

DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-74-80

УДК 611.664:618.14

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

14.03.02 – патологическая анатомия

© Р.В. Украинец, Ю.С. Корнева, А.Е. Доросевич, 2019



Макрофаг – центральное звено коммуникационной системы ткани эндометрия

Р. В. Украинец*, Ю. С. Корнева, А. Е. Доросевич

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия

Данная работа посвящена клеточной популяции макрофагов в качестве одной из наиболее значимых структур контроля и управления гомеостазом ткани эндометрия, где данные клетки координируют работу клеточных популяций, составляющих коммуникационную систему. Посредством возможности поляризации своего фенотипа макрофаги способны выполнять множество функций, регулируя структурные преобразования эндометрия в зависимости от фазы цикла или возникновения патологии. Высокая концентрация эстрогена в фолликулярную фазу является сигналом для макрофагов эндометрия к запуску целого ряда событий, затрагивающих все остальные клеточные популяции, в том числе и мезенхимальные стволовые клетки эндометрия. Данные взаимодействия приводят к активации пролиферации фибробластоподобных клеток с последующим их созреванием, а также ангиогенезу и нейрогенезу, что составляет стромальный компонент функционального слоя эндометрия. Особый интерес представляет влияние макрофагов на восполнение железистого компонента функционального слоя эндометрия в процессе железистого ремоделирования, в основе которого лежит эпителиально-мезенхимальный переход. В фазу секреции макрофаги эндометрия координируют создание клеточного микроокружения для обеспечения толерантности клеток иммунной системы матери к антигенам плода, а также поддержание гомеостаза и роста плаценты. При отсутствии оплодотворения макрофаги активно способствуют разрушению основного вещества ткани эндометрия, что обеспечивает менструальный распад в фазу десквамации. Рассмотрена роль функциональной разбалансировки макрофагов как патогенетического звена целого ряда патологий эндометрия и беременности. Таким образом, показана центральная роль макрофагальной популяции в управлении коммуникационной системой ткани эндометрия. Понимание данных аспектов открывает новые возможности управления менструальным циклом, планированием и сохранением беременности.

Ключевые слова: макрофаг, коммуникационная система, эндометрий, патология беременности, менструальный цикл, патология эндометрия.

Macrophage – the Central Link of the Endometrial Tissue Communication System

© R.V. Ukrainets*, Yu.S. Korneva, A.E. Dorosevich, 2019

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia

This study deals with the problem of the macrophage cell population as one of the most significant structures for monitoring and controlling the endometrial tissue homeostasis, where these cells coordinate the work of cell populations composing the communication system. Due to the possibility of polarizing their phenotype, macrophages are able to perform many functions by regulating the structural transformations of the endometrium depending on the phase of the cycle or occurrence of a pathology. A high concentration of estrogen in the follicular phase is a signal for endometrial macrophages to trigger a series of events that affect all other cell populations, including endometrial mesenchymal stem cells. These interactions result in the activation of the proliferation of fibroblast-like cells with their subsequent maturation, as well as angiogenesis and neurogenesis, being the stromal component of the endometrium functional layer. Of particular interest is the impact of macrophages on the replenishment of the glandular component of the endometrium functional layer within the glandular remodeling process, which is based on the epithelial-mesenchymal transition. In the phase of secretion, endometrial macrophages coordinate the creation of a cellular microenvironment to ensure the tolerance of maternal immune cells to antigens of the fetus, as well as maintaining homeostasis and placental growth. In the absence of fertilization, macrophages actively contribute to the destruction of the main substance of the endometrial tissue; this ensures menstrual decay in the desquamation phase. This study considers the role of the macrophages functional imbalance as a pathogenetic link of certain pathologies of the endometrium and pregnancy. Thus, it is demonstrated the central role of the macrophage population in controlling the communication system of the endometrial tissue. Insight of these aspects opens up new opportunities for managing the menstrual cycle, planning and maintaining pregnancy.

Key words: macrophage, communication system, endometrium, pregnancy pathology, menstrual cycle, endometrial pathology.

