

ДЕЦИДУАЛЬНЫЕ НК-КЛЕТКИ: УНИКАЛЬНЫЙ ФЕНОТИП И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА (обзор)

А.И. Курченко, А.Б. Калинин, Ю.А. Бисюк
Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца

Резюме

В обзорной статье представлены последние данные, касающиеся функции дНК клеток во время беременности. Здоровая беременность сопровождается иммунологической адаптацией организма матери к плоду, который, по сути, является наполовину чужеродным для материнской иммунной системы. Некоторые типы иммунокомпетентных клеток, которые присутствуют в месте взаимодействия тканей плода и матери играют важную роль в поддержании здоровой беременности. Большое значение имеют децидуальные (маточные) натуральные киллеры – decidual natural killers (дНК). Они не только формируют материнскую иммунологическую толерантность, но и регулируют дифференциацию стромальных клеток, отвечают за ремоделирование сосудов и защищают от патологических агентов. Нарушение накопления или взаимодействия иммунокомпетентных клеток в децидуальной оболочке может привести к различной патологии беременных: преэклампсия, привычное невынашивание и задержка развития плода.

Ключевые слова

Здоровая беременность, децидуальные натуральные киллеры, децидуальная оболочка, ремоделирование сосудов плаценты, дендритные клетки, патология беременных.

Половые пути женщины имеют уникальную и сложную иммунную систему. С одной стороны она способна бороться с бактериальными патогенами, а с другой — обеспечивает нормальное развитие эмбриона и плода в дальнейшем [1]. Беременность является паразитическим иммунологическим парадоксом. С точки зрения иммунологии, плод, который несет отцовские антигены, представляет собой наполовину чужеродный трансплантат, который должен автоматически отторгаться иммунокомпетентным хозяином [2, 3]. Однако, плод полностью защищен от иммунной атаки, что предполагает

сложные механизмы взаимодействия между ним и организмом матери [4].

Несмотря на то, что плод никогда напрямую не контактирует с тканями матери, такой контакт есть между плацентарными тканями матери и плацентарными тканями плода. Контакт происходит в нескольких местах. Первое — *decidua basalis*, которая находится в месте имплантации и непосредственно контактирует с т.н. инвазивным экстраворсинчатым трофобластом — *extravillous trophoblast* (ЭВТ). Второе — *decidua parietalis*, которая покрывает остальную полость матки и непосредственно контактирует с не-инвазивным

© А.И. Курченко, А.Б. Калинин, Ю.А. Бисюк

экстраворсинчатый трофобластом. Третье — *decidua capsularis*, которая служит креплением хориона. Четвертое происходит при погружении флотирующих хорионических ворсин в материнскую кровь.

Во время процесса имплантации децидуальная оболочка содержит большое количество лейкоцитов (более 40% от общего количества клеток). Основная популяция клеток принадлежит определенному подтипу не-цитотоксичных натуральных (естественных) киллерных клеток — НК (natural killers). Натуральные киллеры в децидуальной оболочке называют децидуальные натуральные киллеры — *decidual natural killers* (дНК).

Натуральные киллеры в периферической крови человека (НКПК) являют собой ключевой компонент врожденного иммунитета. НКПК — это большие зернистые лимфоциты с большим количеством гранул в цитоплазме. НКПК способны распознавать и уничтожать опухолевые или инфицированные вирусом клетки, а также могут выделять специфические цитокины и хемокины, которые регулируют антиген-специфический адаптивный иммунитет. НКПК представлены двумя субпопуляциями. 95% представлены CD56^{dim} CD16^{pos} популяцией (клетки экспрессирующие CD16 (pos), но низко экспрессирующие CD56 (dim)). Остальные клетки представлены CD56^{bright} CD16^{neg} популяцией (клетки не экспрессирующие CD16 (neg), но высоко экспрессирующие CD56 (bright)). Клетки первой группы содержат большое количество литических гранул и обладают высокой цитотоксичностью, клетки второй группы продуцируют большое количество хемокинов и практически не обладают цитотоксичностью [5].

