
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

ГОРМОНАЛЬНАЯ МОДУЛЯЦИЯ ПЛАСТИЧНОСТИ НК-КЛЕТОК
В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

© 2025 г. С. В. Ширшев^{1,*}

¹Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь, Россия

*E-mail: Shirshhev@iegm.ru

Поступила в редакцию 16.10.2024 г.

После доработки 04.12.2024 г.

Принята к публикации 05.01.2025 г.

Представлен обзор исследований по влиянию гормонов, продуцируемых плацентой во время физиологически протекающей беременности, на пластичность НК-клеток, сопровождающуюся изменением фенотипа и функциональной активности последних. Анализ исследований показал первостепенную роль эстрогенов, прогестерона, хорионического гонадотропина, лептина, грелина и киспептина в индукции процессов пластичности НК-клеток. Гормоны способны трансформировать НК-лимфоциты периферической крови в децидуальные (d)НК-клетки, обладающие пониженной цитотоксичностью, экспрессией ингибиторных рецепторов и усиленной продукцией фетопротективного цитокина TGF- β . Одновременно гормоны снижают продукцию таких abortогенных цитокинов, как IL-17A и IFN- γ . Действие гормонов осуществляется в концентрациях, характерных для беременности, носит специфический характер. Помимо этого, гормоны могут реализовать свои эффекты через другие клетки плацентарного микроокружения. Кроме того, гормоны поддерживают феномен пластичности, оказывая аналогичное действие на dNK-клетки, что, по-видимому, усиливает процессы иммунной толерантности в отношении плода и способствует его физиологическому развитию во время беременности.

Ключевые слова: НК-клетки, пластичность, гормоны, цитокины, беременность

DOI: 10.31857/S0869813925030017, **EDN:** UHBSHZ

ВВЕДЕНИЕ

Термин “пластичность” подразумевает изменчивость фенотипа и функциональных способностей уже дифференцированных клеток. Ранее считалось, что дифференцированная клетка способна только к специализированным функциям, которые определяются специфическим фенотипом, и она не может трансформироваться в другой тип клеток. Концепция пластичности, сформулированная Вlau с соавт., предполагает возможность и способность клетки изменять свою специализацию [1]. В настоящее время эта концепция является общепринятой в иммунологии. Известно множество примеров клеточной пластичности. Например, к пластичности способны Т-лимфоциты [2], макрофаги [3], нейтрофилы и тучные клетки [4]. Важно отметить, что для незрелых клеток пластичность является механизмом, приводящим к изменению направления их

развития, а для зрелых, дифференцированных клеток пластичность является механизмом изменения фенотипа и функций.

Гестационный процесс затрагивает многие системы организма, в том числе иммунную, что сопровождается изменениями функциональной активности различных популяций лейкоцитов для реализации успешной беременности, поскольку антигены плода распознаются иммунной системой матери [5].

Для благополучного приживания полуаллогенной зиготы лимфоциты матери должны быть толерантны к отцовским антигенам плода. Иммунная толерантность в этот период достигается многочисленными гормонально обусловленными изменениями функциональной активности клеток иммунной системы матери [6–9]. К ним относятся: усиление активности Т-хелпер 2 (Th2), угнетение цитотоксических и провоспалительных Th1 и Th17 клеток в фетоплацентарной зоне [10]. Снижение количества цитотоксических Т-лимфоцитов происходит благодаря экспрессии синцитиотрофобластом и дендритными клетками (DC) индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), которая усиливает индукцию супрессорных Т-регуляторных клеток (Treg) на границе между матерью и плодом [11]. Взаимодействие материнских Т-лимфоцитов с молекулами главного комплекса гистосовместимости HLA-C, -G и -E, которые экспрессируются на клетках цитотрофобласта, приводит к апоптозу или анергии иммунных клеток [6, 12]. Важную роль также играет нарушение активации компонентов системы комплемента [13], смещение баланса между костимулирующими (CD80 и CD86) и коингибирующими (CTLA-4 и PD-1) сигналами в пользу последних [14]. Все это приводит к угнетению антифетального материнского иммунного ответа, формируя специфическую толерантность [15, 16]. Необходимо отметить, что это далеко не все механизмы, обуславливающие благополучное развитие полуаллогенного плода.

Наиболее многочисленной популяцией в беременной матке являются естественные, или натуральные, клетки-киллеры (NK-клетки), которые представляют собой лимфоциты врожденного иммунитета, обладающие цитотоксической и регуляторной активностями [17]. Помимо прямого уничтожения чужеродных, злокачественных или инфицированных клеток, NK-лимфоциты способны регулировать адаптивные иммунные реакции через клетки-посредники, такие как DC, эндотелиальные (EC) и стромальные (SC) клетки [18, 19].

Таким образом, функциональная активность NK-клеток в значительной мере определяет механизмы полноценного вынашивания плода. Кроме того, NK-клетки являются высокопластичным типом лимфоцитов, способных приобретать различные фенотипы и функциональные особенности, которые и определяют плейотропизм их действия [20]. Главными индукторами этой пластичности, или поляризации, могут быть гормоны, которые определяют весь процесс гестации, контролируя биохимический уклад фетоплацентарного комплекса. При этом изменение функций и появление новых физиологических особенностей клеток иммунной системы не только спасает плод от уничтожения, но и способствует его развитию.

Важно подчеркнуть, что при рассмотрении гормонального воздействия на NK-клетки в период беременности и при ряде других физиологических и патологических процессах необходимо переходить от тривиальной оценки их действия (стимуляция или ингибирование) к более полноценному анализу. Пластичность как феномен является более адекватной реакцией клеток иммунной системы на эффекты гормонов, поскольку они обладают не только модулирующим, но и программирующим (детерминирующим) действием.

Именно о гормональном контроле пластичности NK-клеток во время беременности и будет идти речь в данной работе.

ВРОЖДЕННЫЕ ЛИМФОИДНЫЕ КЛЕТКИ (ILC) И ФАКТОРЫ
ИХ ПЛАСТИЧНОСТИ

В настоящее время НК-клетки идентифицируют как подгруппу врожденных лимфоидных клеток (ILC), куда, помимо них, входят нецитотоксические (хелперные) ILC1, ILC2, ILC3 и индукторы лимфоидной ткани (LTi) [21]. НК-лимфоциты представлены тремя основными подтипами клеток: два подтипа циркулирующих, или конвенциональных, НК-клеток (сNK) и тканерезидентные НК-клетки (trNK) [22]. сNK-клетки подразделяются на два основных подтипа: CD56^{bright} CD16^{dim/-} (CD56^{bright}) НК-клетки и CD56^{dim} CD16^{bright} (CD56^{dim}) НК-клетки. Они выполняют различные физиологические функции и имеют разную локализацию. В периферическом кровотоке 95% сNK-клеток представлены CD56^{dim} клетками и только 5% – CD56^{bright} клетками. Основная масса CD56^{bright} находится во вторичных лимфоидных органах и тканях. Функционально CD56^{bright}-клетки практически не обладают цитотоксичностью, экспрессируют незначительное количество киллер-иммуноглобулин-подобных рецепторов (KIR) и продуцируют провоспалительные цитокины [23]. В основном это интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин (IL)-10, IL-13 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [24]. Напротив, CD56^{dim} НК-клетки высокоцитотоксичны, а благодаря рецептору для IgG – Fc γ RIII или CD16, дополнительно реализуют антителозависимую клеточную цитотоксичность, что усиливает их цитолитический потенциал и расширяет спектр клеток-мишеней [25]. Учитывая, что CD56^{bright} НК-клетки имеют более длинные теломеры, чем CD56^{dim} НК-лимфоциты, они считаются менее зрелыми, а при их активации часто трансформируются в CD56^{dim} НК-клетки [26]. В дополнение к двум обычным подмножествам сNK-клеток существуют многочисленные субпопуляции тканерезидентных CD56^{bright} НК-клеток (trNK), присутствующих в различных тканях и органах [27, 28]. Их фенотип и функциональность зависят от типа ткани, где они находятся [20]. Большинство trNK-клеток экспрессируют рецептор для CXCL16 молекул – CXCR6, маркер активации гемопоэтических клеточных линий – CD69 и интегрин α_E – CD103 [27]. Функционально trNK-клетки практически не обладают цитотоксической активностью и секретируют различные цитокины [27, 29].

Во время беременности в зоне маточно-плацентарного комплекса trNK-клетки верифицируются как децидуальные НК-лимфоциты (dNK), т. к. накапливаются в базальной децидуальной оболочке матери [22]. Как правило, dNK-клетки представляют собой CD56^{bright} CD16⁻ KIR⁺ лимфоциты. Кроме экспрессии таких факторов транскрипции, как T-bet, Eomes и Id2, от которых зависит дифференцировка предшественников в НК-клетки, dNK-лимфоциты экспрессируют специфические тканевые маркеры, включая CD9, CD49a и CD69, которые отсутствуют у сNK-клеток [30].

Все ILC высокопластичны: один тип клеток может превращаться в другой, изменяя свой фенотип и функциональную активность [31]. Так, НК-клетки способны превращаться в нецитотоксические ILC1-подобные клетки под воздействием трансформирующего рост-фактора (TGF)- β и IL-12 [32]. Кроме того, TGF- β , секретлируемый во время беременности децидуальной оболочкой, является ключевым фактором формирования trNK-клеточного фенотипа [33, 34], усиливая трансформацию CD56^{bright} сNK- в dNK-клетки [30]. Помимо этого, драйверами пластичности НК-клеток является тканевая гипоксия. Так, находясь в условиях гипоксии, культура НК-клеток человека начинает продуцировать фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). Данный эффект характерен только для CD56^{bright}, но не CD56^{dim} НК-лимфоцитов [34]. В свою очередь, ILC1 и ILC2 могут трансформироваться в ILC3 под действием IL-1 β и IL-23 [35, 36]. При воздействии комбинации IL-1 β и IL-12 ILC3 переходят в ILC1 [36]. Точно так же взаимопревращение ILC2 в ILC1 происходит благодаря совместному действию IL-1 β и IL-12, а также IL-18 и IL-12 [37]. Механизм пластичности, как правило, связан с мо-

дуляцией экспрессии транскрипционных факторов, определяющих подтип ILC [35]. Иначе говоря, цитокиновое микроокружение модулирует функциональную активность данного вида клеток, которая определяется изменением их фенотипа. В этом контексте НК-клетки как представители ILC являют собой высокопластичный тип клеток, обладающий способностью приобретать новые функциональные возможности [38]. Важно отметить, что конверсия ILC из одного типа в другой может вернуться к исходному фенотипу. Это явление называется обратная пластичность, или обратная поляризация. Показано, что dNK-клетки после воздействия IL-15 восстанавливают цитотоксичность и быстро теряют свои проангиогенные свойства после устранения факторов пластичности [34]. Однако не все dNK-подобные фенотипы могут быть нивелированы, некоторые фенотипические маркеры не поддаются утрате, и клетка после трансформации несет признаки, полученные благодаря первоначальным индукторам пластичности [34].

Таким образом, индукторами пластичности выступают как ауто- и паракринные факторы, так и инициированные гипоксией изменения ткани. Все вместе эти факторы определяют тканевое микроокружение [22], формируемое гормонами, меняющими метаболизм клеток [39].

НК-КЛЕТКИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПАРТМЕНТА

НК-клетки постоянно присутствуют в матке и обозначаются как uNK-клетки, существенно возрастая во время беременности [40]. В свою очередь, uNK-клетки подразделяют на эндометриальные (e) и dNK-клетки [41]. Накопление uNK-клеток в матке коррелирует с гормон-индуцированной децидуализацией и экспрессией хемокинов [42]. Тип НК-клеток и их количество зависит от баланса концентраций прогестерона (P_4) и эстрадиола (E_2), определяемого фазами овуляторного цикла и секреции IL-15 стромальными клетками эндометрия (SC) [41, 43]. В пролиферативной фазе увеличивается количество eNK-клеток, а в секреторной фазе и в течение всей беременности доминирующими являются dNK-клетки [44–46]. Данное обозначение клеток весьма условно, и в контексте беременности более уместно говорить о dNK-клетках, поскольку эндометрий, содержащий eNK-клетки, трансформируется в децидуому, и присутствующие в ней клетки верифицируются уже как dNK-лимфоциты. В течение I триместра беременности dNK-клетки человека составляют от 50 до 70% всех децидуальных лимфоцитов, высокое содержание dNK-клеток сохраняется на протяжении всей беременности и, как было отмечено выше, представляют собой специализированную подгруппу trNK-лимфоцитов [42, 47].

Появление sNK-клеток в матке в течение овариального цикла и во время беременности связано с несколькими причинами. Во-первых, в базальном слое эндометрия изначально присутствуют гемопоэтические стволовые клетки ($CD34^+$), которые под действием IL-15 и фактора стволовых клеток (SCF) дифференцируются в dNK-лимфоциты [48]. Во-вторых, dNK-клетки могут формироваться из $CD56^{bright} CD16^-$ cNK и $CD56^{dim} CD16^+$ sNK-клеток периферической крови под влиянием децидуального TGF- β [49].

