



РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ CD8+Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Марданов Гайрат Абдисаломович

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

medicine2703@gmail.com

Аннотация: В настоящее время выявлено существование широкого спектра субпопуляций CD8+Тлимфоцитов, среди которых выделяют субпопуляции наивных клеток, клеток памяти, регуляторных. Кроме клеток с высоким уровнем цитотоксической активности, выявлены субпопуляции, обладающие выраженной регуляторной активностью. Каждая субпопуляция характеризуется совокупностью продуцируемых медиаторов, поверхностных и внутриклеточных маркеров, позволяющих предположить их различную функциональную активность в условиях *in vivo*. В настоящем обзоре описана классификация CD8+Т-лимфоцитов, учитывающая их морфофункциональные признаки. Традиционно считается, что CD8+Т-лимфоциты являются популяцией лимфоцитов, обладающей высокой цитотоксической активностью, что имеет чрезвычайное значение в условиях инвазии полуалогенных плодовых клеток в эндометрий при беременности. Доля CD8+Т-лимфоцитов в децидуальной оболочке довольно велика. В обзоре обсуждаются известные на сегодняшний день механизмы регуляции дифференцировки, избирательной миграции и функциональной активности CD8+Т-лимфоцитов в децидуальной оболочке и плаценте при беременности. Основными факторами цитотоксического действия CD8+Т-лимфоцитов являются перфорин и гранзим. К регуляторным медиаторам CD8+Тлимфоцитов относят цитокины IL-2, IL-5, IL-13, IFN γ , IL-17, TGF- β и IL-10. Для развития эффекторных свойств CD8+Т-лимфоцитов необходима антигенная стимуляция, которую обеспечивает взаимодействие CD8+Т-лимфоцитов с активированными CD4+Т-лимфоцитами или дендритными клетками, воздействие цитокинов. Условия специфической дифференцировки CD8+Т-лимфоцитов формируются за счет различного характера микроокружения. В децидуальной оболочке при беременности наблюдается концентрация CD8+Т-лимфоцитов, но их фенотип и функциональная активность отличаются от CD8+Т-лимфоцитов периферической крови. В настоящее время продолжается изучение механизмов избирательной миграции





CD8+T-лимфоцитов с регуляторными свойствами в децидуальную оболочку. Полагают, что это обеспечивается при участии хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR5, цитокинов IL-6 и IL-15. Характер активности CD8+T-лимфоцитов и продукция ими цитокинов CSF2, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 и TNF α в децидуальной оболочке имеют решающее значение для успешной инвазии клеток трофобласта. В свою очередь, клетки трофобласта и плаценты способствуют формированию пула регуляторных CD8+T-лимфоцитов в децидуальной оболочке, способны индуцировать апоптоз CD8+T-лимфоцитов. Таким образом, взаимодействие CD8+T-лимфоцитов матери и трофобласта в зоне маточно-плацентарного контакта является важным звеном в формировании иммунологической толерантности в системе мать-плод.

Ключевые слова: T-лимфоциты, беременность, цитотоксичность, децидуальная оболочка.

Цитотоксические лимфоциты являются одним из ключевых клеточных элементов, действие которых направлено на элиминацию вируса. Однако спектр их функций гораздо шире. Отмечено, что изменение метаболических путей и функции CD8+ T-лимфоцитов связано со старением организма [12]. В связи с возможностью узнавания МНС I CD8+ T-лимфоциты являются важным звеном противоопухолевого иммунного ответа. В частности, активированные CD8+ T-лимфоциты контролируют рост клеток в солидных опухолях [11]. CD8+ T-лимфоциты участвуют во многих патологических процессах, например, в поражении нервных волокон при рассеянном склерозе, церебральной сосудистой сети при церебральной малярии, бронхиальной астме, ревматоидном артрите [10] и иммунопатологии при кожном лейшманиозе. В системе трансплантата хозяина влияние CD8+ T-лимфоцитов также имеет решающее значение для приживания трансплантата [9].