Клетки дНК в основном состоят из CD56^{bright} CD16^{neg} клеток и экспрессируют уникальный репертуар ингибирующих и стимулирующих рецепторов.

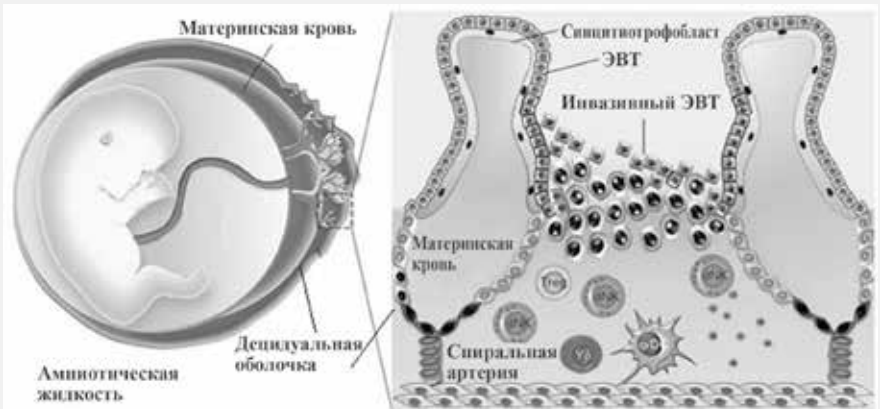
В децидуальной оболочке ~ 70% иммунокомпетентных клеток

— это дНК. Другие иммунные клетки содержатся в значительно меньшем количестве: 10% Т-клеток (включая Treg, $\gamma\delta$ Т-клетки) [6], 20% моноцитов/макрофагов и 2% дендритных клеток [7-10]. Общее количество Т-клеток варьирует в зависимости от срока беременности и во время родов может достигать 80% общего количества иммунокомпетентных клеток [11-14]. Перекрестное взаимодействие между клетками децидуальной стромы, иммунными клетками и трофобластом плода управляется гормональными факторами, цитокинами и хемокинами и является необходимым условием для развития плаценты [15-18]. Высокий уровень специфического подтипа дНК — CD56^{bright} свидетельствует об их важности в регуляции нормального партеногенеза (рис. 1).

Происхождение дНК. Происхождение дНК клеток пока до конца не ясно. Они могут формироваться *in situ* из ранних предшественников, которые дифференцируются в среде, обогащенной стероидными гормонами и цитокинами или хемокинами [19-21]. Эта теория подкрепляется наличием зрелой популяции НК-клеток в матке, даже до зачатия. Эти маточные НК-клетки регулируют дифференцировку и децидуализацию эндометрия, а их количество изменяется в течение менструального цикла, что регулируется уровнем интерлейкина-15 (IL-15) [22].

Рисунок 1.

Фетально-материнское взаимодействие. Флотирующий хорионический ворсинчатый трофобласт, который содержит кровеносные сосуды плода, омывается материнской кровью. Инвазивный экстраворсинчатый трофобласт (ЭВТ) проникает в материнскую децидуальную оболочку и вступает в прямой контакт с материнской иммунной системой. С помощью секреции определенных цитокинов дНК способствуют инвазии ЭВТ, сосудистому ремоделированию и формированию иммунной толерантности к наполовину чужеродному плоду. В децидуальной оболочке также присутствуют и другие иммунные клетки, включая Treg, $\gamma\delta$ Т-клетки и дендритные клетки (Immunology, Volume 141, Issue 4, pages 490-497, 11 mar 2014).



Существует также предположение, что дНК клетки — это мигрировавшие из периферической крови НКПК. НКПК могут мигрировать в децидуальную оболочку вследствие хемотаксиса и приобретать децидуальный фенотип в локальном микроокружении. Было установлено, что клетки децидуальной оболочки и ЭВТ продуцируют большое количество хемокинов, которые привлекают НКПК (CXCL10 / IP-10, CXCL12 / SDF-1, CCL2 / MCP-1, CXCL8 / IL-8, CX3CL1) [23-26].

