR7	CD197 [85]	CCL19, CCL21 [85]
IChemR23		<b>Хемерин [85]</b> Chemerin [85]
CX3CR1		<b>Фракталкин [85]</b> Fractalkine [85]

ТАБЛИЦА 3. ЭКСПРЕССИЯ НК-КЛЕТКАМИ РЕЦЕПТОРОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ИХ АКТИВНОСТЬ

TABLE 3. EXPRESSION OF RECEPTORS BY NK CELLS THAT REGULATE THEIR ACTIVITY

Рецептор Receptor	Кластер дифференцировки Cluster of differentiation	Лиганды Ligands	Сигнальный путь Signal pathway	Результат взаимодействия НК с лигандом Result of interaction
LIRB1/ILT2	CD85J [51]	HLA-I, UL-18 (CMV) [85]	ITIM-модуль / ITSM [51] ITIM-motif / ITSM [51]	Ингибирование [85] Inhibition [85]
LIRB2/ILT4	CD85D [51]	HLA-I [90]	ITIM-модуль [51] ITIM-motif [51]	Ингибирование [51] Inhibition [51]
LILRB4/ILT3	CD58K [66]	HLA-I [66]	ITIM-модуль [61] ITIM-motif [61]	Ингибирование [66] Inhibition [66]
KIR2DL1	CD158a [85]	HLA-C2 (C*02, C*04, C*05, C*06) [90]	ITIM-модуль [1] ITIM-motif [1]	Ингибирование [85] Inhibition [85]
KIR2DL2/3	CD158b [85]	HLA-C1 (C*01, C*03, C*07, C*08 HLA-C2 (C*0501, C*0202, C*0401) HLA-B (B*4601, B*7301) [90]	ITIM-модуль [1] ITIM-motif [1]	Ингибирование [85] Inhibition [85]
KIR2DL4	CD158d [85]	HLA-G [90]	FcεR1γ / ITIM- модуль [1] FcεR1γ / ITIM-motif [1]	Активация / Ингибирование [85] Activation / Inhibition [85]
KIR2DL5A/B	CD158f [85]	– [90]	ITIM-модуль [1] ITIM-motif [1]	Ингибирование [85] Inhibition [85]
KIR2DS1	CD158h [85]	HLA-C2 (C*02, C*04, C*05, C*06) [90]	DAP12 [1]	Активация [85] Activation [85]
KIR2DS2	CD158j [85]	HLA-A*1101, HLA-C C1 (слабо) [90]	DAP12 [1]	Активация [85] Activation [85]
KIR2DS3	CD158j [85]	– [90]	DAP12 [1]	Активация [85] Activation [85]
KIR2DS4	CD158i [85]	HLA-A*1102 HLA-C (C*0501, C*1601, C*0202) [90]	DAP12 [1]	Активация [85] Activation [85]
KIR2DS5	CD158f [85]	– [90]	DAP12 [1]	Активация [85] Activation [85]
KIR3DL1	CD158e1 [85]	HLA-A (A*24, A*23, A*32) HLA-B (B*08, B*27, B*57, B*58) [90]	ITIM-модуль [1] ITIM-motif [1]	Ингибирование [85] Inhibition [85]
KIR3DL2	CD158k [85]	HLA-A (A*03, A*11) HLA-B27, HLA-F [90] CpG-ODN [85]	ITIM-модуль [1] ITIM-motif [1]	Ингибирование [85] Inhibition [85]
KIR3DL3	CD158z [1]	– [90]	ITIM-модуль [1] ITIM-motif [1]	Ингибирование [1] Inhibition [1]
KIR3DS1	CD158e2 [85]	HLA-B*5701, HLA-F [90]	DAP12 [1]	Активация [85] Activation [85]

Таблица 3 (продолжение)  
Table 3 (continued)

Рецептор Receptor	Кластер дифференцировки Cluster of differentiation	Лиганды Ligands	Сигнальный путь Signal pathway	Результат взаимодействия НК с лигандом Result of interaction
<b>NKG2A/KLRD-1</b>	CD159a/CD94 [85]	HLA-E [85]	<b>ITIM-модуль [1]</b> ITIM-motif [1]	<b>Ингибирование [85]</b> Inhibition [85]
<b>NKG2C/KLRD-1</b>	CD159c/CD94 [85]	HLA-E [85]	DAP12 [1]	<b>Активация [85]</b> Activation [85]
<b>NKG2D</b>	CD314 [85]	MICA, MICB, ULBPs [85]	DAP10 [1]	<b>Активация [85]</b> Activation [85]
<b>IRp60</b>	CD300a [85]	<b>Псевдорабид вирус, α-герпесвирус фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин [108]</b> Pseudorabide virus, α-herpesvirus, phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine [108]	<b>ITIM-модуль [1]</b> ITIM-motif [1]	<b>Ингибирование [85]</b> Inhibition [85]
<b>p75/AIRM1 (Siglec7)</b>	CD328 [85]	<b>Терминальные остатки сиаловой кислоты (Neu5Acα2-8NeuAc) [1]</b> Terminal sialic acid residues (Neu5Acα2-8NeuAc) [1]	<b>ITIM-модуль [1]</b> ITIM-motif [1]	<b>Ингибирование [85]</b> Inhibition [85]
<b>Siglec9</b>	CD329 [1]	<b>Терминальные остатки сиаловой кислоты (Neu5Acα2-8NeuAc) [1]</b> Terminal sialic acid residues (Neu5Acα2-8NeuAc) [1]	<b>ITIM-модуль [1]</b> ITIM-motif [1]	<b>Ингибирование [1]</b> Inhibition [1]
<b>FcγRIII</b>	CD16 [85]	IgG [85]	FcεRIγ, CD3ζ [1]	<b>Активация [85]</b> Activation [85]
<b>NKRP-1</b>	CD161 [85]	LLT-1 [85]		<b>Активация [85]</b> Activation [85]
<b>DNAM-1</b>	CD226 [85]	<b>Нектин-2 (CD112) PVR (CD155) [85]</b> Nectin-2 (CD112) PVR (CD155) [85]		<b>Активация [85]</b> Activation [85]
<b>TIGIT</b>		<b>Нектин-2 (CD112), PVR (CD155) [106], возможно, нектин-3 (CD113) [115]</b> Nectin-2 (CD112) PVR (CD155) [108] possibly, nectin-3 (CD113) [115]	<b>ITIM- и ITT-like модуль [108]</b> ITIM- and ITT-like motif [108]	<b>Ингибирование [108]</b> Inhibition [108]
<b>TACTILE</b>	CD96 [108]	PVR (CD155), CD111 [108]	<b>ITIM-модуль [108]</b> ITIM-motif [108]	<b>Ингибирование [108]</b> Inhibition [108]
<b>PVRIG</b>	CD112R [108]	<b>Нектин-2 (CD112) [108]</b> Nectin-2 (CD112) [108]		<b>Ингибирование [108]</b> Inhibition [108]

Таблица 3 (окончание)  
Table 3 (continued)

Рецептор Receptor	Кластер дифференцировки Cluster of differentiation	Лиганды Ligands	Сигнальный путь Signal pathway	Результат взаимодействия НК с лигандом Result of interaction
<b>TIM-3</b>		Ceacam-1 [108]		<b>Ингибирование</b> [108] Inhibition [108]
<b>LAG-3</b>	CD223 [115]	LSEctin [108]	<b>KIEELE-мотив</b> [115] KIEELE-motif [115]	<b>Ингибирование</b> [108] Inhibition [108]
<b>PD-1</b>	CD279 [115]	PD-L1 (CD274), PD-L2 (CD273) [115]	<b>ITIM- и ITSM-модуль</b> [115] ITIM- and ITSM-motif [115]	<b>Ингибирование</b> [108] Inhibition [108]
<b>2B4</b>	CD244 [85]	CD48 [85]	<b>SAP / EAT-4 / ITSM-модуль</b> [1] SAP/EAT-4/ITSM-motif [1]	<b>Активация / Ингибирование</b> [1] Activation / Inhibition [1]
<b>NTB-A</b>	CD352 [85]	NTB-A [85]	<b>SAP / EAT-4 / ITSM-модуль</b> [1] SAP / EAT-4 / ITSM-motif [1]	<b>Активация / Ингибирование</b> [1] Activation / Inhibition [1]
<b>CRACC</b>	CD319 [1]	CRACC [1]	<b>SAP / EAT-4 / ITSM-модуль</b> [1] SAP / EAT-4 / ITSM-motif [1]	<b>Активация / Ингибирование</b> [1] Activation / Inhibition [1]
<b>NKp46</b>	CD335 [85]	<b>Вирусный HA HN</b> [85] Viral HA HN [85]	FcεR1γ, CD3ζ [1]	<b>Активация</b> [85] Activation [85]
<b>NKp44</b>	CD336 [85]	<b>Вирусный HA HN</b> [85] Viral HA HN [85]	DAP12 [1]	<b>Активация</b> [85] Activation [85]
<b>NKp30</b>	CD337 [85]	B7-H6 [85]	FcεR1γ, CD3ζ [1]	<b>Активация</b> [85] Activation [85]
<b>NKp80</b>		AICL (activation-induced C-type lectin) [85]	<b>HemITAM-модуль</b> [1] HemITAM-motif [1]	<b>Активация</b> [85] Activation [85]
<b>LAIR-1</b>	CD305 [1]	<b>Коллаген</b> [1] Collagen [1]	<b>ITIM-модуль</b> [1] ITIM-motif [1]	<b>Ингибирование</b> [1] Inhibition [1]
<b>KLRG1/MAFA</b>		<b>Кадгеринины</b> [1] Cadherins [1]	<b>ITIM-модуль</b> [1] ITIM-motif [1]	<b>Активация</b> [1] Activation [1]
<b>TLR с 1 по 9</b>		<b>Флагеллин, ssРНК, липопептиды и липополисахариды мембран бактерий</b> [60] Flagellin, ssRNA, lipopeptides and lipopolysaccharides of bacterial membranes [60]	NF-κB, IRF [14] MyD88, TIRAP / Mal, Tollip [117]	<b>Активация</b> [8] Activation [8]

ности LFA-1, необходимо при дифференцировке естественных киллеров [86]. Кроме того, эти молекулы (LFA-1, Mac-1) позволяют НК-клеткам связываться с мишенями, активировать-

ся и формировать иммунологический синапс [92, 120]. Экспрессия у CD16<sup>+</sup> НК-клеток молекулы L-selectin и наличие ее лигандов (MADCAM1, CSPG2) на клетках эндометрия делает возмож-



ным привлечение этой популяции киллеров в матку из периферической крови [131].