Беременность является уникальным примером сосуществования генетически различных тканей. При этом плацента не является абсолютным барьером для клеток иммунной системы матери: происходит взаимное проникновение клеток матери и плода – явление микрохимеризма, которое может как положительно, так и отрицательно повлиять на исход беременности [8]. Большое значение для распознавания и элиминации чужеродного генетического материала в организме имеют T-лимфоциты, однако в случае физиологической





беременности отсутствует атака со стороны иммунной системы матери, что объясняется иммунологической толерантностью плода. В настоящее время механизмы развития этой толерантности интенсивно изучаются. В эндометрии и децидуальной оболочке наблюдается изменение содержания CD8⁺ Т-лимфоцитов при наступлении беременности по сравнению с небеременными и акушерской патологии по сравнению с физиологическим течением беременности, однако роль этих клеток изучена недостаточно. Установлено, что наряду с CD8⁺ Т-лимфоцитами, обладающими цитотоксическим действием, существуют CD8⁺ Т-лимфоциты с регуляторными свойствами, а также несколько субпопуляций клеток памяти. CD8⁺ Т-лимфоциты, вероятно, играют одну из наиболее важных ролей в сохранении или отторжении плода. Однако в настоящее время весь спектр субпопуляций CD8⁺ Т-лимфоцитов недостаточно охарактеризован и роль этих клеток в поддержании физиологического течения беременности до конца не изучена.

Фенотип и функциональная активность CD8⁺ Т-лимфоцитов

Долгое время CD8⁺ Т-лимфоциты считались гомогенной популяцией. В настоящее время стало ясно, что разнообразие субпопуляций CD8⁺ Т-лимфоцитов определяется их различиями как по фенотипу, так и по функциональному назначению, и особенностям межклеточных взаимодействий. Подавляющее большинство CD8⁺ Т-лимфоцитов экспрессируют факторы транскрипции T-bet и STAT4 и секретируют цитокины IFN γ и TNF α [7]. Основными факторами цитотоксического действия CD8⁺ Т-лимфоцитов являются перфорин и гранзимы [6]. Кроме того, CD8⁺ Т-лимфоциты экспрессируют достаточно широкий спектр рецепторов, характерных для НК-клеток: KIR – CD158a/h, CD158b/j, CD94, NKG2A, NKG2C [5].

В открытых источниках описано несколько различных субпопуляций CD8⁺ Т-лимфоцитов. Самая ранняя классификация этих лимфоцитов основана на спектре секретируемых ими цитокинов. Согласно этой классификации CD8⁺ Т-лимфоциты можно разделить на 3 субпопуляции: Tc1 – продуцирующие IFN γ и не продуцирующие IL-4; Tc2 – не продуцирующий IFN γ , продуцирующий IL-4; и Tc0 – продуцирующие IFN γ и IL-4 [4]. Большинство CD8⁺ Т-лимфоцитов периферической крови человека (80%) принадлежит Tc1 [3]. Tc1 секретируют IL-2, IFN γ , небольшие количества IL-5, IL-13 и экспрессируют факторы





транскрипции T-bet и Hlx. Tc2 и Tc0 секретируют IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 [2]. Tc2 экспрессируют факторы транскрипции GATA3 и Hlx [1]. Tc0 и Tc2 характеризуются высокой экспрессией CD30, CD40L, CD28, тогда как Tc1 имеют низкую экспрессию этих молекул [8]. Tc2 идентифицируют по экспрессии маркера CRTN2. Цитотоксическая активность трех субпопуляций CD8+ Т-лимфоцитов не различается [10]. На функциональном уровне Tc1 быстрее накапливаются в лимфатических узлах и способствуют более быстрому развитию иммунного ответа, а после активации они более апоптотичны (механизм не связан с изменением экспрессии Fas и FasL), чем Tc2 [12]. Цитокин IL-4 стимулирует развитие субпопуляций, продуцирующих IL-4, подавляя продукцию IFN γ [12]. Эффект IL-4 приводит к потере способности Tc1 секретировать IL-2 и, следовательно, к потере способности к спонтанной пролиферации [11]. IL-12 ингибирует продукцию IL-5, IL-4 и IL-10, но стимулирует продукцию IFN γ , стимулирует развитие субпопуляции Tc1 [11]. Субпопуляции Tc0 и Tc2 не подвержены влиянию IL-12 или IL-4 [8]. Простагландин E2 способствует смещению равновесия в сторону Tc2 [10]. За счет секреции различных цитокинов Tc может изменять направление дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов. В настоящее время все еще существуют исследования, использующие эту классификацию.

