

ДЕЦИДУАЛЬНЫЕ ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ И КЛЕТКИ ТРОФОБЛАСТА: КЛЕТОЧНЫЕ, ГУМОРАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Гребенкина П.В.¹, Михайлова В.А.^{1,3}, Ошколова А.А.¹,
Вершинина С.О.², Духинова М.С.², Баженов Д.О.¹, Сельков С.А.^{1,3},
Соколов Д.И.^{1,3}

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

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Естественные киллеры (НК-клетки) представляют группу лимфоцитов врожденного иммунитета. Помимо НК-клеток периферической крови описаны тканерезидентные популяции. Одной из локальных популяций НК-клеток являются НК-клетки децидуальной оболочки – децидуальные НК-клетки. Децидуальные НК-клетки отличаются по фенотипу и функциям от НК-клеток периферической крови. Эти клетки обладают преимущественно регуляторными свойствами, в то же время они сохраняют способность к реализации цитотоксичности. В матке НК-клетки находятся рядом с клетками плодового происхождения – клетками трофобласта, дифференцирующимися из наружного слоя инвазирующей бластоцисты. Целью обзора явился анализ литературных данных по изучению молекулярных механизмов взаимодействия НК-клеток с клетками трофобласта, а также путей регуляции этих взаимодействий. В обзоре представлены имеющиеся на сегодняшний день данные о рецепторных (как за счет адгезионных молекул, так и цитотоксических рецепторов) и дистантных (с участием цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, секретируемых обоими типами клеток) взаимодействиях НК-клеток и клеток трофобласта. Рассмотрены рецепторы, регулирующие контакты НК-клеток и клеток трофобласта с внеклеточным матриксом. В обзоре также представлена информация об активируемых каскадах сигнальных путей в НК-клетках и клетках трофобласта в результате их взаимодействия друг с другом и компонентами внеклеточного матрикса. К настоящему времени молекулярные механизмы регуляции функций НК-клеток и их взаимодействия с клетками трофобласта недостаточно изучены. Авторами предпринята попытка рассмотрения молекулярных ме-

Адрес для переписки:

Гребенкина Полина Владимировна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3д.
Тел.: 8 (905) 802-85-58.
E-mail: grebenkinap@gmail.com

Address for correspondence:

Polina V. Grebenkina
D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology
and Reproductology
199034, Russian Federation, St. Petersburg,
Mendeleevskaya line, 3d.
Phone: +7 (905) 802-85-58.
E-mail: grebenkinap@gmail.com

Образец цитирования:

П.В. Гребенкина, В.А. Михайлова, А.А. Ошколова,
С.О. Вершинина, М.С. Духинова, Д.О. Баженов,
С.А. Сельков, Д.И. Соколов «Децидуальные
естественные киллеры и клетки трофобласта:
клеточные, гуморальные и молекулярные механизмы
взаимодействия» // Медицинская иммунология, 2022.
Т. 24, № 6. С. 1085-1108.
doi: 10.15789/1563-0625-DNK-2540

© Гребенкина П.В. и соавт., 2022
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

P.V. Grebenkina, V.A. Mikhailova, A.A. Oshkolova,
S.O. Vershinina, M.S. Dukhinova, D.O. Bazhenov,
S.A. Selkov, D.I. Sokolov "Decidual natural killer cells and
trophoblast cells: cellular, humoral and molecular mechanisms
of interaction", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 6, pp. 1085-1108.
doi: 10.15789/1563-0625-DNK-2540

© Grebenkina P.V. et al., 2022
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-DNK-2540

механизмов регуляции функциональной активности НК-клеток с участием медиаторного комплекса РНК-полимеразы II. Описано участие комплекса циклин-зависимых киназ CDK8/19, которые входят в состав медиаторного комплекса, в функционировании клеток иммунной системы. Рассмотрены данные об участии CDK8/19 в регуляции внутриклеточных путей сигналинга, а также влияние CDK8/19 на функции НК-клеток. Суммируя представленные в литературе данные, подчеркивается, что при беременности в децидуальной оболочке матки имеет место обширное двустороннее влияние НК-клеток и клеток трофобласта друг на друга, что приводит к изменению фенотипа и функций этих клеток. Перспективным является экспериментальное изучение вклада молекулярных механизмов, вовлеченных в процессы транскрипции и трансляции, в том числе с участием CDK8/19, в биологию НК-клеток, и в поддержание взаимодействия НК-клеток с клетками трофобласта.

Ключевые слова: НК-клетки, трофобласт, взаимодействие, цитокины, рецепторы, циклинзависимые киназы, сигнальные пути

DECIDUAL NATURAL KILLER CELLS AND TROPHOBLAST CELLS: CELLULAR, HUMORAL AND MOLECULAR MECHANISMS OF INTERACTION

Grebenkina P.V.^a, Mikhailova V.A.^{a, c}, Oshkolova A.A.^b,
Vershina S.O.^b, Dukhinova M.S.^b, Bazhenov D.O.^a, Selkov S.A.^{a, c},
Sokolov D.I.^{a, c}

^a D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

^b National Research ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation

^c First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Natural killer cells (NK cells) represent a group of lymphocytes of innate immunity. In addition to NK cells of peripheral blood, tissue-resident populations are described. NK cells of the decidual envelope (decidual NK cells) represent one of the local NK cell populations. Decidual NK cells differ in phenotype and function from peripheral blood NK cells. These cells have, mainly, regulatory functions. At the same time they retain the ability to perform cytotoxic effects. In the uterus, NK cells are located closely to the cells of fetal origin, i.e., trophoblast cells, which differentiate from the outer layer of the invading blastocyst. The purpose of the review article was to analyze the literature data on the studies of the molecular interactions between NK cells and trophoblast cells, as well as potential means of regulating these interactions. The review presents currently available data on receptor-mediated effects (due to adhesion molecules and cytotoxic receptors) and distant interactions (involving cytokines, chemokines and growth factors secreted by the both cell types) between NK population and trophoblast cells. The receptors regulating contacts of NK cells and trophoblast cells with extracellular matrix are also considered. The review provides information on activation of signaling pathways in NK cells and trophoblast cells resulting from their interaction with each other and components of the extracellular matrix. Currently, the molecular mechanisms regulating the NK cell functions and their interaction with trophoblast cells have not been studied sufficiently. The authors attempted to consider molecular regulation of the functional activity of NK cells mediated by the molecular complex of RNA polymerase II. We also describe participation of cyclin-dependent CDK8/19 kinases which comprise a part of the mediator complex which provides functioning of immune cells. The data on the participation of CDK8/19 in regulation of intracellular signaling pathways, as well as influence of CDK8/19 on the NK cell functions, are considered. Summarizing the data presented in the literature, one may emphasize that there is an extensive mutual influence of NK cells and trophoblast cells in decidual lining of uterus during pregnancy, thus leading to a changes in phenotype and functions of these cells. Experimental studies are required on the contribution of molecular mechanisms involved in transcription and translation processes to the biology of NK cells, and their role in maintaining interactions between NK cells and trophoblast cells, including the pathways involving CDK8/19.

Keywords: NK cells, trophoblast, interaction, cytokines, receptors, cyclin-dependent kinases, signaling pathways

Поддержано грантом РФФ 21-15-00021. Участие Д.О. Баженова поддержано грантом РФФИ 20-315-90003.

Введение

Естественные киллеры (от англ. Natural killer (NK) cells) представляют собой популяцию лимфоидных клеток врожденного иммунитета, которые способны к реализации как противоопухолевых, так и противовирусных механизмов иммунной защиты [93, 135]. Особой популяцией NK-клеток являются NK-клетки матки, присутствующие в эндометрии до беременности. В случае наступления беременности количество этих клеток возрастает, составляя до 70% от всей популяции лимфоидных клеток материнской части плаценты – децидуальной оболочки [58, 140]. Децидуальные NK-клетки (dNK-клетки) отличаются особым фенотипом, а именно большей экспрессией рецептора CD56 и минимальной экспрессией рецептора CD16, а также иммуномодулирующими функциями [123]. NK-клетки, находясь в децидуальной оболочке, могут контактировать с клетками плодового происхождения. После оплодотворения из внешнего слоя клеток бластоцисты формируется трофоэктодерма, являющаяся источником клеток трофобласта. Две основные группы этих клеток – цитотрофобласт и синцитиотрофобласт, формируют структуру ворсин плаценты [120]. Основной функцией клеток синцитиотрофобласта является обмен веществ между организмом матери и плода [137]. Клетки цитотрофобласта формируют инвазивный вневорсинчатый трофобласт, клетки которого внедряются в децидуальную оболочку (интерстициальный трофобласт) и участвуют в процессах ремоделирования спиральных артерий (эндovasкулярный трофобласт) [16]. NK-клетки децидуальной оболочки обеспечивают контролируемую инвазию бластоцисты в стенку матки, взаимодействуя с клетками вневорсинчатого трофобласта. Взаимодействие dNK-клеток и клеток трофобласта важно для физиологического развития беременности и может регулироваться как за счет лиганд-рецепторных взаимодействий, так и с помощью цитокинов и других веществ. **Целью обзора** явилось рассмотрение механизмов взаимодействия NK-клеток с клетками трофобласта, а также путей регуляции этих взаимодействий.

Лиганд-рецепторные взаимодействия NK-клеток и клеток трофобласта

Клетки вневорсинчатого трофобласта экспрессируют на своей поверхности молекулы HLA-C (от англ. Human Leukocyte Antigens – человеческий лейкоцитарный антиген), которые распознают рецепторы семейства KIR (от англ. Killer-cell immunoglobulin-like receptor – иммуно-

глобулинподобный рецептор киллерных клеток) (CD158) dNK-клеток [80]. Гаплотипы KIR определяются как А или В. Гаплотипы А содержат в основном гены ингибиторных KIR, а гаплотипы В имеют дополнительные гены, кодирующие активирующие KIR [92, 139]. При беременности материнский генотип KIR может быть AA, АВ или ВВ [139]. Лиганды HLA-C, распознаваемые KIR, делят на две группы: HLA-C1 и HLA-C2, причем HLA-C2 обладает большим сродством к KIR-белкам [153].

Наличие на NK-клетках активирующего рецептора CD158a (KIR2DS1) (гаплотип В) предотвращает развитие нарушений беременности, а его отсутствие (гаплотип А) приводит к увеличению риска осложнений беременности [147]. Сходный эффект описан для другого активирующего рецептора, CD158I (KIR2DS4), когда он экспрессирован на поверхности NK-клеток вместе с CD158a. Подобно CD158a, связывание CD158I dNK-клеток с лигандом HLA-C на поверхности клеток плода приводит к повышению относительного количества NK-клеток, содержащих внутриклеточный GM-CSF (от англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), способствующий инвазии клеток трофобласта [62]. Показано, что женщины, гомозиготные по гаплотипу KIR А, в большей степени подвержены риску невынашивания беременности. Это может происходить в том случае, если у плода больше генов HLA-C2, чем у матери, либо дополнительные аллели HLA-C2 плода имеют отцовское происхождение [4, 50]. Таким образом, взаимодействие KIR HLA-C представляет собой один из механизмов регуляции инвазии и жизнеспособности клеток трофобласта.

Молекулы HLA-G, экспрессируемые клетками трофобласта, участвуют в поддержании иммунной толерантности к клеткам плода. Установлено, что NK-клетки при взаимодействии с HLA-G снижают свои цитотоксические свойства, что приводит к выживанию клеток-мишеней [119]. Показано, что HLA-G связывается только с двумя рецепторами на поверхности NK-клеток (CD158D и CD85). Эти взаимодействия между HLA-G-экспрессирующими клетками и NK-клетками приводят к снижению синтеза естественными киллерами некоторых цитокинов, в том числе TNF α , IL-6, IL-8 и IFN γ [145].

Молекулы HLA-E, экспрессируемые клетками трофобласта, взаимодействуют с рецепторами семейства CD94 (NKG2), что приводит к снижению цитотоксической активности NK-клеток и также может служить одним из механизмов обеспечения толерантности по отношению к плоду [63].

Белки МІСА/В являются лигандами для активирующего рецептора НК-клеток CD314 (NKG2D). Описана роль белков МІСА/В в избегании иммунного ответа различными злокачественными опухолями [40]. В последнее время рассматривается роль МІСА/В в развитии толерантности матери к полуаллогенному плоду в связи с обнаружением этих белков в плаценте, а именно в клетках синцитиотрофобласта [90]. Потеря МІСА/В, вероятно, способствует избеганию распознавания клеток трофобласта с помощью CD314 рецепторов НК-клеток. Показано, что растворимая форма МІСА/В в сыворотке крови беременных женщин снижает интенсивность экспрессии НК-клетками CD314, а также снижает их цитотоксическую активность [160].

Взаимодействие CD366 (Tim-3 – от англ. T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 – Т-клеточная молекула, содержащая домен иммуноглобулина и муцина) и его лиганда галектина-9 (Gal-9) изначально описано в качестве механизма формирования иммунной толерантности Т-клеток [25]. Около 60% dNK-клеток экспрессируют CD366. У dNK-клеток, полученных после самопроизвольного аборта, отмечают сниженную экспрессию Tim-3 [149]. CD366⁺НК-клетки характеризуются повышенной секрецией IL-4 и сниженной экспрессией TNF α . Клетки трофобласта экспрессируют лиганд CD366 – галектин-9 (Gal-9). При добавлении к НК-клеткам липополисахаридов отмечается повышенная выработка провоспалительного цитокина TNF α . Однако этот эффект отменяется при добавлении рекомбинантного Gal-9 [74]. Это может указывать на роль этого сигнального пути в поддержании толерантности по отношению к клеткам плода.

В таблице 1 представлены рассмотренные выше лиганд-рецепторные взаимодействия клеток трофобласта и НК-клеток и активируемые при этом сигнальные пути.

Рецепторы НК-клеток и клеток трофобласта обеспечивают взаимодействие этих клеток с другими клетками децидуальной оболочки. Установлено, что адгезия и инвазия клеток трофобласта регулируются селектинами. На клетках цитотрофобласта, а также инвазивного трофобласта экспрессированы молекулы CD62L (L-селектин), причем его содержание снижается по мере развития беременности. Клетки синцитиотрофобласта экспрессируют молекулы CD62P (P-селектин) [32]. Лигандами селектинов являются гликопротеин лиганд P-селектина-1, экспрессированный на лейкоцитах [47], и CD44 на поверхности эндотелиальных клеток и клеток трофобласта [15]. Молекулы CD31 (PECAM-1) экспрессированы на поверхности НК-клеток,

также CD31 экспрессирован на клетках эпителия и эндотелия. Так как для CD31 характерно гомофильное лиганд-рецепторное взаимодействие, его экспрессия играет важную роль в миграции НК-клеток. Более того, связывание CD31 с лигандом стимулирует экспрессию β 2-интегрина в НК-клетках [11, 69].