**Экспрессия НК-клетками рецепторов для цитокинов** определяет способность отвечать на их воздействие (табл. 2). Следует отметить, что несмотря на наличие в литературе сведений о широком спектре цитокинов, влияющих на естественные киллеры, не всегда исследователи указывают на наличие рецепторов для этих цитокинов на цитоплазматической мембране.

В зависимости от экспрессии определенных хемокиновых рецепторов, НК-клетки способны мигрировать в разные органы и ткани. Например, циркулирующие клетки CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> направляются в лимфатические узлы, поскольку экспрессируют хоминг-рецептор CCR7, лигандами которого являются CCL19 и CCL21 [20, 68]. Циркулирующие клетки CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> мигрируют в матку, куда их привлекают хемокины CXCL10 и CXCL12 [68]. Клетки CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>, экспрессирующие рецепторы к хемерину, CXCR1, и CX3CR1, направляются в воспалительные центры периферических тканей по градиенту их лигандов [110]. Установлено, что на киллерах в печени и лимфоидных тканях экспрессируются рецепторы CXCR6 и CCR5 [20]. Было показано, что СС-хемокины мобилизуют ионы кальция и стимулируют высвобождение цитолитических гранул у естественных киллеров, а также регулируют их адгезивность [89].

Роль интерлейкинов в процессе дифференцировки и пролиферации естественных киллеров была описана ранее [81], однако зрелые клетки также подвергаются их действию. Цитокины IL-2, IL-15, IL-18, IL-21 вызывают активацию у НК-клеток цитотоксической функции [52]. Опухолевые клетки способны выделять IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-23, IL-35, TGF- $\beta$ , регулируя тем самым активность НК-клеток [52, 130]. В условиях опухолевого роста IL-6 и IL-8 запускают STAT-3 путь сигналинга в НК-клетках, что ведет к снижению у них экспрессии активирующих рецепторов NKp30 и NKG2D [130]. IL-6 в опухолях также регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  и запускает синтез антагонистов их рецепторов, подавляя воспаление [52]. Показано, что вместе IL-6 и IL-10 способствуют пролиферации опухолевых клеток, их выживанию и метастазированию, стимулируют секрецию ими ангиогенных факторов VEGF и FGF, одновременно подавляя активность естественных киллеров [52]. IL-10 обладает прямым ингибирующим действием в отношении НК-клеток, ограничивая синтез ими некоторых провоспалительных цитокинов, включая TNF $\alpha$  и IL-6 [100]. IL-10 также может оказывать косвенное ингибирующее воздействие на про-

дукцию НК-клетками IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ , подавляя секрецию антигенпрезентирующими клетками IL-12, IL-15 и IL-18 [52]. Следует отметить, что экспрессия рецепторов для IFN $\gamma$  (IFNGR2) обнаружена только у некоторых популяций естественных киллеров [103]. TGF- $\beta$  – цитокин, секретируемый различными клетками, в том числе раковыми, влияет на дифференцировку и развитие НК-клеток, а также негативно воздействует на их активность [9, 134]. Механизмы угнетения киллеров запускают трансформирование НК-клеток в другие ILC, подавление метаболических процессов, снижение экспрессии активирующих рецепторов NKp30 и NKG2D [9, 104]. TGF- $\beta$ -опосредованное ингибирование гликолиза нарушает продукцию IFN $\gamma$  НК-клетками, а угнетение окислительного фосфорилирования отрицательно сказывается на их цитотоксических функциях [134]. Кроме того, на пролиферацию и цитотоксические функции НК-клеток отрицательно влияет депривация триптофана, вызванная индоламин-2,3-диоксигеназой [41, 64].

В зависимости от клеточного микроокружения и установившейся цитокиновой сети естественные киллеры могут по-разному отвечать на действие цитокинов. Например, при взаимодействии НК-клеток с дендритной клеткой последняя за счет продукции IL-1 $\beta$  инициирует экспрессию НК-клеткой CD95 и способна через этот рецептор ввести НК-клетку в апоптоз, контролируя тем самым активность естественных киллеров [119]. С другой стороны, установлено, что макрофаги M1 за счет продукции IL-1 $\beta$  способны активировать НК-клетку, стимулируя экспрессию NKp44 [72]. Естественные киллеры и сами могут вносить вклад в создание локальной цитокиновой сети, аутокринно и паракринно регулируя собственные взаимоотношения с мишенями. Установлено, что активация НК-клеток через KIR2DL4 стимулирует продукцию ими хемокинов и цитокинов, включая IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8, которые могут прямо или косвенно способствовать ремоделированию сосудов, воздействуя на другие типы клеток в локальном микроокружении [100, 125].

#### **Рецепторы, контролирующая активность НК-клеток**

Наличие большого числа ингибирующих и активирующих рецепторов (табл. 3) позволяет естественным киллерам эффективно распознавать и уничтожать измененные клетки организма, например зараженные вирусами или раковые клетки. Принятие решения НК-клеткой о том, убивать мишень или нет, представляет собой процесс взвешивания «за» и «против». В том случае, если сигналы активации («за») перевесят ингибирую-

щие сигналы («против»), киллер становится цитотоксичным по отношению к мишени [78].

Первая группа рецепторов, ответственных за активность НК-клеток – это МНС-I-специфические рецепторы. Клетки организма, экспрессирующие молекулы локуса МНС-I, воспринимаются киллерами как здоровые, и, таким образом, избегают цитотоксической реакции [54, 110]. Среди МНС-I-специфических рецепторов выделяют следующие группы: Killer Ig-like receptors (KIRs), Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor (LILR, LIR, ILT, CD85) и CD94/NKG2A/V/C [78, 85, 110]. Эти рецепторы, в особенности KIR, очень полиморфны, так как их гены многократно дублированы. Эта особенность позволяет киллерам связывать молекулы разных аллелей локуса МНС I класса.

Киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы (KIR или CD158) НК-клеток представляют собой гликопротеины, содержащие иммуноглобулиноподобные домены [23], которые могут быть длинными (L) или короткими (S) [132]. Через KIR-рецепторы могут передаваться как сигналы ингибирования, так и активации. Лигандами KIR-рецепторов являются молекулы МНС I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C), а также неклассические молекулы МНС I класса [5, 38].

NKG2 рецепторы относятся к C-лектиновым рецепторам. Эти рецепторы также могут быть как активационными (NKG2C, NKG2E), так и ингибирующими (NKG2A) [59, 132]. Одним из активирующих рецепторов семейства NKG2 является NKG2D. Его лиганды – это MICA и MICB, а также UL16-связывающие белки (ULBP)1-6 [56, 78]. MICA и MICB (МНС class I-related chain molecules) – молекулы, гомологичные антигенам МНС-I [26, 37]. Как и молекулы МНС-I, они очень полиморфны: идентифицировано 100 аллельных вариантов MICA и 40 вариантов MICB [56]. При связывании лигандов с рецептором NKG2D активирующий сигнал передается в клетку за счет ассоциированной с ним адаптерной субъединицы DAP10 [56].

Лиганды NKG2D экспрессированы на многих видах опухолей и являются маркером клеток, испытывающих стресс [26, 37]. Оксидативный стресс приводит к увеличению в клетках свободных радикалов. В результате активные формы кислорода нарушают структуру ДНК, белков и липидов. Разрушение ДНК активирует сигнальные пути, в числе которых продукция лигандов рецептора NKG2D, а именно ULPBs и MICA [75]. Экспрессия лигандов NKG2D может также быть вызвана тепловым шоком, вирусной инфекцией и некоторыми провоспалительными сигналами [26]. Наличие лигандов NKG2D

на раковых клетках является сигналом к убийству для естественных киллеров. Чтобы избежать цитотоксичности НК-клеток, некоторые виды рака [26, 37, 75], а также клетки трофобласта при беременности [47], способны сбрасывать внеклеточные домены MICA/B, которые в дальнейшем связываются с рецептором NKG2D, подавляя активность естественных киллеров. Более того, показано, что продолжительное воздействие лигандов на NKG2D может вызывать нарушение других путей активации НК-клеток [26]. Что касается механизма сбрасывания лигандов, полагают, что в этом процессе задействованы матриксные металлопротеиназы (MMP929, MMP1430) и ADAM-протеазы (ADAM10, ADAM17) [26, 37]. Некоторые виды клеток также способны выделять везикулы с лигандами NKG2D. Такие лиганды являются более сильными ингибиторами, чем их срезанные протеазами фрагменты [82].

Существуют и другие рецепторы НК-клеток, лигандами которых не являются молекулы МНС. Например, рецепторы PD-1, TIGIT, TACTILE, TIM-3 и другие, отвечающие за поддержание гомеостаза НК-клеток. Эти рецепторы в норме отсутствуют на естественных киллерах. При паталогических условиях они могут быть экспрессированы, и при взаимодействии со своими лигандами на поверхности малигнизированных клеток стимулировать противоопухолевую активность НК-клеток [110].

Присутствие на НК-клетках активирующих рецепторов позволяет им распознавать лиганды на зараженных и измененных клетках и выполнять свою цитотоксическую функцию. NCR-рецепторы (от “natural cytotoxicity receptors”), принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов [116] включают рецепторы NKp30, NKp44, NKp46. Лигандом для рецептора NKp46 является гемагглютинин на инфицированных клетках, для рецепторов NKp30 и NKp44 лиганды на данный момент не установлены. Предполагают, что они могут связываться с шаперонами и отдельными белками раковых клеток [38, 69].

CD16 – еще один рецептор НК-клеток, передающий активирующие сигналы. Лигандом для него является Fc-фрагмент IgG, что позволяет киллерам находить раковые клетки, покрытые антителами, и осуществлять лизис мишени механизмом, известным как ADCC (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) [78].

