

© Коллектив авторов, 2018
УДК 611.664:612.017.1:612.64

В. Л. Горячкина, С. Г. Мухамедова, А. С. Мальцева, В. В. Строгонова, М. Н. Аладин

ДЕЦИДУАЛЬНАЯ ОБОЛОЧКА: КЛЕТочНЫЕ ОСНОВЫ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ В СИСТЕМЕ МАТЬ—ПЛОД

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. С. Л. Кузнецов), ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава РФ

В обзоре рассматриваются особенности взаимодействия децидуальных клеток с клетками иммунной системы матери, локализованными в децидуальной ткани, при физиологической беременности. Представлены сведения об участии децидуальных клеток в инициации иммунного процесса. Показана роль децидуальных и иммунокомпетентных клеток в формировании иммунной толерантности за счет разнообразно секретируемых и экспрессируемых молекул цитокинов, осуществляющих контроль последовательных репродуктивных событий.

Ключевые слова: децидуальная оболочка, децидуальная ткань, децидуальные клетки, клетки иммунной системы матери, иммунная толерантность

В течение физиологической беременности отмечается толерантность иммунной системы матери к полуаллогенному плоду, а также снижение активности цитотоксического иммунного ответа. Последний процесс обусловлен наличием молекулы локуса HLA-G (histocompatibility antigen-G), экспрессируемой клетками трофобласта. Дело в том, что молекулы локуса HLA-G, соединяясь с различными рецепторами, регулируют цитотоксическую активность иммунных клеток децидуальной оболочки [16].

Как известно, децидуальная оболочка представляет собой фактически видоизмененный базальный и частично функциональный слой эндометрия, которые в процессе имплантации и дальнейшего развития плода (беременности) активно перестраиваются под действием эстрадиола и прогестерона [27]. Помимо этого, в эндометрий мигрируют и нейтрофилы, взаимодействие которых обеспечивает не только развитие толерантности к плоду, но и ограничивает инвагинацию трофобласта в эндометрий и пр. [5]. Этот процесс преобразования эндометрия получил название децидуализация. Следует отметить, что для описания децидуальной оболочки нередко используют термин децидуальная ткань.

Сигналом для начала децидуализации является имплантация бластоцисты. Этот процесс начинается с появлением вокруг терминальных ветвей спиральных артерий фибробластоподобных клеток, постепенно увеличивающихся в размере

и напоминающих эпителиальные клетки (начало образования децидуальных клеток). В этих клетках увеличивается содержание гликогена и липидов, происходит расширение цистерн эндоплазматической сети (ЭПС). Кроме этого, отмечаются заметное сближение клеток и увеличение количества плотных контактов и десмосом [17]. На стадии формирования децидуальные клетки продуцируют специфический белок PAP-A (pregnancy-associated plasma protein-A), усиливающий инвазию ворсин, а также трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor- β , TGF- β), ограничивающий пролиферацию трофобласта и его инвазию [11].

Процесс окончательного образования децидуальных клеток подробно описан в электронномикроскопическом исследовании [12]. Показано не только накопление гликогена и липидов, образование базальной мембраны вокруг децидуальных клеток, изменение межклеточного пространства, но и заметное увеличение промежуточных филаментов, состоящих из виментина. По мнению авторов, именно этот белок может быть использован как маркер децидуальных клеток [4]. В роли фенотипических маркеров децидуальных клеток могут выступать пролактин, инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor, IGF) и связывающий инсулиноподобный фактор роста белок IGFBP-1 (insulin-like growth factor binding protein-1) [3].

Сведения об авторах:

Горячкина Валерия Львовна, Мухамедова Светлана Галиевна (e-mail: m.alana2010@mail.ru), Мальцева Александра Сергеевна, Строгонова Валерия Викторовна, Аладин Марк Николаевич, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава РФ, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Наш обзор литературы посвящен клеточной основе иммунной толерантности системы мать—плод. При этом нельзя не отметить участие децидуальных клеток в инициации иммунного ответа. Так, рядом авторов была обнаружена заметная миграция лейкоцитов и макрофагов при восходящей инфекции в материнскую и плодную части плаценты. Также были продемонстрированы экспрессия toll-like-рецепторов (TLR1, TLR2, TLR4, TLR6), а также продукция децидуальными клетками широкого спектра цитокинов, хемокинов, простагландинов [6, 8, 15, 25, 26].