***Автор для переписки:**

Украинец Роман Вадимович
Смоленский государственный медицинский университет,
ул. Крупской, 28, г. Смоленск, 214019, Россия
E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

***Corresponding author:**

Roman Ukrainets
Smolensk State Medical University, ul. Krupskoi, 28,
Smolensk, 214019, Russia
E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Согласно трудам академика П. К. Анохина, человеческий организм может быть представлен как упорядоченная система, объединяющая большое количество функциональных подсистем, воздействующих друг на друга, обеспечивая жизнедеятельность [1]. С течением времени понятие «система» все сильнее укоренилось в биологических дисциплинах, что, в итоге, помогло решить многие практические вопросы в области медицины. Среди работ многих последователей учения П.К. Анохина во второй половине XX века появляется термин «коммуникационные системы», который позволяет сопоставить анатомо-гистологическое строение органов и тканей с их функциональными особенностями [4, 3]. Таким образом, различные органы и ткани начали представлять не просто как совокупность паренхимы и стромы, а в виде открытой системы, состоящей из структурно-функциональных единиц. В качестве отдельных элементов рассматриваются сосуды микроциркуляторного русла, нервные терминалы, а также клеточное микроокружение данных структур. Все они состоят в гистофизиологических отношениях друг с другом, что обеспечивает достижение главной цели любой ткани – сохранение структурного гомеостаза. Данная работа рассматривает ткань эндометрия как коммуникационную систему, тем самым раскрывая ее морфофункциональные особенности.

Центр местного управления коммуникационной системой ткани эндометрия

Структура большинства биологических систем определяется иерархичным порядком взаимоотношения ее составных элементов, где одни клеточные популяции выступают в роли управляющих структур, а другие – им подчиненных. Ткань эндометрия не является исключением и, как известно, напрямую зависит от влияний стероидных гормонов яичников. Таким образом, если представить эндометрий в виде системы, то для нее характерно вынужденное движение системы – изменения структурно-функционального состояния под влиянием внешних факторов [2]. Роль нейроэндокринной системы человеческого организма как центра регуляции общего гомеостаза известна давно, однако каждая отдельная ткань имеет особенности на клеточном, субклеточном, генетическом и молекулярном уровнях организма, что требует

особых подходов для поддержания особого гомеостаза в ней. Решением данной проблемы явилось появление крайне пластичной и многофункциональной клеточной популяции, обладающей как защитными функциями, так и способностью регулировать гомеостаз тканей – макрофагов [14, 25, 32]. В эндометрии данные клетки координируют работу всех остальных клеточных популяций, составляющих коммуникационную систему, изменяющуюся в зависимости от концентрации стероидных гормонов яичников в периферической крови [28], а также осуществляют иммунный надзор, реализуя противомикробную и противоопухолевую защиту с одной стороны, а с другой – обеспечивает сохранение иммунологической толерантности в системе мать–плацента–плод [27]. Из-за этого многообразие функций макрофагов можно считать одним из центров местного управления ткани эндометрия, реализуя как вынужденное движение системы «эндометрий» не только на протяжении менструального цикла, но и при развитии патологии. Известно, что популяция макрофагов функционально очень неоднородна и подразделяется на целый ряд субпопуляций, более подходящих для выполнения тех или иных задач. Таким образом, был предложен термин поляризации макрофагов, отражающий их фенотипическую пластичность – способность изменяться согласно окружающим условиям для поддержания гомеостаза ткани [5]. Условно популяция макрофагов подразделяется на две большие группы: M1 – провоспалительные макрофаги и M2 – противовоспалительные макрофаги [11, 32]. Интересно, что если для M1 характерно участие в остром воспалении и противоопухолевом иммунитете, то функции M2 – это регуляция таких процессов, как ремоделирование и репарация поврежденных тканей, а также стимуляция ангиогенеза [30, 31]. Таким образом, вполне очевидно, что под действием эстрогена в фазу пролиферации в ткани эндометрия будут преобладать противовоспалительная субпопуляция макрофагов (M2), так как их функции просто идеально подходят для восстановления функционального слоя эндометрия [46].

Функции макрофагов в фазу пролиферации

По данным некоторых исследователей, макрофаги составляют от 10 до 15% всех клеток от их общего количества в каждой ткани или органе [14]. Эта филогенетически древняя клеточная популяция является выдающимся достижением эволюции в плане местной системы контроля гомеостаза, что очень ярко прослеживается на примере ткани эндометрия. Высокая концентрация эстрогена в фолликулярную фазу является сигналом для макрофагов эндометрия к запуску целого ряда событий [40], затрагивающих все остальные клеточные популяции.