В наиболее часто используемой классификации CD8+ Т-лимфоциты делят в зависимости от выраженных маркеров на наивные (CD45RA+CCR7+), эффекторные (CD45RA+CCR7-), эффекторные клетки памяти (CD45RACCR7-) и клетки памяти (CD45RACCR7+) [10]. Наивные CD8+ Т-лимфоциты имеют фенотип CD44^{low}; при активации экспрессия этого маркера увеличивается [12]. В зависимости от экспрессии CD28 и CD27 эффекторные клетки и эффекторные клетки памяти делятся на следующие субпопуляции: EM1 (CD28+CD27+), EM2 (CD28-CD27+), EM3 (CD28-CD27-) и EM4 (CD28+CD27+). -) [11].

В ходе иммунного ответа CD8+ Т-лимфоциты формируют клетки памяти, которые делятся на три типа: резидентные, эффекторные и центральные [11]. Резидентные CD8+ Т-лимфоциты памяти локализуются в нелимфоидных тканях (слизистые оболочки и половые пути), отличаются неспособностью покидать ткани в кровотоке и характеризуются фенотипом CD8+CD103+CD69+ [10, 12]. Эффективные CD8+ Т-лимфоциты памяти способны мигрировать между тканями





и вторичными лимфоидными органами, не экспрессируют хоуминг-молекулы, определяющие миграцию в лимфатические узлы [12], характеризуются фенотипом CD8⁺CD45RO⁺CD62LCCR7⁻ [10], высокой экспрессией цитолитических ферментов [1], высокой экспрессией фактора транскрипции GATA3, высоким уровнем экспрессии IL-6R α , IL-7R α и повышенным уровнем пролиферации [4]. В условиях *in vitro* показано, что после активации (CD3/CD28) эти клетки также продуцируют цитокины IL-2, IL-5, IL-13 и IFN γ [7]. В эксперименте показано, что пролиферация эффекторных CD8⁺ Т-лимфоцитов стимулируется IFN γ при синергическом действии IL-6 и IL-15 [4]. Также пролиферация эффекторных CD8⁺ Т-лимфоцитов может поддерживать IL-2 (аутокринный). Цитокины, секретируемые эффекторными CD8⁺ Т-лимфоцитами памяти, участвуют в противовирусной и антибактериальной защите организма, кроме того, отмечается увеличение содержания этих клеток при аутоиммунных процессах (бронхиальная астма) [7]. CD8⁺ Т-лимфоциты центральной памяти локализуются во вторичных лимфоидных органах, экспрессируют хоуминг-молекулы, определяющие миграцию в лимфатические узлы, имеют фенотип CD8⁺CD45RO⁺CD62L⁺CCR7⁺ и высокий пролиферативный потенциал при повторной встрече с антигенами [7].

По аналогии с CD4⁺-лимфоцитами выделяют Tc17, продуцирующий IL-17. Они характеризуются фенотипом CD27⁻CD28⁺CD45RACCR5⁺CCR6⁺, секрецией цитокинов IL-17, IFN γ [8]. Также формируется субпопуляция CD8⁺ нецитотоксических IL-17-продуцирующих Т-лимфоцитов (Tcn17), которая формируется в присутствии TGF- β и IL-6 [3]. Эта субпопуляция характеризуется экспрессией фактора транскрипции Th17 ROR γ t, сниженной экспрессией факторов транскрипции GATA3, T-bet, Hlx, отсутствием продукции IFN γ , гранзима В, IL-10 и отсутствием цитолитической активности [8].