Невзирая на происхождение, микроокружение децидуальной оболочки способствует росту и обучению НК клеток с уникальным фенотипом и функциональными особенностями, которые, в свою очередь, поддерживают течение нормальной беременности [27]. Так, инвазивный ЭВТ (эмбриональная часть плаценты) экспрессирует молекулы главного комплекса гистосовместимости класса HLA-C и не-классические HLA-G и HLA-E, которые взаимодействуют с ингибирующими рецепторами на поверхности дНК (материнская часть плаценты). Такие рецепторы НК приобретают только в маточном микроокружении [28] (рис. 2).

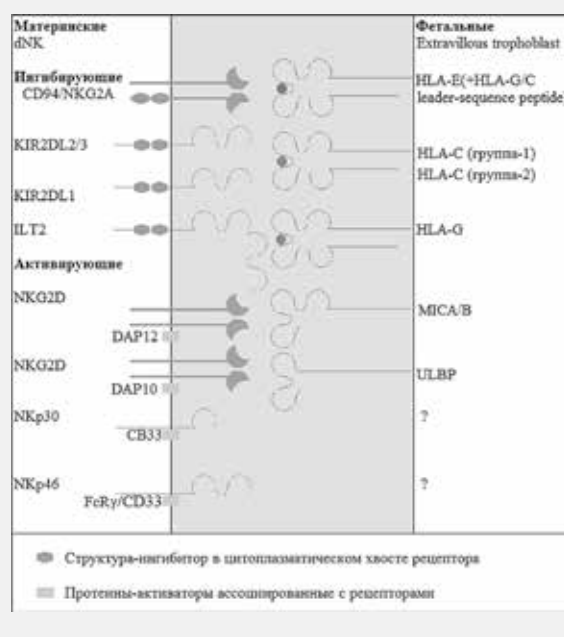
Интересно, что дНК, хоть и обладая низкой токсичностью, имеют большее количество гранзима А, В и перфорина, чем НКПК, цитотоксическая функция которых широко известна [21, 29-31].

Такой набор инструментов у клетки позволяет предположить ее высокое функциональное разнообразие.

Функции дНК клеток. *дНК способствуют инвазии трофобласта.* Как уже было сказано, дНК продуцируют большое количество цитокинов, хемокинов и ангиогенных факторов, участвующих в инвазии трофобласта, его росте и ангиогенезе. Этот тонкий процесс важен для успешного начала беременности, так как избыточная или недостаточная инвазия трофобласта может привести к осложненной беременности [21, 32, 33]. Клетки дНК, которые локализируются в непосредственной близости от клеток трофобласта, способны продуцировать растворимые цитокины и хемокины, которые способствуют инвазии клеток последнего (CXCL10/IP-10, CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1 и CCL2/MCP-1). Исследование *in vitro*, где использовались свежевыделенные клетки трофобласта человека, которые инкубировались с дНК клетками, подтвердило

Рисунок 2.

Рецепторы НК-клеток, которые экспрессируют дНК. В основном дНК экспрессируют активирующие рецепторы (NKp30, NKp46, NKG2D и т.п.). Они также экспрессируют ингибирующие рецепторы (KIR2DL, ILT2, NKG2 A/B). Известные и неизвестные (?) лиганды к ним экспрессируются клетками ЭВТ. Больше число активирующих рецепторов имеют короткий интраплазматический хвост и для выполнения своей функции требуют наличия адаптационной молекулы (DAP 10/12, FcR γ). Ингибиторные рецепторы обладают одной или несколькими структурами, которые находятся в их интраплазматической части.



усиление инвазии и миграции клеток трофобласта в течении 5 дней по сравнению с таковой при инкубировании с обычными НКПК [32]. Клетки дНК также ингибируют инвазию трофобласта с помощью клеточной цитотоксичности и производства TNF- α , трансформирующего фактора роста- β 1 и IFN- γ [34, 35], для контроля над глубиной проникновения тканей ЭВТ.

