© Коллектив авторов, 2021

Хаматова А.А.¹, Чеботарева Т.А.¹, Балмасова И.П.^{2,3}

Тканерезидентные натуральные киллеры: особенности функционирования в матке и децидуальной оболочке

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 117198, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Натуральные киллеры (НК) – гетерогенная популяция лимфоцитов врожденного иммунитета, среди которых в последние годы стали выделять 2 категории клеток: циркулирующие (цНК) и тканерезидентные (трНК). Циркулирующий пул этих клеток к настоящему времени довольно хорошо охарактеризован: это клетки костномозгового происхождения с преимущественно цитолитической активностью, преобладанием фенотипа CD56^{dim}CD16⁺ и высоким уровнем экспрессии перфорина и гранзимов. Тканерезидентный пул пока изучен недостаточно, но установлен целый ряд его особенностей: способность дифференцироваться в тканях, преобладание фенотипа CD56^{bright}CD16⁺, способность к высокому уровню продукции цитокинов регуляторного действия (ИФН-γ, ФНОα, ГМ-КСФ), характер экспрессии рецепторов, специфичных к молекулам гистосовместимости I класса и др. Одним из важнейших признаков трНК является соответствие их свойств тем органоспецифичным нишам, где они локализуются. Настоящий обзор посвящен характеристике НК матки (мНК) и децидуальной оболочки (дНК) при беременности, особенностям их происхождения, фенотипа, реализуемых функций.

Ключевые слова: НК-клетки; циркулирующие НК-клетки; тканерезидентные НК-клетки; НК-клетки матки; децидуальные НК-клетки; иммунология репродукции

Статья получена 22.04.2021. Принята в печать 17.08.2021.

Для цитирования: Хаматова А.А., Чеботарева Т.А., Балмасова И.П. Тканерезидентные натуральные киллеры: особенности функционирования в матке и децидуальной оболочке. Иммунология. 2021; 42 (5): 574–580. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-574-580>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Хаматова Агунда Ахсарбековна –
аспирант кафедры
детских инфекционных болезней
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: khamatova_a@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0312-1380>

Khamatova A.A.¹, Chebotareva T.A.¹, Balmasova I.P.^{2,3}

Tissue-resident natural killer cells: features of functioning in the uterus and decidual membrane

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127473 Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia of the Ministry of Science and High Education of the Russian Federation, (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation

Abstract

Natural killers are a heterogeneous population of innate immune lymphocytes, among which in recent years 2 categories of cells have been distinguished – circulating (cNK) and tissue-resident (trNK). The circulating pool of these cells is now fairly well characterized: these are cells of bone marrow origin with predominantly cytolytic activity, predominantly CD56^{dim}CD16⁺

phenotype and a high level of perforin and granzymes expression. The tissue-resident pool has not yet been sufficiently studied, but a number of its features have been established: the ability to differentiate in tissues, the predominance of the CD56^{bright}CD16⁻ phenotype, the ability to produce high levels of certain regulatory cytokines (IFN- γ , TNF α , GM-CSF), the nature of the expression of receptors specific to class I histocompatibility molecules, etc. One of the most important features of trNKs is that their properties correspond to the specific organ where they are localized. This review is devoted to the characteristics of the natural killer cells of the uterus (uNK) and the decidual membrane (dNK) during pregnancy, the features of their origin, phenotype, cytokine production and the set of implemented functions.

Keywords: natural killer cells; circulating NK cells; tissue-resident NK cells; uterine NK cells; decidual NK cells; immunology of reproduction

Received 22.04.2021. Accepted 17.08.2021.

For citation: Khamatova A.A., Chebotareva T.A., Balmasova I.P. Tissue-resident natural killer cells: features of functioning in the uterus and decidual membrane. *Immunologiya*. 2021; 42 (5): 574–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-574-580> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence
Agunda A. Khamatova –
Postgraduate Student
of the Children Infectious Diseases Chair
of RMACPE, MOH of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: khamatova_a@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0312-1380>

Введение

В литературных источниках последнего десятилетия особое место отводится лимфоцитам нелимфоидных органов. В частности, к этой категории относится особый пул тканерезидентных натуральных киллеров (трНК).

Исследования последних лет показывают, что натуральные киллеры (НК) довольно гетерогенны в реализации функций врожденного иммунитета, а одним из центральных факторов, определяющих гетерогенность этих клеток и их дивергентные функции, является их принадлежность к лимфоидным или нелимфоидным органам и тканям. Так, на протяжении многих десятилетий исследователи этих клеток приходили к твердому убеждению, что НК млекопитающих развиваются и достигают зрелости в костном мозге, однако новые данные подтверждают мнение о том, что часть этой лимфоидной популяции обладает способностью дифференцироваться и в периферических тканях. В связи с этим среди НК целесообразно выделять клетки, обладающие 2 разными способами дифференцировки и, соответственно, разными фенотипическими и функциональными признаками: циркулирующие НК (цНК) и тканерезидентные НК (трНК) [1].

