

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.508661>

Морфологические и молекулярные особенности децидуальных клеток эндометрия при невынашивании беременности

Т.А. Гусарова¹, Н.В. Низяева², С.А. Михалёв³, Н.Б. Тихонова², Д.А. Оргадеева², Л.М. Михалёва², О.В. Шарапова¹

¹ Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация;

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация;

³ Научно-исследовательская лаборатория здоровья женщины, матери и ребёнка Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Децидуализация является динамичным многоэтапным процессом, в результате которого происходит трансформация удлинённых эндометриальных стромальных клеток в округлые эпителиоидоподобные децидуальные клетки в ответ на повышение уровня прогестерона. Децидуальные стромальные клетки играют важную роль на протяжении всей беременности, создавая толерантную микросреду — децидуальную оболочку — для подавления материнского иммунного ответа и предотвращения отторжения аллогенного плода. Считается, что децидуализация важна не только в установлении и поддержании беременности, для предотвращения ранних потерь, модуляции иммунного ответа, но и для контроля начала родовой деятельности, регуляции инвазии трофобласта, а также селекции эмбриона. Децидуальные клетки обладают иммуномодулирующими свойствами в отношении клеток врождённого и адаптивного иммунитета. Для поддержания беременности требуется селективная элиминация провоспалительных стареющих децидуальных клеток активированными маточными НК-клетками.

В обзоре приводятся данные о различных популяциях децидуализирующихся эндометриальных стромальных клеток, выделены их подтипы с различными функциональными характеристиками: предецидуальные, децидуальные и стареющие (сенесцентные), а также переходные. Показано, что повышение количества стареющих децидуальных клеток с провоспалительным фенотипом ведёт к потерям беременности. Проанализированы данные литературы, посвящённой децидуализации и её роли в генезе невынашивания беременности, а также подчёркивается важный вклад децидуальных стромальных клеток в микроокружение и их прямое или косвенное влияние на привлечение, распределение и функцию иммунных клеток, на ремоделирование внеклеточного матрикса и формирование плаценты.

Ключевые слова: децидуальные стромальные клетки; эндометрий; невынашивание беременности; стареющие клетки; хорион.

Как цитировать:

Гусарова Т.А., Низяева Н.В., Михалёв С.А., Тихонова Н.Б., Оргадеева Д.А., Михалёва Л.М., Шарапова О.В. Морфологические и молекулярные особенности децидуальных клеток эндометрия при невынашивании беременности // Морфология. 2023. Т. 161, № 1. С. 37–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.508661>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.508661>

Morphological and molecular features of decidual endometrial cells in miscarriage

Tatiana A. Gusarova¹, Natalia V. Nizyaeva², Sergej A. Mikhalev³, Natalia B. Tikhonova², Darya A. Orgadeeva², Liudmila M. Mikhaleva², Olga V. Sharapova¹

¹ V.V. Vinogradov Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation;

² A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation;

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Research Laboratory of Women's, Mother's and Child's Health, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Decidualization is a dynamic, multistep process that results in the differentiation of elongated endometrial stromal cells into round, epithelioid-like decidual cells in response to increasing progesterone levels. Throughout pregnancy, decidual stromal cells play an important role by creating a tolerant microenvironment, the decidua, to suppress the maternal immune response and prevent rejection of the allogeneic fetus. Decidualization is considered significant not only in the establishment and maintenance of pregnancy, prevention of early losses, and modulation of the immune response but also in the control of the onset of labor, regulation of trophoblast invasion, and embryo selection. Decidual cells have immunomodulatory properties in relation to cells of innate and adaptive immunity. Pregnancy maintenance requires selective elimination of proinflammatory senescent decidual cells by activated uterine natural killer cells. Data on various populations of decidualizing endometrial stromal cells revealed subtypes with different functional characteristics, namely, predecidual, decidual, transitional, and senescent subpopulations. An increase in the number of the latter with a proinflammatory phenotype leads to miscarriages. This paper analyzes the literature data on decidualization and its role in the genesis of miscarriage and highlights the contribution of decidual stromal cells to the microenvironment and their direct or indirect influence on the recruitment, distribution, and function of immune cells, extracellular matrix remodeling, and placenta formation.

Keywords: decidual cells; endometrium; early missed abortion; senescent cells; chorion.

To cite this article:

Gusarova TA, Nizyaeva NV, Mikhalev SA, Tikhonova NB, Orgadeeva DA, Mikhaleva LM, Sharapova OV. Morphological and molecular features of decidual endometrial cells in miscarriage. *Morphology*. 2023;161(1):37–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.508661>

ВВЕДЕНИЕ

Основная цель репродуктивного цикла женщины — обеспечить условия для развития здорового потомства в организме матери до момента рождения. После оплодотворения плодное яйцо внедряется в маточную стенку, и дальнейшее развитие зародыша и плода происходит в тесном контакте с материнскими тканями в маточно-плацентарной области (feto-maternal interface) системы «мать–плацента–плод». Аллогенность зародыша обуславливает проблему иммунной реактивности организма матери к чужеродным фетальным антигенам, которую необходимо решать. Эндометрий маточной стенки, в которую в норме происходит имплантация бластоцисты, подвергается изменениям, обозначаемым термином «децидуализация». Эти изменения обеспечивают инкапсуляцию бластоцисты и толерантность материнских тканей, контактирующих с аллогенными тканями зародыша. Начало децидуализации клеток эндометрия инициируются задолго до момента имплантации. У человека она вовсе не связана с самим фактом оплодотворения, а эволюционно заложена в спонтанный менструальный цикл и зависит от гормональной регуляции овуляторного цикла. Сам процесс децидуализации в пространственно-временном аспекте можно разделить на два основных временных этапа [1, 2]. Первый, часто обозначаемый термином «предецидуализация», связан с регулярными циклическими структурно-функциональными и количественными изменениями клеток эндометрия в секреторной фазе менструального цикла, которые направлены на подготовку эндометрия к возможности беспрепятственной имплантации бластоцисты. При отсутствии оплодотворения и имплантации наступает менструация, заключающаяся в отслойке и удалении из маточной полости изменённого эндометрия. При наступлении очередной секреторной фазы инициация предецидуализации повторяется. В случае же успешного оплодотворения и появления сигналов внедрения в маточную стенку бластоцисты наступает второй этап — «истинная» децидуализация. Он заключается в формировании провизорной гестационной структуры, составляющей материнскую часть плаценты, — децидуальную оболочку (decidua), созревание и поддержание которой происходит вплоть до родов [3]. С позиции структурно-функционального аспекта следует отметить множество клеточных и матриксных элементов эндометрия, подвергающихся изменениям и обеспечивающих основные задачи процесса. В предлагаемом обзоре литературы мы ограничились обсуждением изменений, которым подвергаются эндометриальные стромальные клетки (ЭСК), и нарушений децидуализации ЭСК при осложнениях первого триместра беременности. Другие клеточные компоненты, такие как иммунные клетки, элементы сосудов, особенности изменения матриксного состава, в обзоре упоминаются только при необходимости указать на их значение в децидуализации ЭСК.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

При подготовке обзора осуществлён поиск основополагающих публикаций в научных базах данных РИНЦ, Scopus, PubMed, Web of Science и Google Scholar за 2010–2023 годы по ключевым словам «децидуализация», «децидуальные клетки», «осложнения в первом триместре беременности», «невынашивание», «ранние потери беременности»; “decidualization”, “decidual cell”, “decidua”, “early pregnancy loss”, “early pregnancy complication”, “early missed abortion”.

ДЕЦИДУАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ В МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ КАК ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ

Успешная имплантация является конечным результатом сложного взаимодействия между двумя отдельными компонентами: жизнеспособной бластоцистой и подготовленным эндометрием. Подготовка эндометрия к имплантации заключается в развитии децидуальной реакции, начинается сразу после овуляции в ответ на гормональные стимулы и затрагивает все клеточные компоненты: эпителий, иммунные клетки, клетки сосудов и стромы. В онтогенезе спонтанная циклическая децидуализация в ответ на гормональные сигналы проявляется только с наступлением менархе. Чувствительность эндометрия к прогестерону устанавливается после длительного эстроген-зависимого роста матки, который начинается до развития молочных желёз у девочек препубертатного возраста и продолжается после менархе [1].