дНК участвуют в сосудистом ремоделировании и децидуальном ангиогенезе при беременности. Впервые предположение о роли маточных НК в децидуальном ангиогенезе на ранних стадиях было высказано В.А. Сгоу et al. Для исследования они использовали несколько штаммов иммунодефицитных мышей [36-38]. Считалось, что наличие различий между плацентацией у людей и грызунов (например, у мышей) является достаточным поводом для того, чтобы игнорировать любые данные, в ходе подобных исследований. Однако, подробное изучение взаимодействия «плацента-децидуальная обо-



лочка» и НК клеточного состава децидуальной оболочки показало, что во время сосудистых изменений в плаценте у людей и мышей действуют схожие механизмы [39]. Тем не менее, даже если роль дНК в сосудистой реконструкции пока не выяснена, эти клетки продуцируют различные про-ангиогенные факторы, такие как фактор роста плаценты, VEGF A и VEGF C, которые могут способствовать ангиогенезу [40-42].

Сосудистое ремоделирование проходит в два этапа: 1) потеря мышечно-опорной структуры сосудов и формирование разрывов в эндотелиальном слое; 2) привлечение ЭВТ, который превращается в эндovasкулярный трофобласт и заменяет эндотелий сосудов, которые глубоко проникают в эндометрий и даже в миометрий [43, 44]. Во время обоих этапов наблюдалось наличие дНК клеток в непосредственной близости от изменяющихся сосудов. Изменения маточных артерий имеют решающее значение для течения нормальной беременности, так как они обеспечивают минимальное сопротивление сосудов и достаточный кровоток для зародыша [45].

Иммуногистохимические исследования показали, что начальный этап сосудистой реконструкции происходит до инвазии трофобласта и связан со значительным накоплением дНК клеток и плацентарных макрофагов в сосудистой стенке [46, 47]. Недавно R. Fraser et al. подтвердили роль дНК клеток на ранних этапах сосудистого ремоделирования при беременности у женщин [48]. Молекулярные механизмы могут отличаться не только между видами, но и между отдельными индивидуумами, что говорит о генном полиморфизме. Данные исследований взаимодействия рецепторов трофобласта и ингибирующих рецепторов дНК клеток позволяют говорить о том, что патология беременности у людей (привычное невынашивание беременности, задержка роста плода и преэклампсия) вызвана снижением функции дНК, которые способствуют росту клеток трофобласта, его инвазии и предотвращают подобную патологию.

Патология беременности также может возникнуть когда дНК несут определенный фенотип рецепторов. Показано, что такой механизм наблюдается в трети случаев привычного невынашивания беременности. Активированные НКПК клетки, которые попадают в матку (не истинные дНК) остаются

основным эффектором при потере беременности, что согласуется с данными исследований на мышах. Важность роли активированных НКПК в формировании преэклампсии и задержки развития плода требует дальнейших исследований [39].

Взаимодействие дНК и дендритных клеток (ДК). Дендритные клетки (ДК) — это гетерогенная популяция антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения. Они играют важную роль в плацентации, децидуализации и формировании толерантности организма матери к антигенам плода.

В то время как ДК и НК-клетки по отдельности играют большую роль в поддержании здоровой беременности, также важным является взаимодействие этих двух типов клеток. На уровне врожденного иммунитета, взаимодействие между ДК и НК клетками играет важную роль в индукции врожденного и приобретенного иммунитета.

Тесный контакт между этими клетками в децидуальной оболочке был впервые описан с помощью гистохимического анализа K-mmerer et al. [49]. Они показали, что 52% ДК клеток находились в непосредственной близости от по меньшей мере одной дНК клетки. Во время нормальной беременности, взаимодействие ДК и дНК происходит как путем непосредственного контакта клеток, так и через секрецию цитокинов. Незрелые ДК могут играть определенную роль в аттракции НК клеток, их пролиферации и экспрессии ингибирующих рецепторов. НК клетки в свою очередь способны регулировать созревание ДК и уничтожать активные ДК, которые обретают способность запускать иммунный ответ на ткани плода [50].

дНК клетки участвуют в защите организмов матери и плода от патогенов. Разнообразные патогены, в том числе цитомегаловирус человека (HCMV), вирус иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1), вирус гепатита С, токсоплазма, малярийный плазмодий, бактерии в хориоамнионите могут поражать *decidua basalis* и потенциально распространяться через ворсинки, которые находятся в контакте с материнской кровью в межворсинчатом пространстве. Клетки дНК способны проявлять цитотоксическую активность в отношении клеток, пораженных CMV или ВИЧ. Также их фенотип сдвигается к более цитотоксичному при токсоплазмозе [51].