Что касается модуляции воспалительного ответа децидуальными клетками, то этот факт имеет большое значение для предотвращения недоношенности. Дело в том, что именно благодаря TLR возможно распознавание патогена и иницирование иммунного ответа [25].

Подтверждением активного участия децидуальных клеток в инициации иммунного процесса является выброс децидуальными клетками цитокинов и хемокинов в ответ на стимуляцию липополисахаридами и другими воспалительными стимулами [15]. Однако проведенные авторами [29] исследования регуляции воспаления и продукции стероидных гормонов не закончены и требуют дальнейшего продолжения.

По некоторым данным, в децидуальную оболочку из периферической крови мигрируют естественные киллеры (natural killer cells, NK-клетки) [18]. В I триместр беременности они составляют примерно 70 % децидуальных лейкоцитов. После 20-й недели число NK-клеток уменьшается примерно в 2 раза. Установлено, что миграция NK-клеток связана, во-первых, с секрецией трофобластом хемокинов [14], во-вторых, с миграцией NK-клеток в эндометрий под воздействием прогестерона, который индуцирует продукцию фактора ингибирования миграции макрофагов-1 β (macrophage migration inhibitory factor, MEIF-1 β) и фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) клетками стромы эндометрия. В эндометрии NK-клетки под влиянием прогестерона, интерлейкина-15 (IL-15) и пролактина пролиферируют и продуцируют цитокины [10]. Более подробно механизм миграции NK-клеток представлен в обзоре [18]. Следует отметить, что за счет связывания рецепторов KIR2DL4 (killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL4) NK-клеток с молекулами локуса HLA-G, экспрессируемыми клетками трофобласта, цитотоксическая активность NK-клеток подавляется. Связывание рецептов NK-клетки с молекулами локуса HLA-G стимулирует секрецию NK-клетками интерферона

(IFN) [31]. Кроме того, IFN стимулирует экспрессию молекул HLA-G и HLA-E трофобластом и эндотелием, что также способствует поддержанию состояния иммунной толерантности системы мать—плод [9]. Помимо участия NK-клеток в регуляции иммунного ответа, эти клетки продуцируют цитокины, оказывающие влияние на процесс имплантации и формирование плаценты [5]. В то же время, NK-клетки продуцируют фактор некроза опухолей- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), который оказывает негативное действие на инвазию трофобласта, не позволяя ему проникать чрезмерно далеко в эндометрий [10].

Децидуальные NK-клетки оказывают также иммуномодулирующее действие, секретируя галектин-1 (galectin-1), который ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов, снижает секрецию TNF- α , IL-2 и IFN активированными Т-лимфоцитами и продукцию IL-12 активированными макрофагами [10]. Предполагают, что именно NK-клетки элиминируют лимфоциты матери, которые оказались активированными в отношении плода [1].

Особого внимания заслуживает изучение Т-лимфоцитов, их взаимодействия с другими клеточными компонентами децидуальной оболочки. В децидуальную оболочку, как полагают, мигрируют наивные Т-клетки, клетки-памяти и эффекторные Т-лимфоциты под действием различных хемокинов, выделяемых децидуальными стромальными клетками [22]. Среди этих клеток следует отметить эффекторные CD4Т-хелперы (T-helper, Th) и их субпопуляции (Th1, Th2 и Th17), CD4Т-регуляторные клетки, а также CD8-цитотоксические Т-лимфоциты (cytotoxic T-lymphocyte, CTLs). Особенности функций Th1, Th2 и Th17 подробно описаны в обзоре [22]. Однако в настоящее время имеются новые данные относительно Th17-лимфоцитов. Во-первых, показано, что миграция Th17 в децидуальную ткань обусловлена секрецией CCL2 (C-C motif ligand 2) стромальными клетками децидуальной оболочки. Во-вторых, установлено, что Th17 содействуют инвазии и росту трофобласта, секретируя IL-17 в I триместр беременности. В-третьих, Th17, секретируя IL-17, угнетают апоптоз трофобласта. Не исключено, что Th1, продуцируя TNF- α и IFN- γ , вызывает апоптоз трофобласта, в то же время IL-10 дает противоположный эффект [31]. Также обнаружено преобладание Th17-лимфоцитов в децидуальной ткани среди других Т-лимфоцитов [28].