Начиная с ранней фазы пролиферации, когда функциональный слой эндометрия был отторгнут, его восстановление происходит за счет активации пролиферативной активности мезенхимальных стволовых клеток эндометрия (МСК-Э). Эти клетки также способны дифференцироваться в эндотелиоциты для обеспечения васкуло- и ангиогенеза [20, 41]. Однако данная клеточная популяция фактически находится в состоянии покоя до тех пор, пока не произойдет ее непосредственный контакт с макрофагом. При этом МСК-Э не только начинают активно делиться, но и вырабатывать ряд хемокинов (CCL17 и CCL22), привлекающих в ткань базального слоя эндометрия регуляторные Т-лимфоциты, где также происходит их активация макрофагами посредством фактора некроза опухоли- α (TNF- α). В последующем Т-лимфоциты начинают взаимодействовать с МСК-Э и наряду с макрофагами вырабатывать сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) для активации ангиогенеза [50]. Помимо вышеописанных Т-лимфоцитов, макрофаги активно влияют на фибробластоподобные клетки эндометрия, вырабатывая ряд биологически активных веществ. Посредством синтеза тромбоцитарного фактора роста (PDGF) макрофаг стимулирует пролиферацию фибробластоподобных клеток, а при помощи трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) способствует их дифференцировке в фиброциты, синтезирующие макромолекулярные предшественники коллагена и эластических волокон, а также гликопротеиды внеклеточного матрикса [37]. Этим влиянием макрофаги способствуют нарастанию стромального компонента функционального слоя эндометрия; в последующем оно усиливается благодаря ответному влиянию стромальных клеток эндометрия на макрофаги, в результате чего последние начинают более активно экспрессировать IL-8, цистеин-обогащенный ангиогенный индуктор 61 (CYR61), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и другие биологически активные вещества [9]. Синтезируя трансформирующий фактор роста- α (TGF- α), макрофаги способствуют пролиферации эпителиоцитов маточных желез в базальном слое, тем самым способствуя восстановлению железистого компонента в функциональном слое эндометрия [36]. Однако есть мнение, что восстановление железистого компонента ткани эндометрия происходит за счет эпителиально-мезенхимального перехода, а данное явление исследователи называют железистым ремоделированием. Данное влияние было заподозрено, когда было показано, что в области базального слоя эндометрия пролиферативная активность эпителиальных клеток маточных желез отсутствует, но имеется выраженная активность макрофагов. В последующем было показано, что макрофаги способны влиять на МСК-Э и

способствовать их дифференцировке по пути эпителиальных клеток будущих маточных желез [10]. Активно вырабатывая фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), который обладает ангиогенным эффектом, макрофаги эндометрия являются ключевым звеном тканевого ремоделирования и восстановления данной ткани [42, 12]. Стоит вспомнить, что противовоспалительная субпопуляция макрофагов (M2) участвует в процессе нейрогенеза [51] и способствует восстановлению иннервации ткани эндометрия. По мнению одних исследователей, иннервация сосудов эндометрия достигает лишь его базального слоя, а спиральные артерии функционального слоя эндометрия не имеют нервных терминалей [21]. По мнению других – спиральные артерии все-таки имеют собственную иннервацию и вследствие трофобластической инвазии подвергаются денервации [35], что, наиболее вероятно, также находится под контролем макрофагов.

Таким образом, макрофаг является местным центром управления и контроля гомеостаза ткани эндометрия, обеспечивающим физиологическое течение фазы пролиферации под действием эстрогена, а под его непосредственным влиянием находятся все элементы коммуникационной системы данной ткани.

Функции макрофагов в фазу секреции и десквамации

К моменту овуляции функциональный слой эндометрия полностью восстановлен и готов подвергнуться секреторным изменениям под действием прогестерона. К поздней фазе секреции количество макрофагов и НК-клеток достигает 20–25% от общего количества клеток, составляющих ткань эндометрия [19], а их согласованное взаимодействие является залогом успеха в выполнении множества функций данных клеточных популяций [8].