В пролиферативной (фолликулярной) фазе цикла эстрадиол стимулирует транскрипцию рецептора прогестерона в клетках эндометрия, обеспечивая их чувствительность к прогестерону в секреторной фазе [1, 3]. Эстроген-зависимая пролиферация во время фолликулярной фазы контролирует разделение эпителиальных и стромальных клеток эндометрия на субпопуляции с различными функциями после овуляции и ответом на децидуальные стимулы [2, 4, 5]. После овуляции повышение уровня прогестерона провоцирует начало децидуализации, и его высокий уровень поддерживается в течение всей беременности [6]. Прогестерон является важным сигналом децидуализации и предпосылкой успешной имплантации. Динамика интенсивности секреции яичниками эстрадиола и прогестерона в менструальном цикле контролирует децидуализацию и имплантацию [6, 7]. Известно, что постовуляторный дефицит прогестерона связан с бесплодием и повторяющимися выкидышами [8].

Рецепторы эстрогена и прогестерона относятся к ядерным факторам транскрипции, которые отвечают за запуск сигнальных путей, регулирующих децидуализацию и организованных в регуляторную сеть. Эта сеть состоит из последовательно активируемых транскрипционных факторов и белков-трансдукторов, передающих сигнал активации или ингибции и направляющих процесс

по тому или иному пути. Белки, относящиеся к транскрипционным факторам и составляющие цепочки сигнальных путей, могут подвергаться специфическому фосфорилированию, которое определяет их регуляторную функцию. Сигнальные пути, запускаемые прогестероном с накоплением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), способствуют экспрессии децидуальных регуляторов транскрипции, управляемых эпигенетическими модификациями, обеспечивают координацию передачи сигналов и посттранскрипционные изменения [9]. Так, в середине секреторной фазы в стромальных фибробластах происходит активация генетического модуля, включающего гены транскрипционных факторов *Dickkopf1 (DKK1)* и *CRYAB*, этот же модуль содержит иницирующий децидуализацию фактор транскрипции *FOXO1 (forkhead box protein O1)* и ген *IL15*. Важно отметить, что экспрессия этого модуля заметна уже в начале фазы, хоть и в меньшем проценте клеток и на более низком уровне [5].

Децидуализация стромальных клеток эндометрия представляет собой многоступенчатую программу дифференцировки, которая рассматривается как эволюционно сформированная реакция на острый клеточный стресс [10]. После овуляции наступает секреторная фаза цикла, характеризующаяся повышением циркулирующего уровня прогестерона и начальной реакцией децидуального стресса. Эндометрий женщины входит в короткий период рецептивного состояния (WOI — window of implantation, «окно имплантации»), который идеально подходит для имплантации бластоцисты [5]. Имплантация за пределами этого временного отрезка приводит к неудаче в установлении беременности или к увеличению риска неблагоприятных событий [11, 12]. Процесс децидуализации стромальных фибробластов характеризуется постепенным изменением их морфофункциональных характеристик. Удлиненные фибробластоподобные клетки пролиферативной фазы трансформируются в крупные круглые эпителиоподобные клетки с крупными ядрами, несколькими ядрышками, плотными секреторными гранулами вблизи цитоплазматической

мембраны, скоплением липидных капель и гликогена в цитоплазме, а также с увеличенным эндоплазматическим ретикуломом и комплексом Гольджи [13]. Специализированные децидуальные клетки появляются только через несколько дней после овуляции, но сам процесс иницируется в небольшом количестве клеток ещё до открытия WOI [5]. В середине секреторной фазы вокруг артерий верхних двух третей эндометрия децидуализируются стромальные клетки, и через примерно 6 дней после овуляции становится возможной имплантация. Обильное появление морфологически дифференцированных децидуальных клеток предвещает закрытие окна имплантации [9].

Изменение морфологии децидуализирующихся клеток связано с последовательным функциональным перепрограммированием. Активация прогестероном сигнального пути прогестеронового рецептора повышает уровень внутриклеточного цАМФ, который индуцирует децидуализацию, стимулирует экспрессию пролактина (PRL; prolactin) и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP1). Хотя PRL и IGFBP1 (PP12, плацентарный α -микроглобулин 1 (ПАМГ-1)) традиционно считаются маркерами децидуализации, децидуальные клетки продуцируют множество других факторов: интерлейкин-15 (IL-15), IL-11, эпидермальный фактор роста (EGF), гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF), активин А, прокинецитин-1, лейкемия-ингибирующий фактор (LIF; leukemia inhibitory factor), LEFTY2 (left-right determination factor 2), тканевый фактор, нейропептиды и т.д. [9, 14, 15] (рис. 1). Функциональные изменения стромального компонента при децидуализации включают организацию внеклеточного матрикса, клеточную адгезию, межклеточные взаимодействия, организацию цитоскелета, передачу сигналов, метаболизм, реакцию на стресс, а также влияют на клеточный цикл, дифференцировку и апоптоз [9, 14].

В менструальном цикле фенотип децидуализирующихся стромальных фибробластов меняется от средней к поздней секреторной фазе, заметно увеличивается экспрессия IGFBP1, а вот экспрессия PRL остаётся низкой. Исследователи

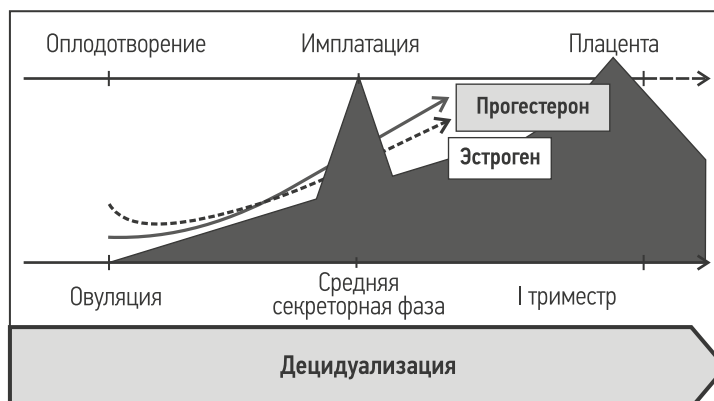


Рис. 1. Схема процесса децидуализации, начинающегося после фазы овуляции менструального цикла и до первого триместра беременности (цитируется по [15] с изменениями).

Fig. 1. Scheme of the decidualization process beginning after the ovulation phase of the menstrual cycle and before the first trimester of pregnancy (cited from [15] with modifications).

выявили два типа децидуализирующихся стромальных клеток: экспрессирующих только IGFBP1 и в меньшем количестве коэкспрессирующих как IGFBP1, так и PRL [5].

На функциональном уровне в популяции децидуализирующихся ЭСК выделяют следующие подтипы: предецидуальные (предЭСК), децидуальные (дЭСК) и стареющие, или сенесцентные (сендЭСК), а также переходные формы с признаками мезенхимально-эпителиального перехода [16]. При этом клетки, запустившие перепрограммирование транскрипции в соответствии с начальной децидуальной фазой, характеризующиеся повышением цАМФ [17], резким выбросом активных форм кислорода, секрецией медиаторов воспаления и ядерных аларминов, таких как IL-33 и HMGB1 [18–20], и позволяющие комплексам специфических транскрипционных факторов получить доступ к децидуальным генным сетям, обозначают как предЭСК. Параллельно массовое ремоделирование хроматина, включающее открытие, а также закрытие многочисленных локусов ДНК, позволяет получить доступ к промоторным и энхансерным областям, которые контролируют экспрессию специфических децидуальных генных сетей [21, 22]. Для дЭСК характерны прогестеронзависимость, активация защитных механизмов и подавление окислительного и метаболического стресса, активация клеточных защитных механизмов и избирательное подавление сигнальных путей, реагирующих на стресс. Следовательно, децидуальные стромальные клетки (ДСК) не только защищены от окислительного и метаболического стресса, но и в значительной степени невосприимчивы к вредным воздействиям окружающей среды [23]. Эти клетки становятся основой для формирования децидуальной оболочки в период гестации [24]. Они продуцируют большое количество CXCL14 и IL-15, необходимых для хемотаксиса и активации маточных натуральных киллеров (uterine natural killers; uNK-клеток) [3, 25], и эпигенетически подавляют хемокины, привлекающие цитотоксические Т-лимфоциты [26]. Функционально противоположными дЭСК являются сендЭСК, приобретающие секреторный фенотип, который ассоциируется со старением [27]. Такой фенотип включает провоспалительные цитокины, хемокины, модуляторы роста, ангиогенные факторы, белки внеклеточного матрикса и протеазы [28]. Данные клетки вовлечены в процессы ремоделирования тканей (в том числе во время развития плода), формирования плаценты и заживления ран [4, 29, 30]. Помимо основных трёх субпопуляций обнаружена дополнительная группа децидуальных клеток с признаками мезенхимально-эпителиального перехода — трансЭСК [4]. Эти клетки в значительной степени лишены рецепторов и лигандов, которые опосредуют взаимодействие с другими децидуальными субпопуляциями. Предполагают, что они способны влиять на восстановление тканей и стимулируют повторную эпителизацию эндометрия после менструации и родов [31].