Накопление периферических sNK-клеток в децидуальной оболочке осуществляется благодаря экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3 и CXCR4, лигандом для которых являются молекулы CXCL10/11 и CXCL12 (SDF-1) инвазивного трофобласта соответственно [50, 51]. Несмотря на то, что CXCR7 является высокоаффинным рецептором для CXCL12 и некоторыми авторами рассматривается как рецептор, экспрессируемый dNK-клетками [51], однако ни с помощью иммуногистохимии, ни с использованием проточной цитометрии идентифицировать молекулы CXCR7 на sNK- и dNK-клетках не удалось [52]. Кроме этого, важную роль в накоплении sNK-клеток в беременной матке также играют хемокины CC семейства, такие как моноцитарный воспалительный белок 1 α (MIP-1 α) и макрофагальный хемотаксический белок 1 (MCP-1), которые

взаимодействуют с рецепторами CCR5 и CCR2 сNK-клеток соответственно [53]. В-третьих, сами dNK-лимфоциты способны активно пролиферировать в маточной ткани, увеличивая свою популяцию [49]. Таким образом, под воздействием маточной среды сNK-клетки рекрутируются из периферического кровотока, трансформируясь в dNK-лимфоциты, способствуя развитию плаценты и защиты растущего плода от внутриклеточных патогенов [54]. Как правило, dNK-клетки образуют агрегаты вокруг спиральных артерий, эндометриальных желез и инвазивных клеток трофобласта [55]. В этой связи важно отметить роль SC матки, которые под влиянием P₄ существенно усиливают секрецию IL-15, стимулирующего пролиферацию dNK-клеток, не влияя на уровень их цитолитической активности в отношении трофобластов [56, 57].

В отличие от сNK-клеток, dNK-клетки экспрессируют высокий уровень молекул CD56 (CD56^{bright}), CD9 и CD49a – молекул, которые осуществляют адгезивную функцию [58]. Кроме того, dNK-клетки экспрессируют тетраспанины: CD151⁺, CD53⁺, CD63⁺, участвующие в процессах адгезии и клеточного роста, иммуноглобулиноподобный транскрипт-2 (ILT2) и не экспрессируют молекулы CD16 и NKp30 (одной из естественных молекул рецепторов цитотоксичности (NCR), которые экспрессируются сNK-клетками [59, 60]. Отсутствие молекул CD16 на dNK-клетках связано с высоким уровнем TGF-β в децидуальной ткани [48]. Важно отметить, что TGF-β усиливает экспрессию Tim3 (Т-клеточный иммуноглобулин-подобный муцинсодержащий домен 3) на сNK- и dNK-клетках [61, 62]. Лигандом для Tim3 является белок галектин-9 (Gal-9), взаимодействие этих структур в норме, исключая патологию, приводит к активации функций сNK-клеток [63] и ингибированию цитотоксической активности dNK-клеток [61, 64, 65]. Необходимо отметить, что во время беременности связывание Gal-9 с Tim3 играет важную роль в дифференцировке сNK-клеток в dNK-подобные клетки, ингибируя выработку провоспалительных цитокинов и перфорина, тем самым поддерживая нормальную беременность [62, 64].

На dNK-клетках также экспонируются ингибирующие и активирующие молекулы KIR, распознающие HLA-C структуры клеток трофобласта, что приводит к секреции факторов плацентарного роста, регуляции миграции цитотрофобластов и ремоделированию спиральных артерий [66, 67]. Наиболее важным в данном случае является также взаимодействие рецептора KIR2DL4 с HLA-G молекулами трофобласта, что побуждает dNK-клетки к секреции проангиогенных факторов и хемокинов, таких как IL-8 [68, 69], и способствует успешному росту и развитию плаценты. Кроме того, dNK-клетки человека экспрессируют молекулы группы естественных киллеров (NKG) 2A / B / C / E, которые, связываясь с молекулами HLA-E, обеспечивают ингибирование цитолитической активности dNK-клеток [45, 46, 70]. Отдельно необходимо отметить молекулы основного активирующего рецептора NKG2D, также экспрессируемые на dNK-клетках [70]. Данный рецептор взаимодействует с белками MICA/B (MHC class I-related chain) и ULBP 1-5 (UL-16 bindings protein), которые, помимо трансформированных и инфицированных клеток, присутствуют на эндосомальных мембранах и экзосомах синцитиотрофобласта [71–73]. Значение связывания NKG2D с MIC и ULBP во время беременности до конца не установлено. Одни исследователи считают, что лиганды MIC и ULBP в растворимой форме или экспрессируемых на экзосомах синцитиотрофобласта снижают цитотоксический потенциал dNK-клеток [71], другие – что увеличение экспрессии NKG2D может помочь защитить плод от вирусных инфекций во время беременности [74].

Важно отметить, что dNK-клетки экспрессируют белки галектин-1 (Gal-1) и гликоделин-A (Gd-A), которые отсутствуют у сNK-клеток [59, 60]. Эти белки способствуют формированию плацентарных дендритных клеток толерогенного типа (pDC) [75]. В свою очередь, Gd-A инициирует пластичность периферических CD56^{bright} NK-клеток крови в направлении dNK-подобного фенотипа, усиливая экспрессию CD9 и CD49a молекул, что приводит к продукции сосудистого эндотелиального фактора роста

(VEGF) [76]. Интересно отметить, что Gd-A-инициированная пластичность опосредуется CD62L, молекула которого экспрессируется только на CD56^{bright} NK-клетках [76]. Несмотря на то, что dNK-клетки принадлежат к врожденной иммунной системе, они способны к формированию клеток памяти (mdNK) [77, 78]. Поэтому многорожавшие женщины имеют более высокий процент dNK-клеток, экспрессирующих молекулы NKG2C и LILRB1 (лейкоцитарный иммуноглобулин-подобный рецептор-B1) [79]. Благодаря mdNK-клеткам при наступлении новой беременности резко расширяется пул dNK-клеток, которые за меньший период и более активно усиливают васкуляризацию эндометрия и процессы плацентации [80].

Таким образом, благодаря гормонально обусловленному микроокружению матки и пластичности cNK-лимфоцитов, сопровождающейся фенотипическими особенностями, осуществляется новая физиологическая функция dNK-клеток. Во-первых, это индукция роста новых сосудов, определяющих успешную плацентацию. dNK-лимфоциты продуцируют такие проангиогенные факторы, как VEGF и ангиопоэтин-2 (Ang-2), плацентарный фактор роста (PGF), производный стромальных клеток фактор 1 (SDF-1 или CXCL12) и IP-10 (белок 10, индуцируемый IFN- γ или CXCL10), которые необходимы для роста спиральных артерий в зоне плацентации [69]. Во-вторых, dNK-клетки регулируют дифференцировку и децидуализацию эндометрия, контролируют инвазию трофобласта, благодаря продукции TGF- β , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста (GM-CSF), IL-10 [22] и IFN- γ [46]. Важно также отметить, что dNK-клетки секретируют фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), недостаток которого приводит к бесплодию [81]. В-третьих, dNK-клетки необходимы для индукции иммунной толерантности, способствуя увеличению количества и функциональной активности Treg и pDC [75, 82]. В частности, NK-клетки усиливают вовлеченность DC в регуляции иммунных реакций [83]. Экспрессия на поверхности CD56^{bright} NK-клеток молекул XCL1 определяет тесное взаимодействие децидуальных (d) DC с dNK-клетками [19, 84, 85]. Это приводит к усилению пролиферации и активации dNK-клеток [86]. В свою очередь, активация dNK-клеток сопровождается секрецией IFN- γ и Gal-1, что вызывает повышенную экспрессию IDO в dDC и создает условия для генерации Treg лимфоцитов, определяющих специфическую толерантность к HLA антигенам отца [16]. Иначе говоря, dDC улучшают свою способность индуцировать Treg после взаимодействия с dNK-клетками.

Таким образом, dNK-клетки не только способствуют развитию фетоплацентарной единицы и не атакуют трофобласт, но и могут играть важную роль в иммунной регуляции, усиливая процессы формирования иммунной толерантности.

ГОРМОНЫ РЕПРОДУКЦИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПЛАСТИЧНОСТЬ NK-КЛЕТОК

Уникальность процесса беременности заключается не только в преодолении трансплантатом иммунных механизмов, но и в становлении новых эндокринных взаимодействий, обеспечивающих на качественно ином уровне нормальное сосуществование и развитие двух генетически различных организмов. Будучи посредником в создании нового гормонального зеркала системы мать-плод, плацента играет роль железы внутренней секреции и вырабатывает гормоны, используя материнские и фетальные предшественники [7]. Во время беременности, присутствуя в крови матери в значительно более высоких, чем вне беременности, концентрациях, они индуцируют целый ряд изменений в иммунной системе матери [87]. Репродуктивные гормоны наиболее существенно влияют на пролиферацию, дифференцировку и функции клеток иммунной системы и, в частности, NK-клеток благодаря экспрессии специфических рецепторов [7, 43, 88–91]. Наиболее важными гормонами, определяющими весь спектр условий

развития беременности, являются хорионический гонадотропин (ХГ), эстрадиол (E_2), эстриол (E_3), прогестерон (P_4), лептин, грелин и ксиспептин. ХГ регулирует плацентарный синтез половых стероидных гормонов, которые в свою очередь формируют соответствующую толщину и васкуляризацию эндометрия для поддержки эмбрионального роста и развития фетоплацентарного комплекса [8, 92]. Лептин и грелин, которые вне беременности регулируют метаболическую активность и пищевое поведение, также реализуют свое действие на уровне плода и плаценты, непосредственно секретируясь клетками трофобласта [93–95]. Концентрация лептина во время беременности существенно выше, чем вне беременности, что создает необходимое для развития фетоплацентарной единицы гиперметаболическое состояние [89]. Данный гормон регулирует нейроэндокринную, репродуктивную, кроветворную и иммунную функции [96–98]. Кроме того, лептин способствует пролиферации и дифференцировке клеток трофобласта [89, 98]. Грелин также принимает участие в регуляции метаболизма во время беременности, являясь функциональным антагонистом лептина. Данная антагонистическая пара регулирует липидный и энергетический обмен плода и плаценты, что определяет их важнейшую роль в процессах репродукции [99].

И, наконец, важным гормоном беременности является ксиспептин, который вне беременности практически отсутствует в периферическом кровотоке, поскольку продуцируется нейронами гипоталамуса и является ключевым регулятором процессов гестации на центральном уровне [100]. В периферическом кровотоке гормон появляется только во время беременности благодаря плацентарному синтезу, что позволяет ему не только принимать участие в полноценном развитии беременности, но и непосредственно воздействовать на клетки иммунной системы матери [101].

Прогестерон (P_4)

Обычно P_4 реализует свои эффекты через ядерные (PR) – PR-A и PR-B [102] – и мембранные рецепторы – mPR, которые представляют собой G-белок-связанный рецептор (GPCR) [103]. На НК-клетках экспрессируются только mPR [103] и стероидоподобный Na^+ -канал (SLC), взаимодействие P_4 с которым приводит к деполяризации клеточной мембраны НК-клеток [104]. У НК-лимфоцитов ядерные PR-A/B не экспрессируются, но это не отменяет прогестеронового контроля над этими клетками на геномном уровне. Показано, что P_4 реализует свои эффекты благодаря взаимодействию с глюкокортикоидными рецепторами (GR) НК-клеток, которые структурно схожи с PR [105]. Таким образом, P_4 имитирует эффекты кортизола, заключающиеся в ингибировании цитотоксической активности и модуляции продукции цитокинов dNK-клетками [106]. Установлено, что P_4 снижает экспрессию маркера активации CD69 и секрецию IFN- γ dNK-клетками. Антагонист P_4 – RU486 – нивелирует данный эффект, что подтверждает эффективность взаимодействия P_4 с GR [106, 107]. В целом P_4 действует как супрессор НК-клеток матки [108]. Дополнительно к непосредственным эффектам гормон индуцирует экспрессию децидуализированным эндометрием и плацентой секреторного гликопротеина Gd-A, ранее идентифицируемого как PP14 [109]. Gd-A угнетает цитотоксическую активность НК-клеток и инициирует поляризацию CD56^{bright} cNK-клеток в dNK-лимфоциты, активируя экспрессию характерных для этих клеток маркеров: CD9 и CD49a, а также усиливает секрецию VEGF [76]. Во время беременности опосредованное действие P_4 на НК-клетки может также реализоваться через CD8⁺ Т-лимфоциты, которые после распознавания эмбриональных антигенов HLA-C экспрессируют молекулы PR-A/B [110]. Связывание P_4 с ядерными рецепторами Т-лимфоцитов приводит к синтезу этими клетками прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF), рецепторы которого экспрессируются на лимфоцитах матери, в частности на НК-клетках [9, 111]. Установлено, что PIBF, взаимодействуя с НК-клетками, угнетает их активность во время беременности, создавая тем самым благоприятную среду

для развивающегося плода [111]. Существует три разных белка PIBF с молекулярной массой 30, 50 и 90 кДа, экспрессируемых, помимо Т-лимфоцитов, также клетками трофобласта I триместра [112]. Рецептор PIBF представляет собой GPI-связанный белок, который формирует гетеродимер с α -цепью рецептора IL-4 [113]. Связывание PIBF с рецептором вызывает перемещение фосфорилированных димеров передатчика сигнала и активатора транскрипции 6 (STAT6) с GPI в ядро клетки, приводя к индукции Th2-цитокинов, параллельно увеличивая экспрессию CD62L и α -интегрина на поверхности CD56^{bright} NK-клеток [9] и CXCL10/CXCL11 на клетках эндометрия [114]. В этой связи важно отметить, что реализация Gd-A пластической функции опосредуется именно CD62L молекулой [76]. Кроме этого, PIBF ингибирует процессы дегрануляции перфорина NK-клетками, что способствует поддержанию беременности [111, 115]. В дополнение к этому необходимо отметить, что P_4 угнетает продукцию IL-18 DC и SC, который в норме усиливает секрецию IL-12, активирующего цитотоксическую функцию NK-клеток [116]. Кроме того, P_4 непосредственно активирует экспрессию молекул HLA-G на цитотрофобластах, взаимодействуя с элементом ответа прогестерона (PRE), связанным с промотором генов HLA-G [112, 117]. Распознавание dNK-клетками молекул HLA-G приводит к снижению цитотоксичности dNK-клеток и активации ими продукции IL-6, IL-8 и TNF- α , которые способствуют модификации спиральных артерий плаценты [118, 119]. Дополнительно лидерный пептид молекулы HLA-G связывается с молекулами HLA-E на поверхности трофобластных клеток и тем самым стабилизирует их экспрессию. Увеличение времени присутствия HLA-E на клеточной поверхности дает возможность распознавать их ингибиторными молекулами CD94/NKG2A, экспрессируемыми dNK-лимфоцитами, что также будет приводить к дополнительному снижению киллерной активности dNK-клеток, т. е. их трансформации в регуляторные клетки [120] (рис. 1). По-видимому, индукция P_4 экспрессии цитотрофобластом молекул HLA-G и HLA-E представляет собой еще один важный гормон-опосредованный механизм, участвующий в реализации P_4 -зависимой модуляции cNK-клеток во время беременности, иницируя и поддерживая их пластичность.