В эту фазу на макрофаг возлагается куда более ответственная задача – обеспечение будущей иммунной толерантности организма матери к тканям плода [45]. С данной задачей макрофаги не способны справиться в одиночку, и для ее решения привлекаются другие клетки иммунной системы для последующего решения поставленной задачи, а именно – НК-клетки [22]. Под действием прогестерона макрофаги начинают активно секретировать воспалительный макрофагальный белок-1 β (MIP-1 β), который является мощным хемоаттрактантом для НК-клеток, количество которых прогрессивно увеличивается в ткани эндометрия на протяжении фазы секреции. Интересно, что 17- β -эстрадиол не способен активировать макрофаги подобным образом, следовательно, в фазу пролиферации количество НК-клеток минимальное [23]. Помимо

MIP-1 β , макрофаги секретируют IL-15, который обладает похожим эффектом и также усиливает миграцию NK-клеток из периферической крови [24, 49]. Если имплантация произошла успешно, то одновременно с прогрессирующей децидуальной трансформацией ткани эндометрия преобразовываются и NK-клетки, теряя цитотоксичность [7] и приобретая целый ряд новых функций для обеспечения иммунной толерантности к плоду, и контроля перестройки сосудистой системы эндометрия для обеспечения потребностей плода [18]. Снижение цитотоксичности NK-клеток происходит постепенно вследствие повышения концентрации MIF [1]. Изменениям в виде вышеописанной фенотипической пластичности подвергаются и макрофаги, которые с момента имплантации называют децидуальными. По данным некоторых исследователей, около 20% децидуальных макрофагов имеют фенотип CD11c(HI), основная задача которых – индуцирование толерантности материнских иммунных клеток к антигенам плода. Остальная часть децидуальных макрофагов относится к фенотипу CD11c(LO), которые поддерживают гомеостаз системы мать–плацента–плод во время формирования плаценты [13]. Для децидуальных макрофагов характерно повышение синтеза таких факторов, как TGF- β , некоторых интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-6), а также TNF- α . Данные вещества, действуя на NK-клетки, стимулируют ими выработку гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). GM-CSF – классический гемопоэтический цитокин, который участвует в росте плаценты [16]. Децидуальные макрофаги располагаются преимущественно вокруг спиральных артериол в непосредственной близости от их адвентициальной оболочки [43]. Во время волн трофобластической инвазии происходит перестройка спиральных артерий, чему активно способствуют макрофаги путем частичного разрушения внеклеточного матрикса, индукции апоптоза в гладкомышечных клетках сосудов и последующего фагоцитоза апоптотических телец [26]. Помимо этого, под контролем макрофагов и NK-клеток находится и миграция трофобласта. Синтезируя TGF- β , ингибирующий трофобластическую инвазию, данные клеточные популяции способны регулировать трофобластические волны [17, 28]. Интересно, что в последующем плацента способна влиять на децидуальные макрофаги и NK-клетки за счет влияния на экспрессируемый ими HLA-G [29, 44], а также синтезом MIF для поддержания низкого уровня цитотоксичности NK-клеток [1].

В случае, если имплантации не произошло, макрофаги запускают другую программу дальнейшего изменения ткани функционального слоя эндометрия. Влияя на фиб-

робластоподобные клетки, они заставляют их дифференцироваться по пути фиброкластов с последующим синтезом фермента коллагеназы, необходимого для дезорганизации основного вещества. Помимо этого, сами макрофаги начинают активно вырабатывать коллагеназу, гиалуронидазу и эластазу, усиливая дезорганизацию стромы. Продукты распада ткани функционального слоя эндометрия макрофаги активно фагоцитируют. В результате данные изменения приводят к десквамации функционального слоя эндометрия с последующим менструальным распадом [15, 38, 39]. В дальнейшем гормональный фон меняется с падением концентрации прогестерона (ввиду инволюции желтого тела) и вновь эстроген дает сигнал макрофагам эндометрия восстанавливать его функциональный слой, готовясь к возможной беременности.

Таким образом, макрофаги эндометрия координируют создание клеточного микроокружения для обеспечения толерантности клеток иммунной системы матери к антигенам плода, а также поддержание гомеостаза и роста плаценты. При отсутствии оплодотворения макрофаги активно способствуют разрушению основного вещества ткани эндометрия, что обеспечивает менструальный распад в фазу десквамации.