Выводы

В течение первого триместра беременности дНК клетки обладают уникальными фенотипическими и функциональными свойствами, которые отличают их от других НК-клеток: периферической крови или тканевых. Они контролируют инвазию трофобласта и сосудистое ремоделирование плаценты, что необходимо для поддержания здоровой беременности. Основываясь на последних данных можно сказать, что дНК клетки также играют роль в защите материнского организма и плода от инфекций. В содействии с ДК-клетками дНК принимают участие в поддержании толерантности иммунной системы к наполови-

ну чужеродным тканям плода. Есть данные, что нарушение накопления дНК клеток в децидуальной оболочке и/или нарушение взаимодействия между иммунокомпетентными клетками в маточном микроокружении может привести к патологии беременности. Будущие исследования и результаты исследований, которые сегодня уже проводятся, позволят лучше понять механизмы поддержания нормальной беременности. На основании этих данных можно будет говорить о возможном использовании иммунотерапии для профилактики будущей патологии беременных, риск которой будет оцениваться при изучении генотипов матери и отца.

Надійшла до редакції 24.04.2015 р.

Список использованной литературы

1. Immune Cells in the Female Reproductive Tract Sung Ki Lee, Chul Jung Kim, Dong-Jae Kim, and Jee-hyun Kang. *Immune Netw.* – 2015, Feb. – V. 15(1). – P. 16-26.
2. Karimi K., Arck P.C. Natural killer cells: keepers of pregnancy in the turnstile of the environment. *Brain Behav Immun.* – 2010. – V. 24. – P. 339-47.
3. Trowsdale J., Betz A.G. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol.* – 2006. – V. 7. – P. 241-6.
4. Arck P.C., Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat. Med.* – 2013. – V. 19. – P. 548-56.
5. Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol.* – 2001. – V. 22. – P. 633-40.
6. Munoz-Suano A., Hamilton A.B., Betz A.G. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev.* – 2011. – V. 241. – P. 20-38.
7. Bulmer J.N., Pace D., Ritson A. Immunoregulatory cells in human decidua: morphology, immunohistochemistry and function. *Reprod Nutr Dev.* – 1988. – V. 28. – P. 1599-613.
8. Kammerer U., Eggert A.O., Kapp M., McLellan A.D., Geijtenbeek T.B., Dietl J., van Kooyk Y., Kampgen E. Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN (CD209) in the decidua of early human pregnancy. *Am. J. Pathol.* – 2003. – V. 162. – P. 887-96.
9. Palucka K.A., Taquet N., Sanchez-Chapuis F., Gluckman J.C. Dendritic cells as the terminal stage of monocyte differentiation. *J. Immunol.* – 1998. – V. 160. – P. 4587-95.
10. Rieger L., Honig A., Sutterlin M., Kapp M., Dietl J., Ruck P., Kammerer U. Antigen-presenting cells in human endometrium during the menstrual cycle compared to early pregnancy. *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2004. – V. 11. – P. 488-93.
11. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat. Immunol.* – 2004. – V. 5:266-71
12. Samstein R.M., Arvey A., Josefowicz S.Z., et al. Foxp3 exploits a pre-existent enhancer landscape for regulatory T cell lineage specification. *Cell.* – 2012. – V. 151. – P. 153-66.