CD8⁺ регуляторные Т-лимфоциты (CD8⁺ Treg) представляют собой недавно идентифицированную популяцию клеток, которая в настоящее время интенсивно изучается. Наряду с CD4⁺ Treg, CD8⁺ Treg важны для формирования иммунологической толерантности [8]. Описано их присутствие в иммунологически привилегированных органах, участие во многих патологиях иммунного генеза, а также их ключевая роль в реакции хозяина-трансплантата. Для CD8⁺ Treg экспрессия CTLA-4, CD25, HLA-DR, CD45RA, CCR7, CD62L,





CD28, CD101, CD103, CD122, TcR α/β , ICOS, FOXP1 и HELIOS, IL-2ra, CCR4, GARP, IL -10 и TGF- β [9]. Экспрессия этих молекул важна как для поддержания популяции CD8⁺ Treg, так и для проявления их функциональной активности в отношении других клеток [5]. По некоторым данным, CD8⁺ Treg не экспрессирует CTLA-4, FasL [1]. CD4⁺ Т-лимфоцитам необходима экспрессия FoxP3 для реализации регуляторных свойств [8]. В зависимости от экспрессии FoxP3 CD8⁺ Treg можно разделить на субпопуляции CD8⁺FoxP3⁺ и CD8⁺FoxP3⁻. Для CD8⁺FoxP3⁺Treg также характерна экспрессия CD62L. Фенотип CD8⁺FoxP3⁻Treg характеризуется экспрессией CD103, что имеет решающее значение для формирования и реализации супрессорных свойств CD8⁺ Treg-лимфоцитов, особенно для субпопуляции клеток CD8⁺ FoxP3 [7]. Имеются данные о внутриклеточной экспрессии FoxP3, характерной для CD8⁺ Treg лимфоцитов [7]. Экспрессия поверхностных молекул во многом специфически регулируется различными микроРНК [5]. Вероятно, образование двух субпопуляций (CD8⁺FoxP3⁺ и CD8⁺FoxP3⁻Treg) связано с действием TGF- β (в сочетании с активацией Т-клеточного рецептора) и IL-10 [8]. Обе субпопуляции имеют низкую экспрессию перфорина и гранзимов, внутриклеточную экспрессию и секрецию ИЛ-10, а их супрессивный эффект обусловлен не цитотоксическими эффектами, а продукцией ТФР- β и ИЛ-10 и контактными взаимодействиями с участием CTLA- 4 [9].

Таким образом, популяция CD8⁺ Т-лимфоцитов представляет собой совокупность клеток, весьма разнообразных по фенотипу и функциям. Условия дифференцировки CD8⁺ Т-лимфоцитов также различны.

Дифференцировка CD8⁺ Т-лимфоцитов

Недавние эмигранты тимуса, только что вышедшие из костного мозга, локализуются в крови и селезенке и отличаются от зрелых наивных клеток: у них снижена секреция иммунорегуляторных цитокинов, снижена экспрессия CD62L, CXCR4, гранзима В, снижена цитотоксичность, способность быстро размножаться с иммунным ответом и обеспечивать противовирусную защиту [7]. Считается, что децидуальные CD8⁺ Т-лимфоциты относятся к таким недавним эмигрантам из тимуса на периферию, но этот вопрос изучен недостаточно.

Антигеннезависимая дифференцировка CD8⁺ Т-лимфоцитов происходит в тимусе, откуда наивные клетки выходят на периферию. Кроме того, наивные





CD8⁺ Т-лимфоциты подвергаются антигензависимой дифференцировке во вторичных лимфоидных органах: в лимфатических узлах [1] и в селезенке [11], наивные CD8⁺ Т-лимфоциты взаимодействуют с дендритными клетками (ДК) через молекулу XCR1⁺ в присутствии секретируемого ИЛ-15, а также в присутствии CD4⁺ Т-лимфоцитов, секретирующих ИЛ-2 [7]. Наивные CD8⁺ Т-лимфоциты располагаются в паракортикальной области лимфатического узла [3].