Таким образом, P_4 непосредственно и через индуцируемые им медиаторы, такие как Gd-A и PIBF, ингибирует цитотоксическую активность cNK-клеток, способствуя их конверсии в регуляторные dNK-лимфоциты с последующей поддержкой этого эффекта. Помимо этого, P_4 использует дополнительные механизмы поляризации NK-лимфоцитов посредством регуляции клеток микроокружения, таких как трофобласты, DC и SC.

Эстрогены (E_2 , E_3)

Как cNK-, так и dNK-клетки экспрессируют ядерный орфановый эстроген-связывающий рецептор β (ERR β , ESRRB/NR3B2), с которым специфически взаимодействуют E_2 и E_3 , реализуя геномный гормональный механизм действия [104]. Кроме того, NK-лимфоциты экспрессируют мембранные эстрогеновые рецепторы (mER β), которые взаимодействуют с метаболитом глутаматным рецептором 2 (mGluR2). Это иницирует внутриклеточный сигнальный путь, включая фактор транскрипции – белок, связывающий с АМР-чувствительный элемент (CREB), также регулирующий активность NK-клеток (негеномный механизм действия) [107]. Непосредственно взаимодействуя с cNK-клетками, E_2 усиливает их миграцию из периферического кровотока в матку [121]. В основном это касается CD56^{bright} NK-клеток [9]. Под влиянием E_2 происходит усиленная экспрессия CD62L и α -интегрина на поверхности dNK клеток и CXCL10/CXCL11 на клетках эндометрия, что приводит к их закреплению и колонизации данного компартмента [114]. Таким образом, E_2 является важным фактором, формирующим во внутреннем слое эпителиальной ткани матки новый по своей клеточной структуре компартмент, насыщая его cNK-клетками, которые в дальнейшем по-

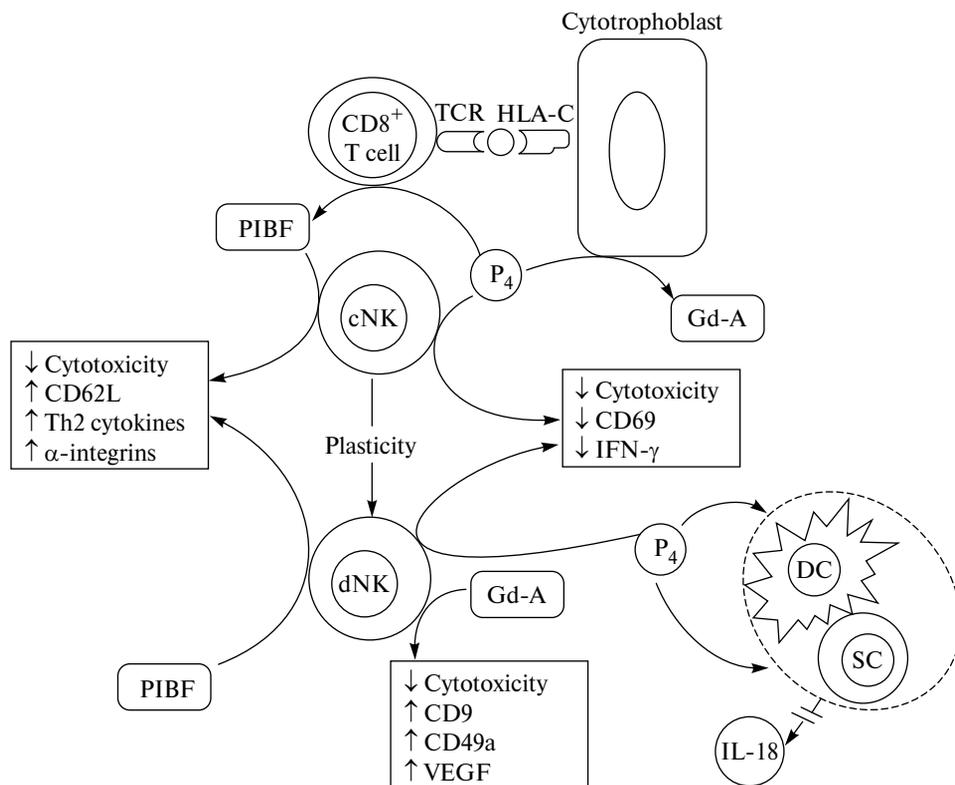


Рис. 1. Механизмы, определяющие пластическую активность P₄ на уровне NK-клеток. Здесь и далее: ↑ – повышение; ↓ – понижение.

ляризуются в dNK-лимфоциты. Важно отметить, что этот процесс контролируется E₂ не только во время оварияльного цикла, когда еще нет плаценты, но и в течение всего периода беременности [92]. Как и в случае с P₄, эстрогены модулируют цитокиновую продукцию DC и SC, регулируя функции dNK-клеток [104, 122]. В частности, E₂ при взаимодействии с DC и SC снижает этими клетками продукцию IL-18, что приводит к снижению цитотоксичности dNK-клеток во время беременности [116]. Таким образом, в дополнение к прямому воздействию на dNK-клетки E₂ регулирует миграционную и функциональную активность NK-лимфоцитов опосредованно через DC и SC в период физиологически протекающей беременности.

В отличие от E₂, E₃ является продуктом фетоплацентарной единицы. Без участия ферментных систем плода и плаценты E₃ в норме практически не образуется. Данный факт предопределяет его важную роль в процессах, связанных с беременностью. Реализация иммунорегуляторных эффектов E₃ осуществляется с помощью тех же молекулярных механизмов, которые лежат в основе действия E₂, т. е. через геномный и негеномный механизмы, реализуемые после лигирования гормона с ERRβ и mERβ [104, 107, 123]. В отличие от E₂, E₃ исследовался в качестве регулятора функциональной активности cNK-клеток более широко и с учетом его концентрации в разные периоды беременности в системе *in vitro*. Было установлено, что в концентрации, отражающей уровень E₃ в I–III триместрах беременности, гормон, как и E₂, повышает количество CD16⁺CD56^{bright} и одновременно снижает число CD16⁺CD56^{dim} cNK-клеток, увеличивая также количество cNK-клеток, экспрессирующих, помимо

CD62L, ингибиторную молекулу NKG2A [124, 125]. В то же время гормон снижает уровень cNK-клеток, экспонирующих на своей поверхности активационную молекулу NKG2D, не влияя при этом на содержание перфорина и гранзимов [124, 126]. Кроме того, на протяжении всей беременности E_3 непосредственно тормозит продукцию cNK-клетками как про-, так и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, IL-4, IFN- γ и IL-17A, но стимулирует продукцию TGF- β [125] – известного фактора пластичности ILC. В ряде случаев эффекты гормона связаны со снижением активирующей функции cNK-клеток микроРНК (miR) miR-30c-1*, miR-155 и стимулированием образования miR-378b [127], негативно регулирующей синтез гранзима В [128].

Таким образом, эстрогены усиливают миграцию cNK-клеток в маточно-плацентарный компартмент, где непосредственно поляризуют cNK-лимфоциты в dNK-подобный фенотип, меняя функциональную активность этих клеток с цитотоксической на регуляторную. Данный эффект гормонов усиливается их регулирующим действием на цитокиновую продукцию DC и SC (рис. 2).

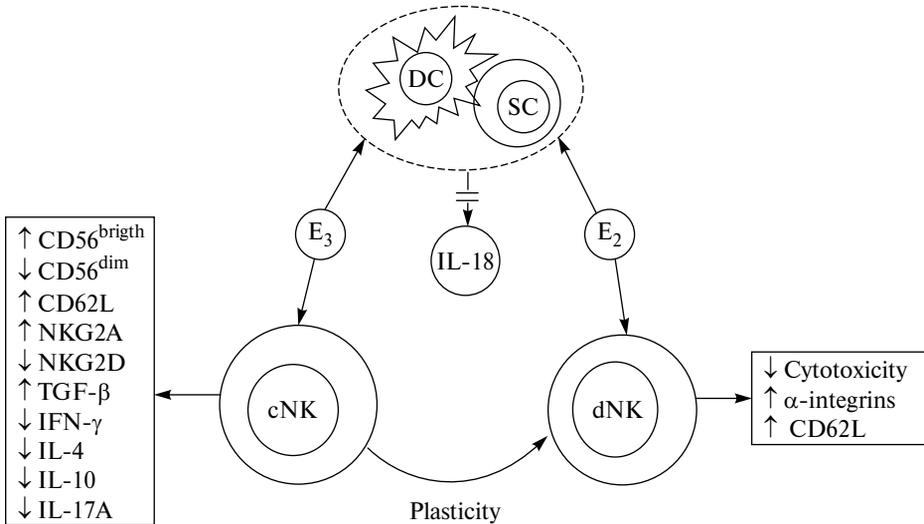


Рис. 2. Механизмы, определяющие пластическую активность эстрогенов на уровне NK-клеток.

Хорионический гонадотропин (ХГ)

ХГ представляет собой гликопротеиновый гормон, состоящий из двух субъединиц α и β , секретируемый в основном синцитиотрофобластом [129]. Гормон присутствует в организме в виде четырех изоформ. Так, синцитиотрофобласт продуцирует ХГ и отдельно β -субъединицу гормона (β -ХГ), гонадотрофы гипофиза во время оварийного цикла в малых количествах также секретируют стандартный ХГ, стволовые клетки цитотрофобласта секретируют гипергликозилированную форму гормона (ХГ-Н) [130].

ХГ-Н контролирует рост и инвазию клеток трофобласта во время и после имплантации.

Несмотря на то, что специфический рецептор ЛГ/ХГ не экспрессируется на NK-клетках, гормон реализует свое регуляторное действие через маннозный рецептор (MR) или CD206, который экспрессируется на поверхности NK-лимфоцитов. Взаимодействие осуществляется через углеводную цепь гормона, содержащую кон-

цевой остаток D-маннозы [8]. Поэтому дегликозилированный ХГ не способен влиять на НК-клетки, а молекулы D-маннозы конкурируют как с ХГ, так и с ХГ-Н [131]. И ХГ, и ХГ-Н, взаимодействуя с рецепторами D-маннозы, повышают пролиферацию dNK-клеток [131]. Важно отметить, что динамика секреции ХГ-Н совпадает с жизненным циклом dNK-лимфоцитов на ранних сроках беременности [8]. ХГ, так же как и его гипергликозилированная форма, усиливает рост и расселение dNK-клеток в плацентарной зоне, существенно снижая их цитотоксичность [131, 132]. Эффекты ХГ связаны с концентрацией гормона, которая в I триместре на порядок выше, чем в III триместре беременности. Показано, что ХГ в концентрации, характерной для I триместра беременности, повышает количество CD62L⁺ CD56^{bright} NK-клеток *in vitro* [133]. Это говорит о способности гормона привлекать cNK-клетки в децидуальную ткань, усиливая их трансформацию в dNK-клетки. Одновременно ХГ повышает уровень CD56^{bright} cNK-клеток, экспрессирующих ингибиторную молекулу NKG2A, и угнетает продукцию таких цитокинов, как IFN- γ , IL-17A, IL-4, IL-10, но увеличивает продукцию TGF- β , усиливая таким образом эффект пластичности [124, 125]. При этом гормон существенно снижает внутриклеточный уровень молекул перфорина [126].

В концентрации, характерной для III триместра беременности, ХГ также повышает уровень CD56^{bright}, CD62L⁺ клеток, не влияя на число NKG-2A⁺ cNK-лимфоцитов [125]. При этом отменяется угнетающий эффект гормона на экспрессию молекул перфорина и одновременно повышается уровень гранзима А при параллельном снижении концентрации гранзима В [126]. В связи с этим важно отметить, что в норме уровень гранзима А в dNK-клетках превышает таковой в циркулирующих CD56^{dim} и CD56^{bright} NK-лимфоцитах в несколько раз [75]. Учитывая, что гранзим А оказывает противосвертывающее действие, расщепляя рецептор тромбина [134], повышение гормоном уровня гранзима А, помимо индукции пластичности cNK-клеток, имеет важное значение для реологии плацентарного сосудистого русла. В поздний период беременности ХГ эффективно снижает только продукцию IFN- γ cNK-клетками, не влияя на уровень IL-4, IL-10, IL-17A и TGF- β [125]. Данные эффекты гормона сопровождаются снижением уровня наиболее важных для функционирования НК-клеток микроРНК [126]. ХГ снижает количество miR-30c-1*, связанной с повышенной цитолитической активностью miR-155, которая усиливает продукцию IFN- γ [135, 136], а также miR-29a, принимающей участие в негативной регуляции синтеза молекул перфорина [137]. Необходимо отметить, что ХГ, равно как и P₄, инициирует продукцию Gd-A, угнетающего цитотоксичность dNK-клеток во время беременности, и повышает продукцию VEGF [76, 109].