Адгезионные рецепторы LFA, представляющие собой гетеродимерные интегрины, принимают участие в процессах миграции лейкоцитов. На поверхности НК-клеток экспрессированы CD11a (LFA-1), CD2 (LFA-2) и CD58 (LFA-3) [81, 82]. Эти белки необходимы не только для адгезии НК-клеток, но и для формирования иммунологического синапса с последующим высвобождением перфорина. Поверхностный рецептор НК-клеток CD56 также участвует в регуляции взаимодействия с клеткой-мишенью, связываясь с CD11a/CD58 [99].

Таким образом, НК-клетки и клетки трофобласта могут контактировать посредством адгезионных рецепторов, в том числе формирующих иммунологический синапс между клетками. Цитотоксические рецепторы НК-клеток связывают их лиганды на мембране клеток трофобласта, исход контакта с НК-клетками зависит от рецепторного профиля трофобласта. В стенке матки НК-клетки и клетки трофобласта могут располагаться вблизи элементов внеклеточного матрикса.

Взаимодействие клеток трофобласта и НК-клеток с внеклеточным матриксом

В настоящее время внеклеточный матрикс (ВМ) рассматривается в качестве важного элемента контроля эмбриогенеза. ВМ участвует в поддержании целостности эндометрия и имплантации бластоцисты [100]. На поверхности клеток трофобласта экспрессированы рецепторы, задействованные в процессах взаимодействия с внеклеточным матриксом. К таким молекулам относят интегрины, кадгеринины, селектины и нектины.

Интегрины представляют собой гетеродимерные рецепторы, состоящие из различных комбинаций α и β субъединиц [56]. Некоторые интегрины содержат β 1- и α v-субъединицы [55]. Интегрины на поверхности клеток трофобласта взаимодействуют с лигандами во внеклеточном матриксе – ламининами, коллагеном IV, витронектином, фибронектином, а также рецепторами клеточной адгезии – белками CD106 (VCAM-1), CD31, EMILIM-1 [2].

На поверхности пролиферирующих клеток колонок цитотрофобласта обнаружен CD49b (интегрин α 2, VLA-2), причем его содержание снижается в течение беременности [68]. Веретеновидные клетки интерстициального трофобласта,

ТАБЛИЦА 1. ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НК-КЛЕТОК И КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА

TABLE 1. LIGAND-RECEPTOR INTERACTIONS BETWEEN NK CELLS AND TROPHOBLAST CELLS

Рецептор на NK-клетках Receptor on NK cells		Лиганд на клетках трофобласта Ligand on trophoblast cells		Краткое описание взаимодействия Brief description of interaction
Рецептор Receptor	Сигнальный путь Signal pathway	Рецептор Receptor	Сигнальный путь Signal pathway	
CD158 (KIR)	Акт, NF-κB (показано на NK-клетках периферической крови) [114] Akt, NF-κB (shown on peripheral blood NK cells) [114]	HLA-C HLA-G	Нет данных No data	Регуляция цитотоксических свойств NK-клеток и синтеза ими цитокинов [62, 119, 145] Regulation of cytotoxic properties of NK cells and their synthesis of cytokines [62, 119, 145]
CD85 (LILR-1)	Нет данных No data	HLA-G	Нет данных No data	Регуляция цитотоксических свойств NK-клеток и синтеза ими цитокинов [145] Regulation of cytotoxic properties of NK cells and their synthesis of cytokines [145]
CD94 (NKG2)	Нет данных No data	HLA-E	Нет данных No data	Регуляция цитотоксических свойств NK-клеток [63] Regulation of cytotoxic properties of NK cells [63]
CD314 (NKG2D)	PI3K (показано на клеточной линии NK-92) [30, 42] PI3K (shown in NK-92 cell line) [30, 42]	MICA/B	Нет данных No data	Регуляция цитотоксических свойств NK-клеток [160] Regulation of cytotoxic properties of NK cells [160]
CD366 (Tim-3)	Нет данных No data	Gal-9	Нет данных No data	Регуляция цитотоксических свойств NK-клеток [74] Regulation of cytotoxic properties of NK cells [74]
Образуемые нанотрубки между клетками Nanotubes formed between cells				Передача антимикробных белков [22] Transport of antimicrobial proteins [22]

экспрессируют CD49e (интегрин $\alpha 5\beta 1$, VLA-5), CD61 (интегрин $\alpha v\beta 3$). Большие полигональные клетки, расположенные у базальной мембраны децидуальной оболочки интерстициального трофобласта, экспрессируют $\alpha 6\beta 4$, $\alpha 5\beta 1$ интегрин. Клетки цитотрофобласта и эндovasкулярного трофобласта также экспрессируют интегрин $\alpha 5\beta 1$, однако установлено, что в случае выкидыша в ранние сроки клетки эндovasкулярного трофобласта экспрессируют интегрин с измененным гликозилированием $\beta 1$ -субъединицы [166]. В течение второго и третьего триместра беременности на клетках цитотрофобласта обнаруживают интегрин $\alpha 3\beta 1$ [2]. Интегрины способствуют миграции и инвазии клеток трофобласта, усиливают его закоривание в децидуальной оболочке [2]. Некоторые интегрин участвуют в формировании пула иммунных клеток децидуальной оболочки. Так, при введении ингибиторов экспрес-

сии интегрин $\alpha v\beta 3$ в периферической крови беременных мышей повышалось число цитотоксических NK-клеток [148].

Кадгерин — кальций-зависимые интегральные гликопротеины, ассоциированные с белками цитоскелета. Из кадгеринов I типа на клетках цитотрофобласта и синцитиотрофобласта экспрессированы CD324 (E-кадгерин) и P-кадгерин [13, 121]. Кадгерин II типа — молекулы CD144 (VE-кадгерин) и OV-кадгерин экспрессированы на поверхности клеток синцитиотрофобласта и цитотрофобласта [2, 43]. Молекулы K-кадгерин в течение первого триместра беременности обнаруживается только на клетках синцитиотрофобласта [7]. Десмосомальные кадгерин — десмоглеин 2 и 3, экспрессированы на клетках цитотрофобласта и синцитиотрофобласта [2], обнаруживаются в составе протеома первичных клеток трофобласта [116]. Кадгерин

усиливают адгезию клеток трофобласта в децидуальной оболочке, обеспечивают встраивание в спиральные артерии. Низкий уровень экспрессии CD324 и К-кадгерина ассоциирован с первичным бесплодием и повторяющимися выкидышами [10].

Нектины представляют собой адгезионные молекулы, задействованные в образовании адгезивных и плотных контактов [134]. На апикальной поверхности клеток синцитиотрофобласта экспрессированы молекулы нектина-4 [57]. Нектины могут оказывать положительное влияние на инвазию клеток путем регуляции матриксных металлопротеаз: опухолевые клетки с повышенной экспрессией нектина-3 характеризуются повышенной экспрессией MMP-2 и MMP-9 [162]. Однако в плацентах женщин с преэклампсией наблюдается повышенное содержание нектина-4 [57], что указывает на сложность механизма регуляции инвазии клеток трофобласта.

Среди адгезионных рецепторов NK-клеток выделяют селектины [36]. Более того, посредством лигандов селектинов на своей поверхности естественные киллеры могут взаимодействовать с селектинами внеклеточного пространства [108]. Молекулы CD49d (VLA-4) и CD49e (VLA-5), также экспрессированные на NK-клетках, при взаимодействии с фибронектином и CD106 обеспечивают миграцию NK-клеток [35, 130]. Гетеродимерный интегрин $\alpha\beta 1$ (VLA-6) на поверхности NK-клеток периферической крови взаимодействует с ламинином, также регулируя миграцию NK-клеток [41]. Молекулы CD51 (интегрин $\alpha 5$) NK-клеток взаимодействуют с витронектином, фибронектином внеклеточного матрикса [82], что также позволяет предположить роль CD51 в миграции естественных киллеров.

Фенотипический рецептор CD56, экспрессированный в том числе на NK-клетках, также известен как невральная молекула межклеточной адгезии (NCAM-1). Молекулы CD56 также могут встречаться во внеклеточном матриксе, обеспечивая гомофильное адгезионное взаимодействие с CD56⁺ клетками [131]. NK-клетки также могут экспрессировать CD44, рецептор, участвующий в реализации цитотоксичности естественных киллеров [128]. Обычно его лигандом является гиалуроновая кислота, однако молекула также способна к взаимодействию CD11a [88].

В таблице 2 собраны данные о лиганд-рецепторных взаимодействиях NK-клеток и клеток трофобласта с компонентами внеклеточного матрикса.

Таким образом, контактные взаимодействия клеток трофобласта и NK-клеток являются важным регулятором функций обоих типов клеток. Рецепторы, расположенные на поверхности

клеток, также обеспечивают взаимодействие с компонентами ВМ. Также NK-клетки и клетки трофобласта могут осуществлять взаимную регуляцию за счет секреции растворимых веществ.

Дистантные взаимодействия NK-клеток и клеток трофобласта

Клетки синцитиотрофобласта, цитотрофобласта, вневорсинчатого трофобласта и децидуальные NK-клетки секретируют CXCL12 – гомеостатический хемокин, также известный как SDF-1 (от англ. stromal cell-derived factor-1 – фактор стромальных клеток 1) [49, 127, 157, 165]. Способность клеток к делению при добавлении рекомбинантного хемокина увеличивается, однако добавление антител против CXCL12 и его рецепторов – CXCR4 и CXCR7, приводит к снижению активности деления клеток. Показано, что после обработки CXCL12 клетки существенно снижали скорость апоптоза, которая снова возрастала после добавления антител к CXCL12, CXCR4 и CXCR7. Этот факт позволяет предположить антиапоптотическую функцию SDF-1 [77]. За счет секреции CXCL12 клетки трофобласта влияют на миграцию NK-клеток [49]. Показано, что взаимодействие NK-клеток периферической крови с рекомбинантным CXCL12 вызывает миграцию NK-клеток, в то время как блокировка CXCR4 приводит к неспособности NK-клеток к миграции. Блокировка взаимодействия CXCL12/CXCR4 вызывает увеличение экспрессии активирующих рецепторов CD16 и NKp44 на NK-клетках периферической крови, совместно культивируемых с клетками трофобласта. Экспрессия ингибирующего рецептора KIR2DL1 на NK-клетках периферической крови снижается после культивирования в присутствии клеток трофобласта. Кроме того, обработка ингибиторами CXCL12/CXCR4 приводит к повышению экспрессии перфорина, а следовательно, приводит к усилению цитотоксических свойств [107]. Таким образом, CXCL12, секретируемый клетками трофобласта, не только участвует в процессах привлечения NK-клеток в матку, но и регулирует формирование толерантности к клеткам плода.

Клетки трофобласта синтезируют CXCL16, чьи рецепторы CXCR16 присутствуют на поверхности макрофагов и в небольшом количестве на NK-клетках [150]. В присутствии обработанных рекомбинантным человеческим CXCL16 макрофагом цитотоксичность NK-клеток, полученных из периферической крови, ослабляется. CXCL16 снижает экспрессию макрофагами IL-15, играющего важную роль в дифференцировке, созревании и выживании NK-клеток, а также стимулирующего цитотоксическую активность NK-клеток *in vitro* [31, 91].

ТАБЛИЦА 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА И НК-КЛЕТОК С КОМПОНЕНТАМИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

TABLE 2. INTERACTION OF TROPHOBLAST CELLS AND NK CELLS WITH COMPONENTS OF THE EXTRACELLULAR MATRIX

Компонент ВМ ECM component	Рецептор клеток трофобласта, связывающий компонент ВМ Trophoblast cell receptor that binds the BM component	Сигнальный путь, активируемый при взаимодействии Interaction-activated signaling pathway	Рецептор НК-клеток, связывающий компонент ВМ Interaction-activated signaling pathway	Сигнальный путь, активируемый при взаимодействии Interaction-activated signaling pathway
Фибронектин Fibronectin	CD49e (интегрин $\alpha 5\beta 1$) [2, 68, 148, 166] CD49e ($\alpha 5\beta 1$ integrin) [2, 68, 148, 166]	Нет данных No data	CD51 (интегрин $\alpha v5$) [82] CD51 (integrin $\alpha v5$) [82]	Нет данных No data
Витронектин Vitronectin	CD61 (интегрин $\alpha v\beta 3$) [2, 68, 148, 166] CD61 (integrin $\alpha v\beta 3$) [2, 68, 148, 166]	Нет данных No data	CD51 (интегрин $\alpha v5$) [82] CD51 (integrin $\alpha v5$) [82]	Нет данных No data
Ламинин Laminin	CD61 (интегрин $\alpha v\beta 3$) [105] CD61 ($\alpha v\beta 3$ integrin) [105]	JNK PI3K/AKT (показано на placenta-derived multi-potent cells) [105] JNK PI3K/AKT (shown on placenta-derived multi-potent cells) [105]	–	–
Ламинин Laminin	Интегрин $\alpha 6\beta 4$ [2, 68, 148, 166] $\alpha 6\beta 4$ integrin [2, 68, 148, 166]	Нет данных No data	Интегрин $\alpha 6\beta 1$ (VLA-6) [41] $\alpha 6\beta 1$ integrin (VLA-6) [41]	Нет данных No data
Ламинин Laminin	Интегрин $\alpha 1\beta 1$ [2, 68, 148, 166] $\alpha 1\beta 1$ integrin [2, 68, 148, 166]	Нет данных No data	–	–
Коллаген IV Collagen IV	Интегрин $\alpha 1\beta 1$ [2, 68, 148, 166] $\alpha 1\beta 1$ integrin [2, 68, 148, 166]	Нет данных No data	–	–
EMILIN1	Интегрин $\alpha 4\beta 1$ [2, 68, 148, 166] $\alpha 4\beta 1$ integrin [2, 68, 148, 166]	Нет данных No data	–	–
β -катенин β -catenin	CD324 (E-кадгерин), K-кадгерин [10] CD324 (E-cadherin), K-cadherin [10]	Нет данных No data	–	–
Фибронектин Fibronectin	Интегрин $\alpha 4\beta 1$ [2, 68, 148, 166] $\alpha 1\beta 1$ integrin [2, 68, 148, 166]	p38/MAPK (показано на клетках печени крыс) [28] p38/MAPK (shown in rat liver cells) [28]	CD49d (VLA-4), CD49e (VLA-5) [35, 130]	Нет данных No data

Клетки вневорсинчатого трофобласта экспрессируют IL-15. В экспериментальных условиях, цитокин усиливает инвазию клеток трофобласта, увеличивая экспрессию MMP-1 [129]. Рецептор IL-15 (IL-15R) состоит из α -субъединицы IL-15R и β - и γ -субъединиц IL-2R. Субъединица α IL15R, экспрессируемая на антиген-презентирующих клетках, участвует в представлении IL-15 NK-клеткам, которые экспрессируют как β -, так и γ -субъединицы IL-2R [103].

