

©О. М. Носенко, С. В. Юрченко

Одеський національний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ У ПАЦІЄНТОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ТА ОЖИРІННЯМ

Мета дослідження – вивчити особливості експресії субпопуляцій НК-клітин в ендометрії з неатиповою гіперплазією у пацієнток із безпліддям та ожирінням.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 84 безплідних жінки з неатиповою гіперплазією ендометрія (НГЕ), серед яких 44 з нормальною масою тіла і 40 – з ожирінням, та 30 умовно здорових жінок контрольної групи. Забір зразків ендометрія здійснювали на 22-й день менструального циклу під час очікуваного вікна імплантації у жінок із НГЕ – під час гістероскопії, а у жінок контрольної групи – під час пайпель-біопсії. Проводили імуногістохімічне визначення в ендометрії CD16+ і CD56+ НК-клітин авідин-стрептавідин-пероксидазним методом із використанням відповідних моноклональних антитіл.

Результати дослідження та їх обговорення. У безплідних жінок із НГЕ мала місце надмірна активізація імунної реактивності в ендометрії з підвищеною інфільтрацією його CD56+ і цитотоксичними CD16+ НК-клітинами: експресія CD56+ була більшою від аналогічних показників контролю у 8,14 раза ((56,91±2,43) проти (7,18±0,41) %, p<0,01), CD16+ НК-клітин – у 48,04 ((41,31±1,84) проти (0,88±0,15) %, p<0,01). Водночас вміст CD56+ НК-клітин в ендометрії жінок із НГЕ та ожирінням був менший порівняно з аналогічним у пацієнток із нормальною масою тіла у 1,28 раза ((49,61±3,19) проти (63,55±3,34) %, p<0,01); вміст CD16+ НК – у 1,32 раза ((35,32±3,14) проти (46,75±1,71) %, p<0,01).

Висновки. Ожиріння у безплідних жінок із НГЕ внаслідок системного хронічного запалення приводить до зменшення кількості та цитотоксичності НК-клітин в ендометрії під час очікуваного вікна імплантації порівняно з аналогічною патологією в осіб із нормальною масою тіла, що може бути фактором прогресії відповідних неопластичних змін.

Ключові слова: ожиріння; безпліддя; неатипова гіперплазія ендометрія; натуральні кілерні клітини; імуногістохімія; CD56+; CD16+.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ С НЕАТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И ОЖИРЕНИЕМ

Цель исследования – изучить особенности экспрессии субпопуляций НК-клеток в эндометрии с неатипической гиперплазией у пациенток с бесплодием и ожирением.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 84 бесплодных женщины с неатипической гиперплазией эндометрия (НГЭ), среди которых 44 с нормальной массой тела и 40 – с ожирением, и 30 условно здоровых женщин контрольной группы. Забор образцов эндометрия проводили на 22-й день менструального цикла во время предполагаемого окна имплантации у женщин с НГЭ – при гистероскопии, а у женщин контрольной группы – при пайпель-биопсии. Проводили иммуногистохимическое определение в эндометрии CD16+ и CD56+ НК-клеток авидин-стрептавидин-пероксидазным методом с использованием соответствующих моноклональных антител.

Результаты исследования и их обсуждение. У бесплодных женщин с НГЭ имела место чрезмерная активизация иммунной реактивности в эндометрии с повышенной инфильтрацией его CD56+ и цитотоксическими CD16+ НК-клетками: экспрессия CD56+ была больше аналогичных показателей контроля в 8,14 раза ((56,91±2,43) против (7,18±0,41) %, p<0,01), CD16+ – в 48,04 ((41,31±1,84) против (0,88±0,15) %, p<0,01). В то же время содержание CD56+ НК-клеток в эндометрии женщин с НГЭ и ожирением было меньше по сравнению с аналогичным у пациенток с нормальной массой тела в 1,28 раза ((49,61±3,19) против (63,55±3,34) %, p<0,01); содержание CD16+ – в 1,32 раза ((35,32±3,14) против (46,75±1,71) %, p<0,01).

Выводы. Ожирение у бесплодных женщин с НГЭ вследствие системного хронического воспаления приводит к уменьшению количества и цитотоксичности НК-клеток в эндометрии во время ожидаемого окна имплантации по сравнению с аналогичной патологией у лиц с нормальной массой тела, что может быть фактором прогрессии соответствующих неопластических изменений.

Ключевые слова: ожирение; бесплодие; неатипическая гиперплазия эндометрия; натуральные киллерные клетки; иммуногистохимия; CD56+; CD16+.

PECULIARITIES OF IMMUNE REACTIVITY OF ENDOMETRIUM WITH NON-ATYPICAL HYPERPLASIA IN PATIENTS WITH INFERTILITY AND OBESITY

The aim of the study – to learn the features of the expression of NK cell subpopulations in the endometrium with non-atypical hyperplasia in patients with infertility and obesity.

Materials and Methods. The study included 84 infertile women with non-atypical endometrial hyperplasia (NAEH), including 44 with normal body weight and 40 with obesity, and 30 relatively healthy women in the control group. Endometrial samples were taken on the 22nd day of the menstrual cycle during the proposed implantation window in women with NAEH – with hysteroscopy, and in women of the control group – with pipel-biopsy. Immunohistochemical determination of CD16+ and CD56+ NK cells in the endometrium was carried out by the avidin-streptavidin-peroxidase method using the corresponding monoclonal antibodies.