При физиологическом течении беременности Т-регуляторные клетки способствуют поддержанию состояния толерантности иммунной систе-

мы матери в отношении полуаллогенного плода за счет секреции TGF- β и IL-10 [13]. Кроме того, эти лимфоциты продуцируют IL-4, LIF (leukaemia inhibitory factor), MSF (macrophage suppressor factor), необходимых как на этапе имплантации, так и для дальнейшего развития плода и плаценты [22, 23]. Снижение продукции этих и других цитокинов приводит к нарушению их баланса и развитию таких патологий беременности, как гестоз [7].

Следующая популяция лимфоцитов — это цитотоксические или CD8-лимфоциты, которые способны прямо убивать клетки-мишени благодаря перфорину и гранзимам. Фактически они контролируют внедрение вирусов и различных патогенов в плаценту, обеспечивая тем самым благоприятные условия для развития плода. С другой стороны — цитокины IL-12 и IL-18, продуцируемые дендритными клетками и макрофагами, индуцируют продукцию CD8-лимфоцитами IFN- γ [22]. Вместе с тем, CD8-лимфоциты, секретируя кроме интерферона (IFN- γ), IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 и TNF- α , принимают участие в регуляции инвазии клеток трофобласта. На поздних сроках беременности CD8-лимфоциты участвуют в ограничении инвазии трофобласта, продуцируя IFN и TNF- α [2].

По мнению ряда авторов, децидуальные макрофаги (ДМф) вносят существенный вклад в формирование иммунной толерантности в I триместре беременности [21]. ДМф секретируют цитокины, хемокины, ростовые факторы: фактор роста кожи, TGF- β , фибронектин-1, IGF, противовоспалительные факторы: IL-10 и IDO (Indolamine 2,3-dioxygenase). Секретируемые децидуальными макрофагами различные хемокины привлекают в децидуальную ткань моноциты, Т-лимфоциты и NK-клетки. Полагают, что в децидуальной оболочке ДМф и NK-клетки располагаются рядом, тем самым контролируя работу друг друга и клеток микроокружения, включая трофобласт. Известно, что клетки, не несущие

молекулы локуса HLA I класса и экспрессирующие CD1, могут подавлять цитолитическую активность NK-клеток. Возможно, что ДМф благодаря экспрессии CD1 подавляют цитолитическую активность NK-клеток [7]. ДМф проявляют иммуносупрессивные свойства при подавлении Т-клеточного ответа, продуцируя IL-10 и IDO. При этом IL-10 подавляет синтез противовоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, снижает экспрессию молекул МНС II класса на макрофагах и дендритных клетках, аутокринно подавляет активацию ДМф через TLR [19]. Повышенная продукция IFN- γ в децидуальной оболочке при физиологической беременности NK-клетками и активированными Т-лимфоцитами индуцирует выработку ДМф IDO. Это приводит к депривации триптофана и его метаболитов, что обеспечивает угнетение активности Т-лимфоцитов и NK-клеток. В свою очередь, ДМф регулируют численность, дифференцировку и активность NK-клеток в децидуальной оболочке. Более подробно о роли ДМф в иммунном диалоге матери и плода изложено в обзоре [7].

В децидуальной оболочке матки на протяжении всей беременности находятся зрелые и незрелые децидуальные дендритные клетки (ДДК). Предполагают, что ДДК приобретают иммуносупрессивные свойства в результате их взаимодействия с молекулами локуса HLA-G, экспрессированными на поверхности клеток трофобласта. При этом повышается секреция TGF- β , IL-6 и IL-10. Более того, в ответ на интерферон децидуальные дендритные клетки экспрессируют молекулы локуса HLA-G, тем самым усиливая подавление клеток иммунной системы матери [20, 24].

В приведенной *таблице* собраны все хемокины, отмеченные в данном обзоре, а также клетки, их синтезирующие, и физиологические эффекты.