И клетки трофобласта, и NK-клетки синтезируют IL-8 [26]. На поверхности этих клеток также экспрессированы рецепторы IL-8 [20, 26]. Секретируемый NK-клетками IL-8, по-видимому, необходим для физиологического протекания беременности, так как снижение экспрессии IL-8 и его рецепторов в децидуальной оболочке коррелирует с повторяющимися выкидышами [109]. IL-8 стимулирует миграцию и инвазию клеток трофобласта, что может быть частично связано с увеличением секреции MMP-2 и MMP-9 и повышением экспрессии интегринов $\alpha 5$ и $\beta 1$ [61].

Провоспалительные цитокины IFN γ и TNF α являются важнейшими цитокинами, продуцируемыми NK-клетками и регулируемыми их цитотоксические свойства [146]. IFN γ также синтезируется клетками трофобласта. На поверхности клеток трофобласта экспрессирован IFN γ R [106]. IFN γ оказывает ингибирующее воздействие на клетки трофобласта, снижая способность к инвазии, что может быть вызвано сниженной продукцией MMP-2. Установлено также, что цитокин индуцирует апоптоз клеток трофобласта [67]. Рецептор к TNF α обнаруживается на NK-клетках и клетках трофобласта [70, 87]. Цитокин оказывает проинвазивное воздействие на клетки трофобласта, стимулируя секрецию MMP-9 [70].

Клетки вневорсинчатого трофобласта и NK-клетки синтезируют RANTES [37, 48]. Его рецептор CCR5 также обнаружен и на клетках трофобласта [83], и на NK-клетках [151]. RANTES стимулирует миграцию и инвазию клеток трофобласта, что может объясняться его способностью повышать экспрессию интегрин $\beta 1$ в клетках трофобласта [37]. NK-клетки в ответ на RANTES пролиферируют и мигрируют, что становится невозможным в отсутствие CCR5 [151].

Клетки трофобласта также секретируют IL-6. Его взаимодействие с IL-6R на поверхности клеток трофобласта приводит к увеличению секреции гормонов плаценты [98]. NK-клетки также являются чувствительными к IL-6. Цитокин вызывает усиление цитотоксических свойств посредством связывания с IL-6R на поверхности NK-клеток [79].

На ранних этапах беременности dNK-клетки являются источником IL-1 β [122]. Клетки тро-

фобласта экспрессируют IL-1R1, специфично связывающий IL-1 β [112]. Цитокин предположительно задействован в положительной регуляции миграции клеток трофобласта [112]. Также IL-1 β может синтезироваться самими клетками трофобласта, причем наибольшая концентрация наблюдается на ранних этапах беременности и позже снижается. Установлено, что секреция MMP-9 клетками трофобласта увеличивается под действием IL-1 β , что указывает на роль цитокина в регуляции инвазии [75].

NK-клетки и клетки трофобласта могут синтезировать противовоспалительный цитокин IL-10 [21, 117] и его рецептор IL-10R [118, 169]. IL-10 может усиливать цитотоксический потенциал естественных киллеров, стимулировать пролиферацию клеток, а также индуцировать синтез IFN γ [14]. Также цитокин может вызывать экспрессию HLA-G на поверхности клеток трофобласта, что приводит к обеспечению иммунной толерантности [94]. В то же время IL-10 оказывает антиинвазивное воздействие на клетки трофобласта, снижая продукцию MMP-9 [118].

Белки семейства FGF (от англ. fibroblast growth factor – фактор роста фибробластов) и их рецепторы синтезируются клетками трофобласта млекопитающих [33, 132, 164]. Цитокины могут участвовать в регуляции взаимодействия клеток трофобласта с внеклеточным матриксом [46, 97]. Клетки вневорсинчатого и ворсинчатого трофобласта, а также децидуальные NK-клетки экспрессируют GM-CSF [96, 122]. Его рецептор обнаружен на клетках трофобласта [60]. Цитокин усиливает активность MMP-2 и секрецию VEGF у клеток линий JEG-3 и Sw.71, воспроизводящих свойства клеток трофобласта [38, 86].

Децидуальные NK-клетки продуцируют VEGF [165]. Клетки синцитиотрофобласта на протяжении первого триместра беременности экспрессируют VEGFR-1. Отмечено, что в случае привычной потери беременности трофобласт демонстрирует сниженное количество рецепторов VEGF [126]. Во время внутриутробного развития VEGF участвует в процессе имплантации, регулируя рост и формирование сосудов на границе маточно-плацентарного контакта [165]. Показано, что VEGF также способствует приобретению вневорсинчатым трофобластом эндотелиального фенотипа, характеризующегося повышенной экспрессией CD56 (NCAM), VE-кадгерина и интегрин- $\beta 1$ и сниженной экспрессией E-кадгерина. В результате этих изменений *in vitro* происходит успешное встраивание трофобласта в экспериментальную модель сосуда – трубкоподобные структуры, образованные эндотелиальными клетками [3].

Как клетки трофобласта, так и NK-клетки синтезируют белки суперсемейства TGF- β (от англ. transforming growth factor β – трансформирующий ростовой фактор β) [59, 73]. Рецепторы к TGF- β также экспрессированы на поверхности клеток трофобласта и NK-клеток [73]. TGF- β оказывает ингибирующее действие на NK-клетки, снижая их цитотоксичность [29]. Также цитокин оказывает антиинвазивное воздействие на клетки трофобласта, что опосредуется снижением концентрации MMP-9 [66]. Однако имеются и противоположные данные: TGF- β может повышать уровень экспрессии MMP-9, что положительно сказывается на инвазивной способности клеток трофобласта [54].

Децидуальные NK-клетки синтезируют LIF (от англ. leukemia inhibitory factor – ингибирующий фактор лейкемии) [122], клетки трофобласта экспрессируют LIFR. Цитокин положительно влияет на инвазивную активность клеток трофобласта [110].

В таблице 3 собраны данные о цитокинах, синтезируемых NK-клетками и клетками трофобласта и их рецепторах.

Таким образом, как NK-клетки, так и клетки трофобласта являются продуцентами различных цитокинов, как про-, так и противовоспалительных, а также ростовых факторов и хемокинов. Подобный широкий профиль секреции определяет дистантное взаимодействие NK-клеток и клеток трофобласта и обеспечивает контроль инвазии клеток трофобласта в стенку матки. За счет связывания рецепторов и воздействия цитокинов в клетках могут активироваться многие сигнальные пути.

Транскрипционная регуляция NK-клеток клетками трофобласта

Взаимодействие NK-клеток и клеток трофобласта вызывает запуск различных сигнальных каскадов в этих клетках, что приводит к изменению их функций. В таблицах 1, 2 и 4 представлены данные о сигнальных путях, активируемых в результате лиганд-рецепторных взаимодействий NK-клеток и клеток трофобласта.

Подробнее мы рассмотрим сигнальные пути с участием митоген-активированных киназ (MAPK), белков STAT и белковых комплексов SMAD.

Белки MAPK (от англ. mitogen-activated protein kinase) – серин-треониновые киназы, способные регулировать эффекторные функции клеток иммунной системы. Сигнальная система с участием этих киназ представляет собой каскад, передающий сигнал через последовательную активацию нескольких «уровней» протеинкиназ: MAP4K, MAP3K, MAP2K, MAPK, MAPKAPK. Первые три киназы являются обязательными элемента-

ми, а участие двух последних варьирует в зависимости от клеток и стимулов. У млекопитающих выделяют четыре основных MAPK-сигнальных пути: ERK1/2 (от англ. extracellular signal-regulated kinase), JNK (от англ. c-Jun N-terminal kinase), p38 и ERK5 [45]. MAPK-пути, особенно через активацию ERK, регулируют пролиферацию и развитие NK-клеток [44]. Обработка ингибиторами сигнальных путей JNK1/2/MAPK и ERK/MAPK может снижать активность NK-клеток при культивировании с клетками трофобласта, что указывает на важность сигнального пути MAPK в функциональной регуляции NK-клеток [107]. В клетках линии NK-92 в присутствии клеточной линии трофобласта Sw.71 снижено фосфорилирование ERK и JNK по сравнению с контрольными клетками [103]. Сигнальные пути ERK/MAPK и JNK/MAPK могут активироваться в клетках трофобласта и NK-клетках при взаимодействии CXCL12/CXCR4, TNF α /TNFR, TGF/TGFR и LAF/LIFR (табл. 4).

Белки STAT являются цитоплазматическими факторами, активируются фосфорилированием тирозина в ответ на действие цитокинов либо факторов роста [143]. Семейство STAT включает в себя семь структурно и функционально связанных белков: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a и STAT5b, а также STAT6. Семейство JAK в клетках млекопитающих представлено белками TYK2, JAK1, JAK2 и JAK [141]. Как упоминалось ранее, IL-15 необходим для созревания, дифференцировки, пролиферации и реализации эффекторных функций NK-клеток [60]. NK-клетки активируются IL-15, транспрезентированным на рецепторе IL-15, экспрессированном на поверхности дендритных клеток [78]. Показано, что клетки трофобласта посредством негативной регуляции экспрессии транскрипционных факторов, усиливающих действие IL-15, способны снижать цитотоксичность NK-клеток. Две субъединицы IL-15R – β и γ , инициируют сигналинг посредством киназ JAK1, JAK3 и белка STAT5 [144]. Также белки STAT в клетках трофобласта активируются при взаимодействии IFN γ /IFN γ R, RANTES/CCR5, IL-10/IL-10R, FGF/FGFR, GM-CSF/GM-CSFR, LIF/LIFR. В NK-клетках этот процесс происходит при взаимодействии RANTES/CCR5, IL-10/IL-10R, GM-CSF/GM-CSFR (табл. 4).

Мишень иммунодепрессанта рапамицина млекопитающих (от англ. mammalian target of rapamycin – mTOR) – серин/треониновая киназа семейства PI3K-ассоциированных киназ (от англ. phosphatidylinositol 3-kinases – фосфатидилинозитол 3-киназы). Белок участвует в регуляции обмена веществ, оказывая влияние на организм человека, в том числе иммунную систе-

ТАБЛИЦА 3. ЦИТОКИНЫ, СИНТЕЗИРУЕМЫЕ НК-КЛЕТКАМИ И КЛЕТКАМИ ТРОФОБЛАСТА, И ИХ РЕЦЕПТОРЫ НА КЛЕТКАХ ТРОФОБЛАСТА И НК-КЛЕТКАХ

TABLE 3. CYTOKINES SYNTHESIZED BY NK CELLS AND TROPHOBLAST CELLS AND THEIR RECEPTORS ON TROPHOBLAST CELLS AND NK CELLS

Источник цитокина Cytokine source	Рецептор на поверхности клетки Cell surface receptor	
НК-клетка NK cell	Трофобласт Trophoblast cell	НК-клетка NK cell
CXCL12 [165]	CXCR4 [157]	CXCR4 [49]
IL-8 [26]	IL-8R [26]	IL-8R [20]
IFN γ [146]	IFN γ R [106]	Нет данных No data
TNF α [146]	TNF α R [70]	TNF α R [87]
RANTES [37]	CCR5 [83]	CCR5 [151]
IL-1 β [122]	IL-1R [112]	Нет данных No data
IL-10 [21]	IL-10R [118]	IL-10R [169]
GM-CSF [122]	GM-CSFR [60]	Нет данных No data
VEGF [165]	VEGFR-1 [126]	Нет данных No data
TGF- β [59]	TGF- β R [73]	TGF- β R [73]
LIF [122]	LIFR [1]	Нет данных No data
Трофобласт Trophoblast cell	НК-клетка NK cell	Трофобласт Trophoblast cell
CXCL12 [49]	CXCR4 [49]	CXCR4 [157]
CXCL16 [150]	CXCR16 [150]	Нет данных No data
IL-15 [103]	IL-2R [103]	Нет данных No data
IL-8 [26]	IL-8R [20]	IL-8R [26]
RANTES [37]	CCR5 [151]	CCR5 [83]
IL-6 [98]	IL-6R	IL-6R
IL-1 β [75]	Нет данных No data	IL-1R
FGF [33, 132, 164]	Нет данных No data	FGF [33, 132, 164]
IL-10 [117]	IL-10R [169]	IL-10R [118]
GM-CSF [96]	Нет данных No data	GM-CSFR [60]
TGF- β [73]	TGF- β R [73]	TGF- β R [73]

ТАБЛИЦА 4. ВОЗМОЖНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА И НК-КЛЕТОК И АКТИВИРУЕМЫЕ ЭТИМИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯМИ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

TABLE 4. POSSIBLE INTERACTIONS BETWEEN TROPHOBLAST CELLS AND NK CELLS, AND SIGNALING PATHWAYS ACTIVATED BY THESE INTERACTIONS