В циклах без зачатия снижение уровня прогестерона приводит к нарушению взаимодействия между дЭСК

и uNK, что включает программу дифференцировки по направлению к фенотипам сендЭСК и трансЭСК, участвующим в разрушении и восстановлении тканей. Примечательно, что стареющие клетки также привлекают нейтрофилы и макрофаги, которые при активации и дегрануляции усиливают клеточное старение и разрушают межклеточный матрикс [32, 33]. Нарушение взаимодействия uNK и дЭСК в первом триместре беременности может стать причиной ранних потерь беременности. К концу срока беременности количество стареющих сендЭСК, экспрессирующих провоспалительные факторы, а также обуславливающих деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса, значительно возрастает, что способствует наступлению родов [16].

ДЕЦИДУАЛИЗАЦИЯ ПЕРИИМПЛАНТАЦИОННОГО ПЕРИОДА И ПРИ ПЛАЦЕНТАЦИИ

В готовом к имплантации рецептивном эндометрии в секреторной фазе цикла различают два поверхностных слоя — компактный наружный (stratum compactum) и губчатый (stratum spongiosum). Эмбрион при имплантации стимулирует дальнейшую децидуализацию стромальных фибробластов секреторной фазы с дифференцировкой на дополнительные подгруппы. Децидуальные клетки могут фенотипически отличаться в зависимости от расположения в губчатом или компактном слое и уровня экспрессии классических маркёров PRL и IGFBP1, а также маркёров мезенхимального происхождения, — гладкомышечного актина (alpha smooth muscle actin, α -SMA) и трансгелина [34].

При имплантации вневорсинчатый трофобласт сначала проникает в компактный слой, где находится пул клеток, которые синтезируют галектин-9 и CLEC2D, участвующие в подавлении иммунного ответа и способствующие инвазии [35]. В свою очередь IGFBP1 и PRL индуцируют инвазию и пролиферацию трофобласта через интегрины и рецепторы к PRL. Продукция LIF и IL-11 способствует адгезии и инвазии бластоцисты, а также дальнейшей плацентации [1]. Таким образом, при успешной имплантации происходят дальнейшая сегрегация и дифференцировка децидуализирующихся ЭСК из менее специализированных популяций секреторной фазы.

Децидуальные стромальные клетки выполняют важную роль на протяжении всей беременности, формируя толерантную микросреду — децидуальную оболочку — для подавления материнского иммунного ответа и предотвращения отторжения аллогенного плода. Они обладают иммуномодулирующими свойствами в отношении клеток врождённого и адаптивного иммунитета [14]. Контроль инвазии — одна из важных функций децидуальной оболочки [34]. Помимо дЭСК децидуальная ткань содержит как клетки гемопоэтического происхождения (макрофаги, uNK, моноциты), так и многоклеточные структуры — маточные железы и кровеносные сосуды, в том числе

спиральные артерии, поддерживающие кровоснабжение плода [15]. В-лимфоциты и Т-лимфоциты, тучные клетки, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы участвуют в обеспечении иммунологической толерантности, влияя на имплантацию эмбриона (помимо преобладающих в децидуальной оболочке uNK-клеток) [36, 37]. Чтобы сформировать функционально полноценную плаценту и обеспечить адекватное питание и рост плода, децидуальная оболочка должна в равной степени способствовать развитию инвазивного трофобласта, в то же время ограничивая его чрезмерную инвазию. Во время беременности ДСК взаимодействуют с иммунными клетками маточной стенки, образуя специальный матрикс для контролируемой инвазии трофобласта и образования плаценты [24].

Децидуализация ЭСК снижает цитотоксичность uNK через сигнальные пути *wisr2/IGF1* [38], а также за счёт продукции иммунорегуляторных факторов, включая PGE2 и индоламин-2,3-диоксигеназы [39]. При снижении экспрессии IGF1 цитотоксичность uNK-клеток становится нерегулируемой, что приводит к повышенному секреторному уровню провоспалительных цитокинов. Децидуальная оболочка может функционировать как биохимический и физический барьер, ограничивающий проникновение инвазивного трофобласта.

Децидуальная оболочка одновременно продуцирует как металлопротеиназы (MMP; metalloproteinases), так и их ингибиторы, которые противодействуют MMP и ограничивают инвазию цитотрофобласта, защищая эндометрий [40]. Кроме того, она синтезирует и компоненты внеклеточного матрикса, включая фибронектин, коллаген IV типа, ламинин, протеогликаны гепаран сульфат и декорин [41, 42]. Синтез гликопротеина EMILIN1 ДЭСК обеспечивает возможность клеткам инвазивного трофобласта мигрировать к EMILIN1 в процессе гаптотаксической направленной миграции, в которой участвуют интегрины (в гаптотаксисе градиент хемоаттрактанта экспрессируется или связывается на поверхности, в отличие от классической модели хемотаксиса, в которой градиент развивается в растворимой жидкости). Сигналы трофобласта, особенно PDGF-AA, в свою очередь запускают хемотаксическую и инвазивную миграцию стромальных клеток эндометрия [9].

РЕГУЛЯЦИЯ ДЕЦИДУАЛИЗАЦИИ

Факторы, регулирующие процесс децидуализации стромальных клеток эндометрия от инициации и контроля в менструальном цикле, через переход к гестационной трансформации, подготовке к родам и до обеспечения отслойки децидуальной оболочки в процессе родовой деятельности, достаточно многочисленны. Среди них гормональные, паракринные и аутокринные вещества; регуляторная сигнальная сеть, включающая ядерные рецепторы; множество транскрипционных, трансдукционных факторов [43], эпигенетических модификаторов, разнообразных некодирующих РНК [44], внеклеточных

везикул [45]; механическое и контактное клеточное взаимодействие; а также иммунное клеточное окружение. В данном обзоре мы не стали останавливаться на подробном описании всех известных факторов регуляции, указав по возможности ссылки на обзорные публикации. Однако стоит отметить, что сбой в любом звене регуляторной цепи, а также несвоевременное смещение баланса тех или иных факторов либо недостаток того или иного компонента, приведут к проблемам в имплантации и осложнениям беременности.

Роль внеклеточных везикул и микроРНК в децидуализации для эмбрионально-материнских взаимодействий ДЭСК показана при имплантации эмбрионов [46]. Внеклеточные везикулы представляют собой мембранные образования клеточного происхождения, которые доставляют биологически активные молекулы из клеток в клетки [46]. Содержимое везикул опосредует межклеточную коммуникацию и включает многочисленные органические соединения, такие как ДНК, микроРНК, белки и липиды [47].

Первичные стромальные клетки эндометрия человека секретируют внеклеточные везикулы во время децидуализации. Этот процесс контролируется посредством сигнального пути HIF2 α -RAB27B. Децидуальные везикулы содержат разнообразные белки, включая клеточные сигнальные молекулы, модуляторы роста, регуляторы метаболизма и факторы, контролирующие экспансию и ремоделирование эндотелиальных клеток. Секретируемые децидуальными клетками внеклеточные везикулы опосредуют функциональные связи между различными типами клеток в матке. Интернализация везикул, которые несут белок-переносчик глюкозы 1 (GLUT1), способствует поглощению глюкозы ЭСК, поддерживая и продвигая программу децидуализации. Кроме того, доставка везикул, полученных из ЭСК в эндотелиальные клетки, стимулирует пролиферацию эндотелия, усиливая формирование сосудистой сети. Стромальные внеклеточные везикулы также способствуют трансформации клеток трофобласта во вневорсинчатый трофобласт [45].

