

**ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА CDK8/19 НА СЕКРЕЦИЮ ЦИТОКИНОВ
ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

Михайлова В. А.¹,
Гребенкина П. В.¹,
Ошколова А.¹,
Хаймина У. М.¹,
Тыщук Е. В.¹,
Денисова Е. А.¹,
Зементова М. С.¹,
Перевязкина М. А.¹,
Беспалова О. Н.¹,
Соколов Д. И.¹

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

**EFFECT OF CDK8/19 INHIBITOR ON CYTOKINE SECRETION BY
TUMOR CELLS OF TROPHOBLASTIC ORIGIN)**

Mikhailova V. A.^a,
Grebenkina P. V.^a,
Oshkolova A.^a,
Khaymina U. M.^a,
Tyshchuk E. V.^a,
Denisova E. A.^a,
Zementova M. S.^a,
Pereviazkina M. A.^a,
Bespalova O. N.^a,
Sokolov D. I.^a

^a D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology

Резюме

Клетки трофобласта участвуют в формировании плаценты. В редких случаях они могут претерпевать опухолевую трансформацию, приводя к развитию хорионкарциномы (ХК). Одним из подходов в противоопухолевой терапии является таргетное воздействие на транскрипционный аппарат опухолевых клеток, в частности на циклин-зависимые киназы CDK8/19, ассоциированные с РНК-полимеразой II. Ингибирование циклин-зависимых киназ, в том числе CDK8/19, представляет интерес в целом как способ регуляции активности клеток. Актуальны исследования в области оценки возможности использования низкомолекулярных ингибиторов CDK8/19 при ХК, а также перспектив их применения для регуляции активности клеток трофобласта. **Целью** работы была оценка влияния ингибитора CDK8/19 на секреторную активность клеток трофобласта линии JEG-3. В работе использовали клетки линии JEG-3, индукторы (TNF α , IL-1 β , IL-10, PMA) и ингибитор CDK8/19 (ИЦК). Оценена жизнеспособность клеток линии JEG-3 и секреция ими β ХГЧ в присутствии ИЦК, а также секреция клетками линии JEG-3 цитокинов TGF β 1, RANTES и VEGF. **Результаты.** Установлено, что ИЦК не приводил к гибели клеток линии JEG-3 и не изменял их секрецию β ХГЧ. Как провоспалительные факторы (TNF α , IL-1 β , PMA), так и противовоспалительный цитокин IL-10 стимулировали секрецию TGF β 1 клетками линии JEG-3. ИЦК увеличивал секрецию цитокина TGF β 1 клетками линии JEG-3. В случае последовательного воздействия на клетки линии JEG-3 ИЦК и индукторов эффекты ИЦК на профиль секреции не выявлены. Секреция RANTES и VEGF клетками линии JEG-3 не изменялась под воздействием ИЦК или индукторов. **Выводы.** Ингибирование CDK8/19 не является вариантом терапии выбора при ХК из-за отсутствия его влияния на секрецию β ХГЧ и отсутствия токсического эффекта на клетки трофобласта линии JEG-3. Повышение секреции TGF β 1 в присутствии ИЦК может иметь значение для модулирования функций клеток трофобласта при репродуктивных патологиях.

Ключевые слова: JEG-3, TGF β 1, CDK8/19, хорионкарцинома, трофобласт, VEGF, RANTES.