Цитокин Cytokine	Рецептор Receptor	Эффект Effect	Сигнальные пути Signaling pathways
CXCL12	CXCR4, CXCR7	Миграция НК-клеток [49], снижение их цитотоксических свойств [107] Migration of NK cells [49], decrease in their cytotoxic properties [107]	ERK/MAPK (показано на НК-клетках периферической крови) [107] ERK/MAPK (shown on peripheral blood NK cells) [107]
CXCL16	CXCR16	Снижение цитотоксических свойств НК-клеток [31] Decreased cytotoxic properties of NK cells [31]	PI3K/AKT (показано на стромальных клетках эндометрия) [89] PI3K/AKT (shown on endometrial stromal cells) [89]
IL-15	IL-2R	Созревание, дифференцировка, пролиферация НК-клеток [91] Maturation, differentiation, proliferation of NK cells [91]	mTOR (показано на НК-клетках периферической крови) [85] JAK/STAT (показано на клеточной линии NK-92) [103] mTOR (shown on peripheral blood NK cells) [85] JAK/STAT (shown in NK-92 cell line) [103]
IL-8	IL-8R	Стимуляция миграции и инвазии клеток трофобласта [61], поддержание физиологической беременности [109] Stimulation of migration and invasion of trophoblast cells [61], maintenance of physiological pregnancy [109]	Нет данных No data
IFNγ	IFN γ R	Усиление цитотоксических свойств НК-клеток [146], снижение уровня инвазии и жизнеспособности клеток трофобласта [67] Enhancement of cytotoxic properties of NK cells [146], decrease in the level of invasion and viability of trophoblast cells [67]	JAK/STAT (показано на клеточных линиях JEG3, BeWo) [9, 19] (shown on JEG-3, BeWo cell lines) [9, 19]
TNFα	TNFR	Регуляция цитотоксичности НК-клеток [146], стимуляция инвазии клеток трофобласта [70] Regulation of NK cell cytotoxicity [146], stimulation of trophoblast cell invasion [70]	MAPK (показано на первичных клетках трофобласта человека) [70], NF-κB (показано на первичных клетках трофобласта человека) [70] MAPK (shown on primary human trophoblast cells) [70], NF- κ B (shown on primary human trophoblast cells) [70]
RANTES	CCR5	Стимуляция миграции и инвазии клеток трофобласта [37], миграция НК-клеток [151] Stimulation of migration and invasion of trophoblast cells [37], migration of NK cells [151]	JAK/STAT, MAPK (p38), (показано на Т-клетках) [155] JAK/STAT, MAPK (p38), (shown on T cells) [155]
IL-6	IL-6R	Регуляция эндокринной функции плаценты [98], усиление цитотоксических свойств НК-клеток [79] Regulation of the endocrine function of the placenta [98], enhancement of the cytotoxic properties of NK cells [79]	JAK/STAT3 (показано на НК-клетках периферической крови) [156] JAK/STAT3 (shown in peripheral blood NK cells) [156]

Таблица 4 (окончание)
Table 4 (continued)

Цитокин Cytokine	Рецептор Receptor	Эффект Effect	Сигнальные пути Signaling pathways
IL-1 β	IL-1R	Регуляции миграции и инвазии клеток трофобласта [75, 112] Regulation of migration and invasion of trophoblast cells [75, 112]	Wnt5a/RhoA/JNK (показано на предшественниках корковых нейронов) Wnt5a/RhoA/JNK (shown on progenitors of cortical neurons) [102]
FGF	FGFR	Регуляция взаимодействия клеток трофобласта с внеклеточным матриксом [46, 97] Regulation of the interaction of trophoblast cells with the extracellular matrix [46, 97]	RAS-RAF-MAPK, PI3K-AKT, STAT [138]
IL-10	IL-10R	Регуляция цитотоксичности и стимуляция пролиферации НК-клеток [14], индуцирование экспрессии HLA-G клетками трофобласта [94], снижение инвазивной способности клеток трофобласта [118] Regulation of cytotoxicity and stimulation of NK cell proliferation [14], induction of HLA-G expression by trophoblast cells [94], reduction of the invasive ability of trophoblast cells [118]	JAK/STAT (показано на клетках линии RAW264.7) [115] PI3K (показано на клетках линии J774 и на первичных нейронах) [76, 101] JAK/STAT (shown on RAW264.7 cells) [115] PI3K (shown on J774 cells and primary neurons) [76, 101]
GM-CSF	GM-CSFR	Усиление инвазии клеток трофобласта и повышение синтеза VEGF [38] Increased invasion of trophoblast cells and increased synthesis of VEGF [38]	JAK/STAT (показано на клеточной линии JEG3) [86], MAPK/ERK (показано на клеточных линиях Swan 71, JEG3) [38, 86], PI3K/Akt (показано на клеточной линии Swan 71) [38] JAK/STAT (shown in JEG3 cell line) [86], MAPK/ERK (shown on cell lines Swan 71, JEG3) [38, 86], PI3K/Akt (shown in Swan 71 cell line) [86]
VEGF	VEGFR	Регуляция инвазии клеток трофобласта [3, 126] Regulation of trophoblast cell invasion [3, 126]	PI3K/Akt (показано на звездчатых клетках печени) [133] PI3K/Akt (shown on liver stellate cells) [133]
TGF- β	TGF- β R	Снижение цитотоксичности НК-клеток [29], регуляция инвазивной способности клеток трофобласта [54, 66] Decreased cytotoxicity of NK cells [29], regulation of the invasive ability of trophoblast cells [54, 66]	SMAD (JEG-3) [54], MAPK/ERK (показано на эпителиальных клетках, фибробластах, клетках рака груди), PI3K/Akt (показано на эпителиальных и эндотелиальных клетках, фибробластах) [168] SMAD (JEG-3) [54], MAPK/ERK (shown on epithelial cells, fibroblasts, breast cancer cells), PI3K/Akt (shown on epithelial and endothelial cells, fibroblasts) [168]
LIF	LIFR	Регуляция инвазии клеток трофобласта [110] Regulation of trophoblast cell invasion [110]	JAK/STAT (показано на клеточной линии JEG3) [110], MAPK/ERK (показано на клеточной линии HTR-8/SVneo) [111] JAK/STAT (shown in JEG3 cell line) [110], MAPK/ERK (shown in the HTR-8/SVneo cell line) [111]

му [125]. Повышенные концентрации IL-15 вызывают активацию mTOR в NK-клетках, вызывая усиление их цитотоксических свойств путем увеличения интенсивности обмена веществ [85]. Показано, что TGF- β , секретируемый клетками трофобласта, вызывает ингибирование mTOR в NK-клетках, обработанных IL-15, в то время как добавление антител, блокирующих TGF- β , вызывает обратный эффект [142].

Сигнальный путь SMAD является важным посредником в реализации функций TGF- β . Белки SMAD классифицируют в 3 группы: рецептор-регулируемые SMAD (R-SMAD) к которым относят SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD5 и SMAD8, общий SMAD (Co-SMAD) – SMAD4 и ингибирующие SMAD (I-SMADS) – SMAD6 и SMAD7 [161]. SMAD белки, опосредующие передачу сигнала от TGF- β , экспрессированы клетками вневорсинчатого трофобласта, синцитиотрофобласта, цитотрофобласта, обнаружены в клетках децидуальной оболочки [51, 73]. TGF- β 1 осуществляет фосфорилирование SMAD2/3 через рецепторную тирозинкиназу ALK5, либо через ALK4 [72]. Показано, что TGF- β 1 оказывает анти-инвазивное действие на клетки трофобласта [73].

Таким образом, взаимная регуляция NK-клеток и клеток трофобласта осуществляется как посредством контактных, так и дистантных взаимодействий, что приводит к модулированию функций клеток с участием различных сигнальных путей. Нарушение взаимодействий NK-клеток и клеток трофобласта может приводить к патологиям беременности. Возможным способом коррекции этих взаимодействий может быть регуляция молекулярных механизмов, вовлеченных в процессы транскрипции и трансляции. Одним из возможных подходов является применение ингибиторов циклинзависимых киназ.

Транскрипционная регуляция клеток иммунной системы с участием комплекса киназ CDK8/19

Характеристика комплекса киназ CDK8/19

Циклинзависимые киназы (от англ. cyclin-dependent kinases – CDK) – это серин/треониновые протеинкиназы, которые осуществляют свою ферментативную активность после связывания субъединицы белка-активатора – циклина. CDK делятся на две подгруппы, исходя из их функционального назначения: CDK клеточного цикла (CDK1, CDK4 и CDK5) и транскрипционные киназы (CDK7, CDK8, CDK9, CDK11 и CDK20) [84]. Среди транскрипционных протеинкиназ наиболее изученными являются CDK7, CDK8/19 и CDK9. Одной из наиболее важных функций этих киназ является фосфорилирование С-концевого домена РНК-полимеразы II,

что определяет регуляцию инициации транскрипции, элонгации и процессинга РНК.

Циклин-зависимые киназы CDK8 образуют комплексы, содержащие саму киназу, циклин-С (CYCC) и пару белков MED12 и MED13/MED12L и MED13L [5], формируя так называемый киназный модуль. Паралог CDK8–CDK19, был идентифицирован посредством масс-спектрометрии [124]. Оба белка имеют высокую степень схожести последовательности в своих киназном и циклин-связывающем доменах. Однако киназы отличны в своих С-концевых участках, что предполагает возможные различия в их регуляторных активностях [24]. Подобно CDK8, CDK19 образует аналогичный комплекс CDK19, CYCC, MED12 и MED13 [23]. Гомология паралога MED12 и MED13 составляет 59% и 53% соответственно [71]. MED12L и MED13L взаимоисключающим образом ассоциируются с MED12 и MED13, и их потенциальные функциональные различия остаются неясными. Различные модули киназы специфичны для разных типов клеток: MED12 и MED13 экспрессируются повсеместно, тогда как MED13L в основном экспрессируется в тканях мозга и сердца, а MED12L в основном экспрессируется в головном мозге. Экспрессия CDK19 установлена в предстательной железе, слюнных железах, яичке и вилочковой железе [136]. Нокаутные по CDK8 мыши оказываются нежизнеспособны на ранних этапах эмбриогенеза, в отличие от мышей, нокаутных по CDK19 [152]. Однако существуют данные, что CDK8 и CDK19, по-видимому, экспрессируются повсеместно. MED12 взаимодействует с ДНК-связанными факторами транскрипции и, следовательно, действует как центр для связи этих факторов с субъединицей киназы и основным медиаторным комплексом (далее – Медиатор).

Медиаторы млекопитающих представляют собой большие белковые комплексы, содержащие до 30 различных субъединиц, которые играют решающую роль в передаче сигналов от факторов транскрипции к базальному аппарату транскрипции. Он сам является частью комплекса предварительной инициации и участвует в регуляции транскрипции [64]. Медиатор функционирует как коммутатор, передавая сигналы от геноспецифичных регуляторных белков к РНК-полимеразе II, чтобы регулировать инициацию и элонгацию транскрипции. Медиатор также участвует в других клеточных процессах, таких как сворачивание и запетливание хроматина, а также регуляция экспрессии генов путем взаимодействия с некодирующей РНК (нкРНК) [6]. Его структурной особенностью является наличие головного, центрального и хвостового модулей (рис. 1).

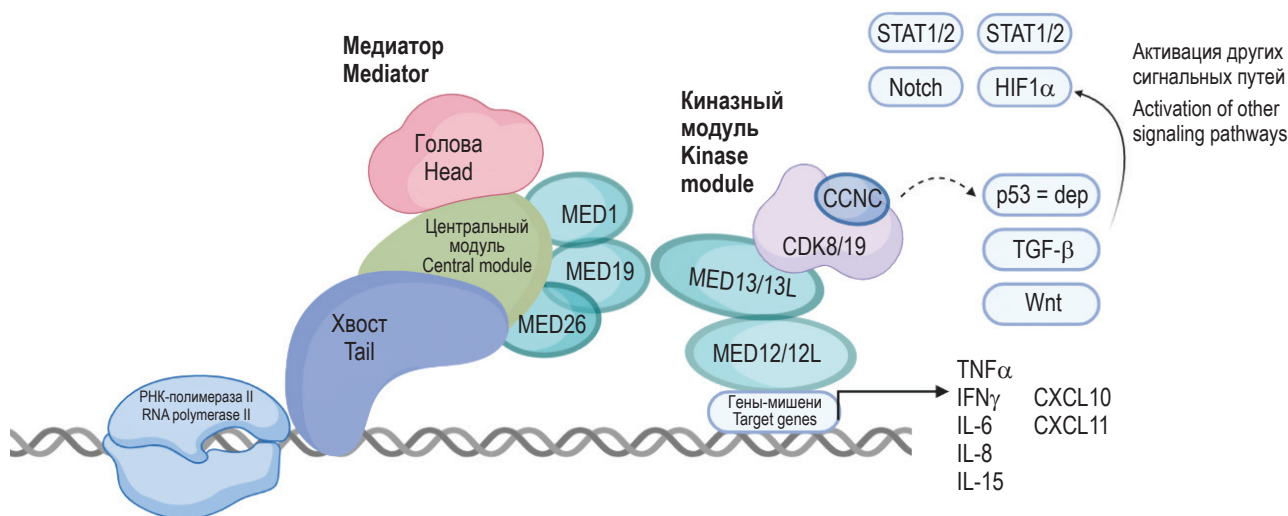


Рисунок 1. НК-клетки – новая экспериментальная система для изучения механизмов транскрипционной регуляции Медиаторного комплекса

Примечание. Ядро медиаторного комплекса состоит из головного, центрального и хвостового модулей.

Субъединицы MED1, MED19 и MED26 центрального модуля связаны с киназным модулем через MED13/13L. Киназный модуль образован циклином С (CCNC), стабилизирующим циклинзависимые киназы 8 и 19 (CDK8/19). CDK8/19 может участвовать в фосфорилировании ряда транскрипционных факторов, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), p53 и Wnt, таким образом регулируя активность сигнальных путей в НК-клетках. Взаимодействие Медиаторного комплекса с хроматином, некодирующими РНК, а также транскрипционными факторами осуществляется через MED12/12L. Таким образом, Медиатор участвует в регуляции генной экспрессии ряда функциональных факторов НК-клеток, включая фактор некроза опухоли-альфа (TNFα), интерферон гамма (IFNγ), IL-6, IL-8, IL-15 и другие цитокины.

Figure 1. NK cells – a new experimental system for studying the mechanisms of transcriptional regulation of the mediator complex
Note. The core of the mediator complex consists of head, central and tail modules.

The MED1, MED19 and MED26 subunits of the central module are linked to the kinase module via MED13/13L. The kinase module is formed by cyclin C (CCNC), which stabilizes cyclin-dependent kinases 8 and 19 (CDK8/19). CDK8/19 may be involved in the phosphorylation of a number of transcription factors such as transforming growth factor beta (TGF-β), p53 and Wnt, thus regulating the activity of signaling pathways in NK cells. Interaction of the Mediator Complex with chromatin, non-coding RNA, and transcription factors is carried out through MED12/12L. Thus, the Mediator is involved in the regulation of gene expression of a number of functional factors of NK cells, including tumor necrosis factor-alpha (TNFα), interferon gamma (IFNγ), IL-6, IL-8, IL-15 and other cytokines.