Помимо названных, к активирующим рецепторам относят также DNAM-1, NKp80, 2B4, NTB-A, CRACC, однако говорят об их корцепторной функции, помогающей увеличить эффект таких рецепторов, как NKG2D или группы NCR [31, 78]. Кроме того, НК-клетки могут

ТАБЛИЦА 4. ЭКСПРЕССИЯ НК-КЛЕТКАМИ РЕЦЕПТОРОВ И ЛИГАНДОВ СМЕРТИ И ДРУГИХ МОЛЕКУЛ

TABLE 4. EXPRESSION OF DEATH RECEPTORS AND LIGANDS AND OTHER MOLECULES BY NK CELLS

Молекула Molecule	Кластер дифференцировки Cluster of differentiation	Лиганды Ligands
<b>Fas or Apo1</b>	CD95 [85]	CD95L [85]
<b>Fas лиганд Fas ligand</b>	CD95L [85]	CD95 [85]
<b>CD40L</b>	CD154 [85]	CD40 [85]
<b>TRAIL (TNFrelated apoptosis-inducing ligand)</b>	CD253 [85]	<b>DR4 (TRAIL-R1), DR5 (TRAIL-R2) [85] TRAIL-R3/decoy receptor 1, TRAIL-R4/decoy receptor 2 (3), остеопротегерин [112] DR4 (TRAIL-R1), DR5 (TRAIL-R2) [85] TRAIL-R3/decoy receptor 1, TRAIL-R4/decoy receptor 2 (3), osteoprotegerin [112]</b>
<b>LAMP-1</b>	CD107a [85]	– [85]

экспрессировать Toll-like рецепторы (TLRs), которые в присутствии провоспалительных цитокинов запускают активацию в ответ на бактериальные или вирусные продукты [8, 110].

В сигналинге большинства активирующих рецепторов важную роль играют Туг-содержащие мотивы, такие как ITAM, ITSM. Большая часть ингибирующих рецепторов содержит ITIM-мотив в составе внутриклеточных участков, который необходим при передаче в клетку ингибирующего сигнала. Существуют и другие мотивы: ITSM, ITT-like, ITIM-like [63, 78]. В отличие от ингибирующих рецепторов, несущих такие последовательности в цитозольном домене большинство активирующих рецепторов взаимодействует с мотив-содержащими молекулами. Так, сигнал от рецептора NKp44 и активирующих KIR передается от ассоциированного с ними гомодимера адаптерного белка DAP12, каждый мономер которого обладает последовательностью ITAM [54]. Сигналы от рецепторов NKp30, NKp46 и CD16 поступают в клетку за счет сигнальных молекул CD3 $\zeta$  и Fc $\epsilon$ RI $\gamma$ , имеющих ITAM-мотивы [58, 96, 114]. Комплекс CD3 принято считать маркером Т-лимфоцитов. Он ассоциирован с Т-клеточным рецептором (TCR) и необходим для его функционирования. Установлено, что комплекс CD3 состоит из трех димеров: CD3 $\epsilon\gamma$ , CD3 $\epsilon\delta$  и CD3 $\zeta\zeta$  [70]. Молекула CD3 $\zeta$  помимо Т-лимфоцитов была найдена у NKT- и у НК-клеток [57, 87, 114]. Показано, что низкий уровень CD3 $\zeta$  влияет на активность НК-клеток, а именно на процесс ADCC, в котором задействован рецептор CD16 [114].

НК-клетки очень разнообразны благодаря комбинации активирующих и ингибирующих рецепторов. В связи с этим могут формироваться естественные киллеры с малым количеством ингибирующих рецепторов, или такие, у которых активирующие рецепторы связываются с молекулами MHC-I [42]. В таких случаях киллеры могут воспринимать в качестве своих мишеней здоровые клетки. Чтобы избежать этого, существует обучение, пройдя которое НК-клетки приобретают способность отличать здоровые клетки от дефектных [35, 42, 118]. Клетки, проходящие обучение, в последствии отличаются по уровню восприимчивости к своим мишеням. Были предложены две модели, объясняющие эти различия [42]. Первая модель, модель «вооружения», предполагает, что восприимчивость НК-клеток тем выше, чем больше лигандов они связали ингибирующими рецепторами в ходе развития. Киллеры, несущие малое количество ингибирующих рецепторов или киллеры, не встретившие подходящий лиганд во время созревания, не способны в полной мере выполнять свои функции в будущем и становятся гипореактивными. Таким образом, вовлечение ингибирующих рецепторов НК-клетками во время развития делает их более компетентными [35, 42].

Вторая модель, модель «разоружения», заключается в потере клетками чувствительности при отсутствии стимуляции их ингибирующих рецепторов. Дело в том, что и зрелые и незрелые НК-клетки постоянно подвержены стимуляциям со стороны окружающих клеток. В случае если НК-клетки постоянно активируются, но практически не получают ингибирующие сигналы, они

теряют восприимчивость [42]. Было показано, что гипореактивные NK-клетки способны повышать свою активность при переносе из организма с недостаточным уровнем молекул МНС-I в организм с нормальными показателями МНС-I. Это свидетельствует об их способности обучаться в зрелом состоянии [35].

Существуют также другие молекулы, свойственные NK-клеткам (табл. 4). Как уже отмечено выше, воздействие на NK-клетку через рецептор Fas (CD95) приводит к ее гибели путем апоптоза. Напротив, Fas-лиганд, а также TRAIL и CD40L используется киллерами для убийства своих мишеней [85]. Молекула LAMP-1 (CD107 $\alpha$ ) – это маркер дегрануляции, позволяющий определить активность NK-клеток относительно мишени [85].

Таким образом, несмотря на отсутствие у естественных киллеров реаранжировки рецепторных генов, как это происходит у Т- и В-лимфоцитов, они также подразделяются на популяции, обладающие разным фенотипом. Наличие хемокиновых рецепторов позволяет NK-клеткам мигрировать к месту воспаления, ингибирующие и активирующие рецепторы помогают с большой точностью узнавать малигнизированные клетки, а адгезионные молекулы – прикрепляться к ним для последующего убийства.

#### **Функции NK-клеток и механизмы их реализации**

Функции естественных киллеров заключаются в обнаружении и уничтожении трансформированных клеток. Часто это клетки, утратившие молекулы МНС-I на мембране: инфицированные вирусами и опухолевые. Находясь в поиске мишеней, NK-клетки пользуются своими рецепторами, которые связываются с соответствующими лигандами. Эти взаимодействия считаются начальным этапом формирования иммунологического синапса, который способен запустить процесс выделения киллером везикул, содержащих литические молекулы [78].

#### **Формирование активирующего иммунологического синапса**

Имунологический синапс (ИС) – контакт, образующийся между клеткой иммунной системы и клеткой-мишенью. С его помощью естественный киллер осуществляет направленную секрецию своих гранул, не затрагивая соседние клетки и не повреждая их [12]. В зависимости от решения киллера о том, как поступить с клеткой-мишенью, между ними формируются разные контакты. В том случае, если на клетке оказалось мало молекул МНС-I или она экспрессирует несвойственные здоровой клетке белки, связавшиеся с активирующими рецепторами на

NK-клетке, происходит формирование активирующего синапса. Клетка, признанная киллером здоровой, проходит через образование ингибирующего синапса и остается нетронутой [34].

Имунологический синапс представляет собой скопление молекул в NK-клетке на границе с клеткой-мишенью. Такими молекулами могут быть рецепторы, элементы цитоскелета, сигнальные молекулы и клеточные органеллы [92]. Локальные скопления этих молекул в пределах синапса называют надмолекулярным кластером активации (SMAC), который делится на периферическую (pSMAC) и центральную (cSMAC) зоны [92]. В центральной зоне был обнаружен перфорин и некоторые активирующие рецепторы, в периферической – молекулы адгезии (CD2, CD11 $\alpha$ , CD11b), F-актин и часть активирующих рецепторов (NKG2D) [34, 93].

Процесс контакта NK-клетки с мишенью можно представить в трех этапах. Первый этап – узнавание, которое заключается в контакте и адгезии с клеткой-мишенью, а также в принятии решения о ее судьбе. Второй этап – эффекторный: реорганизация цитоскелета киллера, в том числе полимеризация актина и рост микротрубочек, кластеризация рецепторов и амплификация сигналов, синтез необходимых литических молекул, их транспорт к мембране и высвобождение в синапс. Последний этап – терминация, в ходе которой NK-клетка высвобождается из контакта с клеткой и готовится реагировать на новые мишени [67].

Изначально NK-клетка находится в поиске своих мишеней, взаимодействуя с множеством окружающих ее клеток. Она может передвигаться по градиенту хемокинов и прибывать в места, где необходимы эффекторные функции NK-клеток [92]. Первые слабые контакты киллера с мишенью осуществляются с помощью «связывающих» рецепторов, например CD62L [67]. Последующая адгезия осуществляется благодаря взаимодействию CD2, DNAM-1, NKG2D, NCR и молекул LFA-1 [67]. Сигналы от активирующих рецепторов и адгезионных молекул вызывают ответ в NK-клетке, в результате чего полимеризующийся F-актин, LFA-1, MAC-1, киндин-3 и талин-1 формируют кольцо pSMAC [53, 55]. Одновременно с этим происходит кластеризация рецепторов, связавшихся с лигандами на мишени, в зоне cSMAC [34]. Исключением является рецептор NKG2D, который образует кластеры, собранные в кольцо, окружающее центральную зону [55]. В формировании синапса также важную роль играет организация цитоскелета клетки-мишени: заякоривание молекул ICAM-1 белками цитоскелета позволяет NK-клеткам эф-

фактивнее связываться с мишенью [55]. В ответ на активирующие сигналы к области синапса рекрутируются молекулы-участники сигнальных путей (Src, ZAP70, Syk, Vav-1, SHP-1 и др.) и формируют сигналосому, что приводит к быстрой передаче и амплификации сигнала, ведущего к цитотоксичности и секреции цитокинов НК-клеткой [53].

#### **Роль цитоскелета в формировании иммунологического синапса**

В организации ИС, а также в процессе выделения литических гранул и поляризации клетки большое значение имеет цитоскелет. В частности, без полимеризованного F-актина в области синапса невозможна нормальная цитотоксичность НК-клеток [73, 94]. В полимеризации актина принимает участие интегрин LFA-1 и белок таллин, а в его ветвлении и накоплении в области синапса — белок синдрома Вискотта—Олдрича (WASp) [55]. У людей с мутацией по белку WAS F-актин в иммунологическом синапсе не накапливается, в результате чего НК-клетки работают неэффективно [94]. Помимо актина, для цитотоксической реакции НК-клеток необходимо участие ЦОМТ (центр организации микротрубочек). При помощи микротрубочек, а также F-актина, литические гранулы транспортируются по направлению к синапсу. Было показано, что, в ответ на активацию, везикулы с перфорин и гранзимами движутся по микротрубочкам при помощи белка динеина по направлению к ЦОМТ, после чего этот комплекс направляется к ИС [55]. Полагают, что поляризация ЦОМТ обеспечивается актиновыми филаментами и связанными с ними белками cdc42, CIP4, WASp, IQGAP1 [12, 55]. Предполагается, что CIP4 может быть белком, обеспечивающим связь между тубулином и актином через белок WAS, а также способен удерживать ЦОМТ в районе SMAC, тем самым регулируя направленную доставку литических гранул [12].