Abstract

Trophoblast cells participate in the placenta formation. In rare cases, they can undergo neoplastic transformation, leading to the development of choriocarcinoma (CC). One approach to antitumor therapy is targeting the transcriptional machinery of tumor cells, specifically the cyclin-dependent kinases CDK8/19, which are associated with RNA polymerase II. Inhibition of CDK8/19 is of general interest as means of regulating cell activity. Research of the potential use of small-molecule CDK8/19 inhibitors in CC and their applicability for regulating trophoblast cell activity is of current interest. **The aim** of the study was to evaluate the effect of a CDK8/19 inhibitor on the secretory activity of JEG-3 cells. JEG-3 cells, inducers (TNF α , IL-1 β , IL-10, PMA), and a CDK8/19 inhibitor (ICDK) were used. The viability of JEG-3 cells and their secretion of β hCG in the presence of ICDK, as well as the secretion of the cytokines TGF β 1, RANTES, and VEGF, were assessed. **Results.** It was established that ICDK did not induce cell death in JEG-3 cells and did not alter β hCG secretion. Both proinflammatory factors (TNF α , IL-1 β , PMA) and the anti-inflammatory cytokine IL-10 stimulated TGF β 1 secretion by JEG-3 cells. ICDK increased TGF β 1 secretion by JEG-3 cells. No effects of ICDK on the secretion profile were observed after subsequent addition of inducers. RANTES and VEGF secretion by JEG-3 cells was not altered by ICDK or inducers. **Conclusions.** CDK8/19 inhibition might not be a treatment choice for CC due to its lack of effect on β hCG secretion and the absence of a toxic effect on trophoblast cells. Increased TGF β 1 secretion in the presence of ICDK may be important for modulating trophoblast cell function in reproductive pathologies.

Keywords: JEG-3, TGF β 1, CDK8/19, choriocarcinoma, trophoblast, VEGF, RANTES.

1 Введение

Трофобласт представляет собой клетки плодного происхождения, участвующие в формировании плаценты [1]. Выделяют несколько популяций клеток трофобласта, различающихся по функциям: синцитиотрофобласт, выстилающий ворсины хориона; цитотрофобласт, покрывающий децидуальную оболочку, инвазивный цитотрофобласт, подразделяющийся в зависимости от локализации в слизистой матки на интерстициальную и эндovasкулярную субпопуляции [1]. Нарушения инвазии клеток трофобласта могут приводить к отсутствию адекватной имплантации бластоцисты (при привычном выкидыше и бесплодии) или позднее – к патологическим изменениям структуры плаценты (при преэклампсии и хронической плацентарной недостаточности).

Клетки трофобласта в редких случаях могут претерпевать опухолевую трансформацию, давая развитие хорионкарциноме (ХК) [2]. ХК – быстро метастазирующая опухоль [2, 11, 12]. Выделяют два типа ХК – несвязанную с беременностью, клетки которой происходят из плюрипотентных стволовых клеток гонад, и связанную - гестационную (Г) ХК, которая формируется из синцитиотрофобласта, в также клеток цитотрофобласта [2]. ГХК может развиваться после пузырного заноса (патологического разрастания хориона плодного яйца), но также может сформироваться после окончания физиологической беременности [2]. В редких случаях ХК формируется во время беременности и проявляется очаговой неоплазией ворсинчатого трофобласта [11, 12]. Крайне редко ГХК поражает не только плаценту, но и плод, вызывая его гибель в пренатальном периоде или гибель новорожденного в неонатальном периоде [9]. Лечение ХК проводят как правило с использованием комбинаций химиотерапевтических препаратов [2, 11, 12].

К настоящему времени помимо химиотерапии разрабатываются подходы для таргетного воздействия на опухолевые клетки. Одной из перспективных мишеней противоопухолевой терапии является циклин-зависимая киназа (CDK) 8 и ее паралог CDK19 [5]. Семейство циклин-зависимых киназ включает около 20 белков, регулирующих клеточный цикл и транскрипцию [5]. Описано влияние CDK8/19 на активность РНК-полимеразы II и ряда транскрипционных факторов (SMAD, STAT, NFκB и других), а также участие в активации внутриклеточных путей передачи сигнала, в том числе p53-зависимого, TGFβ-зависимого, STAT1-пути и mTOR-пути [5]. Ингибирование CDK8/19 может быть перспективным подходом в терапии многих видов опухолей (колоректальный рак, меланома, рак груди, рак простаты, плоскоклеточный рак шейки матки и другие) [5]. Отметим, что ингибирование CDK8/19 также представляет интерес в плане регуляции активности клеток.