Ассоциация модуля CDK8 с медиатором обратима, но стабильна, и осуществляется через MED13 и неопределенный набор субъединиц медиатора. Считается, что CDK8 играет роль в тонкой настройке транскрипции и может оказывать как репрессивное, так и активирующее влияние на экспрессию генов, регулируемых медиатором [17]. Кроме того, CDK8 участвует в транскрипции не только путем фосфорилирования непосредственно РНК-полимеразы, но и связанных с ней последовательностей, кодирующих транскрипционные факторы [8]. Установлена онкогенная активность CDK8. Киназа вовлечена в регуляцию таких онкогенных путей как p53-зависимый, Wnt-катениновый, b-катениновый, TGF-β-зависимый путь. Сверхэкспрессия гена CDK8 была обнаружена при раке толстой кишки, что коррелирует с плохим прогнозом течения заболевания. Сверхэкспрес-

сия CDK8 выявлена также при раке молочной железы и раке яичников [39], при колоректальном раке [34]. Недавние исследования показали, что транскрипция CDK8 может быть подавлена специфичными микроРНК (miR-9), что в свою очередь подавляет пролиферацию клеток и усиливает их апоптоз [27]. Роль CDK19 в патогенезе онкологических заболеваниях изучена хуже. Сверхэкспрессия CDK19 обнаруживается при раке простаты и связана с увеличением вероятности возникновения метастаз [12]. Установлено, что у пациентов с микроцефалией, умственной отсталостью и врожденными дефектами сетчатки нарушена работа гена, кодирующего CDK19, что указывает на участие киназы в развитии нервной системы [95]. Ведутся разработки ингибиторов киназ CDK8, которые могут служить новой ветвью противоопухолевой терапии [158].

Таким образом, комплекс CDK8/19 является важным регулятором транскрипции, нарушение регуляции которого может привести к нарушению клеточного цикла, транскрипции или апоптозу. Однако повышенная экспрессия CDK8/19 может способствовать развитию ряда заболеваний, таких как злокачественные новообразования, нейродегенеративные заболевания.

Участие CDK8/19 во внутриклеточных сигнальных путях и возможные варианты коррекции функции клеток

Помимо прямой регуляции транскрипции за счет связывания с РНК-полимеразой II киназы CDK8/19 могут принимать участие в фосфорилировании факторов транскрипции. Например, показана связь CDK8/19 в регуляции сигнального пути NF-κB. Члены семейства транскрипционных факторов NF-κB вовлечены в механизмы воспалительных и онкологических заболеваний, вирусных инфекций [167]. Под контролем NF-κB находится экспрессия генов TNFα, IL-1, IL-6 и IL-8, а также молекул адгезии, опосредующих миграцию лейкоцитов к очагам воспаления. NF-κB также участвует в контроле васкуляризации [52, 159]. В настоящее время продемонстрировано, что при стимуляции TLR9 киназа CDK8/19, взаимодействуя с NF-κB, вызывает экспрессию генов медиаторов воспаления [163], а именно PTX3, CCL2, CCL3 и CCL4 [163].

Воздействие на комплекс CDK8/19 низкомолекулярными ингибиторами киназ или малыми РНК подавляет элонгацию NF-κB-индуцированной транскрипции [18]. CDK8/19 вместе с NF-κB связан с промоторами NF-κB-контролируемых генов. Обработка ингибиторами CDK8/19 приводит к снижению уровня фосфорилирования РНК-полимеразы II и подавлению движения полимеразы. Этот эффект ингибирования CDK8/19 специфичен для генов, индуцированных NF-κB, и не наблюдается с конститутивно экспрессированными генами [18]. При стимуляции клеточных линий HEK293 и HT1080 TNFα гетеродимеры NF-κB и CDK8/19 инициируют экспрессию генов раннего ответа NF-κB: IL-8, CXCL2 и хемоаттрактанта В-лимфоцитов – CXCL13 [18]. Ингибирование активности киназы CDK8/19 подавляет экспрессию NF-κB-целевых генов, но не приводит к снижению базового уровня экспрессии NF-κB-регулируемых генов [18].

Киназы CDK8/19 также вовлечены в STAT-зависимый сигналинг. В литературе описано, что в результате JAK-опосредованного фосфорилирования белков STAT1 происходит их димеризация и транспортировка транскрипционных факторов в ядро. Фосфорилирование сайта S727 STAT1 связано со снижением экспрессии гранзима В и перфорина НК-клетками и снижением

их активности [154]. Показано, что CDK8 конститутивно [113], а также в ответ на стимуляцию цитокинами, в том числе интерферонами, фосфорилирует белки STAT1 [8]. Более 40% всех чувствительных к IFNγ генов регулируются CDK8-опосредованным фосфорилированием STAT1 [8]. В двух различных исследованиях с использованием ингибиторов CDK8/19 показано снижение уровня фосфорилированного STAT1 в ответ на стимуляцию IFNγ [65, 104]. Однако в другом исследовании показано, что ингибирование CDK8 способствовало повышению цитотоксичности НК-клеток и повышению их противоопухолевой активности [154]. Применение ингибитора CDK8/19 увеличивало скорость реакции и выживаемость мышей, несущих ксенотрансплантаты меланомы и рака молочной железы. Обработка клеток линии NK-92MI ингибиторами комплекса CDK8/19 приводила к усилению цитотоксических свойств НК-клеток, повышенной выработке перфорина и гранзима В [53]. В целом можно говорить об участии CDK8/19 в регуляции в регуляции экспрессии генов, связанных с противовирусной активностью. Однако продолжительное ингибирование CDK8 может приводить к экспрессии ее паралога – CDK19. Так, в CDK8-нокаутных НК-клетках, после стимуляции IL-2 показана экспрессия белка CDK19 [154]. При ингибировании CDK8/19 может изменяться не только один, но и целый ряд процессов в клетке. Ингибирование CDK8/19 может влиять не только на опухолевые клетки, но и на другие типы функционально стабильных клеток, такие как фибробласты и иммунные клетки, в том числе НК-клетки.

Таким образом, циклинзависимые протеинкиназы CDK8 и CDK19 являются важными участниками сигнальных путей, которые в свою очередь определяют физиологическое функционирование всех клеток организма. Вопрос ингибирования CDK8/19 с помощью низкомолекулярных веществ в настоящее время активно изучается в плане разработки противоопухолевой терапии. Есть указания на то, что CDK8/19 могут выступать в качестве регулятора функций НК-клеток, однако молекулярные механизмы этой регуляции изучены неполностью.

Суммируя представленные в литературе данные, отметим, что при беременности в матке развивается «диалог» клеток трофобласта, имеющих плодовое происхождение, и материнских НК-клеток. За счет адгезионных рецепторов и рецепторов, опосредующих цитотоксичность, а также цитокинов, хемокинов и ростовых факторов НК-клетки регулируют инвазию клеток трофобласта. В то же время клетки трофобласта, секретировав цитокины, а также взаимодействия с элементами

внеклеточного матрикса, сдерживают активность НК-клеток, сохраняя, таким образом, способность к инвазии в стенку матки. Как контактные, так и дистантные механизмы взаимодействия НК-клеток и клеток трофобласта вызывают активацию различных внутриклеточных сигнальных путей. Нарушение «диалога» НК-клеток и клеток трофобласта может способствовать патологической инвазии трофобласта и, как следствие, приводить к изменению структуры плаценты и развитию патологий беременности. Одним из новых подходов к коррекции функций клеток, в том числе иммунных, является регуляция молекулярных механизмов, вовлеченных в процессы транскрипции и трансляции, а именно, влияние на белковые комплексы циклинзависимых про-

теинкиназ CDK8 и CDK19. Согласно представленным в литературе данным, CDK8/19 участвуют как непосредственно в регуляции активности РНК-полимеразы II, так и могут связываться с отдельными факторами транскрипции и элементами каскада внутриклеточного сигналинга. Однако данные об участии CDK8/19 в регуляции функциональной активности НК-клеток единичны. В настоящее время разрабатывают подходы к ингибированию активности CDK8/19, в том числе с целью получения селективной противоопухолевой терапии. Вклад CDK8/19 в биологию НК-клеток и влияние функциональной активности этих киназ на регуляцию взаимодействия НК-клеток с клетками трофобласта в настоящее время неоднозначен.

Список литературы / References

1. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «Конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // Вестник Российской академии медицинских наук, 2013. № 11. С. 12-21. [Ailamazian E.K., Stepanova O.I., Selkov S.A., Sokolov D.I. Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2013, no. 11, pp. 12-21. (In Russ.)]
2. Adu-Gyamfi E.A., Czika A., Gorleku P.N., Ullah A., Panhwar Z., Ruan L.L., Ding Y.B., Wang Y.X. The involvement of cell adhesion molecules, tight junctions, and gap junctions in human placentation. *Reprod. Sci.*, 2021, Vol. 28, no. 2, pp. 305-320.
3. Aldo P.B., Krikun G., Visintin I., Lockwood C., Romero R., Mor G. A novel three-dimensional *in vitro* system to study trophoblast-endothelium cell interactions. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2007, Vol. 58, no. 2, pp. 98-110.
4. Alecsandru D., Garcia-Velasco J.A. Why natural killer cells are not enough: a further understanding of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen. *Fertil. Steril.*, 2017, Vol. 107, no. 6, pp. 1273-1278.
5. Allen B.L., Taatjes D.J. The Mediator complex: a central integrator of transcription. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2015, Vol. 16, no. 3, pp. 155-166.
6. Amoasii L., Olson E.N., Bassel-Duby R. Control of muscle metabolism by the mediator complex. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2018, Vol. 8, no. 2, a029843. doi: 10.1101/cshperspect.a029843.
7. Aplin J.D., Jones C.J., Harris L.K. Adhesion molecules in human trophoblast – a review. I. Villous trophoblast. *Placenta*, 2009, Vol. 30, no. 4, pp. 293-298.
8. Bancerek J., Poss Z.C., Steinparzer I., Sedlyarov V., Pfaffenwimmer T., Mikulic I., Dolken L., Strobl B., Muller M., Taatjes D.J., Kovarik P. CDK8 kinase phosphorylates transcription factor STAT1 to selectively regulate the interferon response. *Immunity*, 2013, Vol. 38, no. 2, pp. 250-262.
9. Barbosa B.F., Lopes-Maria J.B., Gomes A.O., Angeloni M.B., Castro A.S., Franco P.S., Fermino M.L., Roque-Barreira M.C., Ietta F., Martins-Filho O.A., Silva D.A., Mineo J.R., Ferro E.A. IL10, TGF beta1, and IFN gamma modulate intracellular signaling pathways and cytokine production to control *Toxoplasma gondii* infection in BeWo trophoblast cells. *Biol. Reprod.*, 2015, Vol. 92, no. 3, 82. doi: 10.1095/biolreprod.114.124115.
10. Bellati F., Costanzi F., de Marco M.P., Cippitelli C., Stoppacciaro A., de Angelis C., Ruscito I., Rago R., Caserta D. Low endometrial beta-catenin and cadherins expression patterns are predictive for primary infertility and recurrent pregnancy loss. *Gynecol. Endocrinol.*, 2019, Vol. 35, no. 8, pp. 727-731.
11. Berman M.E., Xie Y., Muller W.A. Roles of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1, CD31) in natural killer cell transendothelial migration and beta 2 integrin activation. *J. Immunol.*, 1996, Vol. 156, no. 4, pp. 1515-1524.
12. Bragelmann J., Klumper N., Offermann A., von Massenhausen A., Bohm D., Deng M., Queisser A., Sanders C., Syring I., Merseburger A.S., Vogel W., Sievers E., Vlasic I., Carlsson J., Andren O., Brossart P., Duensing S., Svensson M.A., Shaikhibrahim Z., Kirfel J., Perner S. Pan-cancer analysis of the mediator complex transcriptome identifies CDK19 and CDK8 as therapeutic targets in advanced prostate cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2017, Vol. 23, no. 7, pp. 1829-1840.
13. Brown L.M., Lacey H.A., Baker P.N., Crocker I.P. E-cadherin in the assessment of aberrant placental cytotrophoblast turnover in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Histochem. Cell. Biol.*, 2005, Vol. 124, no. 6, pp. 499-506.

