

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 618.14-006.36-092:612.017.1]-076.5-078.33

Воронин Д.Н., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Лицова А.О., Анциферова Ю.С.

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСОБЕННОСТЕЙ АКТИВАЦИИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ CD56+ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ С ХАРАКТЕРОМ РОСТА МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ У ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н.Городкова» Минздрава РФ, 153045, г. Иваново, Россия

У пациенток с различными клиническими вариантами лейомиомы матки (большие или малые размеры, наличие или отсутствие интенсивной пролиферации опухолевых клеток) был проведен сравнительный анализ особенностей активации CD56+эндометриальных естественных киллеров. Методом проточной цитометрии в популяции эндометриальных лимфоцитов определяли относительное содержание CD56+клеток, экспрессирующих молекулы CD158a и CD158i из семейства KIR (киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы), интерферон  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) и трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ). У всех пациенток с лейомиомой независимо от размеров опухоли в эндометрии выявлено повышение общего содержания CD56+ЕК и количества ЕК с активирующими (CD158i) и ингибирующими (CD158a) рецепторами. В группе пациенток с лейомиомой матки стабильно малых размеров было повышено количество CD56+IFN $\gamma$ + лимфоцитов, а у женщин с быстрорастущей опухолью отмечалось увеличение пула ЕК, экспрессирующих TGF $\beta 1$ . Дифференцированный анализ данных у пациенток с лейомиомой матки больших размеров в зависимости от типа роста узла показал, что при увеличении размеров миомы за счёт усиленной пролиферации клеток уровень CD56+ЕК и соотношение количества ЕК с активирующими и ингибирующими рецепторами в эндометрии было ниже, а содержание CD56+TGF $\beta 1$ + – выше, чем у женщин, рост лейомиомы у которых осуществлялся преимущественно за счёт выработки компонентов внеклеточного матрикса. Полученные результаты свидетельствуют об угнетении цитотоксической активности эндометриальных ЕК клеток при лейомиоме матки с признаками пролиферации. Выявленные изменения могут служить дополнительными диагностическими критериями типа роста лейомиомы матки.

Ключевые слова: лейомиома матки; эндометрий; естественные киллеры; KIR рецепторы; интерферон  $\gamma$ ; трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ .

**Для цитирования:** Воронин Д.Н., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Лицова А.О., Анциферова Ю.С. Взаимосвязь особенностей активации эндометриальных CD56+ естественных киллеров с характером роста миоматозных узлов у пациенток с лейомиомой матки. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(2): 119-123. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-2-119-123>

Voronin D.N., Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I., Litsova A.O., Antsiferova Yu.S.

#### RELATIONSHIP BETWEEN ACTIVATION OF ENDOMETRIAL CD56+ NATURAL KILLERS AND THE CHARACTER OF LEIOMYOMA NODULES GROWTH IN PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOMA

Federal State Budgetary Establishment "Research Institute of Maternity and Childhood named V.N.Gorodkov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 153045 Ivanovo, Russia

In patients with different clinical variants of uterine leiomyoma (large or small size, presence or absence of intensive proliferation of tumor cells) the comparative analysis of endometrial CD56+ natural killers (NK) activation was carried out. The relative content of CD56+ cells, expressing of CD158a and CD158i molecules from KIR (killer immunoglobuline-like receptors) family, interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) and transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ), was estimated by flow cytometry method. It was found that in the endometrium of all patients with uterine leiomyoma independently of tumor size the content of CD56+ cells and the amount of NK, expressing both activating (CD158i) and inhibitory (CD158a) receptors, were increased. In group of women with stably small uterine leiomyoma the amount of CD56+IFN $\gamma$ + lymphocytes was increased, and in women with rapidly growing tumor the elevation of NK, expressing TGF $\beta 1$ , was noted. Differential analysis of data in patients with large leiomyoma in dependence of type of leiomyoma growth was shown that in patients with the high level of tumor cells proliferation the amount of CD56+ NK and the ratio of NK with activating and inhibitory receptors were lower and the content of CD56+TGF $\beta 1$ + lymphocytes was higher than that in women with leiomyoma, which grew due to accumulation of the extracellular matrix components. Received results showed on the suppression of cytotoxic activity of endometrial NK in patients with uterine leiomyoma with increased proliferation. These changes can be used as additional diagnostic criteria of type of leiomyoma growth.