На данный момент нет данных об использовании низкомолекулярных ингибиторов CDK8/19 при ХК, а также их влиянии на клетки трофобласта. В связи с этим актуально исследование подобных ингибиторов в клеточной модели. Согласно описанному фенотипу и функциональной активности линии

JEG-3 [3, 4, 6, 7], эти клетки обладают характеристиками инвазивного трофобласта I триместра беременности. В частности, клетки линии JEG-3, как и клетки трофобласта, секретируют хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), VEGF, TGF β [3, 7]. Однако, в целом клетки линии JEG-3 являются опухолевыми, и могут использоваться в качестве модели опухолевой трансформации трофобласта.

Целью работы была оценка влияния ингибитора CDK8/19 на секреторную активность клеток линии JEG-3.

2 Материалы и методы

Клеточные культуры

Исследования проводили на клетках линии JEG-3 из Американской коллекции типовых культур («АТСС», США). Оригинальная линия получена Dr. Peter Kohler (Национальный институт здоровья ребенка и развития человека (NICHD), США) [4].

Клетки культивирования в полной среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium, Биолот, Россия) с инактивированной эмбриональной телячьей сывороткой (10%, Sigma, США), пируватом натрия (1 мМ, Sigma, США), пенициллином (100 Ед/мл) и стрептомицином (100 мкг/мл), L-глутамином (2 мМ) и раствором заменимых аминокислот (1%) (Sigma, США). Пересев клеток осуществляли каждые 48 часов. Дезинтеграцию конфлюэнтного монослоя клеток осуществляли с помощью смеси стерильных растворов версена (0,02%, Биолот, Россия) и трипсина (0,25%, Биолот, Россия). Жизнеспособность клеток контролировали с помощью раствора трипанового синего, она составляла не менее 93%. Все эксперименты с клеточными линиями проводили во влажной атмосфере при 37°C с 5% содержанием CO₂.

Индукторы

Использовали рекомбинантные цитокины в следующих концентрациях: TNF α (препарат «Рефнолин», Латвия) - 50 Ед/мл, IL-1 β (препарат «Беталейкин», Россия) - 1000 Ед/мл, IL-10 (R&D, США) - 10 нг/мл. Работе также использовали форбол 12-миристанат 13-ацетат (PMA) (10 нг/мл, R&D, США). Для подавления активности циклин-зависимых киназ CDK8/19 использовали специфический ингибитор (ИЦК, препарат «Кортистатин А», TargetMol, USA) в концентрации 1 мкМ.

Оценка влияния ИЦК на жизнеспособность клеток линии JEG-3

Клетки линии JEG-3 помещали в 96-луночный планшет (Sarstedt, Австрия) в 100 мкл полной культуральной среды и культивировали 22-24 часа, до образования 70% монослоя. Затем к клеткам добавляли ИЦК и инкубировали в течение 1 часа. Затем клетки снимали с планшета, промывая их смесью растворов версена и трипсина, переносили в пробирки и обрабатывали раствором пропидий иодида (2 мкг/мл, Sigma, США) при 4°C в течение 10 минут. Оценивали клеточную гибель по наличию пропидий иодида в клетках с помощью цитофлюориметра FacsCantoII (BD, США). Для контроля оценивали базовую гибель клеток линии JEG-3, не подвергавшихся воздействию ИЦК.

Оценка влияния ИЦК на секрецию β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) клетками линии JEG-3

Содержание β -ХГЧ в полученных образцах после культивирования клеток линии JEG-3 без и в присутствии ИЦК определяли методом электрохемилюминесцентного анализа с использованием коммерческих тест-систем Elecsys β HcG» фирмы Roche Diagnostics GmbH (Германия) на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas e411 (Япония).