Таким образом, регуляторной активностью в отношении НК-клеток обладают только гликозилированные формы гормона, в результате чего усиливается миграция и пролиферация cNK-лимфоцитов в зону децидуальной оболочки матки. Трансформация фенотипа и функциональной активности НК-клеток под воздействием ХГ позволяет говорить о его способности оказывать заметное влияние на пластичность НК-клеток (рис. 3).

Лептин

Во время физиологически протекающей беременности плацента секретирует лептин и одновременно экспрессирует его рецептор (LEP-R), что позволяет реализовать не только дистантный, но и ауто- и/или паракринный механизм действия [93]. Лептин способствует имплантации и усиливает рост плаценты [138] благодаря его провоспалительному действию [139]. Все НК-клетки конститутивно экспрессируют как длинные, так и короткие изоформы LEP-R [89]. Молекулярный механизм действия гормона хорошо описан и включает активацию протеинкиназного каскада: Jak – STAT (янус-киназа – передатчик сигнала и активатор транскрипции),

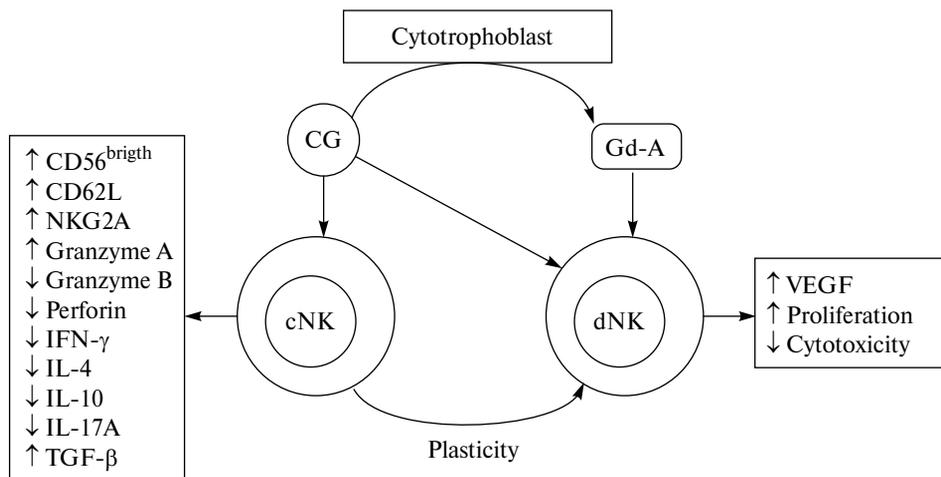


Рис. 3. Механизмы, определяющие пластическую активность CG на уровне NK-клеток.

PI3K (фосфатидилинозитид-3-киназа) и MAPK (активируемая митогенами протеинкиназа) [140]. Лептин, в отличие от выше обсуждаемых гормонов, повышает секрецию перфорина, IL-2 и цитотоксическую активность cNK-клеток [89, 141]. Помимо этого, гормон способствует созреванию, дифференцировке и активации cNK-клеток, повышая секрецию IL-12 и снижая продукцию IL-15 [142]. В то же время dNK-клетки реагируют на лептин усилением процессов ремоделирования плацентарной сосудистой системы. Так, на фоне гормона dNK-клетки усиливают секрецию основных ангиогенных факторов роста, таких как Ang-1/2 и VEGF-C [143]. По-видимому, лептин в данном случае реализует свойственную ему стимулирующую программу, которая у dNK-клеток является проангиогенной.

Помимо реализации гормон-стимулирующего действия, результат которого зависит от типа NK-клеток, направленность эффектов лептина связана с длительностью гормонального воздействия на клетки-мишени. Кратковременное воздействие лептина на cNK-клетки приводит к повышенной цитотоксичности, усилению экспрессии перфорина, TNF-связанного апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL) и усилению продукции IFN-γ [144, 145]. Однако длительная инкубация cNK-клеток с лептином (3–4 дня), напротив, сопровождается снижением цитотоксичности и угнетением продукции IFN-γ [144]. Кроме длительности воздействия, важную роль играет концентрация гормона. Так, высокий уровень лептина в крови (100 нг/мл), наблюдаемый у лиц с ожирением, приводит к снижению продукции перфорина и цитотоксической активности cNK-клеток [145]. Аналогичное по длительности воздействию (72 ч) гормона на сепарированные cNK-клетки в концентрации 35 нг/мл (III триместр беременности) *in vitro* приводит к повышению числа CD62L⁺ NK-лимфоцитов и угнетению ими продукции IL-4 и IL-10, не влияя на секрецию IL-17A, IFN-γ и TGF-β [146, 147]. В этой же концентрации лептин достоверно увеличивает количество CD56^{brigh} NK-клеток [124, 146, 147] и одновременно угнетает экспрессию хемокинового рецептора CCR7, не влияя на экспрессию CD62L на CD56^{dim} cNK-клетках [133, 146, 147]. Представленные данные показывают возможность лептин-зависимой миграции CD56^{brigh} NK-клеток в децидуа во время беременности. В аналогичных экспериментальных условиях гормон в концентрациях, соответствующих II–III триместрам беременности, снижает экспрессию активационной (NKG2D) и низкоаффинной ингибиторной (LILRB –

лейкоцит-иммуноглобулин-подобный рецептор В) молекул на NKp46⁺-клетках, регулируя цитотоксический потенциал cNK-клеток в данный период беременности [124, 146]. Кроме того, в концентрации 35 нг/мл лептин повышает содержание гранзима А в гранулах cNK-клеток [126]. В низкой концентрации (10 нг/мл), соответствующей I триместру беременности, гормон практически не оказывает существенного влияния на данные показатели.

Таким образом, несмотря на свой провоспалительный потенциал в отношении cNK-лимфоцитов, который реализуется при кратковременном воздействии и в малых концентрациях, лептин является важным фактором пластичности cNK-клеток во второй половине беременности, создавая условия для кумуляции регуляторных нецитотоксических CD56^{bright} dNK-лимфоцитов.

Грелин

Грелин, как и лептин, продуцируется клетками трофобласта и играет важную роль на всех этапах гестации [94, 99]. Грелин является своеобразным “антиподом” лептина, реципрокно регулируя энергетический обмен, репродуктивную и иммунную системы [99]. Так, лептин снижает, а грелин повышает уровень глюкозы в крови, модулируя секрецию инсулина [148]. В отличие от лептина, грелин снижает количество плодов, но повышает их выживаемость [149], ограничивая индуцированные лептином провоспалительные иммунные реакции [150]. NK-клетки человека также являются мишенями для гормона, но, в отличие от лептина, только 10% cNK-клеток экспрессируют рецептор грелина (GHS-R) и одновременно секретируют грелин, определяя, помимо паракринного, аутокринный механизм его действия [90, 91]. GHS-R является рецептором семейства GPCR, запуская фосфоинозитидный путь трансдукции гормонального сигнала [151]. Влияние грелина на функциональную активность NK-клеток прямо зависит от концентрации гормона. Как и в случае с лептином, NK-регулирующее действие гормон реализует в концентрации, наблюдаемой во II–III триместрах беременности. Показано, что грелин в этот период беременности уменьшает число cNK-лимфоцитов (NKp46⁺ клеток), экспрессирующих хемокиновый рецептор CCR7 и ингибиторный рецептор LILRB, продуцирующих IL-10, но при этом достоверно повышая количество CD56^{bright} NK-клеток [124, 133, 146, 147]. Поскольку часть CD56^{bright} NK-лимфоцитов трансформируется из CD56^{dim} NK-клеток [75], которые обладают выраженной киллерной активностью, можно полагать, что гормон принимает участие в регуляции цитотоксического потенциала NK-клеток. К сожалению, прямые данные на этот счет в литературе отсутствуют. Тем не менее грелин можно отнести к индукторам пластичности cNK-клеток во время второй половины беременности или фактору поддержки трансдифференцировки dNK-клеток. В концентрации, характерной для I триместра беременности, грелин лишь повышает внутриклеточный уровень гранзима А [126].

Таким образом, на уровне cNK-клеток лептин и грелин оказывают однотипные эффекты, несмотря на разнонаправленность своих биологических эффектов. Важно подчеркнуть, что это действие реализуется только во второй половине беременности. Не исключено, что схожесть эффектов гормонов-антагонистов связана с физиологическими особенностями функционирования самих cNK-лимфоцитов и малым количеством (10%) клеток-мишеней грелина. В связи с этим в ряде работ были проведены исследования совместного действия этих гормонов в системе *in vitro*. Было установлено, что одновременное воздействие лептина и грелина в концентрациях, отражающих их уровень во II–III триместрах, практически полностью соответствует регистрируемым эффектам этих гормонов, исследуемых по отдельности [146, 147]. В целом можно считать, что из всех клеток иммунной системы cNK-лимфоциты являются уникальной субпопуляцией ILC, реагирующих на лептин и грелин однотипно (рис. 4).

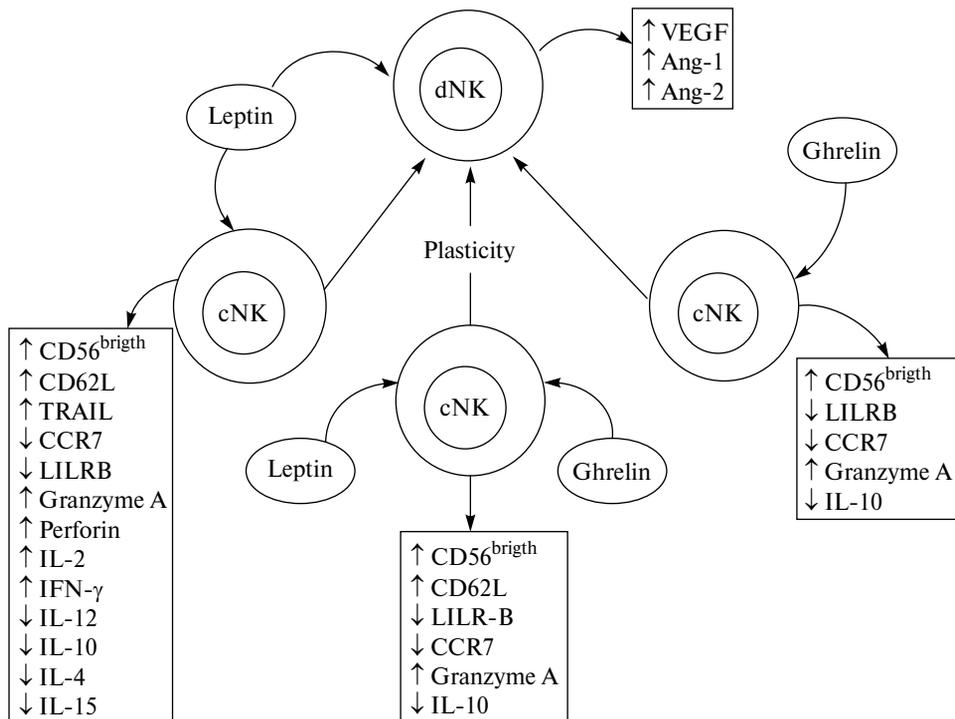


Рис. 4. Влияние лептина, грелина и их одновременного воздействия на NK-клетки.

Кисспептин

Гормон кисспептин представлен четырьмя полипептидами, включающими 54 (кисспептин-54), 14 (кисспептин-14), 13 (кисспептин-13) и 10 (кисспептин-10) аминокислотных остатков. Все изоформы содержат общий декапептид (кисспептин-10), определяющий их биологическую активность [152]. Кисспептин секретируется нейронами головного мозга, и в периферическом кровотоке он практически не обнаруживается [153]. Его появление в общей циркуляции связано с активным синтезом кисспептина-54 синцитиотрофобластом плаценты, уровень которого увеличивается в течение всей беременности [154]. Во время беременности кисспептин является одним из основных коммуникаторов гормональных ансамблей плаценты [100]. Установлено, что низкий уровень кисспептина во время беременности коррелирует с высоким риском аборта [154]. Гормон реализует свое действие через мембранные рецепторы семейства GPCR, G-белок которых содержит αq -субъединицу и получил название GPR54, или KISS-1R [155]. GPR54 присутствует на поверхности T- и B-лимфоцитов, клеток селезенки, тимуса и лимфатических узлов [100]. Однако прямые доказательства экспрессии GPR54 на поверхности NK-клеток отсутствуют. Есть лишь косвенные данные, которые достаточно убедительны. Так, известно, что продукция кисспептина клетками трофобласта снижена у женщин со спонтанными абортами и напрямую коррелирует с высоким уровнем cNK-клеток периферической крови и децидуальной оболочки [156]. Работы, выполненные на сепарированных cNK-клетках (NKp46⁺), показали, что гормон в концентрации, характерной для его уровня во время беременности, достоверно увеличивает долю регуляторных CD56^{brigh} NK-клеток и снижает уровень CD56^{dim} [124, 157]. Не исключено, что кисспептин может служить индуктором на-

правленной миграции cNK-клеток в матку, увеличивая количество CD56^{bright} клеток, экспрессирующих молекулу CD62L, которая также является маркером пластичности dNK-лимфоцитов [157] и способствует реализации иммунодепрессивного действия плацентарного Gd-A [76]. Это подтверждают данные, в которых установлено гормонозависимое снижение количества CCR7⁺CD56^{bright} NK-лимфоцитов [133], что препятствует их миграции в лимфатические узлы [158]. Воздействие киссептина непосредственно на сепарированные cNK-лимфоциты *in vitro* повышает уровень NKp46⁺-клеток, экспрессирующих ингибиторную молекулу NKG2A, и достоверно снижает количество LILRB⁺ и NKG2D⁺ NK-клеток [124]. В аналогичных экспериментальных условиях гормон достоверно повышает уровень гранзима A [126], что может иметь определенное значение во время беременности, поскольку процесс гестации напрямую зависит от полноценного кровоснабжения. Киссептин также эффективно трансформирует цитокиновый спектр cNK-клеток, усиливая продукцию TGF- β , одновременно угнетая секрецию IFN- γ , IL-4 и IL-10 [157] (рис. 5). Попытка оценить возможные механизмы действия киссептина на процессы пластичности NK-клеток показала прямую зависимость регуляторного действия гормона на уровне микроРНК. Установлено, что киссептин стимулирует экспрессию miR-378b и подавляет экспрессию miR-155 и miR-30c-1* [127], которые принимают участие в снижении цитотоксической активности cNK-клеток и угнетении секреции ими IFN- γ [157]. Таким образом, представленные данные позволяют считать киссептин одним из важных гормонов, способствующих формированию фенотипа и функциональных особенностей dNK-клеток в период физиологически протекающей беременности.