Во вторичных лимфоидных органах CD8⁺ Т-лимфоциты наряду с ДК способствуют активации CD4⁺ Т-лимфоцитов [11]. Взаимодействие CD8⁺ Т-лимфоцитов с CD4⁺ Т-хелперами не обязательно сопровождается отщеплением от ДК [11]. Далее агрегат мигрирует в белую пульпу селезенки [11].

После активации CD8⁺ Т-лимфоциты могут дифференцироваться в короткоживущие эффекторные клетки, атакующие инфицированные клетки и погибающие в результате апоптоза после выполнения своей функции, или дифференцироваться в циркулирующие клетки центральной памяти [9]. Около 5-10% активированных CD8⁺ Т-лимфоцитов трансформируются в клетки памяти [9]. Центральные клетки памяти локализуются преимущественно в интерфолликулярной области лимфатических узлов [6]. CD8⁺ Т-лимфоциты депонируются в лимфатических узлах за счет экспрессии хоуминговых рецепторов CCR7 и CD62L (L-селектин) [1].

Для развития эффекторных свойств CD8⁺ Т-лимфоцитов необходим тройной сигнал: антигенная стимуляция через TcR, костимулирующий сигнал от CD28, микроокружение – воздействие цитокинов IL-12, IFN α , IFN β [8]. Цитокины IL-12 и IFN I типа играют важную роль как для формирования пула эффекторных клеток, так и для формирования клеток памяти [7]. Эти цитокины способствуют дифференцировке в основном в субпопуляцию Tc1 [9]. Воздействие цитокинов вызывает изменение экспрессии сотен генов, ответственных за пролиферацию, эффекторную активность цитотоксических лимфоцитов, выживаемость, миграцию, широкий спектр транскрипционных факторов (включая T-bet и Blimp-1) [4]. Секретируемый в первые сутки после активации наивных CD8⁺ Т-лимфоцитов, IFN γ за счет аутокринного действия активирует и дифференцирует CD8⁺ Т-лимфоциты в цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует экспрессию фактора транскрипции T-bet, продукцию гранзима В и играет важную роль в ранней активации. Эффект IFN γ





синергетически усиливается действием $IFN\alpha$ и $IFN\beta$, но не имеет значения для дифференцировки наивных $CD8^+$ Т-лимфоцитов в присутствии $IL-12$ [2].

Взаимодействие $CD8^+$ Т-лимфоцитов с активированными $CD4^+$ Т-лимфоцитами, ДК, имеет важное значение для формирования пула памяти $CD8^+$ Т-лимфоцитов, а также действия цитокинов. Взаимодействие $CD8^+$ Т-лимфоцитов с ДК осуществляется через молекулу $CD70$ на ДК и $CD27$ на поверхности $CD8^+$ Т-лимфоцитов, одновременно наблюдается взаимодействие $CD40L$ на активированных $CD4^+$ Т-лимфоцитах с $CD40$ на ДК [5]. Экспансия памяти $CD8^+$ Т-лимфоцитов зависит от взаимодействия с $CD4$ Т-хелперами через $CD40/CD40L$ и минорные молекулы гистосовместимости [9]. Кинетика клеточного взаимодействия остается предметом дискуссий [10]. Считается, что существует также резервный путь для поддержания дифференцировки клеток памяти, который актуален при отсутствии $IL-12$ и $IFN I$ типа, но пока не идентифицирован [11].

В отсутствие $CD4^+$ Т-лимфоцитов наивные $CD8^+$ Т-лимфоциты не могут активироваться в эффекторные клетки, тогда как $CD8^+$ Т-лимфоциты памяти могут пролиферировать и дифференцироваться в эффекторные клетки [9].