Оценка влияния ИЦК на секреторный профиль клеток трофобласта линии JEG-3 без и в присутствии индукторов

Клетки линии JEG-3 культивировали также, как описано выше. Затем к клеткам вносили ИЦК, инкубировали 1 час, после чего в лунки добавляли цитокины в необходимых концентрациях и культивировали 24 часа. В качестве контроля использовали интактные клетки. Далее планшет центрифугировали при $200 \times g$ 10 минут, стерильно собирали кондиционированные клетками линии JEG-3 среды и замораживали их при -80°C . Оценку содержания и измерение концентрации цитокинов в полученных образцах проводили на проточном цитофлюориметре FACS Canto II (BD, США) при помощи метода анализа цитокинов CBA (Cytometric Bead Array), используя стандартные наборы: BD CBA human RANTES Flex Set, BD CBA human VEGF Flex Set, BD CBA human TGF β 1 Flex Set в соответствии с указаниями производителя (BD, США). Стандарты для построения калибровочной кривой обрабатывали аналогично опытным образцам. Затем с помощью калибровочной кривой устанавливали концентрации цитокинов. Проанализированы пробы от шести независимых экспериментов для контрольных образцов, и от трех независимых экспериментов для каждого индуктора и комбинации индуктора и ИЦК.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили в программе GraphPad Prism 8 (version 8.0.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA). Применяли методы непараметрической статистики, а именно ранговый критерий Манна-Уитни для попарных сравнений и тест Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) с последующим тестом множественных сравнений Данна (Dunn's post test) для сравнения параметров простимулированных клеток с контрольными интактными клетками. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$. Данные отражены в боксовых диаграммах, где границы прямоугольников соответствуют верхнему (75%) и нижнему (25%) квартилям, линия в прямоугольнике отражает значение медианы (m), минимум и максимум обозначены «усами» бокса.

3 Результаты

Оценено влияние ИЦК на жизнеспособность клеток линии JEG-3. Установлено, что количество погибших клеток, в присутствии ИЦК в использованной концентрации не изменялось по сравнению с гибелью нестимулированных клеток (Рисунок 1А). Установлено, что использованный ИЦК не влиял на продукцию клетками линии JEG-3 β ХГЧ (Рисунок 1Б).

Проанализирована секреция клетками линии JEG-3 цитокинов TGF β , RANTES и VEGF. Показано, что в случае инкубации как с провоспалительными цитокинами TNF α , IL-1 β , так и противовоспалительным цитокином IL-10 клетки секретируют большее количество TGF β 1, чем интактные клетки. В присутствии РМА клетки также повышали секрецию TGF β 1. ИЦК стимулировал секрецию клетками линии JEG-3 TGF β 1, но не вызывал изменения секреторной активности клеток в случае их последующей стимуляции цитокинами (Рисунок 2А). Изменений концентраций RANTES и VEGF в кондиционированных средах клеток линии JEG-3, проинкубированных с индукторами, а также в присутствии ИЦК не выявлено (Рисунок 2Б,В).

4 Обсуждение

В работе установлено, что ингибирование CDK8/19 не приводило к гибели клеток линии JEG-3 и не влияло на их секрецию β ХГЧ. Соответственно, терапия ХК с помощью подобного подхода маловероятна. Однако, в силу отсутствия клеточной токсичности ИЦК в использованной концентрации мы оценили его модулирующее влияние на клетки линии JEG-3. Для этого мы проанализировали секрецию клетками линии JEG-3 цитокинов VEGF, RANTES и TGF β 1 в присутствии индукторов и ИЦК.

Нами установлено, что интактные клетки линии JEG-3 секретируют цитокины TGF β 1, RANTES и ростовой фактор VEGF. Мы оценили секрецию цитокинов в присутствии РМА, являющегося индуктором протеинкиназы С и представляющего собой стандартным индуктор клеток в экспериментах *in vitro* [14]. Например, в клетках линии JEG-3 РМА стимулирует деградацию транскрипционного фактора GCMA, участвующего в формировании синцития [14]. Нами продемонстрировано, что РМА вызывает повышение секреции TGF β 1 клетками линии JEG-3, что дополняет данные литературы.