Отдельного внимания заслуживают характеристика трНК и особенности их функционирования в матке (мНК), в том числе в децидуальной оболочке (дНК). Это связано с особенностями реакции иммунной системы на развитие беременности, поскольку плод является полуаллогенным для матери, а беременность должна включать механизмы, необходимые для предотвращения его отторжения [2, 3]. По мнению современных исследователей, для успешного развития беременности, особенно на ранних этапах, огромное значение приобретает правильный баланс между воспалением и иммунной толерантностью [4]. В настоящее время доказана значимая роль провоспалительных цитокинов в успешной имплантации эмбриона [5]. За воспалитель-

ной фазой следует фаза регуляции, характеризующаяся увеличением числа регуляторных Т-клеток (Treg), которые предотвращают чрезмерное воспаление и иммуноопосредованное отторжение плода [6]. При этом на границе мать–плод развивается система взаимодействий между клетками, участвующими в иммунном ответе, среди которых далеко не последняя роль принадлежит дНК, о которых и пойдет речь в данном обзоре.

Характеристика натуральных киллеров с позиций их разделения на циркулирующий и тканерезидентный пулы

Различные субпопуляции трНК человека существуют по всему организму, проявляя уникальные фенотипические и функциональные свойства [7]. Они заселяют кожу [8, 9], слизистые оболочки кишечника [10], легких [11], т. е. те ткани, в которых происходит первичный контакт антигенов с организмом, присутствуют в печени, репродуктивном тракте, почках, жировой ткани и слюнных железах [9]. Присутствие трНК в матке [9, 12] послужило поводом для многочисленных исследований механизмов фетоматеринской иммунной регуляции с участием этих клеток [13].

НК впервые были обнаружены в связи с их способностью лизировать опухолевые клетки. Позднее было установлено их свойство проявлять цитолитическую активность и в отношении клеток, инфицированных внутриклеточными патогенами [14, 15]. Подобные функции НК, обычно реализуемые через взаимодействие их рецепторов с молекулами гистосовместимости на мембране клеток-мишеней, принято обозначать термином «НК-цитотоксичность» [16]. Установлена также способность НК поражать клетки, присоединившие к своей поверхности антитела субклассов IgG1 или IgG3, что получило название «антителозависимой клеточной цитотоксичности» [17].

Что касается спектра антимикробной активности НК, в настоящее время известно, что они участвуют в иммунных реакциях против бактериальных, грибковых и паразитарных возбудителей [18]. Однако основные иммунорегуляторные и тканерегенеративные свойства НК впервые были описаны на моделях вирусной резистентности, при этом показано, что трНК обеспечивают наиболее мощные и быстрые реакции на гаптены, вирусы или вирусоподобные частицы [9, 15, 19].

Цитолитические функции НК периферической крови (цНК) заключаются в защите хозяина от инфекций и опухолей, осуществляемой с участием перфорина и гранзимов, содержащихся в гранулах этих клеток, а также путем высвобождения таких цитокинов, как интерферон- γ (ИФН- γ) и фактор некроза опухолей α (ФНО α) [20].

Циркулирующие НК представлены преимущественно фенотипом CD56^{dim}CD16⁺ [21]. Пул клеток трНК представлен фенотипом CD56^{bright}CD16⁻ и характеризуется низкими уровнями экспрессии перфорина. Эти клетки находятся как в здоровых, так и в неопластически измененных тканях, способны к рециркуляции во вторичные лимфоидные органы через афферентную лимфу [22]. Они представлены также в эндометрии человека и в плацентарном ложе, являются цитокин-продуцирующими НК [23] с отчетливым преобладанием регуляторных функций [21].

Профили цитокинов трНК отличаются от профилей НК циркулирующего пула. Если секреторная способность цНК зависит от ИЛ-15, включает преимущественную продукцию ИФН- γ , ФНО α и направлена на усиление контакта этих клеток с мишенями цитолитического воздействия через стимуляцию экспрессии молекул адгезии [24], то репертуар продукции цитокинов трНК и их регуляторные функции проявляют выраженную зависимость от места их локализации. Так, D.K. Sojka и соавт. [25] пришли к заключению, что среди трНК наиболее выраженными функциональными особенностями обладают НК тимуса, печени и матки, при этом мНК характеризуются наиболее выраженной способностью к секреции ИЛ-2 и отсутствием экспрессии α -цепи рецептора к ИЛ-7 (CD127).

Как уже отмечалось, цНК – это клетки костномозгового происхождения [1, 9], а одним из цитокинов, играющих важнейшую роль в их развитии, является ИЛ-15 [26], при этом экспрессия рецептора ИЛ-2 β CD122 свидетельствует о необратимом превращении общих лимфоидных предшественников в линию НК [27]. В конечном итоге большинство цНК, мигрирующих из костного мозга на периферию, имеют фенотип CD27⁻CD11b⁺ [9, 27].