#### **Секреция литических гранул НК-клеток**

Направляясь к мембране, везикулы взаимодействуют с плотной сетью F-актина, а немышечный миозин II способствует продвижению гранул [97]. Полагают, что комплекс белков Rab27 и Munc13-4 участвует в процессе дегрануляции, «привязывая» литические гранулы к плазматической мембране [36]. Возможно, именно белок Munc13-4 является сенсором  $Ca^{2+}$ , который необходим для слияния везикул с мембраной [19]. Уровень  $Ca^{2+}$  в клетке повышается при активации НК-клетки, это происходит за счет его выхода из кальциевых депо, а также притока из внеклеточного пространства через мембрану. В частности, фосфолипаза  $C\alpha$ , активированная протеинкина-

зой Syk, запускает каскад, приводящий к увеличению концентрации кальция: она гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) мембраны до диацилглицерола (DG) и инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3), после чего последний связывается с кальциевым каналом эндоплазматического ретикулума (ЭПР), что приводит к выходу  $Ca^{2+}$  в цитоплазму. Истощение  $Ca^{2+}$  в ЭПР вызывает активацию стромальной молекулы взаимодействия 1 (STIM1), и она открывает мембранный  $Ca^{2+}$  канал ORAI1, обеспечивающий вход внеклеточного кальция — процесс, названный SOCE (store-operated  $Ca^{2+}$  entry) [97].

Повышение уровня внутриклеточного кальция необходимо для праймирования — процесса подготовки везикулы к слиянию с клеточной мембраной. Праймирование включает в себя сборку комплексов, содержащих SNARE-белки, ответственные за слияние двух мембран: v-SNARE комплекс на везикулах и t-SNARE — на плазматической мембране мишени [97]. У НК-клеток идентифицированы несколько основных белков группы v-SNARE, участвующих в литической функции: синтаксин-7, SNAP23, VAMP4 и VAMP7 [92, 97]. В процессе их взаимодействия литические гранулы сливаются с мембраной НК-клетки, высвобождая свой секрет в синаптическую щель [97]. Белки, входящие в состав гранул, — перфорин и гранзим — выполняют следующие функции: первый образует поры в цитоплазматической мембране клетки-мишени, а второй проникает через поры и запускает апоптоз через каспаза-зависимый или -независимый путь [53]. Чтобы избежать воздействия собственных литических молекул, НК-клетки экспрессируют на своей поверхности LAMP-1 и катепсин В [11, 67].

Экзоцитоз литических гранул может проходить двумя способами: везикулы могут сливаться с мембраной полностью, высвобождая все свое содержимое, либо сливаться частично, удерживая большую часть гранул в НК-клетках. Предполагается, что удержание гранул может быть связано с другими механизмами экзоцитоза, которые свойственны другим секреторирующим клеткам, например нейронам [67]. Кроме того, постепенное расходование гранул позволяет естественным киллерам осуществлять серийный киллинг — способность атаковать новую пораженную клетку, не восстанавливая запасы литических гранул [28, 67, 88]. После осуществления цитотоксической функции НК-клетка какое-то время остается прикрепленной к мишени, после чего отсоединяется от нее, и синапс разрушается [53, 88].

Все же в настоящее время нельзя считать решенным до конца вопрос о способе доставки гранзима в цитоплазму клетки-мишени. Помимо классической и считающейся доказанной теории цитолиза клетки при помощи перфорины, образующего пору в цитоплазматической мембране и проникновения через нее в цитоплазму гранзима [65, 126], ранее существовала и другая теория: эндосома с перфорином и гранзимом эндоцитируются клеткой и уже в мембране эндосомы перфорин образует пору, через которую гранзим проникает в цитоплазму и запускает апоптоз [49, 77, 107]. О процессе терминации известно не много, однако есть факторы, которые могут влиять на открепление киллера от мишени. Полагают, что наличие поблизости других «больных» клеток стимулирует естественные киллеры быстрее покинуть предыдущую клетку и атаковать новую. Кроме того, в киллере происходит интеграция активирующих сигналов от старой и новой мишеней, поэтому скорость киллинга новой мишени растет [88].

Естественные киллеры обладают дополнительными структурами, которые помогают им осуществлять свои функции — это мембранные нанотрубки. Они формируются сразу после контакта НК-клетки с мишенью и помогают при начальных взаимодействиях [67]. Кроме того, когда ИС между киллером и атакуемой клеткой разрушается, нанотрубки способны сохранять связь между ними даже на больших расстояниях [55]. Предполагают, что нанотрубки усиливают цитотоксичность киллеров и даже способны доставлять литические гранулы к мишени [67]. Другой пример взаимодействия НК-клеток с клетками-мишенями — образование экзосом (везикул диаметром 50-100 нм), содержащих поверхностные маркеры киллера, перфорин, FasL и ключевые лиганды, обеспечивающие надежное взаимодействие клеток. После высвобождения из НК-клеток такие экзосомы могут опосредовать гибель клетки-мишени вне зависимости от образования ИС [67]. Недавно обнаружен дополнительный способ доставки перфорины и гранзима в клетку мишень при помощи микровезикул — везикул диаметром 150-1000 нм, образующиеся клетками путем блеббинга цитоплазматической мембраны [111].

Киллинг, осуществляемый с помощью формирования активирующего ИС и выделения литических гранул, очень эффективен. Есть данные о том, что одновременно НК-клетка способна контактировать с двумя или более клетками. Кроме того, киллер может продолжать атаковать мишени до полного истощения везикул, что соответствует 4 клеткам и более [18].

#### **Рецептор-опосредованные механизмы индукции НК-клетками цитотоксичности**

Кроме секреции литических гранул, существуют и другие способы убийства НК-клетками, например выделение цитокинов TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ , использование Fas-лиганда (FasL) и TRAIL, которые вызывают рецептор-опосредованный апоптоз, а также антителозависимая клеточная цитотоксичность [78].

IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  могут вызывать гибель опухолевых клеток, стимулируя в них экспрессию молекул ICAM-1, вследствие чего они становятся более чувствительными к лизису НК-клетками [127]. Кроме того, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  вызывают апоптоз опухолевых клеток. При связывании TNF $\alpha$  со своим рецептором на клетке-мишени, в ней запускается сигнальный каскад, итогом которого является активация прокаспазы-8 и запуск каскада протеаз, ведущий к апоптозу [124]. В случае IFN $\gamma$  гибель некоторых опухолевых клеток запускается через сигнальный путь Stat1. В результате каскада реакций происходит активация экспрессии генов, кодирующих внутриклеточные или мембранные компоненты, которые способствуют клеточному апоптозу, такие как каспаза-1 или Fas и FasL [50].

Молекулы FasL и TRAIL представляют собой трансмембранные белки и входят в семейство фактора некроза опухоли (TNF) [112]. Они способны вызывать апоптоз клеток, несущих лиганды для этих рецепторов. При тримеризации FasL связывает рецептор Fas, далее рецептор рекрутирует Fas-ассоциированный домен смерти (FADD) и прокаспазу-8, формируя сигнальный комплекс, индуцирующий смерть (DISC) [7, 39]. После этого активируются каспазы 8 и 10, запускается каспазный каскад, что в последствии приводит к клеточной гибели [99]. Похожий механизм передачи сигнала наблюдается при связывании TRAIL с рецепторами TRAIL-R1 и TRAIL-R2. Показано, что цитотоксичность, опосредованная TRAIL, важна для контроля НК-клетками вирусных инфекций и рака [99].

Антителозависимая цитотоксичность — механизм активации иммунных клеток в результате взаимодействия их CD16 с Fc-фрагментом антител, связавшихся с антигеном на поверхности мишени. Активируясь, НК-клетки выделяют перфорин, гранзимы и цитокины, например, IFN $\gamma$ , что приводит к лизису клеток-мишеней [123].

#### **Формирование ингибирующего иммунологического синапса**

Помимо активирующих иммунологических синапсов выделяют ингибирующие. Рецепторы НК-клеток могут связывать молекулы MHC-I (а именно HLA-C) и точно так же собираться в кластеры, формируя синапс. Чем выше уровень экс-

прессии молекул HLA-C клеткой-мишенью, тем больше рецепторов KIR киллера с ними связывается и тем сильнее ингибирующий эффект [54]. Связавшиеся рецепторы KIR быстро собираются в центре ИС вместе с SHP-1, после чего окружаются молекулами LFA-1. Однако было показано, что связывание большого числа KIR с HLA-C предотвращает накопление LFA-1, поэтому в сравнении с активирующим, у ингибирующего ИС этот интегрин представлен в меньшей степени [109]. В отличие от активирующего, при формировании ингибирующего ИС не требуется энергия АТФ и реорганизация актина, но необходим  $Zn^{2+}$  [54, 88]. Таким образом, ингибирующий иммунологический синапс сильно отличается от активирующего.

Примером регуляции активности NK-клеток через создание ингибирующего синапса ИС является их взаимодействие с трофобластом в зоне маточно-плацентарного контакта. Клетки трофобласта практически не экспрессируют классические молекулы HLA. На их поверхности найдены некоторые молекулы HLA-C и неклассические HLA-E, HLA-F и HLA-G [44, 83, 98]. Неклассическая молекула HLA-E присутствует на вневорсинчатом трофобласте в промежутке от 5-й до 7-й недели, что говорит о ее роли в процессе плацентации и раннего развития плаценты. Она связывается с рецептором CD94/NKG2 на uNK-клетках, что вызывает сильный ингибирующий сигнал, подавляющий большинство активирующих [98]. Молекулы локуса HLA-G взаимодействуют с рецепторами KIR2DL4 и LILRB1, в результате чего цитотоксичность uNK-клеток против трофобласта также ослабляется [10, 44]. Полагают, что вклад молекулы HLA-G в снижение цитотоксичности uNK-клеток незначителен, но ее связывание с рецептором KIR2DL4 способствует усилению синтеза в uNK-клетках некоторых цитокинов, таких как  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8, вследствие чего ремоделирование сосудов происходит успешнее [101]. Некоторые цитокины, выделяемые естественными киллерами:  $IFN\gamma$ , GM-CSF, IL-10, LIF, усиливают экспрессию HLA-G на опухолевых клетках [113]. Молекулы HLA-C полиморфны и являются основными лигандами для рецепторов KIR. Ингибирующий сигнал, следующий за связыванием HLA-C с KIR, тормозит процесс дегрануляции в NK и уменьшает у них секрецию факторов, регулирующих вневорсинчатый трофобласт: IL-8, VEGF, PGF, CXCL10 [98]. При связывании HLA-C с рецепторами KIR2DS1 и KIR2DS4 в NK-клетках генерируется активирующий сигнал, что ведет к синтезу и выделению GM-CSF и TNF [98]. В зависимости от комбинации HLA-C/

KIR плацентация проходит успешно либо наблюдается преэклампсия [48]. Таким образом, экспрессия трофобластом преимущественно неклассических молекул HLA подавляет цитотоксичность NK-клеток.