В качестве индукторов мы также использовали провоспалительные цитокины TNF α и IL-1 β , и противовоспалительный цитокин IL-10. Отмечено, что IL-1 β и TNF α присутствуют в сыворотке крови пациентов с ХК [10]. Zachariages E. et al. показали, что IL-1 β повышает гибель клеток линии JEG-3, в присутствии прогестерона жизнеспособность клеток возрастает [15]. Описано, что TNF α и IL-10 вызывают снижение экспрессии HLA-G клетками линии JEG-3, однако, отражалось ли это в изменении секреторной активности клеток, авторами не оценивалось [6]. Нами отмечено, что в результате инкубации клеток с TNF α , IL-1 β или IL-10 повышалась секреция TGF β 1, в то время как секреция RANTES и VEGF не изменялась. Вероятно, в условиях стрессового воздействия, которое в эксперименте вызывали провоспалительными стимулами, клетки линии JEG-3 компенсаторно увеличивают продукцию TGF β 1. Это предположение подкрепляется данными литературы о том, что клетки линии JEG-3 экспрессируют рецепторы к TGF β 1, а в присутствии этого цитокина повышается их пролиферация [13].

Отметим, что IL-10, являясь противовоспалительным цитокином, также стимулировал клетки линии JEG-3 к секреции TGF β 1. Ранее описано, что

клетки этой линии JEG-3 при совместном культивировании с НК-клетками могут вызывать синтез последними IL-10 [8]. Таким образом, секреция TGFβ1 является конститутивной для клеток линии JEG-3, а ее повышение при внешнем воздействии, как про-, так и противовоспалительном, отражает участие TGFβ1 в поддержании гомеостаза клеток трофобласта.

При анализе влияния ингибирования CDK8/19 на секрецию клетками линии JEG-3 цитокинов нами установлено, что сам ИЦК вызывал повышение содержания TGFβ1 в кондиционированных средах. Однако на фоне присутствия индукторов ИЦК не изменял секреторный профиль клеток, соответственно, ИЦК не влияет на эффекты цитокинов в отношении клеток линии JEG-3.

Таким образом, на основании полученных данных о секреции клетками линии JEG-3 цитокинов в присутствии ИЦК мы предполагаем, что ингибирование CDK8/19 не является вариантом обоснованной терапии при ХК. Однако, установленное нами отсутствие токсического воздействия на клетки и повышение секреции ими TGFβ1 в присутствии ИЦК позволяет рассмотреть перспективы этого подхода для модулирования функций клеток трофобласта при репродуктивных патологиях, например, для управления глубиной их инвазии. Исследование различных дозировок ИЦК или других препаратов-ингибиторов CDK8/19 также представляется целесообразным.

Информация о конфликте интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Влияние ИЦК на клетки линии JEG-3: А) жизнеспособность клеток в присутствии ИЦК, Б) секреция клетками β ХГЧ в присутствии ИЦК.

Figure 1. The effect of ICDK on JEG-3 cells: A) cell viability in the presence of ICDK, B) secretion of β hCG by cells in the presence of ICDK.