Роль макрофагов в патологии эндометрия

Исходя из вышеизложенного, вполне правомочно рассматривать макрофаг как местный центр управления в ткани эндометрия. Следовательно, именно сбой контрольной системы гомеостаза может стать основным патогенетическим звеном при возникновении множества патологических состояний. Наиболее обсуждаемой патологией эндометрия, в которой роль макрофагов весьма существенна, является эндометриоз. По некоторым данным, макрофаги поддерживают ретроградно заброшенную ткань эндометрия в условиях брюшной полости и способствуют становлению эндометриоидной гетеротопии [33, 53]. Однако наиболее перспективным на сегодняшний день является обоснование роли дисбаланса макрофагальной системы в патологии беременности. Выяснено, что для физиологически протекающей беременности необходимо преобладание децидуальных макрофагов, имеющих фенотип M2 [48]. В свою очередь, спонтанная поляризация децидуальных макрофагов в фенотип M1 отмечена при преждевременных родах и спонтанных абортах [48, 52]. На основании полученных данных уже проводится разработка лекарственных средств, поддерживающих преобладание M2 фенотипа макрофагов, что дает возможность для успешного сохранения беременности [47]. При преэклампсии исследователи обнаружили большее количество

децидуальных макрофагов в сравнении с нормой, а также более низкое количество НК-клеток, что может отражать сбой макрофагальной системы и разбалансировку всего клеточного микроокружения системы мать–плацента–плод, что и проявляется характерным функциональным расстройством [34].

Таким образом, нарушение регуляции местного иммунитета может являться основной причиной бесплодия, невынашивания беременности и ряда акушерских осложнений [28].

Заключение

Роль макрофага как центра управления коммуникационной системой ткани эндометрия является неоспоримой. Данная клеточная популяция координирует восстановление функционального слоя на протяжении менструального цикла. После состоявшейся овуляции и изменения гормонального фона с преобладанием прогестерона макрофаги рекрутируют НК-клетки и начинают готовить эндометрий к будущей имплантации; в противном случае макрофагальный центр запускает фазу десквамации как за счет фиброкластов, так и участвуя в этом процессе самостоятельно. Вполне очевидным является роль функциональной разбалансировки макрофагов как патогенетического звена целого ряда патологий эндометрия и беременности. Понимание данных аспектов открывает новые возможности управления менструальным циклом, планированием и сохранением беременности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Анохин П.К. Философские аспекты теории функциональной системы. М.; 1978. 400 [Anokhin PK. Filosofskie aspekty teorii funktsional'noi sistemy. Moscow; 1978. 400] (in Russian).
2. Богданов А.А. Тектология: Всеобщая организационная наука. Т.1. М.;1989. 304 [Bogdanov AA. Tektologiya: Vseobshchaya organizatsionnaya nauka. T.1. Moscow;1989. 304] (in Russian).
3. Доросевич А.Е., Голубев О.А., Абросимов С.Ю., Бехтерева И.А. Роль коммуникационных систем в морфогенезе рака молочной железы. Вопросы онкологии.1998; 4: 398–402 [Dorosevich AE, Golubev OA, Abrosimov SYu, Bekhtereva IA. Rol' kommunikatsionnykh sistem v morfogeneze raka molochnoi zhelezy. Voprosy onkologii.1998; 4: 398–402] (in Russian).
4. Доросевич А.Е., Абросимов С.Ю., Голубков М.А. Вегетативные нервные терминалы и их клеточное микроокружение – одно из интегрирующих звеньев стромального компонента при дисплазиях и раке молочной железы. Архив патологии.1994; 56(6): 49–53 [Dorosevich AE, Abrosimov SYu, Golubkov MA. Vegetativnye