Key words: uterine leiomyoma, endometrium, natural killers, KIR receptors, interferon  $\gamma$ , transforming growth factor  $\beta 1$ .

**For citation:** Voronin D.N., Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I., Litsova A.O., Antsiferova Yu.S. Relationship between activation of endometrial CD56+ natural killers and the character of leiomyoma nodules growth in patients with uterine leiomyoma. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2018; 63(2): 119-123. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-2-119-123>

Для корреспонденции: Воронин Дмитрий Николаевич, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. клин. иммунологии, e-mail: niimid.immune@mail.ru

**For correspondence:** *Voronin D.N.*, candidate of biological sciences, researcher of the laboratory of clinical immunology of the Federal State Budget Scientific Institution "The V.N. Gorodkov Ivanovo research institute of maternity and childhood", e-mail: [niimid.immune@mail.ru](mailto:niimid.immune@mail.ru)

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 14.11.2017  
Accepted 18.11.2017

**Введение.** Лейомиома матки, доброкачественная гормональнозависимая опухоль миометрия, является в настоящее время одним из наиболее распространённых гинекологических заболеваний, которое диагностируют у 25–50% всех женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Клинические симптомы, такие как болевой синдром, анемия, дизурические явления, а также нарушения фертильности существенно снижают качество жизни пациенток с лейомиомой матки [1]. Хотя патогенез лейомиомы матки до конца ещё не установлен, существует гипотеза, что эта опухоль является моноклональной по происхождению и развивается из одной гладкомышечной клетки миометрия в результате соматических мутаций [3]. В настоящее время ведутся интенсивные исследования иммунных механизмов, участвующих в формировании и росте миоматозных узлов, поскольку именно иммунная система играет основную роль в осуществлении противоопухолевого надзора в организме. Показано, что развитие лейомиомы матки сопровождается нарушениями реакций адаптивного и врождённого иммунитета на системном уровне, проявляющимися увеличением количества клеток Th1 и Th2, регуляторных Т-лимфоцитов, усиленной активацией моноцитов и нейтрофилов [1]. Менее изучены особенности иммунного ответа в эндометрии пациенток с лейомиомой матки, хотя предварительные исследования позволяют предположить непосредственное участие иммунокомпетентных клеток эндометрия в процессах, регулирующих рост миоматозного узла. Так, в работе К. Китауа и Т. Ясуо [4] были продемонстрированы значительные изменения состава и плотности лейкоцитарного инфильтрата эндометрия у пациенток с лейомиомой матки, причём максимальные изменения отмечены для эндометрия, локализованного в непосредственной близости от миоматозного узла. Выявлено, что в течение всего менструального цикла в эндометрии пациенток с лейомиомой матки значительно усилена макрофагальная инфильтрация, пик плотности нейтрофилов отмечен в пролиферативную фазу, высокая плотность Т-лимфоцитов – в секреторную фазу, а уровень естественных киллеров (ЕК) в этот период, напротив, снижен [4].

Известно, что ЕК играют ведущую роль в формировании противоопухолевого иммунного ответа, поскольку эти клетки способны без предварительной стимуляции оказывать прямое цитотоксическое действие в отношении инфицированных и трансформированных клеток собственного организма [5]. Регуляция активности ЕК осуществляется с помощью специфических активирующих и ингибирующих рецепторов, причём активация ЕК в обычных условиях подавлена за счёт высокого уровня экспрессии ингибирующих рецепторов, которые взаимодействуют с молекулами МНС (главного комплекса гистосовместимости) I класса на поверхности клеток-мишеней. При нормальном уровне экспрессии молекул МНС ингибирующие рецепто-