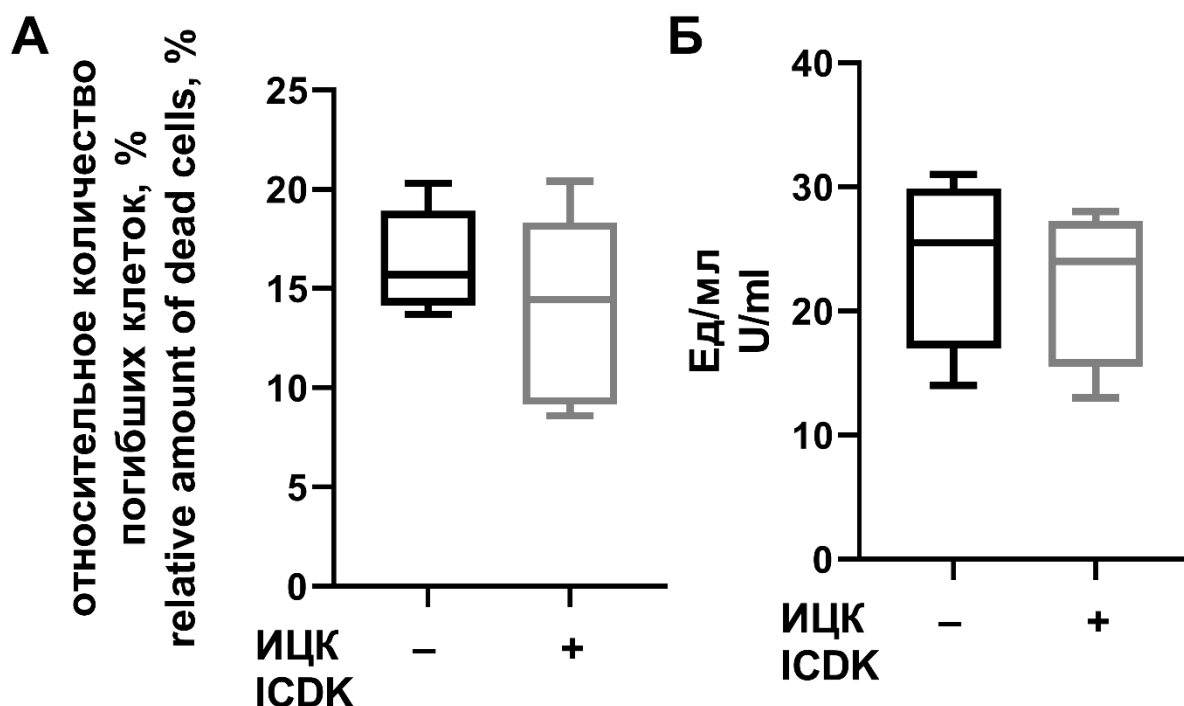
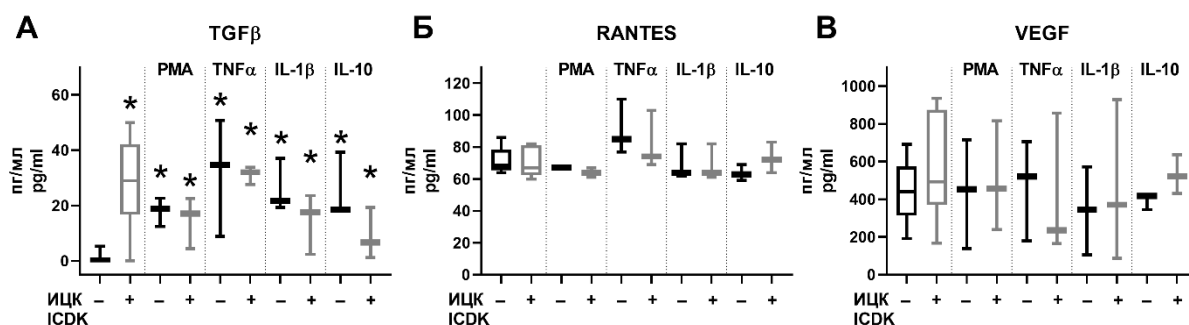


Рисунок 2. Влияние ИЦК и индукторов на секрецию клетками линии JEG-3 цитокинов: А) TGF β 1, Б) RANTES, В) VEGF. Отличие от нестимулированных клеток: * - $p < 0.05$.