- nervnye terminali i ikh kletochnoe mikrookruzhenie – одно из интегрирующихся звеньев стромального компонента при дисплазиях и раке молочной железы. Архив патологии.1994; 56(6): 49–53] (in Russian).
5. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. Фундаментальные исследования. 2014; 10-5: 930–5 [Lyamina SV, Malyshev IY. Macrophage polarization in the modern concept of immune response development. Fundamental research. 2014; 10-5: 930–5] (in Russian).
6. Arcuri F, Cintorino M, Carducci A, Papa S, Riparbelli MG, Mangioni S, et al. Human decidual natural killer cells as a source and target of macrophage migration inhibitory factor. Reproduction. 2006 Jan;131(1):175–82. doi: 10.1530/rep.1.00857
7. Baines MG, Duclos AJ, Anteck A, Haddad EK. Decidual Infiltration and Activation of Macrophages Leads to Early Embryo Loss. American Journal of Reproductive Immunology. 1997 Jun;37(6):471–7. doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00262.x
8. Basu S, Eriksson M, Pioli PA, Conejo-Garcia J, Mselle TF, Yamamoto S, et al. ORIGINAL ARTICLE: Human Uterine NK Cells Interact with Uterine Macrophages via NKG2D upon Stimulation with PAMPs. American Journal of Reproductive Immunology. 2008 Dec 11;61(1):52–61. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00661.x
9. Eyster KM, Hansen KA, Winterton E, Klinkova O, Drappeau D, Mark-Kappeler CJ. Reciprocal Communication Between Endometrial Stromal Cells and Macrophages. Reproductive Sciences. 2010 Jul 2;17(9):809–22. doi: 10.1177/1933719110371854
10. Garry R, Hart R, Karthigasu K, Burke C. Structural changes in endometrial basal glands during menstruation. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2010 Jun 18;117(10):1175–85. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02630.x
11. Goldmann O, von Kockritz-Blickwede M, Holtje C, Chhatwal GS, Geffers R, Medina E. Transcriptome Analysis of Murine Macrophages in Response to Infection with Streptococcus pyogenes Reveals an Unusual Activation Program. Infection and Immunity. 2007 May 25;75(8):4148–57. doi: 10.1128/iai.00181-07
12. Lavoie CH, Fraser D, Theriault M-J, Akoum A. Interleukin-1 Stimulates Macrophage Migration Inhibitory Factor Secretion in Ectopic Endometrial Cells of Women with Endometriosis. American Journal of Reproductive Immunology. 2007 Dec;58(6):505–13. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00471.x
13. Houser BL. Decidual macrophages and their roles at the maternal-fetal interface. Yale J Biol Med. 2012; 85(1): 105–18.
14. Hume DA, Ross IL, Himes SR, Sasmono RT, Wells CA, Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited. J Leukoc Biol. 2002 Oct;72(4):621–7.
15. Jeziorska M, Nagase H, Salamonsen LA, Woolley DE. Immunolocalization of the matrix metalloproteinases gelatinase B and stromelysin 1 in human endometrium throughout the menstrual cycle. Reproduction. 1996 May 1;107(1):43–51. doi: 10.1530/jrf.0.1070043