13. Tilburgs T., Roelen D.L., van der Mast B.J., de Groot-Swings G.M., Kleijburg C., Scherjon S.A., Claas F.H. Evidence for a selective migration of fetus-specific CD4+ CD25bright regulatory T cells from the peripheral blood to the decidua in human pregnancy. *J. Immunol.* – 2008. – V. 180. – P. 5737-45.
14. Tilburgs T., Roelen D.L., van der Mast B.J., et al. Differential distribution of CD4+ CD25bright and CD8+ CD28- T-cells in decidua and maternal blood during human pregnancy. *Placenta.* – 2006. – V. 27(Suppl. A) . – S. 47-53.
15. Knöfler M. Critical growth factors and signalling pathways controlling human trophoblast invasion. *Int J Dev Biol.* – 2010. – V. 54. – P. 269-80.
16. Jones R.L., Stoikos C., Findlay J.K., Salamonsen L.A. TGF- β superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction.* – 2006. – V. 132. – P. 217-32.
17. Lunghi L., Ferretti M.E., Medici S., Biondi C., Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol.* – 2007. – V. 5. – P. 6.
18. Audus K.L., Soares M.J., Hunt J.S. Characteristics of the fetal/maternal interface with potential usefulness in the development of future immunological and pharmacological strategies. *J. Pharmacol Exp Ther.* – 2002. – V. 301. – P. 402-9.
19. Bulmer J.N., Lash G.E. Human uterine natural killer cells: a reappraisal. *Mol Immunol.* – 2005. – V. 42. – P. 511-21.
20. Kane N., Kelly R., Saunders P.T., Critchley H.O. Proliferation of uterine natural killer cells is induced by human chorionic gonadotropin and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology.* – 2009. – V. 150. – P. 2882-8.
21. Vacca P., Moretta L., Moretta A., Mingari M.C. Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy. *Trends Immunol.* – 2011. – V. 32. – P. 517-23.
22. Brooke C., Matson, Kathleen M. Caron. Uterine natural killer cells as modulators of the maternal-fetal vasculature. *Int. J. Dev. Biol.* – 2014. – V. 58. – P. 199-204.
23. Carlino C., Stabile H., Morrone S., et al. Recruitment of circulating NK cells through decidual tissues: a possible mechanism controlling NK cell accumulation in the uterus during early pregnancy. *Blood.* – 2008. – V. 111. – P. 3108-15.
24. Drake P.M., Gunn M.D., Charo I.F., Tsou C.L., Zhou Y., Huang L., Fisher S.J. Human placental cytotrophoblasts attract monocytes and CD56bright natural killer cells via the actions of monocyte inflammatory protein 1 α . *J. Exp. Med.* – 2001. – V. 193. – P. 1199-212.
25. Hanna J., Wald O., Goldman-Wohl D., et al. CXCL12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of CD16-human natural killer cells. *Blood.* – 2003. – V. 102. – P. 1569-77.
26. Kunkel E.J., Butcher E.C. Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes. *Immunity.* – 2002. – V. 16. – P. 1-4.
27. Parham P., Guethlein L.A. Pregnancy immunogenetics: NK cell education in the womb? *J. Clin Invest.* – 2010. – V. 120. – P. 3801-4.
28. Male V., Sharkey A., Masters L., Kennedy P.R., Farrell L.E., Moffett A. The effect of pregnancy on the uterine NK cell KIR repertoire. *Eur. J. Immunol.* – 2011. – V. 41. – P. 3017-27.
29. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.* – 2002. – V. 2. – P. 656-63.
30. Le Bouteiller P., Siewiera J., Casart Y., Aguerre-Girr M., El Costa H., Berrebi A., Tabiasco J., Jabrane-Ferrat N. The human decidual