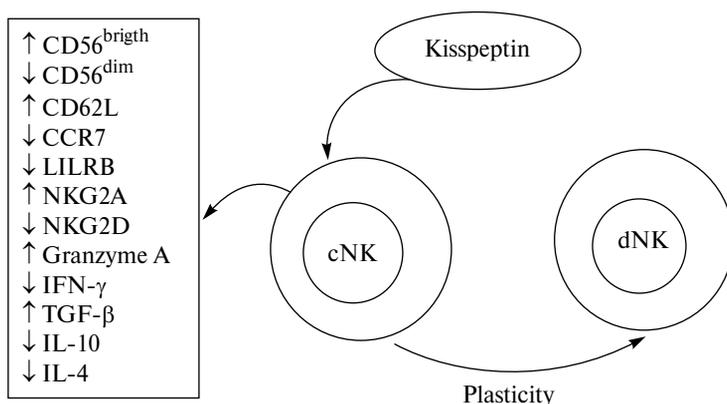


Рис. 5. Механизмы, определяющие пластическую активность киссептина на уровне NK-клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регулируемая функциональная активность и сопутствующая ей фенотипическая изменчивость клеток получили название “пластичность”, приводящая к “поляризации” клеточного ответа. Накопление cNK-клеток в децидуальной оболочке во время беременности и трансформация их в dNK-лимфоциты является частным случаем пластичности и/или новой специализации, которая сопровождается фенотипическими и функциональными особенностями. Главными индукторами пластичности cNK-клеток во время беременности являются гормоны репродукции, определяющие весь процесс гестации. Основой гормональной регуляции функций NK-клеток является наличие

мембранных и ядерных специфических рецепторов и способность этих клеток реагировать на гормональные сигналы в виде изменения направленности их ответов на антигены. Гормоны репродукции либо непосредственно, либо через факторы транскрипции инициируют трансляцию специфических белков, изменяющих функциональную активность сNK-клеток, чем и определяется пластичность. В этом случае сNK-клетки из естественных киллеров “превращаются” в клетки, реализующие фетотрофическую функцию, включающую в себя гестационную иммуносупрессию, неоангиогенез и секрецию цитокинов, способствующих росту фетоплацентарной структуры.

Необходимо отметить, что практически все рассматриваемые гормоны снижают уровень цитотоксичности сNK-клеток и способствуют приобретению ими способности к миграции в децидуальную часть плаценты с последующей пролиферацией. Под гормональным влиянием происходит дедифференцировка более зрелых CD56^{dim} NK-клеток в CD56^{bright} NK-клетки, что является частным случаем пластичности – “обратная пластичность”. Этому факту ранее практически не уделяли внимание, однако он закономерен во время беременности, поскольку известно, что эндокринные факторы плаценты, как и сама фетоплацентарная единица, рассматриваются в качестве фетальных маркеров и опухолеподобной структуры соответственно [159]. Гормон-зависимая пластичность сNK-клеток сопровождается усилением экспрессии ингибиторной молекулы NKG2A и L-селектина (CD62L) с параллельным снижением экспрессии, активирующей NKG2D молекулы, LILRB и CCR7 рецепторов. Одновременно рассматриваемые гормоны в концентрациях, соответствующих их уровню во время беременности, модулируют цитокиновый спектр, характерный для регуляторной подгруппы NK-клеток. Гормоны снижают продукцию IFN- γ , индуктора факторов роста сосудов плаценты [160], параллельно усиливая синтез собственно ростовых факторов – VEGF и Ang-1/2. Торможение синтеза IFN- γ , по-видимому, является компенсаторным механизмом, учитывая, что уровень NK-клеток резко нарастает во время беременности в зоне маточно-плацентарного интерфейса, поскольку другим важным эффектом IFN- γ является его abortогенное действие [160]. Большинство гормонов плаценты усиливают продукцию TGF- β и снижают секрецию маркерных цитокинов ILC1, ILC2, ILC3 соответственно: IFN- γ , IL-4 и IL-17A [161]. Это говорит о том, что рассмотренные гормоны беременности являются факторами пластичности в большей степени сNK-клеток, а не ILC, поляризуя их в регуляторные dNK-лимфоциты, маркерным цитокином которых является TGF- β [22, 30, 33, 34] (табл. 1).

Благодаря повышенной продукции этого цитокина CD56^{bright} NK-клетки способны оказывать существенное иммуносупрессивное действие на многие субпопуляции Т-лимфоцитов [162]. Важно отметить, что NK-регуляторная активность рассматриваемых гормонов зависит от их концентрации, которая определяется конкретными периодами беременности и в ряде случаев реализуется на уровне регуляции специфических микроРНК. В конечном счете гормональный ансамбль создает в разные триместры беременности адекватные для физиологического функционирования фетоплацентарной структуры условия посредством пластичности сNK-клеток.

Пластичность, которой обладают практически все клетки иммунной системы, является реакцией клетки на меняющиеся условия, создаваемые микроокружением, формирующимся гормонами. В данном случае таким микроокружением выступает среда децидуальной оболочки матки. Концентрация и разнообразие гормонов, равно как и их последовательность появления в течение всего периода беременности, создают условия для эпигенетического контроля, глубина и длительность которого определяет степень и направленность пластичности сNK-клеток. Гормоны трансформируют сNK-клетки таким образом, что, несмотря на снижение цитолитической активности, содержимое цитотоксических гранул dNK-клеток не только сохраняется, но и избирательно увеличивается, и создаются условия для их воспроизводства, увеличивая популяцию данных клеток. Это говорит о том, что гормон-обусловленная пластичность

Таблица 1. Влияние гормонов репродукции на основные показатели пластичности НК-клеток

Экспрессия/продукция	P4/PIBF	Эстрогены	XГ	Лептин	Грелин	Кисспептин
Усиление						
CD56 ^{bright}	+	+	+	+	+	+
CD62L	+	+	+	+	-	+
NKG2A	0	+	+	-	-	+
Гранзим А	0	-	+	+	+	+
TGF- β	0	+	+	-	-	+
Угнетение						
CD56 ^{dim}	-	+	-	-	-	+
NKG2D	0	+	-	+	-	+
LILRB	-	-	-	+	+	+
CCR7	-	-	-	+	+	+
Гранзим В	0	-	+	-	-	-
Перфорин	0	-	+	-	-	-
IFN- γ	+	+	+	-	-	+
IL-4	0	+	+	+	-	+
IL-17A	0	+	+	-	-	-
Цитотоксичность	+	+	+	0	0	0

Примечание: “+” – влияет, “-” – не влияет, “0” – нет данных.

имеет обратимый характер и при смене гормонального пейзажа, например, при смене фаз овуляторного цикла или после родов, dNK-клетки восстанавливают свою прежнюю цитотоксическую функцию. Не исключено, что формирование НК-клеток памяти также является важным последствием гормон-опосредованной пластичности, способствующей в дальнейшем более успешной поляризации cNK-клеток при повторной беременности.

Гормоны репродукции не только непосредственно влияют на НК-лимфоциты, но и привлекают дополнительные клетки в качестве посредников, регулирующих процессы поляризации. Так, гормоны реализуют действие на cNK-клетки через цитотрофобласты, инициируя экспрессию молекул HLA-G, -E, продукцию Gd-A с параллельной экспрессией рецепторов для данной молекулы (CD62L), что приводит к усилению пластичности в сторону регуляторного фенотипа НК-клеток. С этой же позиции можно рассматривать IL-18-тормозящее действие половых стероидов плаценты дендритными и стромальными клетками децидуальной оболочки. А также за счет гормонально обусловленных фетотрофических эффектов, приводящих к формированию плаценты, распознавание антигенов которой CD8⁺Т-лимфоцитами инициирует экспрессию рецептора для P₄ (PR-A/B), в результате чего секретируется PIBF, который реализует P₄-опосредованную пластичность НК-клеток. Таким образом, эти механизмы дополняют непосредственное действие гормонов, инициирующих пластичность cNK-клеток.

Важно отметить, что гормоны не только индуцируют, но также поддерживают и усиливают пластичность НК-клеток. Удаление гормона или снижение его концентрации приводят к возвращению клетки в прежнее состояние, что особенно важно для восстановления иммунного гомеостаза в послеродовой период.

Гормонально обусловленная пластичность заключается не только в непосредственных или опосредованных действиях гормонов на НК-клетки, но и включает в себя подготовительные этапы этого действия. Например, миграция сНК-клеток в маточно-плацентарный компартмент инициируется гормонами репродукции, которые являются индукторами молекул адгезии и их рецепторов. Миграция сНК-клеток в зону наиболее активного гормонального контроля (децидуальная оболочка), создание оптимальных условий для реализации потенциала пластичности данных клеток в определенном направлении (регуляторном, фетотрофическом) достигается, как правило, нарастанием концентрации гормонов, синтезируемых растущей фетоплацентарной структурой. В свою очередь, развитие беременности стимулируется благодаря гормонально обусловленной пластичности НК-клеток, являющихся продуцентами факторов роста плода и плаценты.

Учитывая вышесказанное, можно предположить, что наличие большого разнообразия типов, подтипов внутри популяций и субпопуляций лимфоидных клеток представляется лишь феноменом модуляции гомеостаза иммунной системы за счет пластичности ее клеток при разных физиологических (беременность) и патологических (канцерогенез) состояниях.

Для более полного понимания физиологических процессов в период беременности в будущем необходимо учитывать, что гормоны реализуют свою регуляторную программу в зависимости от их концентрации, которая приурочена к конкретным периодам беременности и воздействует на НК-клетки одновременно. При этом одни гормоны могут усиливать или дополнять действия друг друга, а другие, напротив, препятствовать. В конечном счете гормональный ансамбль создает адекватные условия функционирования фетоплацентарной структуры, необходимые для развития плода в разные trimestры беременности, в том числе за счет пластичности клеток иммунной системы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, номер госрегистрации 124020500027-7.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Blau HM, Pavlath GK, Hardeman EC, Chiu CP, Silberstein L, Webster SG, Miller SC, Webster C* (1985) Plasticity of the differentiated state. *Science* 230: 758–766.
<https://doi.org/10.1126/science.2414846>
2. *DuPage M, Bluestone JA* (2016) Harnessing the plasticity of CD4+T cells to treat immune-mediated disease. *Nat Rev Immunol* 16: 149–163.
<https://doi.org/10.1038/nri.2015.18>