ры предотвращают возможную атаку ЕК в отношении клеток собственного организма. В случаях изменённой экспрессии молекул МНС, как это отмечается у опухолевых клеток, через активирующие рецепторы в ЕК проводится стимулирующий сигнал, что приводит к развитию цитотоксических реакций в отношении потенциально опасных для организма трансформированных клеток [6]. Идентифицировано несколько семейств рецепторов ЕК, таких как NCR (рецепторы естественной цитотоксичности), лектиновые рецепторы С-типа, а также KIR или иммуноглобулинподобные рецепторы [5]. В каждом семействе выявлены как активирующие, так и ингибирующие рецепторы. Так, рецепторы KIR различаются между собой наличием либо длинного, либо короткого цитоплазматического домена. Длинный домен характерен для ингибиторных форм рецепторов, так как он содержит последовательность ITIM (иммунорецепторный тирозиносвязанный ингибиторный мотив), которая фосфорилируется при взаимодействии KIR с МНС I класса, активирует тирозиновые фосфатазы, предотвращая активацию ЕК [5]. В число ингибиторных рецепторов KIR входит молекула KIR2DL1 или CD158a. Активирующие KIR с коротким цитоплазматическим доменом лишены последовательности ITIM и содержат положительно заряженный аминокислотный остаток в трансмембранном регионе, который связан с KARAP/DAP-12 сигнальным полипептидом, известным как иммунорецепторный тирозин-основанный активирующий мотив (ITAM) [5]. Примером активирующего рецептора KIR является KIR2DS4 или молекула CD158i. Характер экспрессии рецепторов KIR эндометриальными ЕК при различных клинических вариантах лейомиомы матки до настоящего времени остаётся практически не изученным.

Функциональное состояние ЕК также зависит от спектра продуцируемых ими цитокинов. Известно, что в процессе распознавания и элиминации клеток-мишеней ЕК высвобождают различные цитолитические молекулы и цитокины, в том числе интерферон  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), которому отводят важную роль в обеспечении цитотоксического действия ЕК [7]. В то же время показано, что ЕК могут продуцировать и противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и TGF $\beta$ , которые оказывают супрессорное влияние на реакции адаптивного и врожденного иммунитета, в том числе и при опухолевом процессе. Так, есть данные, что у больных раком груди в крови циркулируют ЕК TGF $\beta$ +, которые подавляют активность противоопухолевых иммунных реакций [8]. Таким образом, особенности рецепторного репертуара и цитокинового профиля ЕК играют важную роль в обеспечении эффективного противоопухолевого иммунного ответа. Можно предположить, что изменение активности эндометриальных ЕК, локализованных в непосредственной близости от опухолевой ткани, оказывает непосредственное влияние на развитие и рост лейомиомы матки. Однако данные литературы-

ры о функциональном состоянии эндометриальных ЕК при лейомиоме матки отсутствуют.

**Цель** исследования – установить особенности мембранной экспрессии активирующих и ингибирующих КИР рецепторов, а также внутриклеточной экспрессии IFN $\gamma$  и TGF $\beta$  эндометриальными CD56+ лимфоцитами пациенток с различными клиническими вариантами лейомиомы матки для уточнения иммунных механизмов роста данной опухоли.