Показано, что снижение активности некодирующей РНК *microRNA-138-5p*, сверхэкспрессия *GPR124* и чрезмерная активация инфламмосомы NLRP3 были связаны с самопроизвольным выкидышем и не наблюдались при нормальной беременности. *MicroRNA-138-5p* и инфламмосома NLRP3, связанная с геном *GPR124*, содержались во внеклеточных везикулах, полученных из ДСК, что указывает на их потенциальную модулирующую роль в децидуальном программировании и плацентации [46, 48].

РОЛЬ ДЕЦИДУАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РАСПОЗНАВАНИИ И СЕЛЕКЦИИ ЭМБРИОНА

Имплантация бластоцисты является критическим событием в беременности человека и зависит как от физиологического состояния бластоцисты, так и от функционального

состояния слизистой оболочки матки. Неполноценная децидуализация приводит к недостатку или отсутствию секреции ряда гормональных и модулирующих факторов, обуславливает нарушения иммунной среды, что считается критическим фактором при невынашивании беременности. Выделяют привычное невынашивание беременности (ПНБ), к которому относят наличие более двух самопроизвольных абортов у одной и той же пары. Эволюция наделила эндометрий способностью оценивать качество эмбрионов: либо имплантации некачественного эмбриона не происходит, либо эмбрион отторгается вскоре после имплантации.

Эндометрий пациенток с ПНБ имеет дефекты распознавания качества эмбриона, что позволяет имплантировать эмбрионы низкого качества, поэтому при нарушении последующего эмбрионального развития происходит выкидыш. Более высокий показатель потери эмбрионов у пациенток с ПНБ убедительно свидетельствуют о дисфункции эндометрия [15].

Свойство децидуальной оболочки как биосенсора при селекции эмбриона описано при совместном культивировании человеческого эмбриона *in vitro* с дЭСК [49, 50]. Остановка развития эмбрионов вызывала выраженный ответ, характеризующийся селективным ингибированием ключевых медиаторов имплантации и иммуномодуляторов, включая IL-1b, -6, -10, -17 и -18, HB-EGF, эотаксин [49–51]. Изменения в кондиционированной среде, полученной при культивировании с эмбрионами, в дальнейшем успешно имплантированными, не подавляли способность НК-клеток в децидуальной оболочке к элиминации стареющих и повреждённых ДСК, в отличие от среды, сокультивированной с эмбрионами, которым не удалось имплантироваться. Эмбрионы с нарушениями развития вызывали стресс эндоплазматического ретикулума в ДСК человека. Указанный физиологический механизм предназначен для селекции и отбора маложизнеспособных эмбрионов.

Однако этот ответ специфичен только для децидуальных клеток, и такой эффект отсутствовал при сокультивировании с мезенхимальными стромальными клетками эндометрия [52].

Возрастные изменения в секретоме ДСК связаны со снижением пластичности эндометрия и неудачами имплантации [53].

При нарушении децидуализации, ведущем к ПНБ, помимо упомянутых проблем часто нарушается экспрессия ряда факторов, таких как транскрипционный фактор FOXO1A, трансформирующий фактор роста $\beta 2$ (TGF $\beta 2$), простагландины и их рецепторы, IL-1, LIF и gp130 (гликопротеин 130), а также Dickkopf1 [53].

Негативное влияние на репродуктивные исходы чаще всего обусловлено значимым увеличением мейотических дефектов в ооците, при этом большинство осложнений беременности, в том числе врождённые дефекты плода, чаще встречаются с увеличением возраста матери,

что было отмечено как у человека, так и у лабораторных животных. Беременность у старых самок мышей ассоциирована с нарушением развития плаценты и плода. Однако при переносе эмбрионов от старых матерей молодым реципиентам развитие как эмбриона, так и плаценты в значительной степени возвращается к норме [54], что согласуется с данными о наличии функционально обособленных субпопуляций децидуальных клеток [16].

Нарушения децидуализации могут привести к морфофункциональным изменениям как эндометрия, включая мезенхимальные стромальные клетки эндометрия и стволовые клетки [3, 55–57], так и иммунных клеток, в том числе uNK [58–60].

Показано, что децидуализация может сопровождаться появлением популяции сендЭСК [18]. Повышенный уровень сендЭСК в пролиферативной фазе обуславливает неудачу имплантации [52]. В то же время секретлируемый дЭСК IL-15 активирует uNK, способные элиминировать сендЭСК [18]. Указанный физиологический механизм предназначен для селекции и отбора маложизнеспособных эмбрионов.

Прогестеронзависимые противовоспалительные децидуальные клетки способствуют зачатию и сохранению беременности, тогда как провоспалительные, прогестероннезависимые, повреждённые или стареющие ЭСК контролируют ремоделирование тканей. При этом каждая децидуальная популяция задействует врождённые иммунные клетки: противовоспалительные дЭСК сотрудничают с uNK для устранения сендЭСК, в то время как сендЭСК способствуют привлечению нейтрофилов и макрофагов, чтобы помочь с разрушением и восстановлением тканей. При этом к концу срока беременности количество стареющих ЭСК, экспрессирующих факторы, которые обуславливают деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса, возрастает, что ведёт к наступлению родов [16]. Превышение количества провоспалительных сендЭСК над противовоспалительными дЭСК способствует инициации родовой деятельности, а если этот процесс начинается раньше срока, то происходит прерывание беременности [16] (рис. 2).

Примечательно, что ДСК, выделенные от больных с репродуктивными расстройствами, демонстрируют aberrantную децидуализацию в лабораторных условиях, оцениваемую по более низкому уровню PRL и/или IGFBP-1 по сравнению со здоровыми женщинами.

Роль провоспалительного ответа в генезе невынашивания показана во многих работах — как клинических, так и экспериментальных (к примеру, [56]).

Децидуальная оболочка играет важную роль не только в установлении и поддержании беременности, но и в контроле начала родовой деятельности. Известно, что изменение концентрации простагландинов и усиление провоспалительного ответа приводят к инициации родов, как своевременных, так и преждевременных. Установлено, что эндогенные уровни простагландинов

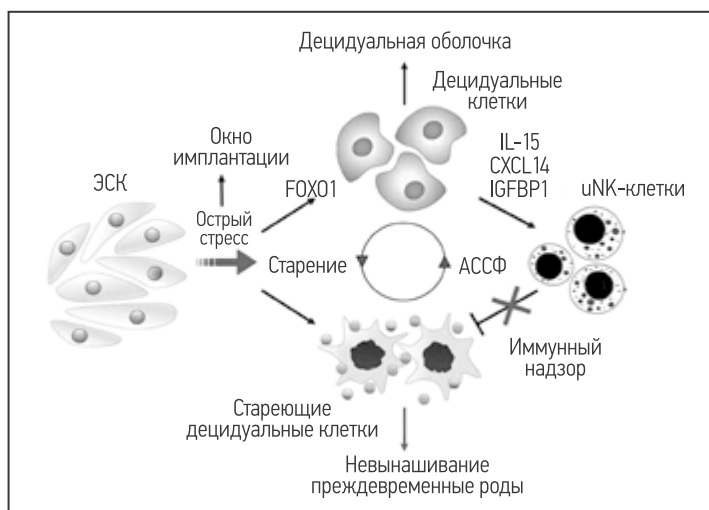


Рис. 2. Роль децидуальных клеток в поддержании физиологической беременности. Своевременная элиминация стареющих децидуальных клеток ведёт к поддержанию беременности. АССФ — ассоциированный со старением секреторный фенотип; ЭСК — эндометриальные стромальные клетки; цитируется по [15] с изменениями.

Fig. 2. The role of decidual cells in maintaining physiological pregnancy. Timely elimination of senescent decidual cells leads to the maintenance of pregnancy. АССФ — secretory phenotype associated with aging; ЭСК — endometrial stromal cells; cited from [15] with modifications.

при беременности в децидуальной оболочке более чем в 150 раз ниже, чем в эндометрии (это обусловлено снижением синтеза простагландинов).