#### **Секреция NK-клетками цитокинов**

Помимо основной функции, связанной с уничтожением клеток, естественные киллеры являются источником цитокинов [6]. После взаимодействия NK-клеток с мишенью и при действии на них некоторых интерлейкинов они продуцируют  $IFN\gamma$ , который повышает уровень экспрессии MHC-I, способствует дифференцировке Т-хелперов, а также обладает противовирусными, противоопухолевыми и иммунорегуляторными свойствами.  $TNF\alpha$  также синтезируется в киллерах после контакта с мишенью и запускает каскады провоспалительных цитокинов в зоне воспалительной реакции [27]. Также киллеры выполняют регуляторную функцию, модулируя работу дендритных клеток, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов путем выделения цитокинов либо прямым клеточным контактом [6].

Наряду с функциями, которые свойственны клеткам врожденного иммунитета, NK-клетки также демонстрируют эффекторные реакции, свойственные клеткам адаптивного иммунитета. Были проведены исследования, которые показали, что в организме мышей, лишенных В- и Т-лимфоцитов, происходит реакция гиперчувствительности в ответ на гаптены. Ответ возникал на гаптены, которыми мыши были предварительно иммунизированы, а также сохранялся в течении четырех недель. В то же время у мышей, лишенных В- и Т-лимфоцитов и NK-клеток реакции гиперчувствительности не возникало. После переноса таким мышам NK-клеток от предварительно сенсibilизированных мышей-доноров, вновь наблюдалась реакция гиперчувствительности, что говорит о наличии у естественных киллеров механизма сохранения сенсibilизированного состояния [91]. Описана способность NK-клеток, предварительно активированных цитокинами IL-12 и IL-18, через определенный промежуток времени (от 7 дней до 21 дня) при повторной стимуляции цитокинами продуцировать повышенное по сравнению с контролем количество  $IFN\gamma$  [106]. Ранее мы рассматривали подобное свойство NK-клеток [81]. Способность NK-клеток сохранять сенсibilизированное состояние важна для беременности. Децидуальные NK-клетки дают начало особой популяции киллеров, которые при повторной беременности выделяют больше молекул  $IFN\gamma$  и VEGF, что может способствовать более успешной плацентации [83, 95]. Тем не менее вопрос нали-

чия у НК-клеток памяти малоизучен и нуждается в дополнительных исследованиях.

## Заключение

Таким образом, НК-клетки образуются в костном мозге из гемопоэтических стволовых клеток, последовательно проходя стадии CLP, общего предшественника ILC, предшественника НК-клеток, незрелых НК-клеток, формируя пул зрелых НК-клеток. Выделяют две функционально различные популяции НК-клеток CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> и CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>. НК-клетки экспрессируют широкий спектр адгезионных молекул (LFA-1, LFA-2, LFA-3;  $\alpha$ M $\beta$ 2,  $\alpha$ X $\beta$ 2, L-selectin, VLA-4, VLA-5; PECAM-1 и другие). Цитокиновое и хемокиновое микроокружение оказывает влияние на НК-клетки, что определяется разнообразием экспрессируемых НК-клетками цитокиновых рецепторов (IL-1R, IL-2ra, IL-2Rb/IL-2Rc, IL-6R $\alpha$ , IL-7ra, IL-8R, IL-10R, IL-12R $\beta$ 1, IL-15ra, IL-18R, IL-21ra, IFNGR2, TGFBR, c-Kit, CXCR1, CXCR3, CXCR4, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, IChemR23, CX3CR1). НК-клетки реализуют цитотоксическую активность за счет экспрессии разных групп рецепторов, в том числе МНС-I-специфических рецепторов KIR и NKG2, рецепторов NCR, Fc-рецепторов CD16, взаимодействия рецепторов и лигандов смерти (Fas-FasL и TRAIL-TRAILR), а также рецепторов DNAM-1, NKp80, TLR. Реализация цитотоксической функции НК-клеток включает формирование иммунологического синапса между клеткой иммунной системы и

клеткой-мишенью. В состав иммунологического синапса входят разнообразные рецепторы, элементы цитоскелета, сигнальные молекулы и клеточные органеллы, что определяет продвижение литических гранул внутри цитоплазмы к плазматической мембране и в итоге эффективность секреции литических гранул и индукцию гибели клетки-мишени. Экзоцитоз литических гранул может проходить двумя способами: везикулы могут сливаться с мембраной полностью, высвобождая все свое содержимое, либо сливаться частично, удерживая большую часть гранул в НК-клетках. Частичный выброс содержимого гранул обеспечивает постепенное расходование гранул и растянутую во времени цитотоксическую активность. НК-клетки могут взаимодействовать с дефектными клетками с помощью образования экзосом (везикул диаметром 50-100 нм), содержащих перфорин и FasL. Также НК-клетки могут индуцировать гибель клеток-мишеней за счет микровезикул – везикул диаметром 150-1000 нм, образующиеся клетками путем блеббинга цитоплазматической мембраны и содержащих гранзим В. НК-клетки способны секретировать цитокины, а под действием некоторых стимулов сохранять активированное состояние в течение продолжительного времени. В целом способность НК-клеток отличать здоровые клетки от дефектных по принципу «отсутствия своего» дополняет работу лимфоцитов, что делает функционирование иммунной системы более эффективным.

## Список литературы / References

1. Коваленко Е.И., Стрельцова М.А. Адаптивные свойства натуральных киллеров – лимфоцитов врожденного иммунитета // Биоорганическая химия, 2016. Т. 42, № 6. С. 649-667. [Kovalenko E.I., Streltsova M.A. Adaptive features of natural killer cells, lymphocytes of innate immunity. *Bioorganicheskaya khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2016, Vol. 42, no. 6, pp. 649-667. (In Russ.)]
2. Михайлова В.А. Лимфоциты врожденного иммунитета эндометрия и децидуальной оболочки человека // Иммунология, 2019. Т. 40, № 3. С. 83-92. [Mikhailova V.A. Innate lymphoid cells of human endometrium and decidua. *Immunologiya = Immunologiya*, 2019, Vol. 40, no. 3, pp. 83-92. (In Russ.)]
3. Михайлова В.А., Онохина Я.С., Сельков С.А., Соколов Д.И. Экспрессия адгезионных молекул и хемокиновых рецепторов НК-клетками периферической крови при беременности // Иммунология, 2011. Т. 32, № 2. С. 78-81. [Mikhailova V.A., Onokhina Ya.S., Selkov S.A., Sokolov D.I. Expression of adhesion molecules and chemokine receptors by peripheral blood NK-cells in pregnancy. *Immunologiya = Immunologiya*, 2011, Vol. 32, no. 2, pp. 78-81. (In Russ.)]
4. Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Фенотипические и функциональные характеристики НК-клеток при беременности // Акушерство и гинекология, 2011. № 5. С. 4-9. [Mikhailova V.A., Selkov S.A., Sokolov D.I. Phenotypic and functional characteristics of NK cells in pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2011, no. 5, pp. 4-9. (In Russ.)]
5. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 752 p.
6. Abel A.M., Yang C., Thakar M.S., Malarkannan S. Natural killer cells: development, maturation, and clinical utilization. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1869. doi: 10.3389/fimmu.2018.01869.
7. Abrahams V.M., Straszewski-Chavez S.L., Guller S., Mor G. First trimester trophoblast cells secrete Fas ligand which induces immune cell apoptosis. *Mol. Hum. Reprod.*, 2004, Vol. 10, no. 1, pp. 55-63.