Figure 2. The effect of ICDK and inducers on the cytokine secretion by JEG-3 cells: A) TGF β 1, B) RANTES, C) VEGF. Difference from unstimulated cells: * - $p < 0.05$.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Михайлова Валентина Анатольевна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории общей и клинической иммунологии, отдел иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»,

Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Телефон: +7(812)328-98-50,

e-mail: mva_spb@mail.ru

Valentina A. Mikhailova – DSc, leading researcher at the Laboratory of General and Clinical Immunology, Department of Immunology, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology

Address: 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3

Telephone: +7(812)328-98-50,

e-mail: mva_spb@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Гребенкина Полина Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Polina V. Grebenkina – junior researcher at the Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology.

Ошколова А. – лаборант-исследователь, отдел иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Oshkolova Arina – research assistant at the Department of Immunology, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology.

Хаймина Ульяна Максимовна - лаборант-исследователь, отдел иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Ulyana M. Khaymina - research assistant at the Department of Immunology, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology.

Тыщук Елизавета Владимировна - младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Elizaveta V. Tyshchuk – junior researcher at the Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology.

Денисова Елизавета Алексеевна - младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Elizaveta A. Denisova – junior researcher at the Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology.

Зементова Мария Сергеевна - младший научный сотрудник лаборатории общей и клинической иммунологии, отдел иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Maria S. Zementova - junior researcher at the Laboratory of General and Clinical Immunology, Department of Immunology, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology.

Перевязкина Марина Алексеевна - младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Marina A. Pereviazkina – junior researcher at the Laboratory of Intercellular Interactions, Department of Immunology, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology.

Беспалова Олеся Николаевна - д. м. н., заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Olesya N. Bespalova – DSc, Deputy Director of the D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology.

Соколов Дмитрий Игоревич, д.б.н., профессор, заведующий отделом иммунологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Dmitry I. Sokolov, DSc, Head of the Department of Immunology, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Reproductology.

Блок 3. Метаданные статьи

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА CDK8/19 НА СЕКРЕЦИЮ ЦИТОКИНОВ
ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ
EFFECT OF CDK8/19 INHIBITOR ON CYTOKINE SECRETION BY TUMOR
CELLS OF TROPHOBLASTIC ORIGIN)

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ПОДАВЛЕНИЕ CDK8/19 В КЛЕТКАХ JEG-3
CDK8/19 INHIBITION IN JEG-3 CELLS

Ключевые слова: JEG-3, TGF β 1, CDK8/19, хорионкарцинома, трофобласт, VEGF, RANTES.

Keywords: JEG-3, TGF β 1, CDK8/19, choriocarcinoma, trophoblast, VEGF, RANTES.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

27.03.2026

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название, выходные данные	Официальное англоязычное название	Полный интернет-адрес (URL) статьи
1	Aplin J.D., Myers J.E., Timms K., Westwood M. Tracking placental development in health and disease. Nat Rev Endocrinol, 2020, Vol.16, no 9, pp. 479-494. DOI: 10.1038/s41574-020-0372-6		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32601352 https://www.nature.com/articles/s41574-020-0372-6
2	Guerriero A., Alessandrini L., Santoro L., Ludwig K., Shafiei V., Goglia P., Srsen P., Tasca G., Dei Tos A.P. Early gestational choriocarcinoma: report of two cases and review of the literature. Pathologica, 2025, Vol.117, no 4, pp. 439-442. DOI: 10.32074/1591-951X-N994		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41243514
3	Hannan N.J., Paiva P., Dimitriadis E., Salamonsen L.A. Models for study of human embryo implantation: choice of cell lines? Biol Reprod, 2010, Vol.82, no 2, pp. 235-45. DOI: 10.1095/biolreprod.109.077800		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571263
4	Kohler P.O., Bridson W.E. Isolation of hormone-producing clonal lines of human choriocarcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 1971, Vol.32, no 5, pp. 683-687.		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5103722