Нарушение дифференцировки ЭСК наблюдается не только при ПНБ, но и при презкламписии, гестационном сахарном диабете, а также при эндометриозе и антифосфолипидном синдроме [9, 57].

Эндометриальные и децидуальные стромальные клетки человека представляют собой одни и те же клетки в разный репродуктивный период (небеременность и беременность соответственно). Хотя некоторые авторы считают, что ДСК возникают исключительно в результате дифференцировки стромальных клеток эндометрия, это дискуссионный вопрос: процессы децидуализации не заканчиваются формированием децидуальной оболочки.

Кроме того, фибробластоподобные клетки, полученные из различных тканей, при гормональной индукции сопровождаются увеличением экспрессии маркеров децидуализации (PRL и IGFBP1) [61]. Данный факт подтверждает, что клетки разных органов могут приобретать способность к децидуализации.

Учитывая, что ДСК синтезируют множество факторов роста, гормонов, внематочные ДСК могут оказаться важным резервом, синтезирующим различные молекулы для поддержания физиологического течения беременности [62], однако данный вопрос требует изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается большой интерес к молекулярно-генетическим механизмам децидуализации, включающей переход от начальной стадии

острого воспаления к стадии противовоспалительной секреции и, наконец, к стадии рецессии, вызванной клеточным стрессом, который обусловлен эмбрионом, снижением уровня прогестерона, старением или сочетанием всех этих факторов. Децидуализация эндометрия имеет важное значение не только в установлении и поддержании беременности, но и в предотвращении ранних потерь, модуляции иммунного ответа, а также в контроле начала родовой деятельности, регуляции инвазии трофобласта и селекции эмбриона. Для поддержания беременности требуется селективная элиминация провоспалительных стареющих децидуальных клеток активированными маточными NK-клетками. В связи с этим предимплантационные мероприятия или вмешательства будут иметь ключевое влияние на последующий исход беременности. Маркёры децидуализации могут помочь стратифицировать пациенток с высоким риском и повысить вероятность успешного наступления беременности. Экспериментальные животные модели, изучение эндометриальных и децидуальных стромальных клеток в культуре в сочетании с новыми технологиями, анализ генома, транскриптома, метаболома — всё это обеспечивает новую платформу для изучения механизмов децидуализации. Глубокий анализ информации и практическое применение этих знаний представляются крайне важными в прогнозировании течения беременности, для лечения, а также профилактики осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: Т.А. Гусарова — основная идея и дизайн статьи; Н.В. Низяева — редактирование текста; С.А. Михалёв — систематизация материала; Н.Б. Тихонова — анализ литературных источников; Д.А. Оргадеева — оформление рисунков; Л.М. Михалёва, О.В. Шаропова — редактирование текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Habiba M., Heyn R., Bianchi P., et al. The development of the human uterus: morphogenesis to menarche // *Hum Reprod Update*. 2021. Vol. 27, N 1. P. 1–26. doi: 10.1093/humupd/dmaa036
- Koos R.D. Minireview: putting physiology back into estrogens' mechanism of action // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152, N 12. P. 4481–4488. doi: 10.1210/en.2011-1449
- Lucas E.S., Vrljicak P., Muter J., et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window // *Commun Biol*. 2020. Vol. 3, N 1. P. 37. doi: 10.1038/s42003-020-0763-1
- Rawlings T.M., Makwana K., Taylor D.M., et al. Modelling the impact of decidual senescence on embryo implantation in human endometrial assembloids // *Elife*. 2021. Vol. 10. P. e69603. doi: 10.7554/eLife.69603
- Wang W., Vilella F., Alama P., et al. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle // *Nat Med*. 2020. Vol. 26, N 10. P. 1644–1653. doi: 10.1038/s41591-020-1040-z
- Wetendorf M., DeMayo F.J. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network // *Mol Cell Endocrinol*. 2012. Vol. 357, N 1-2. P. 108–118. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.028
- Maruyama T., Yoshimura Y. Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium // *Endocr J*. 2008. Vol. 55, N 5. P. 795–810. doi: 10.1507/endocrj.k08e-067
- Bhurke A.S., Bagchi I.C., Bagchi M.K. Progesterone-regulated endometrial factors controlling implantation // *Am J Reprod Immunol*. 2016. Vol. 75, N 3. P. 237–245. doi: 10.1111/aji.12473
- Gellersen B., Brosens J.J. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure // *Endocr Rev*. 2014. Vol. 35, N 6. P. 851–905. doi: 10.1210/er.2014-1045
- Erkenbrack E.M., Maziarz J.D., Griffith O.W., et al. The mammalian decidual cell evolved from a cellular stress response // *PLoS Biol*. 2018. Vol. 16, N 8. P. e2005594. doi: 10.1371/journal.pbio.2005594
- Valdes C.T., Schutt A., Simon C. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium // *Fertil Steril*. 2017. Vol. 108, N 1. P. 15–18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.033
- Franasiak J.M., Ruiz-Alonso M., Scott R.T., Simón C. Both slowly developing embryos and a variable pace of luteal endometrial progression may conspire to prevent normal birth in spite of a ca-

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. T.A. Gusarova — the main idea and design of the article; N.V. Nizyaeva — text editing; S.A. Mikhalev — systematization of the material; N.B. Tikhonova — systematization of the material; D.A. Orgadeeva — design of the drawing; L.M. Mikhaleva, O.V. Sharopova — text editing.

pable embryo // *Fertil Steril*. 2016. Vol. 105, N 4. P. 861–866. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.030

13. Kajihara T., Tanaka K., Oguro T., et al. Androgens modulate the morphological characteristics of human endometrial stromal cells decidualized in vitro // *Reprod Sci*. 2014. Vol. 21, N 3. P. 372–380. doi: 10.1177/1933719113497280

14. Wu H.M., Chen L.H., Hsu L.T., Lai C.H. Immune tolerance of embryo implantation and pregnancy: the role of human decidual stromal cell- and embryonic-derived extracellular vesicles // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 21. P. 13382. doi: 10.3390/ijms232113382

15. Vinketova K., Mourdjeva M., Oreshkova T. Human decidual stromal cells as a component of the implantation niche and a modulator of maternal immunity // *J Pregnancy*. 2016. Vol. 2016. P. 8689436. doi: 10.1155/2016/8689436

16. Muter J., Kong C.S., Brosens J.J. The role of decidual subpopulations in implantation, menstruation and miscarriage // *Front Reprod Health*. 2021. Vol. 3. P. 804921. doi: 10.3389/frph.2021.804921

17. Christian M., Zhang X., Schneider-Merck T., et al. Cyclic AMP-induced forkhead transcription factor, FKHR, cooperates with CCAAT/enhancer-binding protein beta in differentiating human endometrial stromal cells // *J Biol Chem*. 2002. Vol. 277, N 23. P. 20825–20832. doi: 10.1074/jbc.M201018200

18. Brighton P.J., Maruyama Y., Fishwick K., et al. Clearance of senescent decidual cells by uterine natural killer cells in cycling human endometrium // *Elife*. 2017. Vol. 6. P. e31274. doi: 10.7554/eLife.31274

19. Al-Sabbagh M., Fusi L., Higham J., et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species mediate decidualization of human endometrial stromal cells in response to cyclic AMP signaling // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152, N 2. P. 730–740. doi: 10.1210/en.2010-0899

20. Salker M.S., Nautiyal J., Steel J.H., et al. Disordered IL-33/ST2 activation in decidualizing stromal cells prolongs uterine receptivity in women with recurrent pregnancy loss // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 12. P. e52252. doi: 10.1371/journal.pone.0052252

21. Vrljicak P., Lucas E.S., Lansdowne L., et al. Analysis of chromatin accessibility in decidualizing human endometrial stromal cells // *FASEB J*. 2018. Vol. 32, N 5. P. 2467–2477. doi: 10.1096/fj.201701098R

22. Grimaldi G., Christian M., Quenby S., Brosens J.J. Expression of epigenetic effectors in decidualizing human endometrial stromal cells // *Mol Hum Reprod*. 2012. Vol. 18, N 9. P. 451–458. doi: 10.1093/molehr/gas020