Таким образом, в децидуальной оболочке происходит сложное взаимодействие между децидуальными клетками и клетками иммун-

Иммунокомпетентные клетки, секретируемые ими хемокины и их физиологические эффекты

Тип клеток	Хемокин	Физиологический эффект
Децидуальные клетки	RAPP-A	Усиливает инвазию ворсин
	TGF- β	Ограничивает пролиферацию и инвазию трофобласта
	IGF	Используется как маркер ДК
	IGFBP-1	Используется как маркер ДК
	IL-10	Ингибирует цитотоксический эффект CD8+-лимфоцитов и NK-клеток, подавляет синтез провоспалительных цитокинов
	IL-12	Индуцирует продукцию IFN- γ
	IL-18	Индуцирует продукцию IFN- γ

Окончание таблицы

Тип клеток	Хемокин		Физиологический эффект
Т-лимфоциты		TGF- β	Ограничивает пролиферацию и инвазию трофобласта
		MEIF-1 β	Миграция NK-клеток в децидуальную оболочку
		IL-4	Противовоспалительный эффект
		MSF	Противовоспалительный эффект
	CD8, Th1	TNF- α	Подавляет инвазию и стимулирует апоптоз трофобласта
	CD8	IL-10	Ингибирует цитотоксический эффект CD8+-лимфоцитов и NK-клеток, подавляет синтез провоспалительных цитокинов
		IL-1	Регуляция инвазии трофобласта
		IL-2	Регуляция инвазии трофобласта
		IL-6	Регуляция инвазии трофобласта
		IL-8	Регуляция инвазии трофобласта
		IL-10	Ингибирует цитотоксический эффект CD8+-лимфоцитов и NK-клеток, подавляет синтез провоспалительных цитокинов
		IL-12	Индукция продукции IFN- γ
	Th1	IFN (IFN- γ)	Стимуляция экспрессии молекул HLA-G, HLA-E, трофобластом и эндотелием, подавление цитотоксического иммунного ответа, вызывает апоптоз трофобласта
	Th17	IL-17	Стимуляция инвазии и роста трофобласта, угнетение апоптоза
NK-клетки	IFN (IFN- γ)		Стимуляция экспрессии молекул HLA-G, HLA-E, трофобластом и эндотелием, подавление цитотоксического иммунного ответа, вызывает апоптоз трофобласта
	TNF- α		Подавляет инвазию и стимулируют апоптоз трофобласта
	Галектин-1		Ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов, снижает секрецию TNF- α , IL-2, IFN, IL-12
Клетки трофобласта	VEGF		Фактор роста эндотелия сосудов, миграция NK-клеток
Стромальные клетки	CCL2		Стимуляция миграции Th17
	VEGF		Фактор роста эндотелия сосудов, миграция NK-клеток
Макрофаги	IL-10		Ингибирует цитотоксический эффект CD8+-лимфоцитов и NK-клеток, подавляет синтез провоспалительных цитокинов
	IL-4		Противовоспалительный эффект
	IL-12		Индукция продукции IFN- γ
	IL-18		Индукция продукции IFN- γ
	IDO		Противовоспалительный эффект, угнетение активности Т-лимфоцитов и NK-клеток

Примечание. PAPP-A — pregnancy-associated plasma protein-A; TGF- β — transforming growth factor- β ; IGF — insulin-like growth factor; IGFBP-1 — insulin-like growth factor binding protein-1; IL — interleukin; MEIF-1 β — macrophage emigration inhibitory factor; MSF — macrophage suppressor factor; TNF- α — tumor necrosis factor- α ; IFN — interferon; VEGF — vascular endothelial growth factor; CCL2 — C-C motif ligand 2; IDO — indolamine 2,3-dioxygenase.

ной системы матери, направленное на обеспечение иммунной толерантности системы мать—плод. Так, влияние на процессы имплантации и формирования плаценты оказывают NK-клетки. Секретируя галектин-1, NK-клетки подавляют активность Т-лимфоцитов, способных проявлять активность в отношении плода. Инвазии и росту трофобласта содействуют наивные Т-клетки, клетки-памяти и эффекторные Т-лимфоциты. CD8-лимфоциты контролируют внедрение различных патогенов в плаценту посредством перфорин-гранзимового механизма.

В формировании иммунной толерантности также участвуют децидуальные макрофаги, регулируя численность, дифференцировку и активность иммунокомпетентных клеток. Нарушение этого межклеточного взаимодействия приводит к развитию осложнений беременности: невынашиванию, гестозу, иммуноконфликтной беременности.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Л. Г., С. Г. М.

Сбор и обработка материала: В. Л. Г., А. С. М., В. В. С., М. Н. А.

Статистическая обработка данных: В. Л. Г.

Анализ и интерпретация данных: В. Л. Г., С. Г. М.