8. Adib-Conquy M., Scott-Algara D., Cavaillon J.M., Souza-Fonseca-Guimaraes F. TLR-mediated activation of NK cells and their role in bacterial/viral immune responses in mammals. *Immunol. Cell Biol.*, 2014, Vol. 92, no. 3, pp. 256-262.
9. Allan D.S., Rybalov B., Awong G., Zuniga-Pflucker J.C., Kopcow H.D., Carlyle J.R., Strominger J.L. TGF-beta affects development and differentiation of human natural killer cell subsets. *Eur. J. Immunol.*, 2010, Vol. 40, no. 8, pp. 2289-2295.
10. Ander S.E., Diamond M.S., Coyne C.B. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci. Immunol.*, 2019, Vol. 4, no. 31, eaat6114. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6114.
11. Balaji K.N., Schaschke N., Machleidt W., Catalfamo M., Henkart P.A. Surface cathepsin B protects cytotoxic lymphocytes from self-destruction after degranulation. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 196, no. 4, pp. 493-503.
12. Banerjee P.P., Pandey R., Zheng R., Suhoski M.M., Monaco-Shawver L., Orange J.S. Cdc42-interacting protein-4 functionally links actin and microtubule networks at the cytolytic NK cell immunological synapse. *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, no. 10, pp. 2305-2320.
13. Barber D.F., Faure M., Long E.O. LFA-1 contributes an early signal for NK cell cytotoxicity. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no. 6, pp. 3653-3659.
14. Bender A.T., Tzvetkov E., Pereira A., Wu Y., Kasar S., Przetak M.M., Vlach J., Niewold T.B., Jensen M.A., Okitsu S.L. TLR7 and TLR8 differentially activate the IRF and NF-kappaB pathways in specific cell types to promote inflammation. *Immunohorizons*, 2020, Vol. 4, no. 2, pp. 93-107.
15. Berahovich R.D., Lai N.L., Wei Z., Lanier L.L., Schall T.J. Evidence for NK cell subsets based on chemokine receptor expression. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 177, no. 11, pp. 7833-7840.
16. Bernardini G., Gismondi A., Santoni A. Chemokines and NK cells: regulators of development, trafficking and functions. *Immunol. Lett.*, 2012, Vol. 145, no. 1-2, pp. 39-46.
17. Bernstone L., van Wilgenburg B., James W. Several commercially available anti-CCR5 monoclonal antibodies lack specificity and should be used with caution. *Hybridoma (Larchmt)*, 2012, Vol. 31, no. 1, pp. 7-19.
18. Bhat R., Watzl C. Serial killing of tumor cells by human natural killer cells – enhancement by therapeutic antibodies. *PLoS One*, 2007, Vol. 2, no. 3, e326. doi: 10.1371/journal.pone.0000326.
19. Bin N.R., Ma K., Tien C.W., Wang S., Zhu D., Park S., Turlova E., Sugita K., Shirakawa R., van der Sluijs P., Horiuchi H., Sun H.S., Monnier P.P., Gaisano H.Y., Sugita S. C2 Domains of Munc13-4 Are Crucial for Ca(2+)-dependent degranulation and cytotoxicity in NK cells. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 201, no. 2, pp. 700-713.
20. Bonanni V., Sciume G., Santoni A., Bernardini G. Bone marrow NK cells: origin, distinctive features, and requirements for tissue localization. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1569. doi: 10.3389/fimmu.2019.01569.
21. Bozzano F., Perrone C., Moretta L., de Maria A. NK cell precursors in human bone marrow in health and inflammation. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2045. doi: 10.3389/fimmu.2019.02045.
22. Bulla R., Villa A., Bossi F., Cassetti A., Radillo O., Spessotto P., de Seta F., Guaschino S., Tedesco F. VE-cadherin is a critical molecule for trophoblast-endothelial cell interaction in decidual spiral arteries. *Exp. Cell Res.*, 2005, Vol. 303, no. 1, pp. 101-113.
23. Campbell K.S., Purdy A.K. Structure/function of human killer cell immunoglobulin-like receptors: lessons from polymorphisms, evolution, crystal structures and mutations. *Immunology*, 2011, Vol. 132, no. 3, pp. 315-325.
24. Carman C.V., Springer T.A. A transmigratory cup in leukocyte diapedesis both through individual vascular endothelial cells and between them. *J. Cell Biol.*, 2004, Vol. 167, no. 2, pp. 377-388.
25. Cartwright J.E., Balarajah G. Trophoblast interactions with endothelial cells are increased by interleukin-1beta and tumour necrosis factor alpha and involve vascular cell adhesion molecule-1 and alpha4beta1. *Exp. Cell Res.*, 2005, Vol. 304, no. 1, pp. 328-336.
26. Chitadze G., Lettau M., Bhat J., Wesch D., Steinle A., Furst D., Mytilineos J., Kalthoff H., Janssen O., Oberg H.H., Kabelitz D. Shedding of endogenous MHC class I-related chain molecules A and B from different human tumor entities: heterogeneous involvement of the “a disintegrin and metalloproteases” 10 and 17. *Int. J. Cancer*, 2013, Vol. 133, no. 7, pp. 1557-1566.
27. Cichocki F., Schlums H., Theorell J., Tesi B., Miller J.S., Ljunggren H.G., Bryceson Y.T. Diversification and functional specialization of human NK cell subsets. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2016, Vol. 395, pp. 63-94.
28. Cohnen A., Chiang S.C., Stojanovic A., Schmidt H., Claus M., Saftig P., Janssen O., Cerwenka A., Bryceson Y.T., Watzl C. Surface CD107a/LAMP-1 protects natural killer cells from degranulation-associated damage. *Blood*, 2013, Vol. 122, no. 8, pp. 1411-1418.
29. Cooper M.A., Fehniger T.A., Turner S.C., Chen K.S., Ghaheri B.A., Ghayur T., Carson W.E., Caligiuri M.A. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56(bright) subset. *Blood*, 2001, Vol. 97, no. 10, pp. 3146-3151.
30. Cui G., Hara T., Simmons S., Wagatsuma K., Abe A., Miyachi H., Kitano S., Ishii M., Tani-ichi S., Ikuta K. Characterization of the IL-15 niche in primary and secondary lymphoid organs in vivo. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111, no. 5, pp. 1915-1920.
31. Del Zotto G., Marcenaro E., Vacca P., Sivori S., Pende D., Della Chiesa M., Moretta F., Ingegnere T., Mingari M.C., Moretta A., Moretta L. Markers and function of human NK cells in normal and pathological conditions. *Cytometry B Clin. Cytom.*, 2017, Vol. 92, no. 2, pp. 100-114.

32. Diefenbach A., Colonna M., Romagnani C. The ILC World Revisited. *Immunity*, 2017, Vol. 46, no. 3, pp. 327-332.
33. Dunne J.L., Collins R.G., Beaudet A.L., Ballantyne C.M., Ley K. Mac-1, but not LFA-1, uses intercellular adhesion molecule-1 to mediate slow leukocyte rolling in TNF-alpha-induced inflammation. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 11, pp. 6105-6111.
34. Dustin M.L., Long E.O. Cytotoxic immunological synapses. *Immunol. Rev.*, 2010, Vol. 235, no. 1, pp. 24-34.
35. Elliott J.M., Wahle J.A., Yokoyama W.M. MHC class I-deficient natural killer cells acquire a licensed phenotype after transfer into an MHC class I-sufficient environment. *J. Exp. Med.*, 2010, Vol. 207, no. 10, pp. 2073-2079.
36. Elstak E.D., Neeft M., Nehme N.T., Callebaut I., de Saint Basile G., van der Sluijs P. Munc13-4\*rab27 complex tethers secretory lysosomes at the plasma membrane. *Commun. Integr. Biol.*, 2012, Vol. 5, no. 1, pp. 64-67.
37. Ferrari de Andrade L., Tay R.E., Pan D., Luoma A.M., Ito Y., Badrinath S., Tsoucas D., Franz B., May K.F., Jr., Harvey C.J., Kobold S., Pyrdol J.W., Yoon C., Yuan G.C., Hodi F.S., Dranoff G., Wucherpennig K.W. Antibody-mediated inhibition of MICA and MICB shedding promotes NK cell-driven tumor immunity. *Science*, 2018, Vol. 359, no. 6383, pp. 1537-1542.
38. Foley B., Felices M., Cichocki F., Cooley S., Verneris M.R., Miller J.S. The biology of NK cells and their receptors affects clinical outcomes after hematopoietic cell transplantation (HCT). *Immunol. Rev.*, 2014, Vol. 258, no. 1, pp. 45-63.
39. Frangsmyr L., Baranov V., Nagaeva O., Stendahl U., Kjellberg L., Mincheva-Nilsson L. Cytoplasmic microvesicular form of Fas ligand in human early placenta: switching the tissue immune privilege hypothesis from cellular to vesicular level. *Mol. Hum. Reprod.*, 2005, Vol. 11, no. 1, pp. 35-41.
40. Freud A.G., Yu J., Caligiuri M.A. Human natural killer cell development in secondary lymphoid tissues. *Semin. Immunol.*, 2014, Vol. 26, no. 2, pp. 132-137.
41. Frumento G., Rotondo R., Tonetti M., Damonte G., Benatti U., Ferrara G.B. Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 196, no. 4, pp. 459-468.
42. Frutoso M., Mortier E. NK Cell Hyporesponsiveness: more is not always better. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 18, 4514. doi: 10.3390/ijms20184514.
43. Fu B., Zhou Y., Ni X., Tong X., Xu X., Dong Z., Sun R., Tian Z., Wei H. Natural Killer Cells Promote Fetal Development through the Secretion of Growth-Promoting Factors. *Immunity*, 2017, Vol. 47, no. 6, pp. 1100-1113.e6.
44. Furuya M., Kurasawa K., Nagahama K., Kawachi K., Nozawa A., Takahashi T., Aoki I. Disrupted balance of angiogenic and antiangiogenic signalings in preeclampsia. *J. Pregnancy*, 2011, Vol. 2011, 123717. doi: 10.1155/2011/123717.
45. Gismondi A., Morrone S., Humphries M.J., Piccoli M., Frati L., Santoni A. Human natural killer cells express VLA-4 and VLA-5, which mediate their adhesion to fibronectin. *J. Immunol.*, 1991, Vol. 146, no. 1, pp. 384-392.
46. Gotthardt D., Trifinopoulos J., Sexl V., Putz E.M. JAK/STAT cytokine signaling at the crossroad of NK cell development and maturation. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2590. doi: 10.3389/fimmu.2019.02590.
47. Hedlund M., Stenqvist A.C., Nagaeva O., Kjellberg L., Wulff M., Baranov V., Mincheva-Nilsson L. Human placenta expresses and secretes NKG2D ligands via exosomes that down-modulate the cognate receptor expression: evidence for immunosuppressive function. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 1, pp. 340-351.
48. Hiby S.E., Apps R., Sharkey A.M., Farrell L.E., Gardner L., Mulder A., Claas F.H., Walker J.J., Redman C.W., Morgan L., Tower C., Regan L., Moore G.E., Carrington M., Moffett A. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *J. Clin. Invest.*, 2010, Vol. 120, no. 11, pp. 4102-4110.
49. Hiebert P.R., Granville D.J. Granzyme B in injury, inflammation, and repair. *Trends Mol. Med.*, 2012, Vol. 18, no. 12, pp. 732-41.
50. Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. The roles of IFN gamma in protection against tumor development and cancer immunoediting. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2002, Vol. 13, no. 2, pp. 95-109.
51. Kang X., Kim J., Deng M., John S., Chen H., Wu G., Phan H., Zhang C.C. Inhibitory leukocyte immunoglobulin-like receptors: Immune checkpoint proteins and tumor sustaining factors. *Cell Cycle*, 2016, Vol. 15, no. 1, pp. 25-40.
52. Konjevic G.M., Vuletic A.M., Mirjagic Martinovic K.M., Larsen A.K., Jurisic V.B. The role of cytokines in the regulation of NK cells in the tumor environment. *Cytokine*, 2019, Vol. 117, pp. 30-40.
53. Krzewski K., Strominger J.L. The killer's kiss: the many functions of NK cell immunological synapses. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2008, Vol. 20, no. 5, pp. 597-605.
54. Kumar S. Natural killer cell cytotoxicity and its regulation by inhibitory receptors. *Immunology*, 2018, Vol. 154, no. 3, pp. 383-393.
55. Lagrue K., Carisey A., Oszmiana A., Kennedy P.R., Williamson D.J., Cartwright A., Barthen C., Davis D.M. The central role of the cytoskeleton in mechanisms and functions of the NK cell immune synapse. *Immunol. Rev.*, 2013, Vol. 256, no. 1, pp. 203-221.
56. Lanier L.L. NKG2D Receptor and its ligands in host defense. *Cancer Immunol. Res.*, 2015, Vol. 3, no. 6, pp. 575-582.