**Материал и методы.** В условиях гинекологической клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт имени В.Н.Городкова» Минздрава России было проведено обследование 44 женщин с лейомиомой матки, поступивших на обследование и лечение. У 19 из них была диагностирована лейомиома матки стабильно малых размеров, при этом общие размеры матки у пациенток этой группы не превышали 9-недельного срока беременности и в течение предшествующего года наблюдения отсутствовал рост миомы. У 25 женщин была диагностирована быстрорастущая лейомиома матки больших размеров, общие размеры матки составляли более 10 нед беременности, за последний год наблюдения наблюдалось увеличение размеров на 4–5 нед беременности и более. Этим женщинам было проведено оперативное лечение лейомиомы матки, и в зависимости от выявленных морфологических особенностей типа роста миоматозных узлов пациентки ретроспективно были разделены на две подгруппы: 11 женщин с признаками активной пролиферации опухолевых клеток («истинный» тип роста) и 14 женщин с лейомиомой, рост которой был обусловлен не активной пролиферацией клеток, а накоплением компонентов внеклеточного матрикса («ложный» тип роста). 17 здоровых фертильных женщин, обратившихся на приём к гинекологу по поводу подбора метода контрацепции, составили контрольную группу. От всех женщин, вошедших в исследование, было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом для исследования служили биоптаты эндометриальной ткани, полученной в ходе проведения гистероскопического обследования. Из эндометрия выделяли популяцию мононуклеарных клеток (МНК) стандартным механическим способом с последующим центрифугированием в градиенте плотности фиколл-урографина ( $d = 1,078$ ) [9]. Фенотип эндометриальных ЕК оценивали методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCanto II (Becton Dickinson, США) с помощью моноклональных антител: FITC-конъюгированных анти-CD56, PE-конъюгированных анти-CD158i, анти-CD158a («Becton Coulter», Франция), анти-human-IFN $\gamma$ , анти-human-TGF $\beta$ 1 («Becton Dickinson», США). Процедуру окрашивания и фиксации клеток проводили стандартным способом в соответствии с указаниями фирмы-разработчика. При оценке внутриклеточной продукции цитокинов предварительно проводили процедуру фиксации и пермеабиллизации клеточной мембраны с использованием коммерческого набора Fixative Solution IOTest®3 10x Concentrate (Beckman Coulter, USA). При анализе данных определяли относительное содержание клеток с фенотипом CD56+, CD56+CD158i+, CD56+CD158a+, CD56+IFN $\gamma$ +, CD56+TGF $\beta$ 1+ в лимфоцитарном гейте. Кроме того, высчитывали соотношение процента ЕК, экспрессирующих рецепторы различного типа, по формуле: CD56+CD158i+/CD56+CD158a+.

При проведении статистической обработки результатов проверка нормальности распределения полученных данных с помощью критерия Колмогорова–Смирнова выявила нормальное распределение данных. В связи с этим достоверность различий оценивали с помощью параметрического  $t$ -критерия Стьюдента с использованием статистической программы STATSYICA 6.0. Различия в группах расценивались как статистически значимые при значении показателя  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Нами было установлено, что общее содержание эндометриальных ЕК CD56+ было повышено в обеих группах пациенток с лейомиомой матки по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 1). При этом у женщин с лейомиомой матки больших размеров уровень ЕК был достоверно ниже, чем у женщин с малой лейомиомы матки. У всех женщин с лейомиомой матки мы выявили увеличение относительного содержания CD56+ ЕК, экспрессирующих как активирующие (CD158i), так и ингибирующие (CD158a) рецепторы, по сравнению с контрольной группой. При этом соотношение активирующих и ингибирующих рецепторов эндометриальными ЕК было сходным как при миоме матки, так у здоровых женщин и свидетельствовало о преобладании популяции клеток с ингибирующими рецепторами. Оценка характера внутриклеточной экспрессии цитокинов эндометриальными ЕК показала, что отличительной характеристикой пациенток с лейомиомой матки стабильно малых размеров было повышенное по сравнению с контрольной группой содержание CD56+IFN $\gamma$ + лимфоцитов. У пациенток с растущей лейомиомой матки больших размеров мы выявили статистически значимое увеличение пула ЕК, экспрессирующих TGF $\beta$ 1, как по сравнению с контрольной группой, так и с группой женщин с лейомиомой матки стабильно малых размеров (см. табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика активации ЕК CD56+ в эндометрии пациенток с лейомиомой матки**