Написание текста: В. Л. Г., С. Г. М.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции NK-клеток человека // Иммунология. 2012. № 4. С. 220–224 [Abakushina E.V., Kuzmina E.G., Kovalenko E.I. The main characteristics of human natural killer cells // Immunologiya. 2012. № 4. P. 220–224. In Russ.].
2. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // Вестник РАМН. 2013. № 11. С. 12–21 [Ailamazyan E.K., Stepanova O.I., Selkov S.A., Sokolov D.I. Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose // Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. 2013. № 11. P. 12–21. In Russ.].
3. Домнина А.Н., Новикова П.В., Фридлянская И.И., Шилина М.А., Зенин В.В., Никольский Н.Н. Индукция децидуальной дифференцировки в эндометриальных мезенхимальных стволовых клетках // Цитология. 2015. Т. 57, № 12. С. 880–884 [Domnina A.P., Novikova P.V., Fridlyanskaya I.I., Shilina M.A., Zenin V.V., Nikolsky N.N. Induction of decidual differentiation of endometrial mesenchymal stem cells // Tsitologiya. 2015. Vol. 57, № 12. P. 880–884. In Russ.].
4. Кобицкая Е.Л., Татарова Н.А., Михайлов В.М., Розанов Ю.М. Особенности соотношения процессов пролиферации и гибели клеток эндометрия при имплантации плодного яйца на передней и задней стенках матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т. 54, № 4. С. 69–73 [Kobitskaya E.L., Tatarova N.A., Mihailov V.M., Rozanov Yu.M. The peculiarities of correlation of process of endometrial cells proliferation and death during the implantation of embryo into front and back walls of uterus // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2005. Vol. 54, № 4. P. 69–73. In Russ.].
5. Сельков С.А., Соколов Д.И. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т. 59, № 1. С. 1–10 [Sel'kov S.A., Sokolov D.I. Immunological mechanisms of the control of the placental development // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2010. Vol. 59, № 1. P. 1–10. In Russ.].
6. Соколов Д.И., Лесничная М.В., Селютин А.В., Климова В.А., Аржанова О.Н., Сельков С.А. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе // Иммунология. 2009. № 1. С. 22–27 [Sokolov D.I., Lesnichnaya M.V., Selyutin A.V., Klimova V.A., Arzhanova O.N., Selkov S.A. The role of cytokines in the control of placental development in norm and in eclampsia // Immunologiya. 2009. № 1. P. 22–27. In Russ.].
7. Соколов Д.И., Сельков С.А. Децидуальные макрофаги: роль в иммунологическом диалоге матери и плода // Иммунология. 2014. Т. 35, № 2. С. 113–117 [Sokolov D.I., Sel'kov S.A. Decidual macrophages: the role in immunologic dialogue of mother and the fetus // Immunologiya. 2014. Vol. 35, № 2. P. 113–117. In Russ.].
8. Canavan T.P., Simhan H.N. Innate immune function of the human decidual cell at the maternal-fetal interface // J. Reprod. Immunol. 2007. Vol. 74, № 1–2. P. 46–52.
9. Coupel S., Moreau A., Hamidou M., Horejsi V., Soullillou J.-P., Charreau B. Expression and release of soluble HLA-E is an immunoregulatory feature of endothelial cell activation // Blood. 2007. Vol. 109, № 7. P. 2806–2814.
10. Dosiou C., Giudice L.C. Natural killers feels in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives // Endocr. rev. 2005. Vol. 26, № 1. P. 44–62.
11. Gellersen B., Brosens I., Brosens J. Decidualization of the human endometrium: mechanisms, function, and clinical perspectives // Sem. Rep. Med. 2007. Vol. 25, № 6. P. 445–453.
12. Gellersen B., Brosens J. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure // Endocr. Rev. 2014. Vol. 35, № 6. P. 851–905.
13. Guerin L.R., Prins J.R., Robertson S.A. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? // Hum. Rep. Update. 2009. Vol. 15, № 5. P. 517–535.
14. Hanna J., Wald O., Goldman-Wohl D., Prus D., Markel G., Gazit R., Katz G., Haimov-Kochman R., Fujii N., Yagel S., Peled A., Mandelboim O. CXCL 12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of CD16- human natural killer cells // Blood. 2003. Vol. 102, № 5. P. 1569–1577.
15. Himes K.P., Handley D., Chu T., Burke B., Bunce K., Simhan H.N., Peters D.G. Comprehensive analysis of the transcriptional response of human decidual cells to lipopolysaccharide stimulation // Journal of reproductive immunology. 2012. Vol. 93, № 1. P. 17–27.
16. Hunt J.S. HLA-G and immune tolerance in pregnancy // The FASEB J. 2005. Vol. 19. P. 681–693.
17. Kearns M., Lala P.K. Life history of decidual cells // Am. J. Rep. Immunol. 1983. Vol. 3, № 2. P. 78–82.
18. Lima P.D.A., Zhang J., Dunk C., Lye S.J., Croy B.A. Leukocyte driven-decidual angiogenesis in early pregnancy // Cell. Mol. Immunol. 2014. Vol. 11, № 6. P. 522–537.
19. McIntire R.H., Ganaciask G., Hunt J.S. Programming of human monocytes by the uteroplacental environment // Rep. Sci. 2008. Vol. 15, № 5. P. 437–447.
20. McIntire R.H., Morales P.J., Petroff M.G., Colonna M., Hunt J.S. Recombinant HLA-G5 and -G6 drive U937 myelomonocytic cell production of TGF- β 1 // J. Leukocyte Biol. 2004. Vol. 76. P. 1220–1228.
21. Nagamatsu T., Schust D.J. The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface // Rep. Sci. 2010. Vol. 17, № 3. P. 209–218.
22. Nancy P., Erlebacher A. T cell behavior at the maternal-fetal interface // The International journal of developmental biology. 2014. Vol. 58. P. 189–198.
23. Rajagopalan S., Fu J., Long E.O. Cutting Edge: Induction of IFN- γ production but not cytotoxicity by the killer cell Ig-like receptor KIR2DL4 (CD158d) in resting NK cell // J. Immunol. 2001. Vol. 167. P. 1877–1881.
24. Salamone G., Fraccaroli L., Gori S., Grasso E., Paparini D., Geffner J., Leirós C.P., Ramhorst R. Trophoblast cells induce a tolerogenic profile in dendritic cells // Hum. Rep. 2012. Vol. 27, № 9. P. 2598–2606.
25. Simhan H.N., Chiao J.P., Mattison D.R., Caritis S.N. Human decidual cell Toll-like receptor signaling in response to endotoxin: the effect of progestins // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198, № 1. P. 119e1–119e4.