57. Lanier L.L., Yu G., Phillips J.H. Analysis of Fc gamma RIII (CD16) membrane expression and association with CD3 zeta and Fc epsilon RI-gamma by site-directed mutation. *J. Immunol.*, 1991, Vol. 146, no. 5, pp. 1571-1576.
58. Lanier L.L., Yu G., Phillips J.H. Co-association of CD3 zeta with a receptor (CD16) for IgG Fc on human natural killer cells. *Nature*, 1989, Vol. 342, no. 6251, pp. 803-805.
59. Lazetic S., Chang C., Houchins J.P., Lanier L.L., Phillips J.H. Human natural killer cell receptors involved in MHC class I recognition are disulfide-linked heterodimers of CD94 and NKG2 subunits. *J. Immunol.*, 1996, Vol. 157, no. 11, pp. 4741-4745.
60. Lee C.C., Avalos A.M., Ploegh H.L. Accessory molecules for Toll-like receptors and their function. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 3, pp. 168-179.
61. Li Z., Deng M., Huang F., Jin C., Sun S., Chen H., Liu X., He L., Sadek A.H., Zhang C.C. LILRB4 ITIMs mediate the T cell suppression and infiltration of acute myeloid leukemia cells. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, Vol. 17, no. 3, pp. 272-282.
62. Linhares-Lacerda L., Ribeiro-Alves M., Nogueira A.C., Mendes-da-Cruz D.A., Magalhaes D.A., Dardenne M., Passos G.A., Savino W. RNA interference-mediated knockdown of CD49e (alpha5 integrin chain) in human thymic epithelial cells modulates the expression of multiple genes and decreases thymocyte adhesion. *BMC Genomics*, 2010, Vol. 11, Suppl. 5, S2. doi: 10.1186/1471-2164-11-S5-S2.
63. Liu S., Zhang H., Li M., Hu D., Li C., Ge B., Jin B., Fan Z. Recruitment of Grb2 and SHIP1 by the ITT-like motif of TIGIT suppresses granule polarization and cytotoxicity of NK cells. *Cell Death Differ.*, 2013, Vol. 20, no. 3, pp. 456-464.
64. Liu X.T., Sun H.T., Zhang Z.F., Shi R.X., Liu L.B., Yu J.J., Zhou W.J., Gu C.J., Yang S.L., Liu Y.K., Yang H.L., Xu F.X., Li M.Q. Indoleamine 2,3-dioxygenase suppresses the cytotoxicity of 1 NK cells in response to ectopic endometrial stromal cells in endometriosis. *Reproduction*, 2018, Vol. 156, no. 5, pp. 397-404.
65. Lopez J.A., Susanto O., Jenkins M.R., Lukoyanova N., Sutton V.R., Law R.H., Johnston A., Bird C.H., Bird P.I., Whisstock J.C., Trapani J.A., Saibil H.R., Voskoboinik I. Perforin forms transient pores on the target cell plasma membrane to facilitate rapid access of granzymes during killer cell attack. *Blood*, 2013, Vol. 121, no. 14, pp. 2659-2668.
66. Lu L., Zhang A.Y., Camp W.L., Qian S. Natural killer cell induction of tolerance. In book: natural killer cells. Basic science and clinical application. Academic Press, 2010, pp. 617-631.
67. Mace E.M., Dongre P., Hsu H.T., Sinha P., James A.M., Mann S.S., Forbes L.R., Watkin L.B., Orange J.S. Cell biological steps and checkpoints in accessing NK cell cytotoxicity. *Immunol. Cell Biol.*, 2014, Vol. 92, no. 3, pp. 245-255.
68. Maghazachi A.A. Role of chemokines in the biology of natural killer cells. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2010, Vol. 341, pp. 37-58.
69. Mandelboim O., Lieberman N., Lev M., Paul L., Arnon T.I., Bushkin Y., Davis D.M., Strominger J.L., Yewdell J.W., Porgador A. Recognition of haemagglutinins on virus-infected cells by NKp46 activates lysis by human NK cells. *Nature*, 2001, Vol. 409, no. 6823, pp. 1055-1060.
70. Mariuzza R.A., Agnihotri P., Orban J. The structural basis of T-cell receptor (TCR) activation: An enduring enigma. *J. Biol. Chem.*, 2020, Vol. 295, no. 4, pp. 914-925.
71. Matesanz-Isabel J., Sintes J., Llinas L., de Salort J., Lazaro A., Engel P. New B-cell CD molecules. *Immunol. Lett.*, 2011, Vol. 134, no. 2, pp. 104-112.
72. Mattioli I., Pesant M., Tentorio P.F., Molgora M., Marcenaro E., Lugli E., Locati M., Mavilio D. Priming of human resting NK cells by autologous M1 macrophages via the engagement of IL-1beta, IFN-beta, and IL-15 pathways. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 195, no. 6, pp. 2818-2828.
73. McCann F.E., Vanherberghen B., Eleme K., Carlin L.M., Newsam R.J., Goulding D., Davis D.M. The size of the synaptic cleft and distinct distributions of filamentous actin, ezrin, CD43, and CD45 at activating and inhibitory human NK cell immune synapses. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 170, no. 6, pp. 2862-2870.
74. McQuaid A., Tormey V.J., Trafford B., Webster A.D., Bofill M. Evidence for increased expression of regulatory cytokine receptors interleukin-12R and interleukin-18R in common variable immunodeficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003, Vol. 134, no. 2, pp. 321-327.
75. Mei B., Zhang S.R., Chen Y.L., Wang C.F. Defects in NKG2D ligand expression result in failed tolerance induction at the maternal-fetal interface: a possible cause for recurrent miscarriage. *Med. Hypotheses*, 2012, Vol. 79, no. 4, pp. 465-467.
76. Meniailo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. Direct effects of interleukin-8 on growth and functional activity of T lymphocytes. *Int. Immunopharmacol.*, 2017, Vol. 50, pp. 178-185.
77. Metkar S.S., Wang B., Aguilar-Santelises M., Raja S.M., Uhlin-Hansen L., Podack E., Trapani J.A., Froelich C.J. Cytotoxic cell granule-mediated apoptosis: perforin delivers granzyme B-serglycin complexes into target cells without plasma membrane pore formation. *Immunity*, 2002, Vol. 16, no. 3, pp. 417-428.
78. Meza Guzman L.G., Keating N., Nicholson S.E. Natural killer cells: tumor surveillance and signaling. *Cancers (Basel)*, 2020, Vol. 12, no. 4, 952. doi: 10.3390/cancers12040952.
79. Mihara M., Hashizume M., Yoshida H., Suzuki M., Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2012, Vol. 122, no. 4, pp. 143-159.

80. Mikhailova V.A., Bazhenov D.O., Belyakova K.L., Selkov S.A., Sokolov D.I. Differentiation of NK cells. A look through the prism of transcription factors and intercellular messengers. *Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 21-38. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-21-38.
81. Mikhailova V.A., Belyakova K.L., Selkov S.A., Sokolov D.I. Peculiarities of NK cells differentiation: CD56<sup>dim</sup> and CD56<sup>bright</sup> NK cells at pregnancy and in non-pregnant state. *Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 19-26. doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-19-26.
82. Mincheva-Nilsson L., Baranov V. Cancer exosomes and NKG2D receptor-ligand interactions: impairing NKG2D-mediated cytotoxicity and anti-tumour immune surveillance. *Semin. Cancer Biol.*, 2014, Vol. 28, pp. 24-30.
83. Moffett A., Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J. Clin. Invest.*, 2014, Vol. 124, no. 5, pp. 1872-1879.
84. Moniuszko M., Kowal K., Jeznach M., Rusak M., Dabrowska M., Bodzenta-Lukaszyk A. Phenotypic correlations between monocytes and CD4<sup>+</sup> T cells in allergic patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2013, Vol. 161, no. 2, pp. 131-141.
85. Montaldo E., Del Zotto G., Della Chiesa M., Mingari M.C., Moretta A., De Maria A., Moretta L. Human NK cell receptors/markers: a tool to analyze NK cell development, subsets and function. *Cytometry A*, 2013, Vol. 83, no. 8, pp. 702-713.
86. Montaldo E., Vitale C., Cottalasso F., Conte R., Glatzer T., Ambrosini P., Moretta L., Mingari M.C. Human NK cells at early stages of differentiation produce CXCL8 and express CD161 molecule that functions as an activating receptor. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 17, pp. 3987-3996.
87. Moretta A., Bottino C., Vitale M., Pende D., Cantoni C., Mingari M.C., Biassoni R., Moretta L. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2001, Vol. 19, pp. 197-223.
88. Netter P., Anft M., Watzl C. Termination of the activating NK cell immunological synapse is an active and regulated process. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 199, no. 7, pp. 2528-2535.
89. Nieto M., Navarro F., Perez-Villar J.J., del Pozo M.A., Gonzalez-Amaro R., Mellado M., Frade J.M., Martinez A.C., Lopez-Botet M., Sanchez-Madrid F. Roles of chemokines and receptor polarization in NK-target cell interactions. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 161, no. 7, pp. 3330-3339.
90. Nowak I., Wilczynska K., Wilczynski J.R., Malinowski A., Radwan P., Radwan M., Kusnierczyk P. KIR, LILRB and their Ligands' Genes as Potential Biomarkers in Recurrent Implantation Failure. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2017, Vol. 65, no. 5, pp. 391-399.
91. O'Leary J.G., Goodarzi M., Drayton D.L., von Andrian U.H. T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells. *Nat. Immunol.*, 2006, Vol. 7, no. 5, pp. 507-516.
92. Orange J.S. Formation and function of the lytic NK-cell immunological synapse. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 9, pp. 713-725.
93. Orange J.S., Harris K.E., Andzelm M.M., Valter M.M., Geha R.S., Strominger J.L. The mature activating natural killer cell immunologic synapse is formed in distinct stages. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2003, Vol. 100, no. 24, pp. 14151-14156.
94. Orange J.S., Ramesh N., Remold-O'Donnell E., Sasahara Y., Koopman L., Byrne M., Bonilla F.A., Rosen F.S., Geha R.S., Strominger J.L. Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for NK cell cytotoxicity and colocalizes with actin to NK cell-activating immunologic synapses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2002, Vol. 99, no. 17, pp. 11351-11356.
95. Pahl J.H.W., Cerwenka A., Ni J. Memory-Like NK Cells: Remembering a Previous Activation by Cytokines and NK Cell Receptors. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2796. doi: 10.3389/fimmu.2018.02796.
96. Pende D., Parolini S., Pessino A., Sivori S., Augugliaro R., Morelli L., Marcenaro E., Accame L., Malaspina A., Biassoni R., Bottino C., Moretta L., Moretta A. Identification and molecular characterization of NKp30, a novel triggering receptor involved in natural cytotoxicity mediated by human natural killer cells. *J. Exp. Med.*, 1999, Vol. 190, no. 10, pp. 1505-1516.
97. Phatarpekar P.V., Billadeau D.D. Molecular regulation of the plasma membrane-proximal cellular steps involved in NK cell cytolytic function. *J. Cell Sci.*, 2020, Vol. 133, no. 5, jcs240424. doi: 10.1242/jcs.240424.
98. Pollheimer J., Vondra S., Baltayeva J., Beristain A.G., Knofler M. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2597. doi: 10.3389/fimmu.2018.02597.
99. Prager I., Watzl C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity. *J. Leukoc. Biol.*, 2019, Vol. 105, no. 6, pp. 1319-1329.
100. Qu X., Tang Y., Hua S. Immunological approaches towards cancer and inflammation: a cross talk. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 563. doi: 10.3389/fimmu.2018.00563.
101. Rajagopalan S., Long E.O. KIR2DL4 (CD158d): An activation receptor for HLA-G. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 258. doi: 10.3389/fimmu.2012.00258.
102. Rajashekhar G., Loganath A., Roy A.C., Chong S.S., Wong Y.C. Hypoxia up-regulated angiogenin and down-regulated vascular cell adhesion molecule-1 expression and secretion in human placental trophoblasts. *J. Soc. Gynecol. Investig.*, 2005, Vol. 12, no. 5, pp. 310-319.