	DOI: 10.1210/jcem-32-5-683		
5	Liu Y., Sun L., Lu H. A comprehensive description of cyclin-dependent kinase 8 (CDK8) inhibitors as anticancer agents. Bioorg Med Chem, 2025, Vol.128, no, pp. 118287. DOI: 10.1016/j.bmc.2025.118287		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40555028
6	Persson G., Bork J.B.S., Isgaard C., Larsen T.G., Bordoy A.M., Bengtsson M.S., Hviid T.V.F. Cytokine stimulation of the choriocarcinoma cell line JEG-3 leads to alterations in the HLA-G expression profile. Cell Immunol, 2020, Vol.352, pp. 104110. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104110		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387976
7	Poloski E., Oettel A., Ehrentraut S., Luley L., Costa S.D., Zenclussen A.C., Schumacher A. JEG-3 Trophoblast Cells Producing Human Chorionic Gonadotropin Promote Conversion of Human CD4+FOXP3- T Cells into CD4+FOXP3+ Regulatory T Cells and Foster T Cell Suppressive Activity. Biol Reprod, 2016, Vol.94, no 5, pp. 106. DOI: 10.1095/biolreprod.115.135541		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26962115
8	Rieger L., Kammerer U., Hofmann J., Sutterlin M., Dietl J. Choriocarcinoma cells modulate the cytokine production of decidual large granular lymphocytes in coculture. Am J Reprod Immunol, 2001, Vol.46, no 2, pp. 137-43. DOI: 10.1111/j.8755-8920.2001.460204.x		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11506078

9	Senthilmurugan S.,Radhakrishnan S. Dual presentation of metastatic gestational trophoblastic neoplasia in mother and infant: an infrequent diagnostic challenge. BMJ Case Rep, 2026, Vol.19, no 1, pp. e270038. DOI: 10.1136/bcr-2025-270038		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41500718
10	Shaarawy M.,Darwish N.A. Serum cytokines in gestational trophoblastic diseases. Acta Oncol, 1995, Vol.34, no 2, pp. 177-182. DOI: 10.3109/02841869509093953		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7718255
11	Sun Y., Zhou P., Tan Y., Liu T., Wang X.,Wang L. Intraplacental choriocarcinoma coexisting with fetomaternal hemorrhage and fetal intrahepatic portosystemic venous shunt in a term pregnancy: A case report. Medicine (Baltimore), 2025, Vol.104, no 35, pp. e44208. DOI: 10.1097/MD.00000000000044208		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40898500
12	Suzuki T., Ono M., Kojima J., Imai Y., Nagai T., Suzuki A., Kuji N.,Nishi H. Conception After Chemotherapy for Intraplacental Choriocarcinoma: Favorable 5-Year Follow-Up of the Mother and Child. Am J Case Rep, 2025, Vol.26, pp. e950426. DOI:10.12659/AJCR.950426		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41442441
13	Tan Y., Xu Q., Li Y., Mao X.,Zhang K. Crosstalk between the p38 and TGF-beta signaling pathways through TbetaRI, TbetaRII and Smad3 expression in placental choriocarcinoma JEG-3 cells. Oncol Lett, 2014, Vol.8, no 3, pp. 1307-1311.		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25120713

	DOI: 10.3892/ol.2014.2255		
14	Yasui Y., Yamada K., Takahashi S., Sugiura-Ogasawara M., Sato K., Miyazawa D., Sugiyama T., Kitade Y., Ueda H. PMA induces GCMa phosphorylation and alters its stability via the PKC- and ERK-dependent pathway. Biochem Biophys Res Commun, 2012, Vol.417, no 4, pp. 1127-32. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.12.059		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22206674
15	Zachariades E., Mparmpakas D., Thomas P., Rand-Weaver M., Karteris E. Crucial cross-talk of interleukin-1beta and progesterone in human choriocarcinoma. Int J Oncol, 2012, Vol.40, no 5, pp. 1358-64. DOI: 10.3892/ijo.2012.1349		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294087