В отличие от цНК, стадии развития трНК окончательно не определены. Существуют ли отдельные предшественники для этих клеток, еще предстоит выяснить [25]. На каком этапе происходит предопределение свойств трНК, также неизвестно. Если установлено, что цитокин-опосредованное метаболическое перепрограммирование играет важную роль в развитии цНК, а такие цитокины, как ИЛ-12 и ИЛ-15, индуцируют разные уровни экспрессии транспортеров питательных

веществ в этих клетках, то роль цитокинов в формировании подобных свойств трНК в этом контексте еще не установлена [28].

Известно, что процесс развития НК, как и других лимфоцитов врожденного иммунитета, контролируется определенными транскрипционными факторами, включающими E4BP4, T-bet, Eomes [29]. Циркулирующие НК, реализующие процесс дифференцировки в костном мозге, проявляют зависимость от E4BP4 и в меньшей степени от Eomes [30, 31]. В отличие от цНК, трНК развиваются независимо от E4BP4 и Eomes [32], но проявляют зависимость от T-bet [25].

НК лишены клонотипических (специфичных к антигену) рецепторов и опосредуют эффекторные функции без предварительной сенсибилизации [33]. Они выполняют свою функцию с помощью особых активирующих и ингибирующих рецепторов зародышевой линии [34].

Эти рецепторы могут иметь разную химическую структуру и различный принцип распознавания клеток-мишеней. Так, рецепторы естественной цитотоксичности (NCR) (NKp30, NKp44 и NKp46) принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов и являются мощными индукторами цитотоксичности НК. С помощью NCR НК могут участвовать в регуляции функций других клеток иммунной системы, распознавая их паттерны МНС-нерестриктированным механизмом [14]. Молекулярные компоненты вирусов, бактерий, паразитов также распознаются преимущественно NCR [35]. Наряду с NCR НК экспрессируют МНС-I-специфические рецепторы иммуноглобулиноподобной и лектиноподобной структуры. Иммуноглобулиноподобные рецепторы киллерных клеток (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR) в первую очередь распознают молекулы классического главного комплекса гистосовместимости класса I, могут обладать как активирующими, так и ингибирующими свойствами и формируют основу, которая позволяет натуральным киллерам различать «собственные» и «чужие» клетки [1, 34]. К лектиноподобным МНС-I-специфическим рецепторам принадлежат молекулярные димерные (CD94/NKG2A, CD94/NKG2C и др.) или мономерные (NKG2D) трансмембранные структуры, лигандами которых служат неклассические генетически модифицированные молекулы МНС класса I или их структурные гомологи (молекулы ULBP, MICA/B и др.) [34, 36].

На примере трНК печени показано, что эти клетки утрачивают способность к экспрессии CD16, CD57, CD94/NKG2A, но примерно в 80 % случаев экспрессируют KIR [37]. Примечательно, что цНК и трНК экспрессируют разные уровни и типы KIR, что является свидетельством потенциально дивергентных эффекторных функций этих пулов натуральных киллеров [3]. В матке это связано с тем, что НК децидуальной оболочки при беременности обучаются материнскими молекулами гистосовместимости класса I HLA-C, что влияет на экспрессию KIR. Благодаря этой уникальной программе «лицензирования» на децидуальных НК преобладает экспрессия рецепторов ингибирующего (KIR2DL1⁺) и сочетанного действия

KIR2DL3/L2/S2⁺ [38]. Активирующие рецепторы типов NKG2D, NCR экспрессируются примерно одинаково на мембране и цНК, и трНК [3]. Эти рецепторы распознают индуцированные собственные лиганды или определенные субстанции патогенов. Индуцированные собственные лиганды включают неклассические молекулы главного комплекса гистосовместимости класса I, а также гомологичные им стресс-индуцированные молекулы, например MIC-A, MIC-B человека [37]. Молекулярные компоненты вирусов, бактерий, паразитов распознаются преимущественно NCRs [38].

Несмотря на множество «белых пятен», которые еще существуют в современном знании о различиях биологических свойств цНК и трНК, не вызывает сомнений, что трНК обладают специфическими функциями, которые связаны исключительно с их органоспецифичными нишами. Например, трНК децидуальной оболочки играют существенную роль в ремоделировании спиральных артерий матки, росте плода и формировании памяти о предшествующей беременности [39, 40], т. е. выполняют вполне определенную особую роль в реализации репродуктивных функций.

Функциональная роль децидуальных тканерезидентных натуральных киллеров при развитии беременности

Децидуальные натуральные киллеры (дНК) располагаются на границе раздела матери и плода, в непосредственном контакте с плацентой [40]. Они отличаются и от цНК, и от других трНК [2].

У человека бластоциста, состоящая из 2 клеточных популяций (трофобласта и эмбриобласта), с помощью трофобласта имплантируется в слизистую оболочку матки – эндометрий, который под воздействием прогестерона превращается в децидуальную оболочку. Процесс взаимодействия различных компонентов трофобласта и трансформированного в децидуальную оболочку эндометрия в конечном итоге приводит к формированию плаценты [41], обеспечивающей развитие плода. При этом функциональная состоятельность плаценты во многом зависит от наличия в ее составе клеток врожденного и адаптивного иммунитета – лимфоцитов и макрофагов, которые являются важными компонентами децидуального микроокружения.