103. Rebuli M.E., Pawlak E.A., Walsh D., Martin E.M., Jaspers I. Distinguishing human peripheral blood NK cells from CD56(dim)CD16(dim)CD69(+)CD103(+) resident nasal mucosal lavage fluid cells. *Sci. Rep.*, 2018, Vol. 8, no. 1, 3394. doi: 10.1038/s41598-018-21443-5.
104. Regis S., Dondero A., Caliendo F., Bottino C., Castriconi R. NK cell function regulation by TGF-beta-induced epigenetic mechanisms. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 311. doi: 10.3389/fimmu.2020.00311.
105. Renoux V.M., Zriwil A., Peitzsch C., Michaelsson J., Friberg D., Soneji S., Sitnicka E. Identification of a human natural killer cell lineage-restricted progenitor in fetal and adult tissues. *Immunity*, 2015, Vol. 43, no. 2, pp. 394-407.
106. Romee R., Schneider S.E., Leong J.W., Chase J.M., Keppel C.R., Sullivan R.P., Cooper M.A., Fehniger T.A. Cytokine activation induces human memory-like NK cells. *Blood*, 2012, Vol. 120, no. 24, pp. 4751-4760.
107. Rousalova I., Krepela E. Granzyme B-induced apoptosis in cancer cells and its regulation (review). *Int. J. Oncol.*, 2010, Vol. 37, no. 6, pp. 1361-1378.
108. Sanchez-Correa B., Valhondo I., Hassouneh F., Lopez-Sejas N., Pera A., Bergua J.M., Arcos M.J., Banas H., Casas-Aviles I., Duran E., Alonso C., Solana R., Tarazona R. DNAM-1 and the TIGIT/PVRIG/TACTILE Axis: novel immune checkpoints for natural killer cell-based cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*, 2019, Vol. 11, no. 6, 877. doi: 10.3390/cancers11060877.
109. Schleinitz N., March M.E., Long E.O. Recruitment of activation receptors at inhibitory NK cell immune synapses. *PLoS One*, 2008, Vol. 3, no. 9, e3278. doi: 10.1371/journal.pone.0003278.
110. Sivori S., Vacca P., Del Zotto G., Munari E., Mingari M.C., Moretta L. Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. *Cell. Mol. Immunol.*, 2019, Vol. 16, no. 5, pp. 430-441.
111. Sokolov D.I., Markova K.L., Mikhailova V.A., Vyazmina L.P., Milyutina Y.P., Kozyreva A.R., Zhdanova A.A., Malygina D.A., Onokhin K.V., Ivanova A.N., Korenevsky A.V., Selkov S.A. Phenotypic and functional characteristics of microvesicles produced by natural killer cells. *Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 669-688. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-669-688.
112. Stenqvist A.C., Nagaeva O., Baranov V., Mincheva-Nilsson L. Exosomes secreted by human placenta carry functional Fas ligand and TRAIL molecules and convey apoptosis in activated immune cells, suggesting exosome-mediated immune privilege of the fetus. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, no. 11, pp. 5515-5523.
113. Stojanovic A., Correia M.P., Cerwenka A. Shaping of NK cell responses by the tumor microenvironment. *Cancer Microenviron.*, 2013, Vol. 6, no. 2, pp. 135-146.
114. Suarez-Fueyo A., Bradley S.J., Katsuyama T., Solomon S., Katsuyama E., Kyttaris V.C., Moulton V.R., Tsokos G.C. Downregulation of CD3zeta in NK cells from systemic lupus erythematosus patients confers a proinflammatory phenotype. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 200, no. 9, pp. 3077-3086.
115. Sun H., Sun C., Xiao W. Expression regulation of co-inhibitory molecules on human natural killer cells in response to cytokine stimulations. *Cytokine*, 2014, Vol. 65, no. 1, pp. 33-41.
116. Takahashi H., Yamamoto T., Yamazaki M., Murase T., Matsuno T., Chishima F. Natural cytotoxicity receptors in decidua natural killer cells of term normal pregnancy. *J. Pregnancy*, 2018, Vol. 2018, 4382084. doi: 10.1155/2018/4382084.
117. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 21, pp. 335-376.
118. Thomas L.M., Peterson M.E., Long E.O. Cutting edge: NK cell licensing modulates adhesion to target cells. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, no. 8, pp. 3981-3985.
119. Tufa D.M., Ahmad F., Chatterjee D., Ahrenstorf G., Schmidt R.E., Jacobs R. IL-1beta limits the extent of human 6-sulfo LacNAc dendritic cell (slanDC)-mediated NK cell activation and regulates CD95-induced apoptosis. *Cell. Mol. Immunol.*, 2017, Vol. 14, no. 12, pp. 976-985.
120. Urlaub D., Hofer K., Muller M.L., Watzl C. LFA-1 Activation in NK Cells and their subsets: influence of receptors, maturation, and cytokine stimulation. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 198, no. 5, pp. 1944-1951.
121. Vacca P., Vitale C., Montaldo E., Conte R., Cantoni C., Fulcheri E., Darretta V., Moretta L., Mingari M.C. CD34<sup>+</sup> hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, Vol. 108, no. 6, pp. 2402-2407.
122. van Buul J.D., Mul F.P., van der Schoot C.E., Hordijk P.L. ICAM-3 activation modulates cell-cell contacts of human bone marrow endothelial cells. *J. Vasc. Res.*, 2004, Vol. 41, no. 1, pp. 28-37.
123. van der Haar Avila I., Marmol P., Cany J., Kiessling R., Pico de Coana Y. Evaluating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by flow cytometry. *Methods Mol. Biol.*, 2019, Vol. 1913, pp. 181-194.
124. van Horssen R., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M. TNF-alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. *Oncologist*, 2006, Vol. 11, no. 4, pp. 397-408.
125. Voloshin T., Alishekevitz D., Kaneti L., Miller V., Isakov E., Kaplanov I., Voronov E., Fremder E., Benhar M., Machluf M., Apte R.N., Shaked Y. Blocking IL1beta pathway following paclitaxel chemotherapy slightly inhibits primary tumor growth but promotes spontaneous metastasis. *Mol. Cancer Ther.*, 2015, Vol. 14, no. 6, pp. 1385-1394.
126. Voskoboinik I., Whisstock J.C., Trapani J.A. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no. 6, pp. 388-400.
127. Wang R., Jaw J.J., Stutzman N.C., Zou Z., Sun P.D. Natural killer cell-produced IFN-gamma and TNF-alpha induce target cell cytolysis through up-regulation of ICAM-1. *J. Leukoc. Biol.*, 2012, Vol. 91, no. 2, pp. 299-309.

128. Wei J., Satomi M., Negishi Y., Matsumura Y., Miura A., Nishi Y., Asakura H., Takeshita T. Effect of sera on the adhesion of natural killer cells to the endothelium in severe pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2006, Vol. 32, no. 5, pp. 443-448.
129. Woodfin A., Voisin M.B., Nourshargh S. PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007, Vol. 27, no. 12, pp. 2514-2523.
130. Wu J., Gao F.X., Wang C., Qin M., Han F., Xu T., Hu Z., Long Y., He X.M., Deng X., Ren D.L., Dai T.Y. IL-6 and IL-8 secreted by tumour cells impair the function of NK cells via the STAT3 pathway in oesophageal squamous cell carcinoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2019, Vol. 38, no. 1, 321. doi: 10.1186/s13046-019-1310-0.
131. Yamaguchi T., Kitaya K., Daikoku N., Yasuo T., Fushiki S., Honjo H. Potential selectin L ligands involved in selective recruitment of peripheral blood CD16(-) natural killer cells into human endometrium. *Biol. Reprod.*, 2006, Vol. 74, no. 1, pp. 35-40.
132. Yokoyama W.M., Riley J.K. NK cells and their receptors. *Reprod. Biomed. Online*, 2008, Vol. 16, no. 2, pp. 173-191.
133. Yu J., Freud A.G., Caligiuri M.A. Location and cellular stages of natural killer cell development. *Trends Immunol.*, 2013, Vol. 34, no. 12, pp. 573-582.
134. Zaiatz-Bittencourt V., Finlay D.K., Gardiner C.M. Canonical TGF-beta signaling pathway represses human NK cell metabolism. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 200, no. 12, pp. 3934-3941.
135. Zhang J., Liu J., Chen H., Wu W., Li X., Wu Y., Wang Z., Zhang K., Li Y., Weng Y., Liao H., Gu L. Specific immunotherapy generates CD8(+) CD196(+) T cells to suppress lung cancer growth in mice. *Immunol. Res.*, 2016, Vol. 64, no. 4, pp. 1033-1040.

---

**Авторы:**

**Тыщук Е.В.** — лаборант-исследователь лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

**Михайлова В.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; кафедра иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Сельков С.А.** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Соколов Д.И.** — д.б.н., заведующий лабораторией межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; кафедра иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

---

**Authors:**

**Tyshchuk E.V.**, Research Assistant, Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

**Mikhailova V.A.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Selkov S.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Science Worker, Head, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Sokolov D.I.**, PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 02.04.2021  
Отправлена на доработку 26.04.2021  
Принята к печати 14.05.2021

---

Received 02.04.2021  
Revision received 26.04.2021  
Accepted 14.05.2021