3. *Sica A, Mantovani A* (2012) Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 122: 787–795.
<https://doi.org/10.1172/JCI59643>
4. *Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA* (2011) Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: Macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol* 12: 1035–1044.
<https://doi.org/10.1038/ni.2109>
5. *Sharma S* (2014) Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss. *Int J Dev Biol* 58: 219–229.
<https://doi.org/10.1387/ijdb.140109ss>
6. *Alijotas-Reig J, Llurba E, Gris JM* (2014) Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: A new challenging role for regulatory T cells. *Placenta* 35: 241–248.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004>
7. *Shirshiev SV* (2015) Molecular mechanisms of hormonal and hormonal-cytokine control of immune tolerance in pregnancy. *Biochemistry (Moscow) Supp A: Membrane and Cell Biol* 9: 21–39.
<https://doi.org/10.1134/S1990747814050079>
8. *Gailly-Fabrea E, Kerlanb V, Christin-Maitrec S* (2015) Hormones, grossesse et relation materno-foetale. Pregnancy-associated hormones and fetal-maternal relations. *Ann Endocrinol* 76: S39–S50.
[https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(16\)30006-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(16)30006-3)
9. *Chantakru S, Wang W-C, van den Heuvel M, Bashar S, Simpson A, Chen Q, Croy BA, Evans SS* (2003) Coordinate regulation of lymphocyte-endothelial interactions by pregnancy-associated hormones. *J Immunol (Baltimore Md: 1950)* 171: 4011–4019.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.8.4011>
10. *Lee S, Kim J, Hur S, Kim C, Na B, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J* (2011) An imbalance in interleukin-17-producing T and Foxp3+ regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 26: 2964–2971.
<https://doi.org/10.1093/humrep/der301>
11. *Santner-Nanan B, Straubinger K, Hsu P, Parnell G, Tang B, Xu B, Makris A, Hennessy A, Peek MJ, Busch DH, Prazeres da Costa C, Nanan R* (2013) Fetal–maternal alignment of regulatory T cells correlates with IL-10 and Bcl-2 upregulation in pregnancy. *J Immunol* 191: 145–153.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.203165>
12. *Tilburgs T, Scherjon SA, Claas FH* (2010) Major histocompatibility complex (MHC)-mediated immune regulation of decidual leukocytes at the fetal–maternal interface. *J Reprod Immunol* 85: 58–62.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.01.005>
13. *Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE* (2006) Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med* 203: 2165–2175.
<https://doi.org/10.1084/jem.20061022>
14. *Zhou WH, Dong L, Du MR, Zhu XY, Li DJ* (2008) Cyclosporin A improves murine pregnancy outcome in abortion-prone matings: Involvement of CD80/86 and CD28/CTLA-4. *Reproduction* 135: 385–395.
<https://doi.org/10.1530/REP-07-0063>
15. *Шуриев СВ* (2010) Механизмы иммунной толерантности при физиологически протекающей беременности. *Успехи физиол наук* 41: 75–93. [*Shirshiev SV* (2010) Mechanisms of immune tolerance during physiologically normal pregnancy. *Advanc Physiol Sci* 41: 75–93. (In Russ)].
16. *Arck PC, Hecher K* (2013) Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med* 19: 548–556.
<https://doi.org/10.1038/nm.3160>
17. *Vacca P, Chiossone L, Mingari MC, Moretta L* (2019) Heterogeneity of NK cells and other innate lymphoid cells in human and murine decidua. *Front Immunol* 10: 170.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00170>
18. *Bald T, Pedde A-M, Corvino D, Böttcher JP* (2020) The role of NK cell as central communicators in cancer immunity. *Adv Immunol* 147: 61–88.
<https://doi.org/10.1016/bs.ai.2020.06.002>
19. *Dietl J, Hönig A, Kämmerer U, Rieger L* (2006) Natural killer cells and dendritic cells at the human feto-maternal interface: An effective cooperation? *Placenta* 27: 341–347.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.05.001>
20. *Dogra P, Rancan C, Ma W, Toth M, Senda T, Carpenter DJ, Kubota M, Matsumoto R, Thapa P, Szabo PA, Li Poon MM, Li J, Arakawa-Hoyt J, Shen Y, Fong L, Lanier LL, Farber DL* (2020) Tissue determinants of human NK cell development, function, and residence. *Cell* 180: 749–763.e13.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.022>

21. *Meininger I, Carrasco A, Rao A, Soini T, Kokkinou E, Mjösberg J* (2020) Tissue-specific features of innate lymphoid cells. *Trends Immunol* 41: 902–917.
<https://doi.org/10.1016/j.IT.2020.08.009>
22. *Corvino D, Kumar A, Bald T* (2022) Plasticity of NK cells in cancer. *Front Immunol* 13: 888313.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888313>
23. *Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA* (2001) The biology of human natural killer cell subsets. *Trends Immunol* 22: 633–640.
[https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(01\)02060-9](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(01)02060-9)
24. *Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, Ghaheri BA, Ghayur T, Carson WE, Caligiuri MA* (2001) Human natural killer cells: A unique innate immunoregulatory role for the CD56(bright) subset. *Blood* 97: 3146–3151.
<https://doi.org/10.1182/blood.v97.10.3146>
25. *Ochoa MC, Minute L, Rodriguez I, Garasa S, Perez-Ruiz E, Inogés S, Melero I, Berraondo P* (2017) Antibody-dependent cell cytotoxicity: Immunotherapy strategies enhancing effector NK cells. *Immunol Cell Biol* 95: 347–355.
<https://doi.org/10.1038/icc.2017.6>
26. *Romagnani C, Juelke K, Falco M, Morandi B, D'Agostino A, Costa R, Ratto G, Forte G, Carrega P, Lui G, Conte R, Strowig T, Moretta A, Münz C, Thiel A, Moretta L, Ferlazzo G* (2007) CD56bright CD16- killer Ig-like receptor- NK cells display longer telomeres and acquire features of CD56dim NK cells upon activation. *J Immunol* (Baltimore Md: 1950) 178: 4947–4955.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.8.4947>
27. *Freud AG, Mundy-Bosse BL, Yu J, Caligiuri MA* (2017) The broad spectrum of human natural killer cell diversity. *Immunity* 47: 820–833.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.10.008>
28. *Hashemi E, Malarkannan S* (2020) Tissue-resident NK cells: Development, maturation, and clinical relevance. *Cancers* (Basel) 12: 1553.
<https://doi.org/10.3390/cancers12061553>
29. *Harmon C, Robinson MW, Fahey R, Whelan S, Houlihan DD, Geoghegan J, O'Farrelly C* (2016) Tissue-resident Eomes(Hi) T-bet(lo) CD56(bright) NK cells with reduced proinflammatory potential are enriched in the adult human liver. *Eur J Immunol* 46: 2111–2120.
<https://doi.org/10.1002/eji.201646559>
30. *Jabrane-Ferrat N* (2019) Features of human decidual NK cells in healthy pregnancy and during viral infection. *Front Immunol* 10: 1397.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01397>
31. *Bal SM, Golebski K, Spits H* (2020) Plasticity of innate lymphoid cell subsets. *Nat Rev Immunol* 20: 552–565.
<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0282-9>
32. *Cuff AO, Sillito F, Dertschnig S, Hall A, Luong TV, Chakraverty R, Male V* (2019) The obese liver environment mediates conversion of NK cells to a less cytotoxic ILC1-like phenotype. *Front Immunol* 10: 2180.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02180>
33. *Cortez VS, Ulland TK, Cervantes-Barragan L, Bando JK, Robinette ML, Wang Q, White AJ, Gilfillan S, Cella M, Colonna M* (2017) SMAD4 impedes the conversion of NK cells into ILC1-like cells by curtailing non-canonical TGF- β signaling. *Nat Immunol* 18: 995–1035.
<https://doi.org/10.1038/ni.3809>
34. *Cerdeira AS, Rajakumar A, Royle CM, Lo A, Husain Z, Thadhani RI, Sukhatme VP, Karumanchi SA, Kopcow HD* (2013) Conversion of peripheral blood NK cells to a decidual NK-like phenotype by a cocktail of defined factors. *J Immunol* 190: 3939–3948.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202582>
35. *Golebski K, Ros XR, Nagasawa M, van Tol S, Heesters BA, Aglmous H, Kradolfer CMA, Shikhagaie MM, Seys S, Hellings PW, van Drunen CM, Fokkens WJ, Spits H, Bal SM* (2019) IL-1 β , IL-23, and TGF- β drive plasticity of human ILC2s towards IL-17- producing ILCs in nasal inflammation. *Nat Commun* 10: 2162.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09883-7>
36. *Parker ME, Barrera A, Wheaton JD, Zuberbuehler MK, Allan DSJ, Carlyle JR, Reddy TE, Ciofani M* (2020) c-Maf regulates the plasticity of group 3 innate lymphoid cells by restraining the type 1 program. *J Exp Med* 217: e20191030.
<https://doi.org/10.1084/jem.20191030/132584>
37. *Bal SM, Bernink JH, Nagasawa M, Groot J, Shikhagaie MM, Golebski K, van Drunen CM, Lutter R, Jonkers RE, Hombrink P, Bruchard M, Villaudy J, Munneke JM, Fokkens W, Erjefält JS, Spits H, Ros XR* (2016) IL-1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs. *Nat Immunol* 17: 636–645.
<https://doi.org/10.1038/ni.3444>

38. Dogra P, Rancan C, Ma W, Toth M, Senda T, Carpenter DJ, Kubota M, Matsumoto R, Thapa P, Szabo PA, Li Poon MM, Li J, Arakawa-Hoyt J, Shen Y, Fong L, Lanier LL, Farber DL (2020) Tissue determinants of human NK cell development, function, and residence. *Cell* 180: 749–763.e13. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.022>
39. Pelletier A, Stockmann C (2022) The metabolic basis of ILC plasticity. *Front Immunol* 13: 858051. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.858051>
40. Vacca P, Mingari MC, Moretta L (2013) Natural killer cells in human pregnancy. *J Reprod Immunol* 97: 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.10.008>
41. Manaster I, Mandelboim O (2008) The unique properties of human NK cells in the uterine mucosa. *Placenta* 22 (Suppl A): S60–S66. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.10.006>
42. Ordi J, Casals G, Ferrer B, Creus M, Guix C, Palaci'n A, Campo E, Balasch J (2006) Uterine (CD56+) natural killer cells recruitment: association with decidual reaction rather than embryo implantation. *Am J Reprod Immunol* 55: 369–377. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00377x>
43. Guo W, Li P, Zhao G, Fan H, Hu Y, Hou Y (2012) Glucocorticoid receptor mediates the effect of progesterone on uterine natural killer cells. *Am J Reprod Immunol* 67: 463–473. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01114.x>
44. Ozenci CC, Korgun ET, Demir R (2001) Immunohistochemical detection of CD45+, CD56+, and CD14+ cells in human decidua during early pregnancy. *Early Pregnancy* 5: 164–75.
45. Le Bouteiller P, Stewieria J, Casart Y, Aguerre-Girr M, El Costa H, Berrebi A, Tabiasco J, Jabrane-Ferrat N (2011) The human decidual NK-cell response to virus infection: what can we learn from circulating NK lymphocytes? *J Reprod Immunol* 88: 170–175. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.12.005>
46. Vacca P, Pietra G, Falco M, Romeo E, Bottino C, Bellora F, Prefumo F, Fulcheri E, Venturini PL, Costa M, Moretta A, Moretta L, Mingari MC (2006) Analysis of natural killer cells isolated from human decidua: Evidence that 2B4 (CD244) functions as an inhibitory receptor and blocks NK-cell function. *Blood* 108: 4078–4085. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-017343>
47. Russell P, Anderson L, Lieberman D, Tremellen K, Yilmaz H, Cheerala B, Sacks G (2011) The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure I: Techniques. *J Reprod Immunol* 91: 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.03.013>
48. Keskin DB, Allan DS, Rybalov B, Andzelm MM, Stern JN, Kopcow HD, Koopman LA, Strominger JL (2007) TGFbeta promotes conversion of CD16+ peripheral blood NK cells into CD16- NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 3378–3383. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611098104>
49. Acar N, Ustunel I, Demir R (2011) Uterine Natural killer (uNK) cells and their missions during pregnancy: A review. *Acta Histochem* 113: 82–91. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2009.12.001>
50. Sentman CL, Meadows SK, Wira CR, Eriksson M (2004) Recruitment of uterine NK cells: induction of CXC chemokine ligands 10 and 11 in human endometrium by estradiol and progesterone. *J Immunol* 173: 6760–6766. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.11.6760>
51. Wang L, Li X, Zhao Y, Fang C, Lian Y, Gou W, Han T, Zhu X (2015) Insights into the mechanism of CXCL12-mediated signaling in trophoblast functions and placental angiogenesis. *Acta Biochim Biophys Sin* 47: 663–672. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmv064>
52. Berahovich RD, Zabel BA, Penfold MET, Lewen S, Wang Y, Miao Z, Gan L, Pereda J, Dias J, Slukvin II, McGrath KE, Jaen JC, Schall TJ (2010) CXCR7 Protein is not expressed on human or mouse leukocytes. *J Immunol* 185: 5130–5139. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001660>
53. Chantakru S, Kuziel WA, Maeda N, Croy BA (2001) A study on the density and distribution of uterine natural killer cells at mid pregnancy in mice genetically-ablated for CCR2, CCR 5 and the CCR5 receptor ligand, MIP-1 alpha. *J Reprod Immunol* 49: 33–47. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(00\)00076-0](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(00)00076-0)
54. Trundley A, Moffett A (2004) Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens* 63: 1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2004.00170.x>
55. Helige C, Ahammer H, Moser G, Hammer A, Dohr G, Huppertz B, Sedlmayr P (2014) Distribution of decidual natural killer cells and macrophages in the neighbourhood of the trophoblast invasion front: A quantitative evaluation. *Hum Reprod* 29: 8–17. <https://doi.org/10.1093/humrep/det353>