16. Jokhi PP, King A, Loke YW. Immunology: Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by human trophoblast cells and by decidual large granular lymphocytes. *Human Reproduction*. 1994 Sep;9(9):1660–9. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138769
17. Jones RL, Stoikos C, Findlay JK, Salamonsen LA. TGF- β superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction*. 2006 Aug;132(2):217–32. doi: 10.1530/rep.1.01076
18. Kalkunte S, Chichester CO, Gotsch F, Sentman CL, Romero R, Sharma S. Review article: Evolution of Non-Cytotoxic Uterine Natural Killer Cells. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2008 Apr 9;59(5):425–32. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00595.x
19. Kamat BR, Isaacson PG. The immunocytochemical distribution of leukocytic subpopulations in human endometrium. *Am J Pathol*. 1987; 127(1): 66–73.
20. Kao A-P, Wang K-H, Chang C-C, Lee J-N, Long C-Y, Chen H-S, et al. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model. *Fertility and Sterility*. 2011 Mar;95(4):1308–15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.064
21. Khong Y, Tee JH-C, Kelly AJ. Absence of Innervation of the Uteroplacental Arteries in Normal and Abnormal Human Pregnancies. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 1997;43(2):89–93. doi: 10.1159/000291828
22. King A, Wellings V, Gardner L, Loke YW. Immunocytochemical characterization of the unusual large granular lymphocytes in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Human Immunology*. 1989 Mar;24(3):195–205. doi: 10.1016/0198-8859(89)90060-8
23. Kitaya K, Nakayama T, Okubo T, Kuroboshi H, Fushiki S, Honjo H. Expression of Macrophage Inflammatory Protein-1 β in Human Endometrium: Its Role in Endometrial Recruitment of Natural Killer Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003 Apr;88(4):1809–14. doi: 10.1210/jc.2002-020980
24. Kitaya K, Yamaguchi T, Honjo H. Central Role of Interleukin-15 in Postovulatory Recruitment of Peripheral Blood CD16(–) Natural Killer Cells into Human Endometrium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 May;90(5):2932–40. doi: 10.1210/jc.2004-2447
25. Lang R, Patel D, Morris JJ, Rutschman RL, Murray PJ. Shaping Gene Expression in Activated and Resting Primary Macrophages by IL-10. *The Journal of Immunology*. 2002 Sep 1;169(5):2253–63. doi: 10.4049/jimmunol.169.5.2253
26. Lash GE, Pitman H, Morgan HL, Innes BA, Agwu CN, Bulmer JN. Decidual macrophages: key regulators of vascular remodeling in human pregnancy. *Journal of Leukocyte Biology*. 2016 Jan 27;100(2):315–25. doi: 10.1189/jlb.1a0815-351r
27. Lea RG, Clark DA. 5 The immune function of the endometrium. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 1989 Jun;3(2):293–313. doi: 10.1016/s0950-3552(89)80023-9
28. Lee SK, Kim CJ, Kim D-J, Kang J. Immune Cells in the Female Reproductive Tract. *Immune Network*. 2015;15(1):16–26. doi: 10.4110/in.2015.15.1.16
29. Li C, Houser BL, Nicotra ML, Strominger JL. HLA-G homodimer-induced cytokine secretion through HLA-G receptors on human decidual macrophages and natural killer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 Mar 20;106(14):5767–72. doi: 10.1073/pnas.0901173106
30. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in Immunology*. 2004 Dec;25(12):677–86. doi: 10.1016/j.it.2004.09.015
31. Mantovani A. Macrophage diversity and polarization: in vivo veritas. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):408–9. doi: 10.1182/blood-2006-05-019430
32. Martinez FO. Macrophage activation and polarization. *Frontiers in Bioscience*. 2008;13(13):453–461. doi: 10.2741/2692
33. Mei J, Chang K-K, Sun H-X. Immunosuppressive macrophages induced by IDO1 promote the growth of endometrial stromal cells in endometriosis. *Molecular Medicine Reports*. 2017 Feb 22;15(4):2255–60. doi: 10.3892/mmr.2017.6242
34. Milosevic-Stevanovic J, Krstic M, Radovic-Janosevic D, Popovic J, Tasic M, Stojnev S. Number of decidual natural killer cells & macrophages in pre-eclampsia. *Indian Journal of Medical Research*. 2016;144(6):823–30. doi: 10.4103/ijmr.ijmr_776_15
35. Nelson PG, Nelson KB. Innervation of the placenta and uterus: Competition between cytotrophoblasts and nerves? *Placenta*. 2013 Jun;34(6):463–6. doi: 10.1016/j.placenta.2013.03.004
36. Ni N, Gao Y, Fang X, Melgar M, Vincent DF, Lydon JP, et al. Glandular defects in the mouse uterus with sustained activation of TGF-beta signaling is associated with altered differentiation of endometrial stromal cells and formation of stromal compartment. Asselin E, editor. *PLOS ONE*. 2018 Dec 14;13(12):e0209417. doi: 10.1371/journal.pone.0209417
37. Olkowska-Truchanowicz J, Bocian K, Maksym RB, Bialoszewska A, Włodarczyk D, Baranowski W, et al. CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells in peripheral blood and peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Human Reproduction*. 2012 Sep 27;28(1):119–24. doi: 10.1093/humrep/des346
38. Padykula HA, Taylor JM. Cellular mechanisms involved in cyclic stromal renewal of the uterus. I. The opossum, *Didelphis virginiana*. *The Anatomical Record*. 1976 Jan;184(1):5–25. doi: 10.1002/ar.1091840103
39. Padykula HA. Cellular mechanisms involved in cyclic stromal renewal of the uterus. III. Cells of the immune response. *The Anatomical Record*. 1976 Jan;184(1):49–71. doi: 10.1002/ar.1091840105
40. Pepe G, Locati M, Della Torre S, Mornata F, Cignarella A, Maggi A, et al. The estrogen-macrophage interplay in the homeostasis of the female reproductive tract. *Human Reproduction Update*. 2018 Sep 19;24(6):652–72. doi: 10.1093/humupd/dmy026
41. Pittatore G, Moggio A, Benedetto C, Bussolati B, Revelli A. Endometrial Adult/Progenitor Stem Cells. *Reproductive Sciences*. 2013 Sep 13;21(3):296–304.