14. Cai G., Kastelein R.A., Hunter C.A. IL-10 enhances NK cell proliferation, cytotoxicity and production of IFN-gamma when combined with IL-18. *Eur. J. Immunol.*, 1999, Vol. 29, no. 9, pp. 2658-2665.
15. Cao G., Savani R.C., Fehrenbach M., Lyons C., Zhang L., Coukos G., Delisser H.M. Involvement of endothelial CD44 during *in vivo* angiogenesis. *Am. J. Pathol.*, 2006, Vol. 169, no. 1, pp. 325-336.
16. Carter A.M., Enders A.C., Pijnenborg R. The role of invasive trophoblast in implantation and placentation of primates. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2015, Vol. 370, no. 1663, 20140070. doi: 10.1098/rstb.2014.0070.
17. Chan G., Strich R., Galbraith M., Dannappel M.V., Firestein R., Sooraj D., Loh J.J. Molecular and *in vivo* Functions of the CDK8 and CDK19 Kinase Modules. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2019, Vol. 6, 171. doi: 10.3389/fcell.2018.00171.
18. Chen M., Liang J., Ji H., Yang Z., Altilia S., Hu B., Schronce A., McDermott M.S.J., Schools G.P., Lim C.U., Oliver D., Shtutman M.S., Lu T., Stark G.R., Porter D.C., Broude E.V., Roninson I.B. CDK8/19 Mediator kinases potentiate induction of transcription by NFkappaB. *Proc. Natl Acad. Sci USA*, 2017, Vol. 114, no. 38, pp. 10208-10213.
19. Choi J.C., Holtz R., Petroff M.G., Alfaidy N., Murphy S.P. Dampening of IFN-gamma-inducible gene expression in human choriocarcinoma cells is due to phosphatase-mediated inhibition of the JAK/STAT-1 pathway. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 3, pp. 1598-1607.
20. Chuntharapai A., Lee J., Hebert C.A., Kim K.J. Monoclonal antibodies detect different distribution patterns of IL-8 receptor A and IL-8 receptor B on human peripheral blood leukocytes. *J. Immunol.*, 1994, Vol. 153, no. 12, pp. 5682-5688.
21. Clark S.E., Burrack K.S., Jameson S.C., Hamilton S.E., Lenz L.L. NK cell IL-10 production requires IL-15 and IL-10 driven STAT3 Activation. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2087. doi: 10.3389/fimmu.2019.02087.
22. Crespo A.C., Mulik S., Dotiwala F., Ansara J.A., Sen Santara S., Ingersoll K., Ovies C., Junqueira C., Tilburgs T., Strominger J.L., Lieberman J. Decidual NK Cells Transfer Granulysin to Selectively Kill Bacteria in Trophoblasts. *Cell*, 2020, Vol. 182, no. 5, pp. 1125-1139.e18.
23. Daniels D.L., Ford M., Schwinn M.K., Benink H., Galbraith M.D., Amunugama R., Urh M. Mutual exclusivity of MED12/MED12L, MED13/13L, and CDK8/19 paralogs revealed within the CDK-mediator kinase module. *J. Proteomics Bioinform.*, 2013, Vol. 2, 004. doi: 10.4172/jpb.S2-004.
24. Dannappel M.V., Sooraj D., Loh J.J., Firestein R. Molecular and *in vivo* functions of the CDK8 and CDK19 kinase modules. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2018, Vol. 6, 171. doi: 10.3389/fcell.2018.00171.
25. Das M., Zhu C., Kuchroo V.K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol. Rev.*, 2017, Vol. 276, no. 1, pp. 97-111.
26. De Oliveira L.G., Lash G.E., Murray-Dunning C., Bulmer J.N., Innes B.A., Searle R.F., Sass N., Robson S.C. Role of interleukin 8 in uterine natural killer cell regulation of extravillous trophoblast cell invasion. *Placenta*, 2010, Vol. 31, no. 7, pp. 595-601.
27. Dou P., Tan G., Fan Z., Xiao J., Shi C., Lin Z. MicroRNA-9 facilitates hypoxia-induced injury and apoptosis in H9c2 cells via targeting CDK8. *J. Biosci.*, 2021, Vol. 46, 16.
28. Duarte S., Shen X.D., Fondevila C., Busuttill R.W., Coito A.J. Fibronectin-alpha4beta1 interactions in hepatic cold ischemia and reperfusion injury: regulation of MMP-9 and MT1-MMP via the p38 MAPK pathway. *Am. J. Transplant.*, 2012, Vol. 12, no. 10, pp. 2689-2699.
29. Eriksson M., Meadows S.K., Wira C.R., Sentman C.L. Unique phenotype of human uterine NK cells and their regulation by endogenous TGF-beta. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, Vol. 76, no. 3, pp. 667-675.
30. Ewen E.M., Pahl J.H.W., Miller M., Watzl C., Cerwenka A. KIR downregulation by IL-12/15/18 unleashes human NK cells from KIR/HLA-I inhibition and enhances killing of tumor cells. *Eur. J. Immunol.*, 2018, Vol. 48, no. 2, pp. 355-365.
31. Fan D.X., Zhou W.J., Jin L.P., Li M.Q., Xu X.H., Xu C.J. Trophoblast-derived CXCL16 decreased granzyme B production of decidual gammadelta T cells and promoted Bcl-xL expression of trophoblasts. *Reprod. Sci.*, 2019, Vol. 26, no. 4, pp. 532-542.
32. Feng Y., Ma X., Deng L., Yao B., Xiong Y., Wu Y., Wang L., Ma Q., Ma F. Role of selectins and their ligands in human implantation stage. *Glycobiology*, 2017, Vol. 27, no. 5, pp. 385-391.
33. Ferriani R.A., Ahmed A., Sharkey A., Smith S.K. Colocalization of acidic and basic fibroblast growth factor (FGF) in human placenta and the cellular effects of bFGF in trophoblast cell line JEG-3. *Growth Factors*, 1994, Vol. 10, no. 4, pp. 259-268.
34. Firestein R., Bass A.J., Kim S.Y., Dunn I.F., Silver S.J., Guney I., Freed E., Ligon A.H., Vena N., Ogino S., Chheda M.G., Tamayo P., Finn S., Shrestha Y., Boehm J.S., Jain S., Bojarski E., Mermel C., Barretina J., Chan J.A., Baselga J., Taberero J., Root D.E., Fuchs C.S., Loda M., Shivdasani R.A., Meyerson M., Hahn W.C. CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity. *Nature*, 2008, Vol. 455, no. 7212, pp. 547-551.
35. Fogler W.E., Volker K., McCormick K.L., Watanabe M., Ortaldo J.R., Wiltrout R.H. NK cell infiltration into lung, liver, and subcutaneous B16 melanoma is mediated by VCAM-1/VLA-4 interaction. *J. Immunol.*, 1996, Vol. 156, no. 12, pp. 4707-4714.
36. Frey M., Packianathan N.B., Fehniger T.A., Ross M.E., Wang W.C., Stewart C.C., Caligiuri M.A., Evans S.S. Differential expression and function of L-selectin on CD56bright and CD56dim natural killer cell subsets. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 161, no. 1, pp. 400-408.

37. Fujiwara H., Higuchi T., Sato Y., Nishioka Y., Zeng B.X., Yoshioka S., Tatsumi K., Ueda M., Maeda M. Regulation of human extravillous trophoblast function by membrane-bound peptidases. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005, Vol. 1751, no. 1, pp. 26-32.
38. Furmento V.A., Marino J., Blank V.C., Roguin L.P. The granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) upregulates metalloproteinase-2 and VEGF through PI3K/Akt and Erk1/2 activation in human trophoblast Swan 71 cells. *Placenta*, 2014, Vol. 35, no. 11, pp. 937-946.
39. Galbraith M.D., Donner A.J., Espinosa J.M. CDK8: a positive regulator of transcription. *Transcription*, 2010, Vol. 1, no. 1, pp. 4-12.
40. Ghadially H., Brown L., Lloyd C., Lewis L., Lewis A., Dillon J., Sainson R., Jovanovic J., Tigue N.J., Bannister D., Bamber L., Valge-Archer V., Wilkinson R.W. MHC class I chain-related protein A and B (MICA and MICB) are predominantly expressed intracellularly in tumour and normal tissue. *Br. J. Cancer*, 2017, Vol. 116, no. 9, pp. 1208-1217.
41. Gismondi A., Mainiero F., Morrone S., Palmieri G., Piccoli M., Frati L., Santoni A. Triggering through CD16 or phorbol esters enhances adhesion of NK cells to laminin via very late antigen 6. *J. Exp. Med.*, 1992, Vol. 176, no. 5, pp. 1251-1257.
42. Gonen-Gross T., Goldman-Wohl D., Huppertz B., Lankry D., Greenfield C., Natanson-Yaron S., Hamani Y., Gilad R., Yagel S., Mandelboim O. Inhibitory NK receptor recognition of HLA-G: regulation by contact residues and by cell specific expression at the fetal-maternal interface. *PLoS One*, 2010, Vol. 5, no. 1, e8941. doi: 10.1371/journal.pone.0008941.
43. Groten T., Gebhard N., Kreienberg R., Schleussner E., Reister F., Huppertz B. Differential expression of VE-cadherin and VEGFR2 in placental syncytiotrophoblast during preeclampsia – New perspectives to explain the pathophysiology. *Placenta*, 2010, Vol. 31, no. 4, pp. 339-343.
44. Guo H., Samarakoon A., Vanhaesebroeck B., Malarkannan S. The p110 delta of PI3K plays a critical role in NK cell terminal maturation and cytokine/chemokine generation. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, no. 10, pp. 2419-2435.
45. Guo Y.J., Pan W.W., Liu S.B., Shen Z.F., Xu Y., Hu L.L. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp. Ther. Med.*, 2020, Vol. 19, no. 3, pp. 1997-2007.
46. Haimovici F., Anderson D.J. Effects of growth factors and growth factor-extracellular matrix interactions on mouse trophoblast outgrowth *in vitro*. *Biol. Reprod.*, 1993, Vol. 49, no. 1, pp. 124-130.
47. Hanley W., McCarty O., Jadhav S., Tseng Y., Wirtz D., Konstantopoulos K. Single molecule characterization of P-selectin/ligand binding. *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278, no. 12, pp. 10556-10561.
48. Hanna J., Goldman-Wohl D., Hamani Y., Avraham I., Greenfield C., Natanson-Yaron S., Prus D., Cohen-Daniel L., Arnon T.I., Manaster I., Gazit R., Yutkin V., Benharroch D., Porgador A., Keshet E., Yagel S., Mandelboim O. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat. Med.*, 2006, Vol. 12, no. 9, pp. 1065-1074.
49. Hanna J., Wald O., Goldman-Wohl D., Prus D., Markel G., Gazit R., Katz G., Haimov-Kochman R., Fujii N., Yagel S., Peled A., Mandelboim O. CXCL12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of CD16- human natural killer cells. *Blood*, 2003, Vol. 102, no. 5, pp. 1569-1577.
50. 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.
51. Hinck A.P., Mueller T.D., Springer T.A. Structural Biology and Evolution of the TGF-beta Family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2016, Vol. 8, no. 12, a022103. doi: 10.1101/cshperspect.a022103.
52. Hoesel B., Schmid J.A. The complexity of NF-kappaB signaling in inflammation and cancer. *Mol. Cancer*, 2013, Vol. 12, 86. doi: 10.1186/1476-4598-12-86.
53. Hofmann M.H., Mani R., Engelhardt H., Impagnatiello M.A., Carotta S., Kerényi M., Lorenzo-Herrero S., Bottcher J., Scharn D., Arnhof H., Zoephel A., Schnitzer R., Gerstberger T., Sanderson M.P., Rajgolikar G., Goswami S., Vasu S., Etmayer P., Gonzalez S., Pearson M., McConnell D.B., Kraut N., Muthusamy N., Moll J. Selective and Potent CDK8/19 Inhibitors Enhance NK-Cell Activity and Promote Tumor Surveillance. *Mol. Cancer Ther.*, 2020, Vol. 19, no. 4, pp. 1018-1030.
54. Huang Z., Li S., Fan W., Ma Q. Transforming growth factor beta1 promotes invasion of human JEG-3 trophoblast cells via TGF-beta/Smad3 signaling pathway. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 20, pp. 33560-33570.
55. Humphries J.D., Byron A., Humphries M.J. Integrin ligands at a glance. *J. Cell Sci.*, 2006, Vol. 119, Pt 19, pp. 3901-3903.
56. Hynes R.O. The emergence of integrins: a personal and historical perspective. *Matrix Biol.*, 2004, Vol. 23, no. 6, pp. 333-340.
57. Ito M., Nishizawa H., Tsutsumi M., Kato A., Sakabe Y., Noda Y., Ohwaki A., Miyazaki J., Kato T., Shiogama K., Sekiya T., Kurahashi H., Fujii T. Potential role for nectin-4 in the pathogenesis of pre-eclampsia: a molecular genetic study. *BMC Med. Genet.*, 2018, Vol. 19, no. 1, 166. doi: 10.1186/s12881-018-0681-y.
58. Jabrane-Ferrat N. Features of human decidual NK cells in healthy pregnancy and during viral infection. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1397. doi: 10.3389/fimmu.2019.01397.
59. Jiang Y., Yang M., Sun X., Chen X., Ma M., Yin X., Qian S., Zhang Z., Fu Y., Liu J., Han X., Xu J., Shang H. IL-10(+) NK and TGF-beta(+) NK cells play negative regulatory roles in HIV infection. *BMC Infect. Dis.*, 2018, Vol. 18, no. 1, 80. doi: 10.1186/s12879-018-2991-2.