Рецепторы $IL7R$, $IL2R$, $IL15R$, микроРНК (миР)-155 играют важную роль в определении направления дифференцировки $CD8^+$ Т-лимфоцитов в сторону эффекторных клеток или клеток памяти, а также характера активации TcR , в частности, воздействие через молекулы диацилглицерола (ДАГ), киназы ДАГ (ДГК) α и ζ [3]. Удаление ДГК α и ζ приводит к уменьшению числа ячеек памяти. Этот эффект можно обнаружить, наблюдая снижение экспрессии $CD8^+$ Т-лимфоцитами $CD127$, экспрессии $CD62L$, а также нарушение гомеостаза субпопуляции клеток памяти и их жизнеспособности [6]. Также делеция ДГК α и ζ вызывает снижение экспрессии $CD8^+$ Т-лимфоцитами рецепторов хемокинов $CCR4$, $CCR5$ и $CXCR3$, ответственных за миграцию в лимфатические узлы во время иммунного ответа [3].

Регуляторные $CD8^+$ Т-лимфоциты могут дифференцироваться от наивных или эффекторных $CD8^+$ Т-лимфоцитов как в тимусе, так и на периферии [2]. Как и в случае $CD4^+$ Тreg-клеток, $TGF-\beta$ играет важную роль в формировании субпопуляции $CD8^+$ Тreg: он подавляет цитотоксическую активность $CD8^+$ -лимфоцитов [1], индуцируя микроРНК, что приводит к подавлению продукции





IFN γ [8]. Действие TGF- β также проявлялось в повышении экспрессии CTLA-4, ICOS CD8 $^+$ Т-лимфоцитами и CD62L на FoxP3 $^+$ субпопуляции CD8 $^+$ Т-лимфоцитов, а молекулы CD103 на субпопуляции CD8 $^+$ FoxP3-Т-лимфоцитов. [5]. TGF- β -индуцированные клетки CD8 $^+$ FoxP3 $^+$ и FoxP3 $^-$ снижают продукцию IFN γ и не пролиферируют в ответ на IL-2 [4]. Действие моноклональных анти-CD3-антител в условиях *in vitro* приводит к индукции дифференцировки и экспансии CD8 $^+$ CD25 $^+$ FoxP3 $^+$ Treg-лимфоцитов [2]. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) плаценты способствуют дифференцировке CD8 $^+$ Treg-лимфоцитов (CD8 $^+$ IL-10 $^+$) с участием молекулы PDL2 (лиганда антипрограммированной смерти-2) [12]. IFN γ и TNF α стимулируют экспрессию PDL2 на плацентарных МСК и дифференцировку CD8 $^+$ IL-10 $^+$ лимфоцитов [7].

Таким образом, CD8 $^+$ Т-лимфоциты способны к дифференцировке как в тимусе, так и на периферии. Направление дифференцировки зависит от характера межклеточных взаимодействий в процессе презентации антигена в сочетании с действием растворимых факторов. Механизмы регуляции дифференцировки CD8 $^+$ Т-лимфоцитов, в частности на периферии, изучены недостаточно. После дифференцировки CD8 $^+$ Т-лимфоциты приобретают способность специфически мигрировать для продолжения своей функции.

Заключение

Популяция CD8 $^+$ Т-лимфоцитов представляет собой совокупность клеток, весьма разнообразных по фенотипу и функциям. Большое значение придается субпопуляциям памяти CD8 $^+$ Т-лимфоцитов и CD8 $^+$ Treg, выявленным относительно недавно. Дифференцировка CD8 $^+$ Т-лимфоцитов зависит от окружения цитокинов и презентации антигена с участием поверхностных молекул. Возможна дифференцировка не только в первичных лимфоидных органах, но и во вторичных; однако молекулярные механизмы регуляции дифференцировки CD8 $^+$ Т-лимфоцитов изучены недостаточно. Миграция CD8 $^+$ Т-лимфоцитов в децидуальную оболочку обусловлена как изменением экспрессии поверхностных молекул CD8 $^+$ Т-лимфоцитов под действием растворимых продуктов в зоне маточно-плацентарного контакта, так и изменением продукции растворимых и поверхностных молекул клетками децидуальной оболочки. Молекулярные механизмы специфической миграции CD8 $^+$ Т-лимфоцитов при беременности изучены





недостаточно. Выделена важная роль концентрации CD8⁺ Т-лимфоцитов в эндометрии и децидуальной оболочке на протяжении всей беременности. Нарушение количественного содержания или функциональной активности CD8⁺ Т-лимфоцитов в децидуальной оболочке может привести к тяжелым осложнениям беременности. CD8⁺ Т-лимфоциты в зоне маточно-плацентарного контакта взаимодействуют с широким спектром клеток. Их функционирование в этих тканях направлено на стимуляцию инвазии трофобласта и формирование иммунологической толерантности, сопровождающееся снижением собственной цитотоксической активности и повышением регуляторной функции. Однако молекулярные механизмы межклеточных взаимодействий подлежат дальнейшему детальному изучению.