На ранних сроках беременности 30–40 % всех клеток децидуальной оболочки составляют лейкоциты [42]. Особенно значительно увеличивается на ранних сроках беременности количество дНК, они являются доминирующей популяцией в I триместре беременности (~50–70 % всех лейкоцитов) [3, 25, 39]. Некоторые исследования показали, что количество дНК резко уменьшается после I триместра при их почти полном отсутствии во II и III триместрах [43], однако другие авторы полагают, что эти клетки присутствуют на всех этапах развития беременности [42]. Обычно дНК находятся в непосредственном контакте с вневорсинчатым трофобластом и спиральными артериями [44, 45]. При этом

дНК не лизируют трофобластические клетки, поскольку экспрессируют ингибирующие лектиновые рецепторы, такие как CD94/NKG2A, специфичные для HLA-E и HLA-G, а также KIR2DL1/2/3/4, специфичные для HLA-C, т. е. для молекул HLA класса I, экспрессируемых трофобластом человека [14, 46].

Считается, что популяция дНК гетерогенна: некоторые клетки мигрируют из периферической крови, в то время как другие происходят из местных эндометриальных предшественников НК [47]. Хотя происхождение мНК остается неясным, было проведено несколько исследований, документирующих их природу: 1) рекрутирование CD56^{bright}CD16⁻ НК из периферической крови в матку; 2) рекрутирование и дифференцировка CD56^{dim}CD16⁺ НК периферической крови в виде 2 кластеров c1 и c2, отличающихся экспрессией CD16 или CD57; 3) незрелые предшественники мНК в матке; 4) созревание из маточных гемопоэтических CD34⁺-клеток-предшественников [47, 48]. Сообщалось, что хемокиновая ось CXCL12/CXCR4 способствует привлечению дНК к границе мать–плод [49]. Поскольку исследования, касающиеся происхождения мНК, не являются взаимоисключающими, считается, что эти клетки могут происходить из нескольких источников [50].

R. Vento-Tormo и соавт. [51] определили 3 основных типа дНК (дНК1, дНК2 и дНК3) и предположили, что их функция заключается в регуляции цитотрофобластической инвазии в дополнение к координации множества иммуномодулирующих реакций. Тип дНК1 характеризуется высоким уровнем экспрессии KIR и гранзима B; тип дНК2 экспрессирует высокие уровни NKG2A, но более низкие уровни KIR по сравнению с дНК1; дНК3 отличаются сочетанной экспрессией NKp44, CD103, CD69, CD161 и NKG2D. Наиболее распространенный тип – дНК1 (30 %), далее следуют дНК2 (~15 %) и дНК3 (~15 %) [39].

Клетки, относящиеся к типу дНК1, имеют крупные гранулы, содержащие перфорин и гранзимы, а также проявляют высокую экспрессию KIR и лектиновых рецепторов (CD94/NKG2A). Связывание этих рецепторов с лигандами HLA класса I (HLA-C, HLA-E и HLA-G) на клетках вневорсинчатого трофобласта запускает реакции в дНК, которые регулируют ремоделирование спиральных артерий матери для обеспечения адекватного кровоснабжения растущего плода [39]. Повышенная экспрессия гликолитических ферментов в клетках дНК1, представляющая собой метаболический прайминг, свидетельствует о том, что эти клетки могут быть ответственны за различные репродуктивные исходы [51].

Основной функцией дНК является выработка цитокинов, факторов роста, ангиогенных и других факторов. Уже в 1990-е гг. было показано, что мНК продуцируют различные цитокины, такие как ФНО α , ИЛ-10, ИЛ-1 β , трансформирующий фактор роста β (ТФР β) и ИФН- γ , а также макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [25, 51]. Децидуальные НК экспрессируют также та-

кие специфические цитокины и хемокины, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), стромальный фактор-1 (SDF-1, также известный как CXCL12) и ИФН- γ -индуцирующий белок 10 (IP10, также известный как CXCL10), которые опосредуют неоангиогенез, ремоделирование тканей и развитие плаценты [3].

Важной особенностью НК матки является наличие рецепторов к ИЛ-18, поскольку этот цитокин, продуцируемый стромальными клетками трофобласта, вызывает значительный рост экспрессии перфорина и цитолитической активности дНК, что играет существенную роль в ограничении врастания трофобласта в децидуальную оболочку, необходимого для нормального функционирования тканей в месте имплантации [52]. Антагонистом ИЛ-18 может служить ИФН- γ , а подавление продукции ИЛ-18 под действием ИФН- γ может быть одной из основных причин невынашивания беременности [53]. Так, Z. Liu и соавт. [54] показали, что экзогенный ИФН- γ ингибирует секрецию прогестерона и способствует апоптозу клеток трофобласта.