26. Simhan H.N., Chura J.C., Rauk P.N. The effect of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 on lipopolisaccharide-stimulated production of prostaglandin E2 by cultured human decidual cells // J. Rep. Immunol. 2004. Vol. 64, № 1–2. P. 1–7.
27. Tang B., Guller S., Gurside E. Mechanism of human endometrial stromal cells decidualization // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994. Vol. 734, № 1. P. 19–25.
28. Toldi G., Molvarec A., Stenczer B., Muller V., Eszes N., Bohacs A. et al. Peripheral Th1/Th2/Th17 regulatory T-cell balance in asthmatic pregnancy // Int. Immunol.. 2011. Vol. 23. P. 669–677.
29. Tsai S.J., Wu M.H., Lin C.C., Sun H.C., Chen H.M. Regulation of steroidogenic acute regulatory protein expression and progesterone production in endometriotic stromal cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, № 12. P. 5765–5773.
30. Van der Meer A., Lukassen H.G., Van Lierop M.J., Wijnands F., Mosselman S., Braat D.D., Joosten I. Membrane-bound HLA-G activates proliferation and interferon- γ production by uterine natural killer cells // Mol. Hum. Rep. 2004. Vol. 10, № 3. P. 189–195.
31. Wu H.X., Jin L.P., Xu B., Liang S.S., Li D.J. Decidual stromal cells recruit Th17 cells into decidua to promote proliferation and

invasion of human trophoblast cells by secreting IL-17 // Cell. Mol. Immunol. 2014 Vol. 11. P. 253–262.

DECIDUA: CELLULAR BASIS OF THE IMMUNE TOLERANCE IN MATERNAL-FETAL SYSTEM

V. L. Goryachkina, S. G. Mukhamedova, A. S. Mal'tseva, V. V. Strogonova, M. N. Aladin

The review article describes the peculiarities of the interaction of decidual cells with the cells of maternal immune system localized in decidual tissue during physiological pregnancy. Information on the participation of decidual cells in the initiation of the immune process is presented. The role of decidual and immunocompetent cells is shown in the formation of immune tolerance due to variety of secreted and expressed cytokine molecules controlling successive reproductive events.

Key words: *decidua, decidual tissue, decidual cells, maternal immune cells, immune tolerance*

Department of Histology, Cytology and Embryology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991