56. Verma S, Hiby SE, Loke YW, King A (2000) Human decidual natural killer cells express the receptor for and respond to the cytokine interleukin 15. *Biol Reprod* 62: 959–968.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod62.4.959>
57. Kitaya K, Nakayama T, Okubo T, Kuroboshi H, Fushiki S, Honjo H (2003) Expression of macrophage inflammatory protein-1beta in human endometrium: its role in endometrial recruitment of natural killer cells *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1809–1814.
<https://doi.org/10.1210/jc.2002-020980>
58. Diel J, Ruck P, Marzusch K, Horny HP, Kaiserling E, Handgretinger R (1992) Uterine granular lymphocytes are activated natural killer cells expressing VLA-1. *Immunol Today* 13: 236.
[https://doi.org/10.1016/0167-5699\(92\)90161-Y](https://doi.org/10.1016/0167-5699(92)90161-Y)
59. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, Cohen-Daniel L, Arnon TI, Manaster I, Gazit R, Yutkin V, Benharroch D, Porgador A, Keshet E, Yagel S, Mandelboim O (2006) Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 12: 1065–1074.
<https://doi.org/10.1038/nm1452>
60. Shemesh A, Tirosch D, Sheiner E, Tirosch NB, Brusilovsky M, Segev R, Rosental B, Porgador A (2015) First trimester pregnancy loss and the expression of alternatively spliced NKp30 Isoforms in maternal blood and placental tissue. *Front Immunol* 6: 189.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00189>
61. Sun J, Yang M, Ban Y, Gao W, Song B, Wang Y, Zhang Y, Shao Q, Kong B, Qu X (2016) Tim-3 is upregulated in NK cells during early pregnancy and inhibits NK cytotoxicity toward trophoblast in galectin-9 dependent pathway. *PLoS One* 11: e0147186.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147186>
62. Li YH, Zhou WH, Tao Y, Wang SC, Jiang YL, Zhang D, Piao HL, Fu Q, Li DJ, Du MR (2016) 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* 13: 73–81.
<https://doi.org/10.1038/cmi.2014.12>
63. Anderson AC, Anderson DE, Bregoli L, Hastings WD, Kassam N, Lei C, Chandwaskar R, Karman J, Su EW, Hirashima M, Bruce JN, Kane LP, Kuchroo VK, Hafler DA (2007) Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells. *Science* 318: 1141–1143.
<https://doi.org/10.1126/science.1148536>
64. Hu XH, Tang MX, Mor G, Liao AH (2016) Tim-3: Expression on immune cells and roles at the maternal-fetal interface. *J Reprod Immunol* 118: 92–99.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.10.113>
65. Xu L, Huang Y, Tan L, Yu W, Chen D, Lu CC, He J, Wu G, Liu X, Zhang Y (2015) Increased Tim-3 Expression in peripheral NK cells predicts a poorer prognosis and Tim-3 blockade improves NK cell-mediated cytotoxicity in human lung adenocarcinoma. *Int Immunopharmacol* 29: 635–641.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.09.017>
66. Xiong S, Sharkey AM, Kennedy PR, Gardner L, Farrell LE, Chazara O, Bauer J, Hiby SE, Colucci F, Moffett A (2013) Maternal uterine NK cell-activating receptor KIR2DS1 enhances placentation. *J Clin Invest* 123: 4264–4272.
<https://doi.org/10.1172/JCI68991>
67. Jabrane-Ferrat N, Siewiera J (2013) The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. *Immunology* 141: 490–497.
<https://doi.org/10.1111/imm.12218>
68. Rajagopalan S, Bryceson YT, Kuppasamy SP, Geraghty DE, van der Meer A, Joosten I, Long EO (2006) Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G. *PLoS Biol* 4: e9.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040009>
69. Vacca P, Cantoni C, Prato C, Fulcheri E, Moretta A, Moretta L, Mingari MC (2008) 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* 20: 1395–1405.
<https://doi.org/10.1093/intimm/dxn105>
70. Vacca P, Moretta L, Moretta A, Mingari MC (2011) Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy. *Trends Immunol* 32: 517–523.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2011.06.013>
71. Mincheva-Nilsson L (2021) Immunosuppressive protein signatures carried by syncytiotrophoblast-derived exosomes and their role in human pregnancy. *Front Immunol* 12: 717884.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717884>
72. Mincheva-Nilsson L, Nagaeva O, Chen T, Stendahl U, Antsiferova J, Mogren I (2006) 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* 176: 3585–3592.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.6.3585>
73. Hedlund M, Stenqvist A-C, Nagaeva O, Kjellberg L, Wulff M, Baranov V, Lucia Mincheva-Nilsson L (2009) Human placenta expresses and secretes NKG2D ligands via exosomes that down-modulate the cognate receptor expression: evidence for immunosuppressive function. *J Immunol* 183: 340–351.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803477>
74. Marlin R, Duriez M, Berkane N, de Truchis C, Madec Y, Reyculle M-A, Cummings J-S, Cannoul C, Quillay I H, Sinoussi F, Nugeyre M-T, Menu E (2012) Dynamic shift from CD85j/ILT-2 to NKG2D NK receptor expression pattern on human decidual NK during the first trimester of pregnancy. *PLoS One* 7(1): e30017.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030017>
75. Koopman LA, Kopcow HD, Rybalov B, Boyson JE, Orange JS, Schatz F, Masch R, Lockwood CJ, Schachter AD, Park PJ, Strominger JL (2003) Human decidual natural killer cells are a unique NK subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med* 198: 1201–1212.
<https://doi.org/10.1084/jem.20030305>
76. Lee C-L, Vijayan M, Wang X, Lam KKW, Koistinen H, Seppala M, Li RHW, Ng EHY, Yeung WSB, Chiu PCN (2019) Glycodelin-A stimulates the conversion of human peripheral blood CD16-CD56bright NK cell to a decidual NK cell-like phenotype. *Hum Reprod (Oxford England)* 34: 689–701.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dey378>
77. Paust S, Gill HS, Wang BZ, Flynn MP, Moseman EA, Senman B, Szczepanik M, Telenti A, Askenase PW, Compans RW, von Andrian UH (2010) Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in NK cell-mediated antigenspecific memory of haptens and viruses. *Nat Immunol* 11: 1127–1135.
<https://doi.org/10.1038/ni.1953>
78. Sun JC, Beilke JN, Lanier LL (2009) Adaptive immune features of natural killer cells. *Nature* 457: 557–561.
<https://doi.org/10.1038/nature07665>
79. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Stunnenberg HG, O'Neill LAJ, Xavier RJ (2016) Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* 352: aaf1098.
<https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>
80. Gamliel M, Goldman-Wohl D, Isaacson B, Gur C, Stein N, Yamin R, Berger M, Grunewald M, Keshet E, Rais Y, Bornstein C, 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 JH, Yagel S, Mandelboim O (2018) Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies. *Immunity* 48: 951–962.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.030>
81. Wu M, Yin Y, Zhao M, Hu L, Chen Q (2013) The low expression of leukemia inhibitory factor in endometrium: possible relevant to unexplained infertility with multiple implantation failures. *Cytokine* 62: 334–349.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.03.002>
82. Zhang X, Wei H (2021) Role of decidual natural killer cells in human pregnancy and related pregnancy complications. *Front Immunol* 12: 728291.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.728291>
83. Barry KC, Hsu J, Broz ML, Cueto FJ, Binnewies M, Combes AJ, Nelson AE, Loo K, Kumar R, Rosenblum MD, Alvarado MD, Wolf DM, Bogunovic D, Bhardwaj N, Daud AI, Ha PK, Ryan WR, Pollack JL, Samad B, Asthana S, Chan V, Krummel MF (2018) A Natural killer-dendritic cell axis defines checkpoint therapy-responsive tumor microenvironments. *Nat Med* 24: 1178–1191.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0085-8>
84. Vacca P, Cantoni C, Vitale M, Prato C, Canegallo F, Fenoglio D, Ragni N, Moretta L, Mingari MC (2010) Crosstalk between decidual NK and CD14⁺ myelomonocytic cells results in induction of Tregs and immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 11918–11923.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1001749107>
85. Böttcher JP, Bonavita E, Chakravarty P, Blees H, Cabeza-Cabrero M, Sammicheli S, Rogers NC, Sahai E, Zelenay S, Reis e Sousa C (2018) NK Cells Stimulate Recruitment of cDC1 into the Tumor Microenvironment Promoting Cancer Immune Control. *Cell* 172: 1022–1037.e14.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.004>
86. Laskarin G, Redzovic A, Rubesa Z, Mantovani A, Allavena P, Haller H, Vlastelic I, Rukavina D (2008) Decidual natural killer cell tuning by autologous dendritic cells. *Am J Reprod Immunol* 59: 433–445.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00599.x>

87. *Fuglsang J, Skjaerbaek C, Espelund U, Frystyk J, Fisker S, Flyvbjerg A, Ovesen P* (2005) Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62: 554–559.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02257.x>
88. *Liittauer EQ, Skountzou I* (2018) Hormonal regulation of physiology, innate immunity and antibody response to H1N1 influenza virus infection during pregnancy. *Front Immunol* 9: 2455.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02455>
89. *Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejosa P, Martín-González B J, Segura-Egea JJ, Sánchez-Margalet V* (2017) Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine & Growth Factor Rev* 35: 71–84.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.03.001>
90. *Stutte S, Ruf J, Kugler I, Ishikawa-Ankerhold H, Parzefall A, Marconi P, Maeda T, Kaisho T, Krug A, Popper B, Lauterbach H, Colonna M, von Andrian U, Brocker T* (2021) Type I interferon mediated induction of somatostatin leads to suppression of ghrelin and appetite thereby promoting viral immunity in mice. *Brain Behav Immun* 95: 429–443.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.04.018>
91. *Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, Sivertsson A, Kampf C, Sjöstedt E, Asplund A, Olsson IM, Edlund K, Lundberg E, Navani S, Szigartyo CA-K, Odeberg J, Djureinovic D, Takanen JO, Hober S, Alm T, Edqvist P-H, Berling H, Tegel H, Mulder J, Rockberg J, Nilsson P, Schwenk JM, Hamsten M, von Feilitzen K, Forsberg M, Persson L, Johansson F, Zvalen M, von Heijne G, Nielsen J, Pontén F* (2015) Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 347: 1260419.
<https://doi.org/10.1126/science.1260419>
92. *Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV* (2015) The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat Rev Immunol* 15: 217–230.
<https://doi.org/10.1038/nri3819>
93. *Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, Fernández-Sánchez M, Varone C, Sánchez-Margalet V* (2018) Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med* 22: 716–727.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.13369>
94. *Oruç AS, Mert I, Aktürk M, Aslan E, Polat B, Buyukkagıncı U, Danişman N* (2013) Ghrelin and motilin levels in hyperemesis gravidarum. *Archiv Gynecol Obstet* 287: 1087–1092.
<https://doi.org/10.1007/s00404-012-2705-8>
95. *Myers MG, Jr* (2004) Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res* 59: 287–304.
<https://doi.org/10.1210/rp.59.1.287>
96. *Trinh T, Broxmeyer HE* (2021) Role for leptin and leptin receptors in stem cells during health and diseases. *Stem Cell Rev Rep* 17: 511–522.
<https://doi.org/10.1007/s12015-021-10132-y>
97. *Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernandez C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, Gualillo O* (2018) Obesity, fat mass and immune system: Role for leptin. *Front Physiol* 9: 640.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00640>
98. *Naylor C, Petri WA, Jr* (2016) Leptin regulation of immune responses. *Trends Mol Med* 22: 88–98.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.12.001>
99. *Tena-Sempere M* (2013) Interaction between energy homeostasis and reproduction: Central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis. *Horm Metab Res* 45: 919–927.
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1355399>
100. *Gorbunova OL, Shirshov SV* (2020) Role of kisspeptin in regulation of reproductive and immune reactions. *Biochemistry (Mosc)* 85: 839–853.
<https://doi.org/10.1134/S0006297920080015>
101. *Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, Fujino M* (2003) Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2: 914–919.
<https://doi.org/10.1210/jc.2002-021235>
102. *Arruvito L, Giulianelli S, Flores AC, Paladino N, Barboza M, Lanari C, Fainboim L* (2008) NK cells expressing a progesterone receptor are susceptible to progesterone-induced apoptosis. *J Immunol* 180: 5746–5753.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5746>
103. *Ndiaye K, Poole DH, Walusimbi S, Cannon MJ, Toyokawa K, Maalouf SW, Dong J, Thomas P, Pate JL* (2012) Progesterone effects on lymphocytes may be mediated by membrane progesterone receptors. *J Reprod Immunol* 95: 15–26.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.04.004>

104. *Gong H, Chen Y, Xu J, Xie X, Yu D, Bei Yang B, Kuang H* (2017) The regulation of ovary and conceptus on the uterine natural killer cells during early pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 15: 73. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0290-1>
105. *Polese B, Grیدهlet V, Araklioti E, Martens H, Perrier d'Hauterive S, Geenen V* (2014) The endocrine milieu and CD4 T-lymphocyte polarization during pregnancy. *Front Endocrinol* 5: 106. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00106>
106. *Capellino S, Claus M, Watzl C* (2020) Regulation of natural killer cell activity by glucocorticoids, serotonin, dopamine, and epinephrine. *Cell Mol Immunol* 17: 705–711. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0477-9>
107. *Mani S, Mermelstein P, Tetel M, Anesetti G* (2012) Convergence of multiple mechanisms of steroid hormone action. *Horm Metab Res* 44: 569–576. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306343>
108. *Tan IJ, Peeva E, Zandman-Goddard G* (2015) Hormonal modulation of the immune system – A spotlight on the role of progestogens. *Autoimmun Rev* 14: 536–542. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.02.004>
109. *Uchida H, Maruyama T, Nishikawa-Uchida S, Miyazaki K, Masuda H, Yoshimura Y* (2013) Glycodelin in reproduction. *Reprod Med Biol* 12: 79–84. <https://doi.org/10.1007/s12522-013-0144-2>
110. *Hughes GC, Clark EA, Wong AH* (2013) The intracellular progesterone receptor regulates CD4+ T cells and T cell-dependent antibody responses. *J Leukoc Biol* 93: 369–375. <https://doi.org/10.1189/jlb.1012491>
111. *Szekeres-Bartho J* (2018) The role of progesterone in feto-maternal immunological cross talk. *Med Princ Pract* 27: 301–307. <https://doi.org/10.1159/000491576>
112. *Anderle C, Hammer A, Polgar B, Hartmann M, Wintersteiger R, Blaschitz A, Dohr G, Desoye G, Szekeres-Bartho J, Sedlmayr P* (2008) Human trophoblast cells express the immunomodulator progesterone-induced blocking factor. *J Reprod Immunol* 79: 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.06.002>
113. *Kozma N, Halasz M, Polgar B, Poehlmann TG, Markert UR, Palkovics T, Keszei M, Par G, Kiss K, Szeberenyi J, Grama L, Szekeres-Bartho J* (2006) Progesterone-induced blocking factor activates STAT6 via binding to a novel IL-4 receptor. *J Immunol* 176: 819–826. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.2.819>
114. *Sentman CL, Meadows SK, Wira CR, Eriksson M* (2004) Recruitment of uterine NK cells: Induction of CXC chemokine ligands 10 and 11 in human endometrium by estradiol and progesterone. *J Immunol* (Baltimore, Md: 1950) 173: 6760–6766. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.11.6760>
115. *Szekeres-Bartho J, Schindler AE* (2019) Progestogens and immunology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 60: 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.07.001>
116. *Wang F, Zhu H, Li B, Liu M, Liu D, Deng M, Wang Y, Xia X, Jiang Q, Chen D* (2017) Effects of human chorionic gonadotropin, estradiol, and progesterone on interleukin-18 expression in human decidua tissues. *Gynecol Endocrinol* 33: 265–269. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1212829>
117. *Yie SM, Xiao R, Librach CL* (2006) Progesterone regulates HLA-G gene expression through a novel progesterone response element. *Hum Reprod* 21: 2538–2544. <https://doi.org/10.1093/humrep/del126>
118. *Favier B, Lemaoult J, Lesport E, Carosella ED* (2010) ILT2/HLA-G interaction impairs NK-cell functions through the inhibition of the late but not the early events of the NK-cell activating synapse. *FASEB J* 24: 689–699. <https://doi.org/10.1096/fj.09-135194>
119. *Van der Meer A, Lukassen HGM, van Lierop MJC, Wijnands F, Mosselman S, Braat DDM, Joosten I* (2004) Membrane-bound HLA-G activates proliferation and interferon-gamma production by uterine natural killer cells. *Mol Hum Reprod* 10: 189–195. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah032>
120. *Cristiani CM, Palella E, Sottile R, Tallero R, Garofalo C, Carbone E* (2016) Human NK cell subsets in pregnancy and disease: toward a new biological complexity. *Front Immunol* 7: 656. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00656>
121. *Borzychowski AM, Chantakru S, Minhas K, Paffaro VA, Yamada AT, He H, Korach KS, Croy BA* (2003) Functional analysis of murine uterine natural killer cells genetically devoid of oestrogen receptors. *Placenta* 24: 403–411. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0924>