- 23.** Leitao B., Jones M.C., Fusi L., et al. Silencing of the JNK pathway maintains progesterone receptor activity in decidualizing human endometrial stromal cells exposed to oxidative stress signals // *FASEB J.* 2010. Vol. 24, N 5. P. 1541–1551. doi: 10.1096/fj.09-149153
- 24.** Aplin J.D., Myers J.E., Timms K., Westwood M. Tracking placental development in health and disease // *Nat Rev Endocrinol.* 2020. Vol. 16, N 9. P. 479–494. doi: 10.1038/s41574-020-0372-6
- 25.** Marinčić M., Mika K., Chigurupati S., Lynch V.J. Evolutionary transcriptomics implicates HAND2 in the origins of implantation and regulation of gestation length // *Elife.* 2021. Vol. 10. P. e61257. doi: 10.7554/eLife.61257
- 26.** Nancy P., Tagliani E., Tay C.S., et al. Chemokine gene silencing in decidual stromal cells limits T cell access to the maternal-fetal interface // *Science.* 2012. Vol. 336, N 6086. P. 1317–1321. doi: 10.1126/science.1220030
- 27.** Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A., et al. Cellular senescence: defining a path forward // *Cell.* 2019. Vol. 179, N 4. P. 813–827. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005
- 28.** Birch J., Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues // *Genes Dev.* 2020. Vol. 34, N 23-24. P. 1565–1576. doi: 10.1101/gad.343129.120
- 29.** Muñoz-Espín D., Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014. Vol. 15, N 7. P. 482–496. doi: 10.1038/nrm3823
- 30.** Van Deursen J.M. The role of senescent cells in ageing // *Nature.* 2014. Vol. 509, N 7501. P. 439–446. doi: 10.1038/nature13193
- 31.** Owusu-Akyaw A., Krishnamoorthy K., Goldsmith L.T., Morelli S.S. The role of mesenchymal-epithelial transition in endometrial function // *Hum Reprod Update.* 2019. Vol. 25, N 1. P. 114–133. doi: 10.1093/humupd/dmy035
- 32.** Salamonsen L.A., Hutchison J.C., Gargett C.E. Cyclical endometrial repair and regeneration // *Development.* 2021. Vol. 148, N 17. P. dev199577. doi: 10.1242/dev.199577
- 33.** Lagnado A., Leslie J., Ruchaud-Sparagano M.H., et al. Neutrophils induce paracrine telomere dysfunction and senescence in ROS-dependent manner // *EMBO J.* 2021. Vol. 40, N 9. P. e106048. doi: 10.15252/embj.2020106048
- 34.** Vento-Tormo R., Efremova M., Botting R.A., et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans // *Nature.* 2018. Vol. 563, N 7731. P. 347–353. doi: 10.1038/s41586-018-0698-6
- 35.** Murata H., Tanaka S., Okada H. The regulators of human endometrial stromal cell decidualization // *Biomolecules.* 2022. Vol. 12, N 9. P. 1275. doi: 10.3390/biom12091275
- 36.** Murata H., Tanaka S., Okada H. Immune tolerance of the human decidua // *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, N 2. P. 351. doi: 10.3390/jcm10020351
- 37.** Ticconi C., Pietropolli A., Di Simone N., et al. Endometrial immune dysfunction in recurrent pregnancy loss // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N 21. P. 5332. doi: 10.3390/ijms20215332
- 38.** Lu H., Yang H.L., Zhou W.J. Rapamycin prevents spontaneous abortion by triggering decidual stromal cell autophagy-mediated NK cell residence // *Autophagy.* 2021. Vol. 17, N 9. P. 2511–2527. doi: 10.1080/15548627.2020.1833515
- 39.** Croxatto D., Vacca P., Canegallo F. Stromal cells from human decidua exert a strong inhibitory effect on NK cell function and dendritic cell differentiation // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 2. P. e89006. doi: 10.1371/journal.pone.0089006
- 40.** Hisamatsu Y., Murata H., Tsubokura H., et al. Metalloproteinases in human decidualized endometrial stromal cells // *Curr Issues Mol Biol.* 2021. Vol. 43, N 3. P. 2111–2123. doi: 10.3390/cimb43030146
- 41.** Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium // *Reprod Med Biol.* 2018. Vol. 17, N 3. P. 220–227. doi: 10.1002/rmb2.12088
- 42.** Halari C.D., Nandi P., Jeyarajah M.J., et al. Decorin production by the human decidua: role in decidual cell maturation // *Mol Hum Reprod.* 2020. Vol. 26, N 10. P. 784–796. doi: 10.1093/molehr/gaaa058
- 43.** Sharma S., Godbole G., Modi D. Decidual control of trophoblast invasion // *Am J Reprod Immunol.* 2016. Vol. 75, N 3. P. 341–350. doi: 10.1111/aji.12466
- 44.** Liu H., Huang X., Mor G., Liao A. Epigenetic modifications working in the decidualization and endometrial receptivity // *Cell Mol Life Sci.* 2020. Vol. 77. P. 2091–2101. doi: 10.1007/s00018-019-03395-9
- 45.** Ma Q., Beal J.R., Bhurke A., et al. Extracellular vesicles secreted by human uterine stromal cells regulate decidualization, angiogenesis, and trophoblast differentiation // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022. Vol. 119, N 38. P. e2200252119. doi: 10.1073/pnas.2200252119
- 46.** Wu H.M., Lo T.C., Tsai C.L., et al. Extracellular vesicle-associated microRNA-138-5p regulates embryo implantation and early pregnancy by adjusting GPR124 // *Pharmaceutics.* 2022. Vol. 14, N 6. P. 1172. doi: 10.3390/pharmaceutics14061172
- 47.** Vyas N., Dhawan J. Exosomes: mobile platforms for targeted and synergistic signaling across cell boundaries // *Cell Mol Life Sci.* 2017. Vol. 74, N 9. P. 1567–1576. doi: 10.1007/s00018-016-2413-9
- 48.** Табеева Г.И., Думановская М.П., Асатурова А.В., и др. Особенности регуляции и функции инфламасом при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы // *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2020. Т. 9, № 3. С. 12–20. doi: 10.31088/CEM2020.9.3.12-20
- 49.** Teklenburg G., Salker M., Molokhia M., et al. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation // *PLoS One.* 2010. Vol. 5, N 4. P. e10258. doi: 10.1371/journal.pone.0010258
- 50.** Богданова И.М., Болтовская М.Н. Естественная селекция эмбрионов человека: иммунные механизмы контроля качества // *Иммунология.* 2019. Т. 40, № 1. С. 68–73. doi: 10.24411/0206-4952-2019-11008
- 51.** Kong C.S., Ordoñez A.A., Turner S. Embryo biosensing by uterine natural killer cells determines endometrial fate decisions at implantation // *FASEB J.* 2021. Vol. 35, N 4. P. e21336. doi: 10.1096/fj.202002217R
- 52.** Deryabin P.I., Borodkina A.V. Stromal cell senescence contributes to impaired endometrial decidualization and defective interaction with trophoblast cells // *Hum Reprod.* 2022. Vol. 37, N 7. P. 1505–1524. doi: 10.1093/humrep/deac112
- 53.** Tapia-Pizarro A., Figueroa P., Brito J., et al. Endometrial gene expression reveals compromised progesterone signaling in women refractory to embryo implantation // *Reprod Biol Endocrinol.* 2014. Vol. 12. P. 92. doi: 10.1186/1477-7827-12-92
- 54.** Woods L., Perez-Garcia V., Kieckbusch J., et al. Decidualisation and placental defects are a major cause of age-related reproductive decline // *Nat Commun.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 352. doi: 10.1038/s41467-017-00308-x
- 55.** Lucas E.S., Dyer N.P., Murakami K., et al. Loss of endometrial plasticity in recurrent pregnancy loss // *Stem Cells.* 2016. Vol. 34, N 2. P. 346–356. doi: 10.1002/stem.2222

56. Табеева Г.И., Думановская М.Р., Богданова И.М. Особенности морфофункционального состояния маточно-плацентарной единицы и эмбриона мыши на ранних сроках экспериментального невынашивания беременности // Клиническая и экспериментальная морфология. 2020. Т. 9, № 3. С. 50–60. doi: 10.31088/CEM2020.9.3.50-60

57. Garrido-Gomez T., Dominguez F., Quiñero A., et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology // Proc Natl Acad Sci U S A. 2017. Vol. 114, N 40. P. E8468–E8477. doi: 10.1073/pnas.1706546114

58. Богданова И.М., Фокина Т.В., Степанова И.И. Роль децидуализации эндометрия в наступлении и развитии беременности // Клиническая и экспериментальная морфология. 2018. Т. 28, № 4. С. 50–60. doi: 10.31088/2226-5988-2018-28-4-50-60

59. Гребенкина П.В., Михайлова В.А., Ошколова А.А., и др. Децидуальные естественные киллеры и клетки трофобласта: клеточные, гуморальные и молекулярные механизмы взаимодействия // Медицинская иммунология. 2022. Т. 24, № 6. С. 1085–1108. doi: 10.15789/1563-0625-DNK-2540

60. Милованов А.П., Ожиганова И.Н. Эмбриохориальная недостаточность: анатофизиологические предпосылки, обоснование, дефиниции и патогенетические механизмы // Архив патологии. 2014. Т. 76, № 3. С. 4–8.