Показатель	Контроль (n = 17)	Лейомиома матки малых размеров (n = 19)	Лейомиома матки больших размеров (n = 25)
CD56+,%	21,22±2,21	38,16±2,02 $p_1 = 0,000$	31,57±1,76 $p_1 = 0,001$ , $p_2 = 0,017$
CD56+CD158i+,%	4,13±0,59	7,20±0,87 $p_1 = 0,008$	7,45±0,87 $p_1 = 0,004$ , $p_2 = 0,842$
CD56+CD158a+,%	4,76±0,85	8,53±0,79 $p_1 = 0,004$	8,47±0,73 $p_1 = 0,004$ , $p_2 = 0,953$
CD56+CD158i+/CD56+CD158a+	0,81±0,17	0,89±0,16 $p_1 = 0,802$	0,94±0,08 $p_1 = 0,589$ , $p_2 = 0,626$
CD56+IFN $\gamma$ +	3,78±0,95	6,73±0,94 $p_1 = 0,040$	5,71±0,65 $p_1 = 0,117$ , $p_2 = 0,376$
CD56+TGF $\beta$ 1+	4,99±0,83	6,21±0,67 $p_1 = 0,270$	8,94±1,05 $p_1 = 0,008$ , $p_2 = 0,041$

Примечание.  $p_1$  – по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – по сравнению с пациентками с лейомиомой матки малых размеров.

Таблица 2

**Характеристика активации ЕК CD56+ в эндометрии пациенток с лейомиомой матки различных типов роста**

Показатель	Контроль (n = 8)	Лейомиома матки «истинный» рост (n = 11)	Лейомиома матки «ложный» рост (n = 14)
CD56+, %	21,22±2,21	29,73±1,39 $p_1 = 0,079$	36,84±2,21 $p_1 = 0,003$ , $p_2 = 0,013$
CD56+CD158i+, %	4,13±0,59	7,25±1,34 $p_1 = 0,033$	8,47±1,20 $p_1 = 0,003$ , $p_2 = 0,503$
CD56+CD158a+, %	4,76±0,85	9,51±0,99 $p_1 = 0,001$	7,59±1,02 $p_1 = 0,019$ , $p_2 = 0,192$
CD56+CD158i+/ CD56+CD158a+	0,81±0,17	0,86±0,11 $p_1 = 0,462$	1,32±0,19 $p_1 = 0,065$ , $p_2 = 0,047$
CD56+IFN $\gamma$ +	3,78±0,95	5,11±1,08 $p_1 = 0,371$	6,18±0,79 $p_1 = 0,072$ , $p_2 = 0,437$
CD56+TGF $\beta$ 1+	4,99±0,83	11,72±1,71 $p_1 = 0,012$	6,96±0,71 $p_1 = 0,096$ , $p_2 = 0,046$

Примечание.  $p_1$  – по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  – по сравнению с пациентками с лейомиомой матки с «истинным» типом роста.

Для уточнения взаимосвязи характера активации эндометриальных ЕК с типом роста лейомиомы матки мы провели дифференцированный анализ иммунологических показателей в группе пациенток с быстрорастущей лейомиомой матки в зависимости от интенсивности пролиферации клеток миоматозных узлов (табл. 2). В подгруппе пациенток с быстрорастущей лейомиомой матки, размеры которой увеличивались преимущественно за счёт усиленной клеточной пролиферации («истинный» рост), мы выявили достоверно более низкое содержание ЕК CD56+ в эндометрии по сравнению с таковым у пациенток с лейомиомой без признаков активной пролиферации. Кроме того, эти две подгруппы различались по индексу соотношения количества ЕК с активирующими и ингибирующими рецепторами. При «истинном» типе роста этот показатель был достоверно ниже, чем у пациенток с «ложным» типом роста. При этом численные значения этого показателя свидетельствовали о преобладании пула ЕК с активирующими рецепторами при «ложном» типе роста лейомиомы, тогда как активные пролиферативные процессы в миоматозном узле ассоциировалась с доминированием в эндометрии ЕК, экспрессирующих ингибиторные рецепторы. Кроме того, подгруппа с «истинным» типом быстрого роста лейомиомы матки характеризовалась более высокими значениями количества эндометриальных ЕК, экспрессирующих TGF $\beta$ 1, чем у пациенток с «ложным» характером роста миомы (см. табл. 2).