60. Jokhi P.P., King A., Jubinsky P.T., Loke Y.W. Demonstration of the low affinity alpha subunit of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor (GM-CSF-R alpha) on human trophoblast and uterine cells. *J. Reprod. Immunol.*, 1994, Vol. 26, no. 2, pp. 147-164.
61. Jovanovic M., Stefanoska I., Radojic L., Vicovac L. Interleukin-8 (CXCL8) stimulates trophoblast cell migration and invasion by increasing levels of matrix metalloproteinase (MMP)2 and MMP9 and integrins alpha5 and beta1. *Reproduction*, 2010, Vol. 139, no. 4, pp. 789-798.
62. Kennedy P.R., Chazara O., Gardner L., Ivarsson M.A., Farrell L.E., Xiong S., Hiby S.E., Colucci F., Sharkey A.M., Moffett A. Activating KIR2DS4 Is Expressed by Uterine NK Cells and Contributes to Successful Pregnancy. *J. Immunol.*, 2016, Vol. 197, no. 11, pp. 4292-4300.
63. King A., Allan D.S., Bowen M., Powis S.J., Joseph S., Verma S., Hiby S.E., McMichael A.J., Loke Y.W., Braud V.M. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur. J. Immunol.*, 2000, Vol. 30, no. 6, pp. 1623-1631.
64. Klatt F., Leitner A., Kim I.V., Ho-Xuan H., Schneider E.V., Langhammer F., Weinmann R., Müller M.R., Huber R., Meister G., Kuhn C.-D. A precisely positioned MED12 activation helix stimulates CDK8 kinase activity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2020, Vol. 117, no. 6, pp. 2894-2905.
65. Koehler M.F., Bergeron P., Blackwood E.M., Bowman K., Clark K.R., Firestein R., Kiefer J.R., Maskos K., McClelland M.L., Orren L., Salphati L., Schmidt S., Schneider E.V., Wu J., Beresini M.H. Development of a potent, specific CDK8 kinase inhibitor which phenocopies CDK8/19 knockout cells. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2016, Vol. 7, no. 3, pp. 223-228.
66. Lash G.E., Otun H.A., Innes B.A., Bulmer J.N., Searle R.F., Robson S.C. Inhibition of trophoblast cell invasion by TGFB1, 2, and 3 is associated with a decrease in active proteases. *Biol. Reprod.*, 2005, Vol. 73, no. 2, pp. 374-381.
67. Lash G.E., Otun H.A., Innes B.A., Kirkley M., De Oliveira L., Searle R.F., Robson S.C., Bulmer J.N. Interferon-gamma inhibits extravillous trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels. *FASEB J.*, 2006, Vol. 20, no. 14, pp. 2512-2518.
68. Lee C.Q.E., Turco M.Y., Gardner L., Simons B.D., Hemberger M., Moffett A. Integrin alpha2 marks a niche of trophoblast progenitor cells in first trimester human placenta. *Development*, 2018, Vol. 145, 16. doi: 10.1242/dev.162305.
69. Lertkiatmongkol P., Liao D., Mei H., Hu Y., Newman P.J. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31). *Curr. Opin. Hematol.*, 2016, Vol. 23, no. 3, pp. 253-259.
70. Li W., Li H., Bocking A.D., Challis J.R. Tumor necrosis factor stimulates matrix metalloproteinase 9 secretion from cultured human chorionic trophoblast cells through TNF receptor 1 signaling to IKBKB-NFKB and MAPK1/3 pathway. *Biol. Reprod.*, 2010, Vol. 83, no. 3, pp. 481-487.
71. Li Y.-C., Chao T.-C., Jong Kim H., Cholko T., Chen S.-F., Li G., Snyder L., Nakanishi K., Chang C.-E., Murakami K., Garcia B.A., Boyer T.G., Tsai K.-L. Structure and noncanonical Cdk8 activation mechanism within an Argonaute-containing Mediator kinase module The Cdk8 kinase module (CKM) in Mediator, comprising Med13, Med12, CycC, and Cdk8, regulates RNA polymerase II transcription through kinase-dependent and-independent functions. Numerous pathogenic mutations causative for neurodevelopmental disorders and cancer congregates in CKM subunits. *Sci. Adv.*, 2021, Vol. 7, no. 3, eabd4484. doi: 10.1126/sciadv.abd4484.
72. Li Y., Klausen C., Cheng J.C., Zhu H., Leung P.C. Activin A, B, and AB increase human trophoblast cell invasion by up-regulating N-cadherin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, Vol. 99, no. 11, pp. E2216-E2225.
73. Li Y., Yan J., Chang H.M., Chen Z.J., Leung P.C.K. Roles of TGF-beta Superfamily Proteins in Extravillous Trophoblast Invasion. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2021, Vol. 32, no. 3, pp. 170-189.
74. Li Y.H., Zhou W.H., Tao Y., Wang S.C., Jiang Y.L., Zhang D., Piao H.L., Fu Q., Li D.J., Du M.R. The Galectin-9/Tim-3 pathway is involved in the regulation of NK cell function at the maternal-fetal interface in early pregnancy. *Cell. Mol. Immunol.*, 2016, Vol. 13, no. 1, pp. 73-81.
75. Librach C.L., Feigenbaum S.L., Bass K.E., Cui T.Y., Verastas N., Sadosky Y., Quigley J.P., French D.L., Fisher S.J. Interleukin-1 beta regulates human cytotrophoblast metalloproteinase activity and invasion *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 1994, Vol. 269, no. 25, pp. 17125-17131.
76. Lin L., Chen H., Zhang Y., Lin W., Liu Y., Li T., Zeng Y., Chen J., Du H., Chen R., Tan Y., Liu N. IL-10 Protects Neurites in Oxygen-Glucose-Deprived Cortical Neurons through the PI3K/Akt Pathway. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 9, e0136959. doi: 10.1371/journal.pone.0136959.
77. Lu J., Wang Z., Ren L., Sun Y., Cao Y., Xiong Y., Zhang Y. Expression and functional analysis of CXCL12 and its receptors in human term trophoblast cells. *Reprod. Sci.*, 2020, Vol. 27, no. 1, pp. 46-54.
78. Lucas M., Schachterle W., Oberle K., Aichele P., Diefenbach A. Dendritic cells prime natural killer cells by trans-presenting interleukin 15. *Immunity*, 2007, Vol. 26, no. 4, pp. 503-517.
79. Luger T.A., Krutmann J., Kirnbauer R., Urbanski A., Schwarz T., Klappacher G., Kock A., Micksche M., Malejczyk J., Schauer E. IFN-beta 2/IL-6 augments the activity of human natural killer cells. *J. Immunol.*, 1989, Vol. 143, no. 4, pp. 1206-1209.
80. Lv H., Zhou Q., Li L., Wang S. HLA-C promotes proliferation and cell cycle progression in trophoblast cells. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2021, Vol. 34, no. 4, pp. 512-518.
81. Mace E.M., Zhang J., Siminovitch K.A., Takei F. Elucidation of the integrin LFA-1-mediated signaling pathway of actin polarization in natural killer cells. *Blood*, 2010, Vol. 116, no. 8, pp. 1272-1279.

82. Maenpaa A., Jaaskelainen J., Carpen O., Patarroyo M., Timonen T. Expression of integrins and other adhesion molecules on NK cells; impact of IL-2 on short- and long-term cultures. *Int. J. Cancer*, 1993, Vol. 53, no. 5, pp. 850-855.
83. Maldonado-Estrada J., Menu E., Roques P., Vaslin B., Dautry-Varsat A., Barre-Sinoussi F., Chauat G. Predominant intracellular expression of CXCR4 and CCR5 in purified primary trophoblast cells from first trimester and term human placentae. *Am J. Reprod. Immunol.*, 2003, Vol. 50, no. 4, pp. 291-301.
84. Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. *Genome Biol.*, 2014, Vol. 15, no. 6, 122. doi: 10.1186/gb4184.
85. Marçais A., Cherfils-Vicini J., Viant C., Degouve S., Viel S., Fenis A., Rabilloud J., Mayol K., Tavares A., Bienvenu J., Gangloff Y.G., Gilson E., Vivier E., Walzer T. The metabolic checkpoint kinase mTOR is essential for IL-15 signaling during the development and activation of NK cells. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, no. 8, pp. 749-757.
86. Marino V.J., Roguin L.P. The granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) activates Jak/STAT and MAPK pathways in a trophoblastic cell line. *J. Cell. Biochem.*, 2008, Vol. 103, no. 5, pp. 1512-1523.
87. Mason A.T., McVicar D.W., Smith C.A., Young H.A., Ware C.F., Ortaldo J.R. Regulation of NK cells through the 80-kDa TNFR (CD120b). *J. Leukoc. Biol.*, 1995, Vol. 58, no. 2, pp. 249-55.
88. Matsumoto G., Nghiem M.P., Nozaki N., Schmits R., Penninger J.M. Cooperation between CD44 and LFA-1/CD11a adhesion receptors in lymphokine-activated killer cell cytotoxicity. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 160, no. 12, pp. 5781-5789.
89. Mei J., Yan Y., Li S.Y., Zhou W.J., Zhang Q., Li M.Q., Sun H.X. CXCL16/CXCR6 interaction promotes endometrial decidualization via the PI3K/AKT pathway. *Reproduction*, 2019, Vol. 157, no. 3, pp. 273-282.
90. Mincheva-Nilsson L., Nagaeva O., Chen T., Stendahl U., Antsiferova J., Mogren I., Hernestal J., Baranov V. Placenta-derived soluble MHC class I chain-related molecules down-regulate NKG2D receptor on peripheral blood mononuclear cells during human pregnancy: a possible novel immune escape mechanism for fetal survival. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 6, pp. 3585-3592.
91. Mingari M.C., Vitale C., Cantoni C., Bellomo R., Ponte M., Schiavetti F., Bertone S., Moretta A., Moretta L. Interleukin-15-induced maturation of human natural killer cells from early thymic precursors: selective expression of CD94/NKG2-A as the only HLA class I-specific inhibitory receptor. *Eur. J. Immunol.*, 1997, Vol. 27, no. 6, pp. 1374-1380.
92. 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.
93. Molgora M., Cortez V.S., Colonna M. Killing the invaders: NK cell impact in tumors and anti-tumor therapy. *Cancers (Basel)*, 2021, Vol. 13, no. 4, 595. doi: 10.3390/cancers13040595.
94. Moreau P., Adrian-Cabestre F., Menier C., Guiard V., Gourand L., Dausset J., Carosella E.D., Paul P. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int. Immunol.*, 1999, Vol. 11, no. 5, pp. 803-811.
95. Mukhopadhyay A., Kramer J.M., Merckx G., Lugtenberg D., Smeets D.F., Oortveld M.A., Blokland E.A., Agrawal J., Schenck A., van Bokhoven H., Huys E., Schoenmakers E.F., van Kessel A.G., van Nouhuys C.E., Cremers F.P. CDK19 is disrupted in a female patient with bilateral congenital retinal folds, microcephaly and mild mental retardation. *Hum. Genet.*, 2010, Vol. 128, no. 3, pp. 281-291.
96. Naruse K., Innes B.A., Bulmer J.N., Robson S.C., Searle R.F., Lash G.E. Secretion of cytokines by villous cytotrophoblast and extravillous trophoblast in the first trimester of human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2010, Vol. 86, no. 2, pp. 148-150.
97. Natanson-Yaron S., Anteby E.Y., Greenfield C., Goldman-Wohl D., Hamani Y., Hochner-Celnikier D., Yagel S. FGF 10 and Sprouty 2 modulate trophoblast invasion and branching morphogenesis. *Mol. Hum. Reprod.*, 2007, Vol. 13, no. 7, pp. 511-519.
98. Nishino E., Matsuzaki N., Masuhiro K., Kameda T., Taniguchi T., Takagi T., Saji F., Tanizawa O. Trophoblast-derived interleukin-6 (IL-6) regulates human chorionic gonadotropin release through IL-6 receptor on human trophoblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, Vol. 71, no. 2, pp. 436-441.
99. Nitta T., Yagita H., Sato K., Okumura K. Involvement of CD56 (NKH-1/Leu-19 antigen) as an adhesion molecule in natural killer-target cell interaction. *J. Exp. Med.*, 1989, Vol. 170, no. 5, pp. 1757-1761.
100. O'Connor B.B., Pope B.D., Peters M.M., Ris-Stalpers C., Parker K.K. The role of extracellular matrix in normal and pathological pregnancy: Future applications of microphysiological systems in reproductive medicine. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2020, Vol. 245, no. 13, pp. 1163-1174.
101. Park H.J., Lee S.J., Kim S.H., Han J., Bae J., Kim S.J., Park C.G., Chun T. IL-10 inhibits the starvation induced autophagy in macrophages via class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway. *Mol. Immunol.*, 2011, Vol. 48, no. 4, pp. 720-727.
102. Park S.Y., Kang M.J., Han J.S. Interleukin-1 beta promotes neuronal differentiation through the Wnt5a/RhoA/JNK pathway in cortical neural precursor cells. *Mol. Brain*, 2018, Vol. 11, no. 1, 39. doi: 10.1186/s13041-018-0383-6.
103. Park S.Y., Yun S., Ryu B.J., Han A.R., Lee S.K. Trophoblasts regulate natural killer cells via control of interleukin-15 receptor signaling. *Am J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 78, no. 2. doi: 10.1111/aji.12628.
104. Pelish H.E., Liao B.B., Nitulescu, II, Tangpeerachaikul A., Poss Z.C., da Silva D.H., Caruso B.T., Arefolov A., Fadeyi O., Christie A.L., Du K., Banka D., Schneider E.V., Jestel A., Zou G., Si C., Ebmeier C.C., Bronson R.T., Krivtsov A.V., Myers A.G., Kohl N.E., Kung A.L., Armstrong S.A., Lemieux M.E., Taatjes D.J., Shair M.D. Mediator

kinase inhibition further activates super-enhancer-associated genes in AML. *Nature*, 2015, Vol. 526, no. 7572, pp. 273-276.

105. Peng K.Y., Liu Y.H., Li Y.W., Yen B.L., Yen M.L. Extracellular matrix protein laminin enhances mesenchymal stem cell (MSC) paracrine function through alpha5beta1/CD61 integrin to reduce cardiomyocyte apoptosis. *J. Cell. Mol. Med.*, 2017, Vol. 21, no. 8, pp. 1572-1583.

106. Peyman J.A., Hammond G.L. Localization of IFN-gamma receptor in first trimester placenta to trophoblasts but lack of stimulation of HLA-DRA, -DRB, or invariant chain mRNA expression by IFN-gamma. *J. Immunol.*, 1992, Vol. 149, no. 8, pp. 2675-2680.

107. Piao H.L., Wang S.C., Tao Y., Fu Q., Du M.R., Li D.J. CXCL12/CXCR4 signal involved in the regulation of trophoblasts on peripheral NK cells leading to Th2 bias at the maternal-fetal interface. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2015, Vol. 19, no. 12, pp. 2153-2161.

108. Pinola M., Renkonen R., Majuri M.L., Tiisala S., Saksela E. Characterization of the E-selectin ligand on NK cells. *J. Immunol.*, 1994, Vol. 152, no. 7, pp. 3586-3594.

109. Pitman H., Innes B.A., Robson S.C., Bulmer J.N., Lash G.E. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage. *Hum. Reprod.*, 2013, Vol. 28, no. 8, pp. 2075-2086.

110. Poehlmann T.G., Fitzgerald J.S., Meissner A., Wengenmayer T., Schlessner E., Friedrich K., Markert U.R. Trophoblast invasion: tuning through LIF, signalling via Stat3. *Placenta*, 2005, Vol. 26 Suppl A, no. pp. S37-S41.

111. Prakash G.J., Suman P., Morales Prieto D.M., Markert U.R., Gupta S.K. Leukaemia inhibitory factor mediated proliferation of HTR-8/SVneo trophoblast cells is dependent on activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Reprod. Fertil. Dev.*, 2011, Vol. 23, no. 5, pp. 714-724.

112. Prutsch N., Fock V., Haslinger P., Haider S., Fiala C., Pollheimer J., Knofler M. The role of interleukin-1beta in human trophoblast motility. *Placenta*, 2012, Vol. 33, no. 9, pp. 696-703.

113. Putz E.M., Gotthardt D., Hoermann G., Csiszar A., Wirth S., Berger A., Straka E., Rigler D., Wallner B., Jamieson A.M., Pickl W.F., Zebedin-Brandl E.M., Muller M., Decker T., Sexl V. CDK8-mediated STAT1-S727 phosphorylation restrains NK cell cytotoxicity and tumor surveillance. *Cell Rep.*, 2013, Vol. 4, no. 3, pp. 437-444.

114. Rajagopalan S., Moyle M.W., Joosten I., Long E.O. DNA-PKcs controls an endosomal signaling pathway for a proinflammatory response by natural killer cells. *Sci. Signal.*, 2010, Vol. 3, no. 110, ra14. doi: 10.1126/scisignal.2000467.

115. Riley J.K., Takeda K., Akira S., Schreiber R.D. Interleukin-10 receptor signaling through the JAK-STAT pathway. Requirement for two distinct receptor-derived signals for anti-inflammatory action. *J. Biol. Chem.*, 1999, Vol. 274, no. 23, pp. 16513-16521.