61. Smits L., Bockstal M.V., Frezin J. Deciduoosis of the appendix: a rare cause of acute abdomen during pregnancy (a case report) // Pan Afr Med J. 2020. Vol. 37. P. 316. doi: 10.11604/pamj.2020.37.316.26728

62. Kong C.-S., Orbonez A.A., Turner S., et al. Involvement of uterine natural killer cells in the natural selection of human embryos at implantation // BioRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.08.14.251033

REFERENCES

1. Habiba M, Heyn R, Bianchi P, et al. The development of the human uterus: morphogenesis to menarche. *Hum Reprod Update*. 2021;27(1):1–26. doi: 10.1093/humupd/dmaa036

2. Koos RD. Minireview: putting physiology back into estrogens' mechanism of action. *Endocrinology*. 2011;152(12):4481–4488. doi: 10.1210/en.2011-1449

3. Lucas ES, Vrljicak P, Muter J, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window. *Commun Biol*. 2020;3(1):37. doi: 10.1038/s42003-020-0763-1

4. Rawlings TM, Makwana K, Taylor DM, et al. Modelling the impact of decidual senescence on embryo implantation in human endometrial assembloids. *Elife*. 2021;10:e69603. doi: 10.7554/eLife.69603

5. Wang W, Vilella F, Alama P, et al. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle. *Nat Med*. 2020;26(10):1644–1653. doi: 10.1038/s41591-020-1040-z

6. Wetendorf M, DeMayo FJ. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;357(1–2):108–118. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.028

7. Maruyama T, Yoshimura Y. Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium. *Endocr J*. 2008;55(5):795–810. doi: 10.1507/endocrj.k08e-067

8. Bhurke AS, Bagchi IC, Bagchi MK. Progesterone-regulated endometrial factors controlling implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(3):237–245. doi: 10.1111/aji.12473

9. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014;35(6):851–905. doi: 10.1210/er.2014-1045

10. Erkenbrack EM, Maziarz JD, Griffith OW, et al. The mammalian decidual cell evolved from a cellular stress response. *PLoS Biol*. 2018;16(8):e2005594. doi: 10.1371/journal.pbio.2005594

11. Valdes CT, Schutt A, Simon C. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril*. 2017;108(1):15–18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.033

12. Fransiak JM, Ruiz-Alonso M, Scott RT, Simón C. Both slowly developing embryos and a variable pace of luteal endometrial progression may conspire to prevent normal birth in spite of a capable embryo. *Fertil Steril*. 2016;105(4):861–866. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.030

13. Kajihara T, Tanaka K, Oguro T, et al. Androgens modulate the morphological characteristics of human endometrial stromal cells decidualized in vitro. *Reprod Sci*. 2014;21(3):372–380. doi: 10.1177/1933719113497280

14. Wu HM, Chen LH, Hsu LT, Lai CH. Immune tolerance of embryo implantation and pregnancy: the role of human decidual stromal cell- and embryonic-derived extracellular vesicles. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13382. doi: 10.3390/ijms232113382

15. Vinketova K, Mourdjeva M, Oreshkova T. Human decidual stromal cells as a component of the implantation niche and a modulator of maternal immunity. *J Pregnancy*. 2016;2016:8689436. doi: 10.1155/2016/8689436

16. Muter J, Kong CS, Brosens JJ. The role of decidual subpopulations in implantation, menstruation and miscarriage. *Front Reprod Health*. 2021;3:804921. doi: 10.3389/frph.2021.804921

17. Christian M, Zhang X, Schneider-Merck T, et al. Cyclic AMP-induced forkhead transcription factor, FKHR, cooperates with CCAAT/enhancer-binding protein beta in differentiating human endometrial stromal cells. *J Biol Chem*. 2002;277(23):20825–20832. doi: 10.1074/jbc.M201018200

18. Brighton PJ, Maruyama Y, Fishwick K, et al. Clearance of senescent decidual cells by uterine natural killer cells in cycling human endometrium. *Elife*. 2017;6:e31274. doi: 10.7554/eLife.31274

19. Al-Sabbagh M, Fusi L, Higham J, et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species mediate decidualization of human endometrial stromal cells in response to cyclic AMP signaling. *Endocrinology*. 2011;152(2):730–740. doi: 10.1210/en.2010-0899

20. Salker MS, Nautiyal J, Steel JH, et al. Disordered IL-33/ST2 activation in decidualizing stromal cells prolongs uterine receptivity in women with recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2012;7(12):e52252. doi: 10.1371/journal.pone.0052252

21. Vrljicak P, Lucas ES, Lansdowne L, et al. Analysis of chromatin accessibility in decidualizing human endometrial stromal cells. *FASEB J*. 2018;32(5):2467–2477. doi: 10.1096/fj.201701098R

22. Grimaldi G, Christian M, Quenby S, Brosens JJ. Expression of epigenetic effectors in decidualizing human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod*. 2012;18(9):451–438. doi: 10.1093/molehr/gas020

23. Leitao B, Jones MC, Fusi L, et al. Silencing of the JNK pathway maintains progesterone receptor activity in decidualizing human en-