В то же время известно, что для трНК различных локализаций характерен высокий уровень экспрессии ИФН- γ [25]. По всей вероятности, эта особенность трНК в полной мере не распространяется на НК матки, у которых продукция ИФН- γ опосредуется активацией TLR. Однако к настоящему времени установлено, что мНК не реагируют напрямую на стимуляцию TLR, а продукция ими ИФН- γ , скорее всего, зависит от взаимодействий с другими клетками эндометрия [55]. Вполне возможно, во всех этих эффектах имеет значение временной фактор, поскольку в течение первой половины беременности мНК через продукцию ИФН- γ оказывают, скорее, позитивный эффект, поддерживая состояние плацентарного ложа через модификацию спиральных артерий и ауторегуляторный контроль самих мНК [56]. Представленные данные показывают всю сложность и неоднозначность межклеточных взаимодействий в маточно-плацентарной области, происходящих с участием децидуальных трНК и реализуемых через продукцию цитокинов.

Хотя НК являются частью системы врожденного иммунитета, некоторые исследования позволяют предположить, что НК человека могут обладать адаптивными свойствами [57]. Эта относительно новая область исследований, характеризующая врожденную иммунную память, называемую также тренированным иммунитетом, который у человека обеспечивается «обученными/запоминающими» НК. Их основным признаком является экспрессия специфического активирующего рецептора к молекулам HLA-класса I – NKG2C [58]. Эти данные интересны в контексте сведений о том, что частота преэклампсии, задержки роста плода или его гибели, малого веса новорожденного, связанных с нарушениями формирования плаценты, при последующих беременностях ниже, чем при 1-й [59].

В настоящее время считают, что, учитывая способность НК проявлять адаптивную иммунную клеточную память, клетки дНК в микроокружении матки лучше

поддерживают раннюю фазу плацентации после 1-й беременности и способствуют благополучному вынашиванию повторных беременностей [3, 40]. Установлено, что репертуар дНК при 1-й беременности (примигравид) значительно отличается такового при повторных беременностях (мультигравид). Особая популяция дНК, которая обнаруживается у мультигравидных женщин и отсутствует у первородящих, характеризуется высоким уровнем экспрессии рецептора NKG2C, связанного с памятью НК [3, 60], и лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора B1, который взаимодействует с лигандами, экспрессированными на инвазивном трофобласте. Эти клетки, имеющие уникальный транскриптом и особые эпигенетические признаки, обладающие повышенной выработкой ИФН- γ и VEGF по сравнению с дНК примигравидных женщин, получили название «дНК, обученных беременностью» (Pregnancy Trained decidual NK cells, PTdNK). Предполагается, что они «помнят» первую беременность и способствуют вынашиванию последующих за счет более быстрой и обильной секреции VEGF и ИФН- γ , усиливающей ремоделирование плацентарного ложа, васкуляризацию эндометрия, ангиогенез и поддержание децидуальной оболочки. По-видимому, предшественники этих клеток присутствуют в эндометрии в период между беременностями, а с наступлением новой беременности под влиянием микроокружения матки преобразуются в PTdNK [3, 40].

Заключение

НК – гетерогенная популяция лимфоцитов врожденного иммунитета, среди которых в последние годы стали выделять 2 категории клеток: цНК и трНК. Циркулирующий пул обеспечивает реакции естественной цитотоксичности и антителозависимой клеточной цитотоксичности в ответ на различные внутриклеточные патогены. ТрНК осуществляют свои функции по органоспецифичному принципу, что обеспечивается транскрипционными, фенотипическими и функциональными особенностями этих клеток. В репродуктивной системе трНК (мНК, дНК), формирующиеся из различных клеточных источников, характеризуются фенотипической и метаболической гетерогенностью, разнообразием функций на разных сроках беременности, являются источником цитокинов, факторов роста, ангиогенных и других факторов, обеспечивают благодаря феномену обучения и памяти лучшие условия для вынашивания повторных беременностей. Нарушения функций дНК, связанные с процессами плацентации, регуляции цитотрофобластической инвазии, неоангиогенеза, ремоделирования тканей, индукции регуляторных Т-клеток, которые играют ключевую роль в поддержании эффективной фетально-материнской толерантности, могут служить причиной невынашивания беременности.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Балмасова И.П., Чеботарева Т.А.; сбор и обработка материала – Хаматова А.А.; написание текста – Хаматова А.А.; редактирование – Балмасова И.П.