116. Rosario F.J., Pardo S., Michelsen T.M., Erickson K., Moore L., Powell T.L., Weintraub S.T., Jansson T. Characterization of the primary human trophoblast cell secretome using stable isotope labeling with amino acids in cell culture. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, Vol. 9, 704781. doi: 10.3389/fcell.2021.704781.

117. Roth I., Corry D.B., Locksley R.M., Abrams J.S., Litton M.J., Fisher S.J. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J. Exp. Med.*, 1996, Vol. 184, no. 2, pp. 539-548.

118. Roth I., Fisher S.J. IL-10 is an autocrine inhibitor of human placental cytotrophoblast MMP-9 production and invasion. *Dev. Biol.*, 1999, Vol. 205, no. 1, pp. 194-204.

119. Rouas-Freiss N., Goncalves R.M., Menier C., Dausset J., Carosella E.D. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytolysis. *Proc. Natl Acad. Sci USA*, 1997, Vol. 94, no. 21, pp. 11520-11525.

120. Saghian R., Bogle G., James J.L., Clark A.R. Establishment of maternal blood supply to the placenta: insights into plugging, unplugging and trophoblast behaviour from an agent-based model. *Interface Focus*, 2019, Vol. 9, no. 5, 20190019. doi: 10.1098/rsfs.2019.0019.

121. Sahin H., Akpak Y.K., Berber U., Gun I., Demirel D., Ergur A.R. Expression of P-cadherin (cadherin-3) and E-selectin in the villous trophoblast of first trimester human placenta. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.*, 2014, Vol. 15, no. 1, pp. 13-17.

122. Saito S., Nishikawa K., Morii T., Enomoto M., Narita N., Motoyoshi K., Ichijo M. Cytokine production by CD16-CD56bright natural killer cells in the human early pregnancy decidua. *Int. Immunol.*, 1993, Vol. 5, no. 5, pp. 559-563.

123. Santoni A., Zingoni A., Cerboni C., Gismondi A. Natural killer (NK) cells from killers to regulators: distinct features between peripheral blood and decidual NK cells. *Am J. Reprod. Immunol.*, 2007, Vol. 58, no. 3, pp. 280-288.

124. Sato S., Tomomori-Sato C., Parmely T.J., Florens L., Zybilov B., Swanson S.K., Banks C.A., Jin J., Cai Y., Washburn M.P., Conaway J.W., Conaway R.C. A set of consensus mammalian mediator subunits identified by multidimensional protein identification technology. *Mol. Cell*, 2004, Vol. 14, no. 5, pp. 685-691.

125. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*, 2017, Vol. 168, no. 6, pp. 960-976.

126. Scarpellini F., Klinger F.G., Rossi G., Sbracia M. Immunohistochemical study on the expression of G-CSF, G-CSFR, VEGF, VEGFR-1, Foxp3 in first trimester trophoblast of recurrent pregnancy loss in pregnancies treated with G-CSF and Controls. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 21, no. 1, 285. doi: 10.3390/ijms21010285.

127. Schanz A., Winn V.D., Fisher S.J., Blumenstein M., Heiss C., Hess A.P., Kruessel J.S., McMaster M., North R.A. Pre-eclampsia is associated with elevated CXCL12 levels in placental syncytiotrophoblasts and maternal blood. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2011, Vol. 157, no. 1, pp. 32-37.
128. Sconocchia G., Titus J.A., Segal D.M. CD44 is a cytotoxic triggering molecule in human peripheral blood NK cells. *J. Immunol.*, 1994, Vol. 153, no. 12, pp. 5473-5481.
129. Sharma S., Godbole G., Modi D. Decidual control of trophoblast invasion. *Am J. Reprod. Immunol.*, 2016, Vol. 75, no. 3, pp. 341-350.
130. Somersalo K., Carpen O., Saksela E. Stimulated natural killer cells secrete factors with chemotactic activity, including NAP-1/IL-8, which supports VLA-4- and VLA-5-mediated migration of T lymphocytes. *Eur. J. Immunol.*, 1994, Vol. 24, no. 12, pp. 2957-2965.
131. Soroka V., Kolkova K., Kastrup J.S., Diederichs K., Breed J., Kiselyov V.V., Poulsen F.M., Larsen I.K., Welte W., Berezin V., Bock E., Kasper C. Structure and interactions of NCAM Ig1-2-3 suggest a novel zipper mechanism for homophilic adhesion. *Structure*, 2003, Vol. 11, no. 10, pp. 1291-1301.
132. Sudheer S., Bhushan R., Fauler B., Lehrach H., Adjaye J. FGF inhibition directs BMP4-mediated differentiation of human embryonic stem cells to syncytiotrophoblast. *Stem Cells. Dev.*, 2012, Vol. 21, no. 16, pp. 2987-3000.
133. Takahashi M., Matsui A., Inao M., Mochida S., Fujiwara K. ERK/MAPK-dependent PI3K/Akt phosphorylation through VEGFR-1 after VEGF stimulation in activated hepatic stellate cells. *Hepatol. Res.*, 2003, Vol. 26, no. 3, pp. 232-236.
134. Takai Y., Miyoshi J., Ikeda W., Ogita H. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2008, Vol. 9, no. 8, pp. 603-615.
135. Tarazona R., Lopez-Sejas N., Guerrero B., Hassouneh F., Valhondo I., Pera A., Sanchez-Correa B., Pastor N., Duran E., Alonso C., Solana R. Current progress in NK cell biology and NK cell-based cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2020, Vol. 69, no. 5, pp. 879-899.
136. Tsutsui T., Fukasawa R., Tanaka A., Hirose Y., Ohkuma Y. Identification of target genes for the CDK subunits of the Mediator complex. *Genes Cells*, 2011, Vol. 16, no. 12, pp. 1208-1218.
137. Turco M.Y., Moffett A. Development of the human placenta. *Development*, 2019, Vol. 146, no. 22, dev163428. doi: 10.1242/dev.163428.
138. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2010, Vol. 10, no. 2, pp. 116-129.
139. Uhrberg M., Valiante N.M., Shum B.P., Shilling H.G., Lienert-Weidenbach K., Corliss B., Tyan D., Lanier L.L., Parham P. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. *Immunity*, 1997, Vol. 7, no. 6, pp. 753-763.
140. Vacca P., Chiossone L., Mingari M.C., Moretta L. Heterogeneity of NK cells and other innate lymphoid cells in human and murine decidua. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 170. doi: 10.3389/fimmu.2019.00170.
141. Vainchenker W., Dusa A., Constantinescu S.N. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2008, Vol. 19, no. 4, pp. 385-393.
142. Viel S., Marçais A., Guimaraes F.S., Loftus R., Rabilloud J., Grau M., Degouve S., Djebali S., Sanlaville A., Charrier E., Biennu J., Marie J.C., Caux C., Marvel J., Town L., Huntington N.D., Bartholin L., Finlay D., Smyth M.J., Walzer T. TGF-beta inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway. *Sci. Signal.*, 2016, Vol. 9, no. 415, ra19. doi: 10.1126/scisignal.aad1884.
143. Villarino A.V., Kanno Y., Ferdinand J.R., O'Shea J.J. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 1, pp. 21-27.
144. Waldmann T.A. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, Vol. 6, no. 8, pp. 595-601.
145. Wallace A.E., Fraser R., Cartwright J.E. Extravillous trophoblast and decidual natural killer cells: a remodelling partnership. *Hum. Reprod. Update*, 2012, Vol. 18, no. 4, pp. 458-471.
146. 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.
147. Wang S., Li Y.P., Ding B., Zhao Y.R., Chen Z.J., Xu C.Y., Fu Y.B., Wang X.T. Recurrent miscarriage is associated with a decline of decidual natural killer cells expressing killer cell immunoglobulin-like receptors specific for human leukocyte antigen C. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2014, Vol. 40, no. 5, pp. 1288-1295.
148. Wang S., Zhou X., Yang J. Integrin alphavbeta3 is essential for maintenance of decidua tissue homeostasis and of natural killer cell immune tolerance during pregnancy. *Reprod. Sci.*, 2018, Vol. 25, no. 9, pp. 1424-1430.
149. Wang X.Q., Li D.J. The mechanisms by which trophoblast-derived molecules induce maternal-fetal immune tolerance. *Cell. Mol. Immunol.*, 2020, Vol. 17, no. 11, pp. 1204-1207.
150. Wang X.Q., Zhou W.J., Hou X.X., Fu Q., Li D.J. Trophoblast-derived CXCL16 induces M2 macrophage polarization that in turn inactivates NK cells at the maternal-fetal interface. *Cell. Mol. Immunol.*, 2018, Vol. 15, no. 12, pp. 1038-1046.
151. Weiss I.D., Shoham H., Wald O., Wald H., Beider K., Abraham M., Barashi N., Galun E., Nagler A., Peled A. Ccr5 deficiency regulates the proliferation and trafficking of natural killer cells under physiological conditions. *Cytokine*, 2011, Vol. 54, no. 3, pp. 249-257.
152. Westerling T., Kuuluvainen E., Makela T.P. Cdk8 is essential for preimplantation mouse development. *Mol. Cell. Biol.*, 2007, Vol. 27, no. 17, pp. 6177-6182.

153. Winter C.C., Gumperz J.E., Parham P., Long E.O., Wagtmann N. Direct binding and functional transfer of NK cell inhibitory receptors reveal novel patterns of HLA-C allotype recognition. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 161, no. 2, pp. 571-577.
154. Witalisz-Siepracka A., Gotthardt D., Prchal-Murphy M., Didara Z., Menzl I., Prinz D., Edlinger L., Putz E.M., Sexl V. NK cell-specific CDK8 deletion enhances antitumor responses. *Cancer Immunol. Res.*, 2018, Vol. 6, no. 4, pp. 458-466.
155. Wong M., Uddin S., Majchrzak B., Huynh T., Proudfoot A.E., Platania L.C., Fish E.N. Rantes activates Jak2 and Jak3 to regulate engagement of multiple signaling pathways in T cells. *J. Biol. Chem.*, 2001, Vol. 276, no. 14, pp. 11427-11431.
156. 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.
157. Wu X., Li D.J., Yuan M.M., Zhu Y., Wang M.Y. The expression of CXCR4/CXCL12 in first-trimester human trophoblast cells. *Biol. Reprod.*, 2004, Vol. 70, no. 6, pp. 1877-1885.
158. Xi M., Chen T., Wu C., Gao X., Wu Y., Luo X., Du K., Yu L., Cai T., Shen R., Sun H. CDK8 as a therapeutic target for cancers and recent developments in discovery of CDK8 inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, Vol. 164, pp. 77-91.
159. Xie T.X., Xia Z., Zhang N., Gong W., Huang S. Constitutive NF-kappaB activity regulates the expression of VEGF and IL-8 and tumor angiogenesis of human glioblastoma. *Oncol. Rep.*, 2010, Vol. 23, no. 3, pp. 725-732.
160. Xing S., Ferrari de Andrade L. NKG2D and MICA/B shedding: a 'tag game' between NK cells and malignant cells. *Clin. Transl. Immunol.*, 2020, Vol. 9, no. 12, e1230. doi: 10.1002/cti2.1230.
161. Xu F., Liu C., Zhou D., Zhang L. TGF-beta/SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis. *J. Histochem. Cytochem.*, 2016, Vol. 64, no. 3, pp. 157-167.
162. Xu F., Si X., Wang J., Yang A., Qin T., Yang Y. Nectin-3 is a new biomarker that mediates the upregulation of MMP2 and MMP9 in ovarian cancer cells. *Biomed. Pharmacother.*, 2019, Vol. 110, pp. 139-144.
163. Yamamoto S., Hagihara T., Horiuchi Y., Okui A., Wani S., Yoshida T., Inoue T., Tanaka A., Ito T., Hirose Y., Ohkuma Y. Mediator cyclin-dependent kinases upregulate transcription of inflammatory genes in cooperation with NF-kappaB and C/EBPbeta on stimulation of Toll-like receptor 9. *Genes Cells*, 2017, Vol. 22, no. 3, pp. 265-276.
164. Yang Q.E., Giassetti M.I., Ealy A.D. Fibroblast growth factors activate mitogen-activated protein kinase pathways to promote migration in ovine trophoblast cells. *Reproduction*, 2011, Vol. 141, no. 5, pp. 707-714.
165. Zhang C., Tian Z. NK cell subsets in autoimmune diseases. *J. Autoimmun.*, 2017, Vol. 83, pp. 22-30.
166. Zhang M., Wang M., Gao R., Liu X., Chen X., Geng Y., Ding Y., Wang Y., He J. Altered beta1,6-GlcNAc and bisecting GlcNAc-branched N-glycan on integrin beta1 are associated with early spontaneous miscarriage in humans. *Hum. Reprod.*, 2015, Vol. 30, no. 9, pp. 2064-2075.
167. Zhang Q., Lenardo M.J., Baltimore D. 30 Years of NF-kappaB: A blossoming of relevance to human pathobiology. *Cell*, 2017, Vol. 168, no. 1-2, pp. 37-57.
168. Zhang Y.E. Non-Smad pathways in TGF-beta signaling. *Cell Res.*, 2009, Vol. 19, no. 1, pp. 128-139.
169. Zhu L., Aly M., Wang H., Karakizlis H., Weimer R., Morath C., Kuon R.J., Toth B., Ekpoom N., Opelz G., Daniel V. Changes of NK cell subsets with time post-transplant in peripheral blood of renal transplant recipients. *Transpl. Immunol.*, 2018, Vol. 49, pp. 59-71.

Авторы:

Гребенкина П.В. — лаборант-исследователь лаборатории 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 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ошколова А.А. — студент лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Вершинина С.О. — студент ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Grebenkina P.V., Laboratory Assistant, Laboratory of 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, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Associate Professor, Department of Immunology, St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Oshkolova A.A., Student, Laboratory of Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Vershinina S.O., Student, National Research ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation

Духинова М.С. — к.б.н., ведущий научный сотрудник
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

Баженов Д.О. — младший научный сотрудник
лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»,
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., доцент, заведующий
лабораторией 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

Dukhinova M.S., PhD (Biology), Leading Research Associate,
National Research ITMO University, St. Petersburg, Russian
Federation

Bazhenov D.O., Junior Research Associate, Laboratory
of Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute
of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg,
Russian Federation

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

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

Поступила 12.07.2022
Принята к печати 29.07.2022

Received 12.07.2022
Accepted 29.07.2022