Список литературы:

1. Aandahl E.M., Torgersen K.M., Tasken K. CD8⁺ regulatory T cells – a distinct T-cell lineage or a transient T-cell phenotype? *Hum. Immunol.*, 2008, Vol. 69, no. 11, pp. 696-699.
2. Aboagye-Mathiesen G., Toth F.D., Petersen P.M., Gildberg A., Norskov-Lauritsen N., Zachar V., Ebbesen P. Differential interferon production in human first and third trimester trophoblast cultures stimulated with viruses. *Placenta*, 1993, Vol. 14, no. 2, pp. 225-234.
3. Aboagye-Mathiesen G., Toth F.D., Zdravkovic M., Ebbesen P. Production of interferons in human placental trophoblast subpopulations and their possible roles in pregnancy. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1994, Vol. 1, no. 6, pp. 650-659.
4. Akoglu B., Lafferton B., Kalb S., Yosuf S.E., Herrmann E., Zeuzem S., Gossmann J., Kachel H.G., Scheuermann E.H., Faust D. Rejection quantity in kidney transplant recipients is associated with increasing intracellular interleukin-2 in CD8⁺ T-cells. *Transpl. Immunol.*, 2014, Vol. 31, no. 1, pp. 17-21.
5. Arck P.C. Stress and pregnancy loss: role of immune mediators, hormones and neurotransmitters. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2001, Vol. 46, no. 2, pp. 117-123.
6. Arruvito L., Payaslian F., Baz P., Podhorzer A., Billordo A., Pandolfi J., Semeniuk G., Arribalzaga E., Fainboim L. Identification and clinical relevance of naturally occurring human CD8⁺HLA-DR⁺ regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 9, pp. 4469-4476.





7. Bachmann M.F., Wolint P., Walton S., Schwarz K., Oxenius A. Differential role of IL-2R signaling for CD8⁺ T cell responses in acute and chronic viral infections. *Eur. J. Immunol.*, 2007, Vol. 37, no. 6, pp. 1502-1512.

8. Badovinac V.P., Porter B.B., Harty J.T. Programmed contraction of CD8(+) T cells after infection. *Nat. Immunol.*, 2002, Vol. 3, no. 7, pp. 619-626

9. Bao Y.S., Wang M., Zhang P., Zhou Z., Zhai W.J., Wang H., Jiang E.L., Huang Y., Feng S.Z., Han M.Z. Regulation of immunological balance between TH1/TH2 and Tc1/Tc2 lymphocytes by prostaglandin E2. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2010, Vol. 18, no. 2, pp. 431-435.

10. Barinov A., Galgano A., Krenn G., Tanchot C., Vasseur F., Rocha B. CD4/CD8/Dendritic cell complexes in the spleen: CD8⁺ T cells can directly bind CD4⁺ T cells and modulate their response. *PLoS ONE*, 2017, Vol. 12, no. 7, e0180644. doi: 10.1371/journal.pone.0180644.

11. Barnea E.R., Hayrabedian S., Todorova K., Almogi-Hazan O., Or R., Guingab J., McElhinney J., Fernandez N., Barder T. PreImplantation factor (PIF*) regulates systemic immunity and targets protective regulatory and cytoskeleton proteins. *Immunobiology*, 2016, Vol. 221, no. 7, pp. 778-793.

12. Beneventi F., Locatelli E., de Amici M., Martinetti M., Spinillo A. Soluble HLA-G concentrations in obese women during pregnancy and in cord blood. *J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 119, pp. 31-37