- ometrial stromal cells exposed to oxidative stress signals. *FASEB J*. 2010;24(5):1541–1551. doi: 10.1096/fj.09-149153
24. Aplin JD, Myers JE, Timms K, Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(9):479–494. doi: 10.1038/s41574-020-0372-6
25. Marinić M, Mika K, Chigurupati S, Lynch VJ. Evolutionary transcriptomics implicates HAND2 in the origins of implantation and regulation of gestation length. *Elife*. 2021;10:e61257. doi: 10.7554/eLife.61257
26. Nancy P, Tagliani E, Tay CS, et al. Chemokine gene silencing in decidual stromal cells limits T cell access to the maternal-fetal interface. *Science*. 2012;336(6086):1317–1321. doi: 10.1126/science.1220030
27. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, et al. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell*. 2019;179(4):813–827. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005
28. Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes Dev*. 2020;34(23-24):1565–1576. doi: 10.1101/gad.343129.120
29. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(7):482–496. doi: 10.1038/nrm3823
30. Van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature*. 2014;509(7501):439–446. doi: 10.1038/nature13193
31. Owusu-Akyaw A, Krishnamoorthy K, Goldsmith LT, Morelli SS. The role of mesenchymal-epithelial transition in endometrial function. *Hum Reprod Update*. 2019;25(1):114–133. doi: 10.1093/humupd/dmy035
32. Salamonsen LA, Hutchison JC, Gargett CE. Cyclical endometrial repair and regeneration. *Development*. 2021;148(17):dev199577. doi: 10.1242/dev.199577
33. Lagnado A, Leslie J, Ruchaud-Sparagano MH, et al. Neutrophils induce paracrine telomere dysfunction and senescence in ROS-dependent manner. *EMBO J*. 2021;40(9):e106048. doi: 10.15252/embj.2020106048
34. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature*. 2018;563(7731):347–353. doi: 10.1038/s41586-018-0698-6
35. Murata H, Tanaka S, Okada H. The regulators of human endometrial stromal cell decidualization. *Biomolecules*. 2022;12(9):1275. doi: 10.3390/biom12091275
36. Murata H, Tanaka S, Okada H. Immune tolerance of the human decidua. *J Clin Med*. 2021;10(2):351. doi: 10.3390/jcm10020351
37. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, et al. Endometrial immune dysfunction in recurrent pregnancy loss. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5332. doi: 10.3390/ijms20215332
38. Lu H, Yang HL, Zhou WJ. Rapamycin prevents spontaneous abortion by triggering decidual stromal cell autophagy-mediated NK cell residence. *Autophagy*. 2021;17(9):2511–2527. doi: 10.1080/15548627.2020.1833515
39. Croxatto D, Vacca P, Canegallo F. Stromal cells from human decidua exert a strong inhibitory effect on NK cell function and dendritic cell differentiation. *PLoS One*. 2014;9(2):e89006. doi: 10.1371/journal.pone.0089006
40. Hisamatsu Y, Murata H, Tsubokura H, et al. Matrix metalloproteinases in human decidualized endometrial stromal cells. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;43(3):2111–2123. doi: 10.3390/cimb43030146
41. Okada H, Tsuzuki T, Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol*. 2018;17(3):220–227. doi: 10.1002/rmb2.12088
42. Halari CD, Nandi P, Jeyarajah MJ, et al. Decorin production by the human decidua: role in decidual cell maturation. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(10):784–796. doi: 10.1093/molehr/gaaa058
43. Sharma S, Godbole G, Modi D. Decidual control of trophoblast invasion. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(3):341–350. doi: 10.1111/aji.12466
44. Liu H, Huang X, Mor G, Liao A. Epigenetic modifications working in the decidualization and endometrial receptivity. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77:2091–2101. doi: 10.1007/s00018-019-03395-9
45. Ma Q, Beal JR, Bhurke A, et al. Extracellular vesicles secreted by human uterine stromal cells regulate decidualization, angiogenesis, and trophoblast differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(38):e2200252119. doi: 10.1073/pnas.2200252119
46. Wu HM, Lo TC, Tsai CL, et al. Extracellular vesicle-associated microRNA-138-5p regulates embryo implantation and early pregnancy by adjusting GPR124. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1172. doi: 10.3390/pharmaceutics14061172
47. Vyas N, Dhawan J. Exosomes: mobile platforms for targeted and synergistic signaling across cell boundaries. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(9):1567–1576. doi: 10.1007/s00018-016-2413-9
48. Tabeeva GI, Dumanovskaja MR, Asaturova AV, et al. Features of regulation and function of inflammasomes in inflammatory diseases of the female reproductive system. *Clinical and Experimental Morphology*. 2020;9(3):12–20. (In Russ). doi: 10.31088/CEM2020.9.3.12-20
49. Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, et al. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. *PLoS One*. 2010;5(4):e10258. doi: 10.1371/journal.pone.0010258
50. Bogdanova IM, Boltovskaja MN. Natural selection of human embryos: immune mechanisms of quality control. *Immunologiya*. 2019;40(1):68–73. (In Russ). doi: 10.24411/0206-4952-2019-11008
51. Kong CS, Ordoñez AA, Turner S. Embryo biosensing by uterine natural killer cells determines endometrial fate decisions at implantation. *FASEB J*. 2021;35(4):e21336. doi: 10.1096/fj.202002217R
52. Deryabin PI, Borodkina AV. Stromal cell senescence contributes to impaired endometrial decidualization and defective interaction with trophoblast cells. *Hum Reprod*. 2022;37(7):1505–1524. doi: 10.1093/humrep/deac112
53. Tapia-Pizarro A, Figueroa P, Brito J, et al. Endometrial gene expression reveals compromised progesterone signaling in women refractory to embryo implantation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:92. doi: 10.1186/1477-7827-12-92
54. Woods L, Perez-Garcia V, Kieckbusch J, et al. Decidualisation and placentation defects are a major cause of age-related reproductive decline. *Nat Commun*. 2017;8(1):352. doi: 10.1038/s41467-017-00308-x
55. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, et al. Loss of endometrial plasticity in recurrent pregnancy loss. *Stem Cells*. 2016;34(2):346–356. doi: 10.1002/stem.2222
56. Tabeeva GI, Dumanovskaja MR, Bogdanova IM, et al. Morphofunctional features of the uteroplacental unit and mouse embryo in the early stages of experimental miscarriage. *Clinical and Experimental Morphology*. 2020;9(3):50–60. (In Russ). doi: 10.31088/CEM2020.9.3.50-60
57. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñero A, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):E8468–E8477. doi: 10.1073/pnas.1706546114
58. Bogdanova IM, Fokina TV, Stepanova II, et al. The role of the endometrial decidualization in the establishment and development of

pregnancy. *Clinical and Experimental Morphology*. 2018;7(4):50–60. (In Russ). doi: 10.31088/2226-5988-2018-28-4-50-60

59. Grebenkina PV, Mikhailova VA, Oshkolova AA, et al. Decidual natural killer cells and trophoblast cells: cellular, humoral and molecular mechanisms of interaction. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(6):1085–1108. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-DNK-2540

60. Milovanov AP, Ozhiganova IN. Embryochorionic insufficiency: anatomic and physiologic prerequisites, rationale, definitions

and pathogenetic mechanisms. *Arkhiv Patologii*. 2014;76(3):4–8. (In Russ.)

61. Smits L, Bockstal MV, Frezin J. Deciduositis of the appendix: a rare cause of acute abdomen during pregnancy (a case report). *Pan Afr Med J*. 2020;37:316. doi: 10.11604/pamj.2020.37.316.26728

62. Kong C-S, Ordoñez AA, Turner S, et al. Involvement of uterine natural killer cells in the natural selection of human embryos at implantation. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.08.14.251033

ОБ АВТОРАХ

* **Низяева Наталья Викторовна**, д.м.н.;

адрес: Российская Федерация, 117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61;

ORCID: 0000-0001-5592-5690;

eLibrary SPIN: 9893-2630;

e-mail: niziaeva@gmail.com

Гусарова Татьяна Анатольевна;

ORCID: 0000-0003-1827-2197;

eLibrary SPIN: 7743-0296;

e-mail: tatianagusarova73@mail.ru

Михалёв Сергей Александрович, к.м.н.;

ORCID: 0000-0002-4822-0956;

eLibrary SPIN: 8105-7908;

e-mail: mikhalev@me.com

Тихонова Наталия Борисовна, к.б.н.;

ORCID: 0000-0001-5437-6933;

eLibrary SPIN: 1758-0245;

e-mail: nb-ti@hotmail.com

Оргадеева Дарья Александровна;

ORCID: 0009-0006-7715-0113;

e-mail: orgadeevada@gmail.com

Михалёва Людмила Михайловна, д.м.н., профессор,

член-корреспондент РАН;

ORCID: 0000-0003-2052-914X;

eLibrary SPIN: 2086-7513;

e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Шарапова Ольга Викторовна, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0003-0384-1705;

eLibrary SPIN: 5786-6566;

e-mail: sharapova-olga59@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Natalia V. Nizyaeva**, MD, Dr. Sci. (Med.);

address: 61 Vavilova street, 117292 Moscow, Russian Federation;

ORCID: 0000-0001-5592-5690;

eLibrary SPIN: 9893-2630;

e-mail: niziaeva@gmail.com

Tatiana A. Gusarova, MD;

ORCID: 0000-0003-1827-2197;

eLibrary SPIN: 7743-0296;

e-mail: tatianagusarova73@mail.ru

Sergej A. Mikhalev, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-4822-0956;

eLibrary SPIN: 8105-7908;

e-mail: mikhalev@me.com

Natalia B. Tikhonova, Cand. Sci. (Biol.);

ORCID: 0000-0001-5437-6933;

eLibrary SPIN: 1758-0245;

e-mail: nb-ti@hotmail.com

Darya A. Orgadeeva;

ORCID: 0009-0006-7715-0113;

e-mail: orgadeevada@gmail.com

Liudmila M. Mikhaleva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0003-2052-914X;

eLibrary SPIN: 2086-7513;

e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Olga V. Sharapova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-0384-1705;

eLibrary SPIN: 5786-6566;

e-mail: sharapova-olga59@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author