- NK-cell response to virus infection: what can we learn from circulating NK lymphocytes? *J. Reprod Immunol.* – 2011. – V. 88. – P. 170-5.
31. Vacca P., Pietra G., Falco M., et al. Analysis of natural killer cells isolated from human decidua: evidence that 2B4 (CD244) functions as an inhibitory receptor and blocks NK-cell function. *Blood.* – 2006. – V. 108. – P. 4078-85.
 32. Hanna J., Goldman-Wohl D., Hamani Y., Avraham I., Greenfield C., Natanson-Yaron S., et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med.* – 2006. – V. 12. – P. 1065-1074.
 33. De Maria A., Bozzano F., Cantoni C., Moretta L. Revisiting human natural killer cell subset function revealed cytolytic CD56dimCD16+ NK cells as rapid producers of abundant IFN-gamma on activation. *Proc. Natl Acad Sci USA.* – 2011. – V. 108. – P. 728-732.
 34. Lash G.E., Robson S.C., Bulmer J.N. Review: functional role of uterine natural killer (uNK) cells in human early pregnancy decidua. *Placenta.* – 2010. – V. 31 Suppl. – P. S87-S92.
 35. Ivanisevic M., Segerer S., Rieger L., Kapp M., Dietl J., Kammerer U., et al. Antigen-presenting cells in pregnant and non-pregnant human myometrium. *Am. J. Reprod Immunol.* – 2010. – V. 64. – P. 188-196.
 36. Croy B.A., Esadeg S., Chantakru S., et al. Update on pathways regulating the activation of uterine Natural Killer cells, their interactions with decidual spiral arteries and homing of their precursors to the uterus. *J. Reprod Immunol.* – 2003. – V. 59. – P. 175-91.
 37. Croy B.A., He H., Esadeg S., et al. Uterine natural killer cells: insights into their cellular and molecular biology from mouse modelling. *Reproduction.* – 2003. – V. 126. – P. 149-60.
 38. Hofmann A.P., Gerber S.A., Croy B.A. Uterine natural killer cells pace early development of mouse decidua basalis. *Mol. Hum. Reprod.* – 2013. – doi: 10. – P. 1093.
 39. Clark D.A. The use and misuse of animal analog models of human pregnancy disorders. *J. Reprod Immunol.* – 2014 Jun. – V. 103. – P. 1-8.
 40. Hanna J., Goldman-Wohl D., Hamani Y., et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat. Med.* – 2006. – V. 12. – P. 1065-74.
 41. Kalkunte S.S., Mselle T.F., Norris W.E., Wira C.R., Sentman C.L., Sharma S. Vascular endothelial growth factor C facilitates immune tolerance and endovascular activity of human uterine NK cells at the maternal-fetal interface. *J. Immunol.* – 2009. – V. 182. – P. 4085-92.
 42. Lash G.E., Schiessl B., Kirkley M., Innes B.A., Cooper A., Searle R.F., Robson S.C., Bulmer J.N. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. *J. Leukoc Biol.* – 2006. – V. 80. – P. 572-80.
 43. Harris L.K. Review: trophoblast-vascular cell interactions in early pregnancy: how to remodel a vessel. *Placenta.* – 2010. – V. 31(Suppl). – P. S93-8.
 44. Harris L.K., Smith S.D., Keogh R.J., et al. Trophoblast- and vascular smooth muscle cell-derived MMP-12 mediates elastolysis during uterine spiral artery remodeling. *Am. J. Pathol.* – 2010. – V. 177. – P. 2103-15.
 45. Pearson H. Reproductive immunology: immunity's pregnant pause. *Nature.* – 2002. – V. 420. – P. 265-6.
 46. Craven C.M., Morgan T., Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta.* – 1998. – V. 19. – P. 241-52.
 47. Hazan A.D., Smith S.D., Jones R.L., Whittle W., Lye S.J., Dunk C.E. Vascular-leukocyte interactions: mechanisms of human decidual spiral artery remodeling in vitro. *Am. J. Pathol.* – 2010. – V. 177. – P. 1017-30.
 48. Fraser R., Whitley G.S., Johnstone A.P., Host A.J., Sebire N.J., Thilaganathan B., Cartwright J.E. Impaired decidual natural killer cell regulation of vascular remodelling in early human pregnancies with high uterine artery resistance. *J. Pathol.* – 2012. – V. 228. – P. 322-32.
 49. Kammerer U., Eggert A.O., Kapp M., McLellan A.D., Geijtenbeek T.B., Dietl J., et al. Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN (CD209) in the decidua of early human pregnancy. *Am. J. Pathol.* – 2003. – V. 162. – P. 887-896.
 50. Dietl J., Honig A., Kammerer U., Rieger L. Natural killer cells and dendritic cells at the human feto-maternal interface: an effective cooperation. *Placenta.* – 2006. 2006. – V. 27. – P. 341-347.
 51. Jabrane-Ferrat N., Siewiera J. The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. *J. Immunol.* – 2014. – V. 193. – P. 490-497.