■ Литература/References

1. Hashemi E., Malarkannan S. Tissue-resident NK cells: development, maturation, and clinical relevance. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (6): 1553. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12061553>
2. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31: 387–411. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100003>
3. Vacca P., Vitale C., Munari E., Cassatella M.A., Mingari M.C., Moretta L. Human innate lymphoid cells: Their functional and cellular interactions in decidua. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1897. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01897>
4. Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63 (6): 601–10. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x>
5. Mor G., Cardenas I., Abrahams V., Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011; 1221: 80–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x>
6. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat. Immunol.* 2004; 5 (3): 266–71. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni1037>
7. Björkström N.K., Ljunggren H.G., Michaëlsson J. Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16(5): 310–20. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.34>
8. Klose C.S., Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat. Immunol.* 2016; 17 (7): 765–74. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3489>
9. Sun H., Sun C., Xiao W., Sun R. Tissue-resident lymphocytes: from adaptive to innate immunity. *Cell. Mol. Immunol.* 2019; 16(3): 205–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0192-y>
10. Cherrier M., Ohnmacht C., Cording S., Eberl G. Development and function of intestinal innate lymphoid cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2012; 24 (3): 277–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.03.011>
11. Monticelli L.A., Sonnenberg G.F., Abt M.C., Alenghat T., Ziegler C.G., Doering T.A., Angelosanto J.M., Laidlaw B.J., Yang C.Y., Sathaliyawa T., Kubota M., Turner D., Diamond J.M., Goldrath A.W., Farber D.L., Collman R.G., Wherry E.J., Artis D. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat. Immunol.* 2011; 12 (11): 1045–54. DOI: <https://doi.org/10.1031/ni.2131>
12. Liu S., Diao L., Huang C., Li Y., Zeng Y., Kwak-Kim J.Y.H. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2017; 124: 44–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.045>
13. Negishi Y., Takahashi H., Kuwabara Y., Takeshita T. Innate immune cells in reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44 (11): 2025–36. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13759>
14. Koch J., Steinle A., Watzl C., Mandelboim O. Activating natural cytotoxicity receptors of natural killer cells in cancer and infection. *Trends Immunol.* 2013; 34 (4): 182–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.01.003>
15. Гудима О.Г., Хаитов Р.М. Клеточный иммунитет при ВИЧ-инфекции. Физиология и патология иммунной системы. 2018; 22 (12): 3–45. [Gudima G.O., Khaitov R.M. Cellular immunity and HIV infection. Physiology and pathology of the immune system. 2018; 22 (12): 3–45. (in Russian)]
16. Topham N.J., Hewitt E.W. Natural killer cell cytotoxicity: how do they pull the trigger? *Immunology.* 2009; 128 (1): 7–15. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03123.x>
17. Duensing T.D., Watson S.R. Assessment of antibody-dependent cellular cytotoxicity by flow cytometry. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2018; 2018 (2). DOI: <https://doi.org/10.1101/pdb.prot093815>
18. Mody C.H., Ogbomo H., Xiang R.F., Kyei S.K., Feehan D., Islam A., Li S.S. Microbial killing by NK cells. *J. Leukoc. Biol.* 2019; 105 (6): 1285–96. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.MR0718-298R>
19. Waggoner S.N., Cornberg M., Selin L.K., Welsh R.M. Natural killer cells act as rheostats modulating antiviral T cells. *Nature.* 2011; 481 (7381): 394–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10624>
20. Bruno A., Mortara L., Baci D., Noonan D.M., Albini A. Myeloid derived suppressor cells interactions with Natural Killer cells and pro-angiogenic activities: roles in tumor progression. *Front. Immunol.* 2019; 10: 771. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00771>
21. Vivier E., Tomasello E., Baratin M., Walzer T., Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat. Immunol.* 2008; 9 (5): 503–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni1582>