- doi: 10.1177/1933719113503405
42. Rakhila H, Girard K, Leboeuf M, Lemyre M, Akoum A. Macrophage Migration Inhibitory Factor Is Involved in Ectopic Endometrial Tissue Growth and Peritoneal-Endometrial Tissue Interaction In Vivo: A Plausible Link to Endometriosis Development. Bussolati B, editor. PLoS ONE. 2014 Oct 17;9(10):e110434. doi: 10.1371/journal.pone.0110434
 43. Russell P, Sacks G, Tremellen K, Gee A. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. III: Further observations and reference ranges. Pathology. 2013 Jun;45(4):393–401. doi: 10.1097/pat.0b013e328361429b
 44. Sedlmayr P, Morales P, Trummer S, Wascher K, Azzola D, Blaschitz A, et al. Absence of HLA-G Expression in Macrophages of Human Decidua. American Journal of Reproductive Immunology. 2002 Aug;48(2):96–102. doi: 10.1034/j.1600-0897.2002.01116.x
 45. Svensson-Arvelund J, Ernerudh J. The Role of Macrophages in Promoting and Maintaining Homeostasis at the Fetal-Maternal Interface. American Journal of Reproductive Immunology. 2015 Jan 13;74(2):100–9. doi: 10.1111/aji.12357
 46. Thiruchelvam U, Dransfield I, Saunders PTK, Critchley HOD. The importance of the macrophage within the human endometrium. Journal of Leukocyte Biology. 2012 Oct 29;93(2):217–25. doi: 10.1189/jlb.0712327
 47. Tsai Y-C, Tseng JT, Wang C-Y, Su M-T, Huang J-Y, Kuo P-L. Medroxyprogesterone acetate drives M2 macrophage differentiation toward a phenotype of decidual macrophage. Molecular and Cellular Endocrinology. 2017 Sep;452:74–83. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.015
 48. Tsao F-Y, Wu M-Y, Chang Y-L, Wu C-T, Ho H-N. M1 macrophages decrease in the deciduae from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions. Journal of the Formosan Medical Association. 2018 Mar;117(3):204–11. doi: 10.1016/j.jfma.2017.03.011
 49. Verma S, Hiby SE, Loke YW, King A. Human Decidual Natural Killer Cells Express the Receptor for and Respond to the Cytokine Interleukin 151. Biology of Reproduction. 2000 Apr 1;62(4):959–68. doi: 10.1095/biolreprod62.4.959
 50. Wang X-Q, Zhou W-J, Luo X-Z, Tao Y, Li D-J. Synergistic effect of regulatory T cells and proinflammatory cytokines in angiogenesis in the endometriotic milieu. Human Reproduction. 2017 Apr 4;32(6):1304–17. doi: 10.1093/humrep/dex067
 51. Wu J, Xie H, Yao S, Liang Y. Macrophage and nerve interaction in endometriosis. Journal of Neuroinflammation. 2017 Mar 14;14(1): 53. doi: 10.1186/s12974-017-0828-3.
 52. Xu Y, Romero R, Miller D, Kadam L, Mial TN, Plazyo O, et al. An M1-like Macrophage Polarization in Decidual Tissue during Spontaneous Preterm Labor That Is Attenuated by Rosiglitazone Treatment. The Journal of Immunology. 2016 Feb 17;196(6):2476–91. doi: 10.4049/jimmunol.1502055
 53. Zhou W-J, Hou X-X, Wang X-Q, Li D-J. The CCL17-CCR4 axis between endometrial stromal cells and macrophages contributes to the high levels of IL-6 in ectopic milieu. American Journal of Reproductive Immunology. 2017 Feb 27;78(2):e12644. doi: 10.1111/aji.12644

Поступила в редакцию 23.10.2019

Received 23.10.2019

Принята в печать 16.12.2019

Accepted 16.12.2019

Для цитирования: Украинец Р.В., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Макрофаг – центральное звено коммуникационной системы ткани эндометрия. Журнал анатомии и гистопатологии. 2019; 8(4): 74–80. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-74-80

For citation: Ukrainets R.V., Korneva Yu.S., Dorosevich A.E. Macrophage – the central link of the endometrial tissue communication system. Journal of Anatomy and Histopathology. 2019; 8(4): 74–80. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-74-80