*Обсуждение.* Таким образом, развитие лейомиомы матки сопровождается изменением активности ЕК с фенотипом CD56+ в эндометрии. Вне зависимости от размера опухоли у пациенток с лейомиомой матки в эндометрии по нашим данным повышено относительное содержание ЕК, что позволяет говорить об

индукции локального иммунного ответа на опухоль, развивающуюся в миометрии. Наряду с повышением общего количества ЕК у всех пациенток с лейомиомой матки мы выявили повышение количества ЕК с мембранной экспрессией как активирующих, так и ингибирующих KIR рецепторов. При этом соотношение ЕК с рецепторами различного типа у пациенток с миомой матки соответствовало таковому у здоровых фертильных женщин и характеризовалось более высоким уровнем лимфоцитов CD56+CD159a+ по сравнению с содержанием клеток CD56+CD158i+. Как известно, в норме баланс соотношения экспрессии активирующих и ингибирующих рецепторов в популяции ЕК сдвинут в сторону последних, что предотвращает возможность развития цитотоксических реакций против клеток собственного организма [5]. Однако развитие патологических состояний, в частности появление трансформированных клеток, приводит к индукции экспрессии активирующих рецепторов на поверхности ЕК, а также к усилению продукции ими цитолитических молекул и эффекторных цитокинов, важнейшим из которых является IFN $\gamma$  [10]. Показано, что IFN $\gamma$  играет ключевую роль в активации ЕК, он способен модулировать экспрессию каспаз, FasL и TRAIL, стимулируя, таким образом, развитие противовирусного и противоопухолевого иммунного ответа [11]. Выявленное нами у пациенток с лейомиомой матки стабильно малых размеров одновременное повышение уровня ЕК и увеличение выработки ими IFN $\gamma$ , по-видимому, отражает усиленную активацию ЕК, обусловленную наличием миомы, и является одним из факторов, сдерживающих рост опухоли миометрия. При этом отсутствие изменений в продукции IFN $\gamma$ , сочетающееся с повышенной экспрессией супрессорного фактора TGF $\beta$ 1, было отмечено нами у пациенток с быстрорастущей лейомиомой матки.

Как известно, ЕК, локализованные в эндометрии, функционально существенно отличаются от пула периферических CD56+ лимфоцитов. Так, из эндометриальных ЕК формируется уникальный пул децидуальных ЕК, основной функцией которых является регуляция формирования и роста плаценты и сдерживание потенциально опасного для семиаллогенного плода материнского иммунного ответа [12]. Поэтому CD56+ лимфоциты, инфильтрирующие ткань эндометрия в ранние сроки беременности, характеризуются высоким уровнем синтеза и продукции TGF $\beta$  [13]. Выявленное нами значительное увеличение пула CD56+TGF $\beta$ 1+ лимфоцитов в эндометрии пациенток с быстро растущей лейомиомой матки свидетельствует о сниженной цитотоксической активности ЕК в данной клинической группе, что в отсутствие беременности может приводить к нарушению распознавания и элиминации трансформированных опухолевых клеток и лежать в основе механизмов быстрого роста лейомиомы матки.

Установленные нами особенности рецепторного репертуара и продукции цитокинов в пуле ЕК у пациенток с различным типом быстрого роста лейомиомы матки подтверждают значимость иммунных реакций, обусловленных лимфоцитами CD56+, в регуляции пролиферации клеток лейомиомы матки. Так, по нашим данным, высокий уровень пролиферативной активности клеток лейомиомы матки ассоциирован с максимально высоким содержанием в эндометрии лимфоцитов CD56+TGF $\beta$ 1+. Отсутствие активно пролиферирующих клеток в опухоли

ли отмечается при повышенной активации эндометриальных ЕК, о чём свидетельствует сдвиг баланса соотношения ЕК с рецепторами различного типа в сторону доминирования пула ЕК, экспрессирующих активирующие рецепторы.

Таким образом, оценка функционального состояния эндометриальных ЕК у пациенток с лейомиомой матки позволяет судить об активности пролиферативных процессов в ткани миоматозных узлов и даёт нам важную информацию о характере роста опухоли. Выявленные нами особенности мембранной экспрессии рецепторов КИР и внутриклеточной экспрессии IFN $\gamma$  и TGF $\beta$ 1 эндометриальными ЕК CD56+ можно использовать в качестве дополнительных диагностических критериев темпа и типа роста лейомиомы.