22. Carrega P., Bonaccorsi I., Di Carlo E., Morandi B., Paul P., Rizzello V., Cipollone G., Navarra G., Mingari M.C., Moretta L., Ferlazzo G. CD56(bright)perforin(low) noncytotoxic human NK cells are abundant in both healthy and neoplastic solid tissues and recirculate to secondary lymphoid organs via afferent lymph. *J. Immunol.* 2014; 192 (8): 3805–15. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301889>
23. Faas M.M., De Vos P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta.* 2017; 56: 44–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.001>
24. Wang R., Jaw J.J., Stutzman N.C., Zou Z., Sun P.D.J. Natural killer cell-produced IFN- γ and TNF- α induce target cell cytotoxicity through up-regulation of ICAM-1. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 91: 299–309. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0611308>
25. Sojka D.K., Plougastel-Douglas B., Yang L., Pak-Wittel M.A., Artyomov M.N., Ivanova Y., Zhong C., Chase J.M., Rothman P.B., Yu J.J. Tissue-resident natural killer (NK) cells are cell lineages distinct from thymic and conventional splenic NK cells. *eLife.* 2014; 3: e01659. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.01659>
26. Huntington N.D., Legrand N., Alves N.L., Jaron B., Weijer K., Plet A., Corcuff E., Mortier E., Jacques Y., Spits H. IL-15 trans-presentation promotes human NK cell development and differentiation *in vivo*. *J. Exp. Med.* 2009; 206 (1): 25–34. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20082013>
27. Abel A.M., Yang C., Thakar M.S., Malarkannan S. Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1869. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01869>
28. Salzberger W., Martrus G., Bachmann K., Goebels H., Heß L., Koch M., Langeneckert A., Lunemann S., Oldhafer K.J., Pfeifer C. Tissue-resident NK cells differ in their expression profile of the nutrient transporters Glut1, CD98 and CD71. *PLoS One.* 2018; 13 (7): e0201170. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201170>
29. Hesslein D.G.T., Lanier L.L. Transcriptional control of natural killer cell development and function. *Adv. Immunol.* 2011; 109: 45–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387664-5.00002-9>
30. Daussy C., Faure F., Mayol K., Viel S., Gasteiger G., Charrier E., Bienvu J., Henry T., Debien E., Hasan U.A., Marvel J., Yoh K., Takahashi S., Prinz I., de Bernard S., Buffat L., Walzer T. T-bet and Eomes instruct the development of two distinct natural killer cell lineages in the liver and in the bone marrow. *J. Exp. Med.* 2014; 211 (3): 563–77. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20131560>
31. Male V., Nisoli L., Kostrzewski T., Allan D.S.J., Carlyle J.R., Lord G.M., Wack A., Brady H.J.M. The transcription factor E4bp4/Nfil3 controls commitment to the NK lineage and directly regulates Eomes and Id2 expression. *J. Exp. Med.* 2014; 211 (4): 635–42. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20132398>
32. Rajasekaran K., Riese M.J., Rao S., Wang L., Thakar M.S., Sentman C.L., Malarkannan S. Signaling in effector lymphocytes: Insights toward safer immunotherapy. *Front. Immunol.* 2016; 7: 176. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00176>
33. Diefenbach A., Jamieson A.M., Liu S.D., Shastri N., Raulat D.H. Ligands for the murine NKG2D receptor: Expression by tumor cells and activation of NK cells and macrophages. *Nat. Immunol.* 2000; 1 (2): 119–26. DOI: <https://doi.org/10.1038/77793>
34. Kumar S. Natural killer cell cytotoxicity and its regulation by inhibitory receptors. *Immunology.* 2018; 154 (3): 383–93. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12921>
35. Marquardt N., Vivien Beziat V., Nystrom S., Hengst J., Ivarsson M.A., Kekalainen E., Johansson H., Mjosberg J., Westgren M., Lankisch T.O., Wedemeyer H., Ellis E.C., Ljunggren H.G., Michaëlsson J., Björkström N.K. Cutting edge: identification and characterization of human intrahepatic CD49a⁺ NK cells. *J. Immunol.* 2015; 194: 2467–71. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402756>
36. Sharkey A.M., Xiong S., Kennedy P.R., Gardner L., Farrell L.E., Chazara O., Ivarsson M.A., Hiby S.E., Colucci F., Moffett A. Tissue-specific education of decidual NK cells. *J. Immunol.* 2015; 195 (7): 3026–32. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501229>
37. Lanier L.L. NKG2D receptor and its ligands in host defense. *Cancer Immunol. Res.* 2015; 3 (6): 575–82. DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0098>
38. Kruse P.H., Matta J., Ugolini S., Vivier E. Natural cytotoxicity receptors and their ligands. *Immunol. Cell Biol.* 2014; 92 (3): 221–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.2013.98>