122. *Wehner R, Dietze K, Bachmann M, Schmitz M* (2011) The bidirectional crosstalk between human Dendritic cells and natural killer cells. *J Innate Immunity* 3: 258–263.
<https://doi.org/10.1159/000323923>
123. *Pierdominici M, Maselli A, Colasanti T, Giammarioli AM, Delunardo F, Vacirca D, Sanchez M, Giovannetti A, Malorni W, Ortona E* (2010) Estrogen receptor profiles in human peripheral blood lymphocytes. *Immunol Lett* 132: 79–85.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2010.06.003>
124. *Shirshhev SV, Nekrasova IV, Zamorina SA, Gorbunova OL, Orlova EG, Maslennikova IL* (2014) The role of pregnancy-associated hormones in regulation of expression of molecules responsible for NK cell functional activity. *Dokl Biol Sci* 457: 261–264.
<https://doi.org/10.1134/S0012496614040115>
125. *Shirshhev SV, Nekrasova IV, Gorbunova OL, Orlova EG* (2016) The influence of chorionic gonadotropin and estriol on NK cell phenotype and functional activity. *Human Physiol* 42: 554–558.
<https://doi.org/10.1134/S0362119716050145>
126. *Shirshhev SV, Nekrasova IV, Gorbunova OL, Orlova EG* (2017) Hormonal regulation of NK cell cytotoxic activity. *Dokl Biol Sci* 472: 28–30.
<https://doi.org/10.1134/S0012496617010021>
127. *Shirshhev SV, Nekrasova IV, Gorbunova OL, Orlova EG, Maslennikova IL* (2017) MicroRNA in hormonal mechanisms of regulation of NK cell function. *Dokl Biochem Biophys* 474: 168–172.
<https://doi.org/10.1134/S160767291703005x>
128. *Wang P, Gu Y, Zhang Q, Han Y, Hou J, Lin L, Wu C, Bao Y, Su X, Jiang M, Wang Q, Li N, Cao X* (2012) Identification of resting and type I IFN-activated human NK cell miRNomes reveals microRNA-378 and microRNA-30e as negative regulators of NK cell cytotoxicity. *J Immunol* 189: 211–221.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200609>
129. *Acevedo HF* (2002) Human chorionic gonadotropin (hCG), the hormone of life and death: A review. *J Exp Ther Oncol* 2: 133–145.
<https://doi.org/10.1046/j.1359-4117.2002.01031.x>
130. *Cole LA* (2010) Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 8: 102.
<https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-102>
131. *Kane N, Kelly R, Saunders PTK, Critchley HOD* (2009) Proliferation of uterine natural killer cells is induced by human chorionic gonadotropin and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology* 150: 2882–2888.
<https://doi.org/10.1210/en.2008-1309>
132. *Bansal AS, Bora SA, Saso S, Smith JR, Johnson MR, Thum M-Y* (2012) Mechanism of human chorionic gonadotrophin mediated immunomodulation in pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol* 8: 747–753.
<https://doi.org/10.1586/eci.12.77>
133. *Ширшев СВ, Некрасова ИВ, Заморина СА, Горбунова ОЛ, Орлова ЕГ, Масленникова ИЛ* (2014) Гормональный контроль экспрессии CCR7 и L-селектина на NK-клетках. *Рос иммунол журн* 8(17): 430–432. [*Shirshhev SV, Nekrasova IV, Zamorina SA, Gorbunova OL, Orlova EG, Maslennikova IL* (2014) Hormonal control of CCR7 and L-selektin expression on NK cells. *Russ J Immunol* 8(17): 430–432. (In Russ)].
134. *Ewen CL, Kane KP, Bleackley RC* (2012) A quarter century of granzymes. *Cell Death Differ* 19: 28–35.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2011.153>
135. *Gong J, Liu R, Zhuang R, Fang L, Xu Z, Jin L, Wang T, Song C, Yang K, Wei Y, Yang A, Jin B, Chen L* (2012) miR-30c-1* promotes natural killer cell cytotoxicity against human hepatoma cells by targeting the transcription factor HMBOX1. *Cancer Sci* 103: 645–652.
<https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02207.x>
136. *Trotta R, Chen L, Ciarlariello D, Josyula S, Mao C, Costinean S, Yu L, Butchar JP, Tridandapani S, Croce CM, Caligiuri MA* (2012) miR-155 regulates IFN- γ production in natural killer cells. *Blood* 119: 3478–3485.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-398099>
137. *Elemam NM, Mekky RY, El-Ekiaby NM, El Sobky SA, El Din MAM, Esmat G, Abdelaziz AI* (2015) Repressing PU.1 by miR-29a in NK cells of HCV patients, diminishes its cytolytic effect on HCV infected cell models. *Hum Immunol* 76: 687–694.
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2015.09.021>
138. *De Knegt VE, Hedley PL, Kanters JK, Thagaard IN, Krebs L, Christiansen M, Lausten-Thomsen U* (2021) The role of leptin in fetal growth during preeclampsia. *Int J Mol Sci* 22: 4569.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094569>

139. *Faggioni R, Fantuzzi G, Fuller J, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C* (1998) IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation. *Am J Physiol* 274: 204–208.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.274.1.R204>
140. *Sanchez-Margalet V, Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C* (2003) Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: Mechanisms of action *Clin Exp Immunol* 133: 11–19.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02190.x>
141. *Zhao Y, Sun R, You L, Gao C, Tian Z* (2003) Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 300: 247–252.
[https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)02838-3](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)02838-3)
142. *La CA, Matarese G* (2004) The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 4: 371–379.
<https://doi.org/10.1038/nri1350>
143. *Lash GE, Robson SC, Bulmer JN* (2010) Review: Functional role of uterine natural killer (uNK) cells in human early pregnancy decidua. *Placenta* 31 (Suppl): S87–S92.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.12.022>
144. *Wrann CD, Laue T, Hübner L, Kuhlmann S, Jacobs R, Goudeva L, Nave H* (2012) Short-term and long-term leptin expo-sure differentially affect human natural killer cell immune functions. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302: E108–E116.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00057.2011>
145. *Lamas B, Goncalves-Mendes N, Nachat-Kappes R, Rossary A, Caldefie-Chezet F, Marie-Paule Vasson M-P, Farges M-C* (2013) Leptin modulates dose-dependently the metabolic and cytolytic activities of NK-92 cells. *J Cell Physiol* 228: 1202–1209.
<https://doi.org/10.1002/jcp.24273>
146. *Shirshv SV, Nekrasova IV, Orlova EG, Gorbunova OL* (2017) Effects of Leptin and Ghrelin on the Expression of Membrane Molecules and Cytokine Production by NK Cells from the Peripheral Blood. *Biochemistry (Moscow) Suppl Series A: Membrane and Cell Biol* 11: 54–61.
<https://doi.org/10.1134/S199074781604019x>
147. *Shirshv SV, Nekrasova IV, Orlova EG, Gorbunova OL* (2016) Roles of leptin and ghrelin in the regulation of the phenotype and cytokine production by NK cells from peripheral blood. *Dokl Biol Sci* 470: 249–252.
<https://doi.org/10.1134/S0012496616050136>
148. *Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ* (2021) Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocr Rev* 42: 1–28.
<https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa027>
149. *Schalla MA, Stengel A* (2021) The role of the gastric hormones grelin and nesfatin-1 in reproduction. *Int J Molec Sci* 22: 11059.
<https://doi.org/10.3390/ijms 22201.1059>
150. *Dixit VD, Yang H, Cooper-Jenkins A, Giri BB, Patel K, Taub DD* (2009) Reduction of T cell-derived ghrelin enhances proinflammatory cytokine expression: implications for age-associated increases in inflammation. *Blood* 113: 5202–5205.
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-181255>
151. *Leung PK, Chow KB, Lau P-N, Chu K-M, Chan C-B, Cheng CHK, Wise H* (2007) The fused ghrelin receptor polypeptide (GHS-R1b) acts as a dominant-negative mutant of the ghrelin receptor. *Cell Signal* 19: 1011–1022.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2006.11.011>
152. *Colledge WH* (2008) GPR54 and kisspeptins. *Res Probl Cell Differ* 46: 117–143.
<https://doi.org/10.1007/400-2007-050>
153. *Dhillon WS, Murphy KG, Bloom SR* (2007) The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human. *Rev Endocrinol Metab Disord* 8: 41–46.
<https://doi.org/10.1007/s11154-007-9029-1>
154. *Sullivan-Pyke C, Haisenleder DJ, Senapati S, Nicolais O, Eisenberg E, Sammel MD, Barnhart KT* (2018) Kisspeptin as a new serum biomarker to discriminate miscarriage from viable intrauterine pregnancy. *Fertil Steril* 109: 137–141.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.029>
155. *Kotani M, Dethoux M, Vandenbogaerde A, Le Poul E, Brézillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blainpain C, Schiffmann SN, Vassart G, Parmentier M* (2001) The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 276: 34631–34636.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M104847200>
156. *Park DW, Lee SK, Hong SR, Han AR, KwakKim J, Yang KM* (2012) Expression of kisspeptin and its receptor GPR54 in the first trimester trophoblast of women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immun* 67: 132–139.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01073.x>

157. *Shirshov SV, Nekrasova IV, Gorbunova OL, Orlova EG, Maslennikova IL* (2015) The effect of kisspeptin on the functional characteristics of isolated NK cells. *Dokl Biol Sci* 464: 267–269. <https://doi.org/10.1134/S0012496615050129>
158. *Mailliard RB, Alber SM, Shen H, Watkins SC, Kirkwood JM, Herberman RB, Kalinski P* (2005) IL-18-induced CD83+CCR7+NK helper cells. *J Exp Med* 202: 941–953. <https://doi.org/10.1084/jem.20050128>
159. *Holtan SG, Crendon DJ, Haluska P, Markovic SN* (2009) Cancer and pregnancy: Parallels in growth, invasion, and immune modulation and implications for cancer therapeutic agents. *Mayo Clin Proc* 84: 985–1000. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60669-1](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60669-1)
160. *Nurzadeh M, Ghalandarpoor-Attar SM, Ghalandarpoor-Attar SN, Rabiei M* (2023) The role of interferon (IFN)-gamma in extravillous trophoblast cell (EVT) invasion and preeclampsia progression. *Reprod Sci* 30: 1462–1469. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01110-x>
161. *Pelletier A, Stockmann C* (2022) The Metabolic Basis of ILC Plasticity. *Front Immunol* 13: e858051. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.858051>
162. *Larson C, Oronsky B, Carter CA, Oronsky A, Knox SJ, Sher D, Reid TR* (2020) TGF-beta: A master immune regulator. *Expert Opin Ther Targets* 24: 427–438. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1744568>

Hormonal Modulation of NK-Cell Plasticity During Pregnancy

S. V. Shirshov^{a,*}

^a*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia*

**e-mail: Shirshov@iegm.ru*

The article presents a review of scientific studies on the effect of hormones produced by the placenta during physiological pregnancy on plasticity of NK cells, accompanied by a change in the phenotype and functional activity of the latter. Analysis of scientific studies has shown the primary role of estrogens, progesterone, human chorionic gonadotropin, leptin, ghrelin and kisspeptin in the induction of NK cell plasticity processes. Hormones are able to transform NK lymphocytes of peripheral blood into decidual (d)NK cells with reduced cytotoxicity, expression of inhibitory receptors and increased production of the fetoprotective cytokine TGF- β . At the same time, hormones reduce the production of such abortogenic cytokines as IL-17A and IFN- γ . The action of hormones is carried out in concentrations characteristic of pregnancy and is specific. In addition, hormones can recruit other cells of the placental microenvironment. In addition, hormones support the phenomenon of plasticity, exerting a similar effect on dNK cells, which apparently enhances the processes of immune tolerance towards the fetus and promotes its physiological development during pregnancy.

Keywords: NK-cells, plasticity, hormones, cytokines, pregnancy