**Выводы.** 1. У пациенток с лейомиомой матки вне зависимости от размера опухоли в эндометрии повышено общее количество ЕК CD56+ и увеличено содержание лимфоцитов CD56+CD158i+ и CD56+CD158a+.

2. Отличительной характеристикой пациенток с лейомиомой матки стабильно малых размеров является повышенное количество эндометриальных лимфоцитов CD56+IFN $\gamma$ +, тогда как развитие быстрого роста опухоли сопровождается увеличением в эндометрии пула ЕК, экспрессирующих TGF $\beta$ 1.

3. Быстрое увеличение размеров миомы матки за счёт усиленной пролиферации опухолевых клеток ассоциировано со снижением уровня ЕК CD56+ и максимальным повышением содержания лимфоцитов CD56+TGF $\beta$ 1+ в эндометрии, тогда как рост опухоли преимущественно за счёт накопления компонентов внеклеточного матрикса сопровождается изменением соотношения количества эндометриальных ЕК с активирующими и ингибирующими в сторону преобладания активирующих рецепторов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-13 см. REFERENCES)

1. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Красильникова А.К. Иммуные механизмы быстрого роста миомы матки. Иваново: ОАО «Издательство Иваново»; 2010.

#### REFERENCES

1. Malyshkina, A.I., Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S., Krasil'nikova A.K. *Immune mechanisms of rapid growth of uterine fibroids*. [Immunnye mekhanizmy bystrogo rosta miomy матки]. Ivanovo: OAO «Izdatel'stvo Ivanovo»; 2010. (in Russian)
2. Ciarmela P., Islam M.S., Reis F.M., Gray P.C., Bloise E., Petraglia F., et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum. Reprod. Update*. 2011; 17(6): 772-90.
3. Moravek M.B., Yin P., Ono M., Coon J.S., Dyson M.T., Navarro A., et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum. Reprod. Update*. 2015; 21(1):1-12.
4. Kitaya K., Yasuo T. Leukocyte density and composition in human cycling endometrium with uterine fibroids. *Hum. Immunol*. 2010; 71(2): 158-63.
5. Moretta L., Montaldo E., Vacca P., Del Zotto G., Moretta F., Merli P., et al. Human natural killer cells: origin, receptors, function, and clinical applications. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2014; 164(4): 253-64.
6. Del Zotto G., Marcenaro E., Vacca P., Sivori S., Pende D., Della Chiesa M., et al. Markers and function of human NK cells in normal and pathological conditions. *Cytometry B Clin. Cytom*. 2017; 92(2): 100-14.
7. Paolini R., Bernardini G., Molfetta R., Santoni A. et al. NK cells and interferons. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015; 26(2):113-20.
8. Ostapchuk Y.O., Cetin E.A., Perfil'yeva Y.V., Yilmaz A., Skiba Y.A., Chirkin A.P., et al. Peripheral blood NK cells expressing HLA-G, IL-10 and TGF- $\beta$  in healthy donors and breast cancer patients. *Cell Immunol*. 2015; 298(1-2): 37-46.
9. Boum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood and bone marrow. *Scand. J. Clin. Invest*. 1968; 21(97): 77.
10. Fauriat C., Long E.O., Ljunggren H.G., Bryceson Y.T. Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition. *Blood*. 2010; 115(11): 2167-76.
11. Paul S., Lal G. The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2017; 8: Article 1124
12. Sotnikova N., Voronin D., Antsiferova Y., Bukina E. Interaction of decidual CD56+ NK with trophoblast cells during normal pregnancy and recurrent spontaneous abortion at early term of gestation. *Scand J Immunol*. 2014; 80(3): 198-208.
13. Faas M.M., de Vos P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta*. 2017; 56:44-52.

Поступила 14.11.17

Принята к печати 18.11.17