39. Huhn O., Ivarsson M.A., Gardner L., Hollinshead M., Stinchcombe J.C., Chen P., Shreeve N., Chazara O., Farrell L.E., Theorell J., Ghadially H., Parham P., Griffiths G., Horowitz A., Moffett A., Sharkey A.M., Colucci F. Distinctive phenotypes and functions of innate lymphoid cells in human decidua during early pregnancy. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 381. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14123-z>
40. Gamliel M., Goldman-Wohl D., Isaacson B., Gur C., Stein N., Yamin R., Berger M., Grunewald M., Keshet E., Rais Y., Bornstein Ch., David E., Jelinski A., Eisenberg I., Greenfield C., Ben-David A., Imbar T., Gilad R., Haimov-Kochman R., Mankuta D., Elami-Suzin M., Amit I., Hanna J.H., Simcha Yagel S., Mandelboim O. Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies. *Immunity*. 2018; 48 (5): 951–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.030>
41. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204 (3): 193–201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>
42. Kwan M., Hazan A., Zhang J., Jones R.L., Harris L.K., Whittle W., Keating S., Dunk C.E., Lye S.J. Dynamic changes in maternal decidual leukocyte populations from first to second trimester gestation. *Placenta*. 2014; 35 (12): 1027–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.09.018>
43. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2 (9): 656–63. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri886>
44. 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; 12 (9): 1065–74. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1452>
45. Helige C., Ahammer H., Moser G., Hammer A., Dohr G., Huppertz B., Sedlmayr P. Distribution of decidual natural killer cells and macrophages in the neighbourhood of the trophoblast invasion front: a quantitative evaluation. *Hum. Reprod.* 2014; 29 (1): 8–17. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/det353>
46. Vacca P., Antoni C., Prato C., Fulcheri E., Moretta A., Moretta L., Mingari M.C. Regulatory role of NKp44, NKp46, DNAM-1 and NKG2D receptors in the interaction between NK cells and trophoblast cells. Evidence for divergent functional profiles of decidual versus peripheral NK cells. *Int. Immunol.* 2008; 20 (11): 1395–405. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn105>
47. Vacca P., Vitale C., Montaldo E., Conte R., Antoni C., Fulcheri E., Darretta V., Moretta L., Mingari M.C. CD34⁺ hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2011; 108 (6): 2402–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1016257108>
48. Male V., Hughes T., McClory S., Colucci F., Caligiuri M.A., Moffett A. Immature NK cells, capable of producing il-22, are present in human uterine mucosa. *J. Immunol.* 2010; 185 (7): 3913–8. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001637>
49. Tao Y., Li Y.-H., Piao H.-L., Zhou W.-J., Zhang D., Fu Q., Wang S.-C., Li D.-J., Du M.-R. CD56(bright)CD25⁺ NK cells are preferentially recruited to the maternal/fetal interface in early human pregnancy. *Cell. Mol. Immunol.* 2015; 12(1): 77–86. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.26>
50. Vacca P., Moretta L., Moretta A., Mingari M.C. Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy. *Trends Immunol.* 2011; 32 (11): 517–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.06.013>
51. Vento-Tormo R., Efremova M., Botting R.A., Turco M.Y., Vento-Tormo M., Meyer K.B., Park J.-E., Stephenson E., Polanski K., Goncalves A., Gardner L., Holmqvist S., Henriksson J., Zou A., Sharkey A.M., Millar B., Innes B., Wood L., Wilbrey-Clark A., Payne R.P., Ivarsson M.A., Lisgo S., Filby A., Rowitch D.H., Bulmer J.N., Wright G.J., Stubbington M.J.T., Haniffa M., Moffett A., Teichmann S.A. Single-cell reconstruction of the early maternal–fetal interface in humans. *Nature*. 2018; 563 (7731): 347–53. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0698-6>
52. Tokmadzic V.S., Tsuji Y., Bogovic T., Laskarin G., Cupurdija K., Strbo N., Koyama K., Okamura H., Podack E.R., Rukavina D. IL-18 is present at the maternal-fetal interface and enhances cytotoxic activity of decidual lymphocytes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002; 48 (4): 191–200. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01132.x>
53. Si L.F., Zhang S.Y., Gao C.S., Chen S.L., Zhao J., Cheng X.C. Effects of IFN- γ on IL-18 expression in pregnant rats and pregnancy outcomes. *Asian-Australas J. Anim. Sci.* 2013; 26 (10): 1399–405. DOI: <https://doi.org/10.5713/ajas.2013.13101>
54. Liu Z., Chen Y., Peng J.P. The effect on MHC class II expression and apoptosis in placenta by IFN- γ administration. *Contraception*. 2002; 65 (2): 177–84. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(01\)00277-3](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(01)00277-3)
55. Eriksson M., Meadows S.K., Basu S., Mselle T.F., Wira C.R., Sentman C.L. TLRs mediate IFN- γ production by human uterine NK cells in endometrium. *J. Immunol.* 2006; 176 (10): 6219–24. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.10.6219>
56. Croy B.A., He H., Esadeg S., Wei Q., McCartney D., Zhang J., Borzychowski A., Ashkar A.A., Black G.P., Evans S.S., Chantakru S., van den Heuvel M., Paffaro V.A. Jr, Yamada A.T. Uterine natural killer cells: insights into their cellular and molecular biology from mouse modelling. *Reproduction*. 2003; 126 (2): 149–60. DOI: <https://doi.org/10.1530/rep.0.1260149>
57. Rölle A., Pollmann J., Cerwenka A. Memory of infections: an emerging role for natural killer cells. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (9): e1003548. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003548>
58. Berrien-Elliott M.M., Wagner J.A., Fehniger T.A. Human cytokine-induced memory-like natural killer cells. *J. Innate Immun.* 2015; 7 (6): 563–71. DOI: <https://doi.org/10.1159/000382019>
59. Goldman-Wohl D., Gamliel M., Mandelboim O., Yagel S. Learning from experience: cellular and molecular bases for improved outcome in subsequent pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221 (3): 183–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.037>
60. Cerwenka A., Lanier L.L. Natural killer cell memory in infection, inflammation and cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16 (2): 112–23. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2015.9>

Сведения об авторах

Хаматова Агунда Ахсарбековна – аспирант каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: khamatova_a@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0312-1380>

Чеботарева Татьяна Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: t_sheina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6607-3793>

Балмасова Ирина Петровна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ ФГБОУ ВО «МГМСУ А.И. Евдокимова» Минздрава России, проф. каф. аллергологии и иммунологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РUDN Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация
E-mail: iri.balm@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

Authors' information

Agunda A. Khamatova – Postgraduate Student of the Children Infectious Diseases Chair of RMACPE of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: khamatova_a@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0312-1380>

Tatyana A. Chebotareva – MD, PhD, Prof. of the Children's Infectious Diseases Chair of RMACPE of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: t_sheina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6607-3793>

Irina P. Balmasova – MD, PhD, Prof., Head of Lab. of Pathogenesis and Methods of Infectious Diseases Treatment, SRMDI, A.I. Yevdokimov MSUMD of the MOH of Russia; professor of Allergology and Immunology Chair, FCME of Med. Inst., RPFU of the MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: iri.balm@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>