Results and Discussion. In infertile women with NAEH, there was an excessive activation of immune reactivity in the endometrium with increased infiltration of its CD56+ and cytotoxic CD16+ NK cells: the expression of CD56+ was 8.14 times higher than the same control parameters ((56.91±2.43) versus (7.18±0.41) %, p<0.01), CD16+ – 48.04 times ((41.31±1.84) versus (0.88±0.15) %).

%, $p < 0.01$). At the same time, the content of CD56 + NK cells in the endometrium of women with NAEH and obesity was 1.28 times lower than that in patients with normal body weight ((49.61±3.19) versus (63.55±3.34) %, $p < 0.01$); CD16 + content – 1.32 times ((35.32±3.14) versus (46.75±1.71) %, $p < 0.01$).

Conclusions. Obesity in infertile women with NHE due to systemic chronic inflammation leads to a decrease in the number and cytotoxicity of NK cells in the endometrium during the expected window of implantation compared to a similar pathology in persons with normal body weight, which may be a factor in the progression of the corresponding neoplastic changes.

Key words: obesity; infertility; non-atypical endometrial hyperplasia; natural killer cells; immunohistochemistry; CD56+; CD16+.

ВСТУП. Серед пацієнок репродуктивного віку із безпліддям гіперпластичні процеси ендометрія виявляють із частотою до 50 % випадків. При цьому настання вагітності після лікування реалізується лише у 27 % випадків [1]. Одним із важливих факторів ризику розвитку гіперпластичних процесів ендометрія є ожиріння [1–4]. Воно стало глобальною епідемією, від якої, за даними ВООЗ, страждають більше за 600 мільйонів дорослих у всьому світі [5]. Жінки репродуктивного віку не уникли цієї драматичної тенденції: 23 % з них мають ожиріння [6]. В останньому повідомленні Організації економічного співробітництва та розвитку від 2017 року йдеться про те, що надмірна маса, незважаючи на популяризацію здорового способу життя, зафіксована у 20,10 % (6 005 282 осіб) населення України [3]. Певні ризики у жінок з ожирінням включають порушення менструального циклу, патологію ендометрія [7], безпліддя й акушерські ускладнення [8–10].

Змінені рівні адипокінів, підвищення секреції факторів росту і стероїдних гормонів, окиснювальний стрес, гіпоксія, змінений мікробіом і запалення сприяють розвитку гіперпроліферативних процесів і неоплазій в осіб, які страждають від ожиріння [11–13].

Ожиріння пов'язане зі змінами у функціональності таких імунних клітин, як макрофаги, В- і Т-лімфоцити, опасисті клітини і натуральні кілерні клітини (NK-клітини) [14–18].

NK-клітини є великими гранулярними лімфоцитами, які забезпечують швидкий уроджений імунітет проти вірусів, бактерій, паразитів і пухлинних клітин без попередньої сенсibilізації, залишаючись при цьому толерантними до нормальних клітин [19]. NK-клітини в основному розвиваються і дозрівають у кістковому мозку, мігрують із кровотоком і проникають у вторинні лімфоїдні органи, такі як тимус, селезінка та лімфатичні вузли, а також в інші периферичні тканини, такі як легені, печінка, нирки, матка і шлунково-кишковий тракт [20].

NK-клітини здатні виконувати безліч функцій, які варіюються від їхніх класичних уроджених протипухлинних і протівірусних ефекторних функцій до регуляторних ролей в модуляції інших імунних клітин і стимулюванні зростання тканин [21]. NK-клітини експресують як активуючі, так й інгібуючі рецептори, які беруть участь в регуляції ефекторних функцій NK-клітин. Опосередкований NK-клітинами лізис клітин-мішеней індукується за допомогою екзоцитозу гранзимів і перфорину. Крім прямої цитотоксичної дії, NK-клітини секретують кілька цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини- α , інтерферон- γ та інші, та регулюють адаптивну імунну відповідь [19].

На сьогодні функціональні субпопуляції NK-клітин в основному ідентифіковані та вивчені на основі фенотипічних маркерів. Відповідно до найбільш класичного визначення, людські NK-клітини широко дихотомізовані на CD56 – яскраві та CD16 – регуляторні NK-клітини із

більшою здатністю продукувати цитокіни і CD56dimCD16+ – протипухлинні/протівірусні NK-клітини із більш високими цитотоксичними функціями [21].

Метаболізм став інтригуючим фактором для визначення функціональної долі NK-клітин. Результати декількох систематичних оглядів переконливо продемонстрували взаємозв'язок між ожирінням і підвищенням ризику розвитку раку ендометрія [22, 23]. Але дані за особливості експресії NK-клітин в ендометрії з неатиповою гіперплазією в жінок із безпліддям та ожирінням у літературі представлені недостатньо.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення особливостей експресії субпопуляцій натуральних кілерних клітин в ендометрії з неатиповою гіперплазією у пацієнок із безпліддям та ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під спостереженням перебували 84 жінки із безпліддям та з неатиповою гіперплазією ендометрія (НГЕ), серед яких 44 із нормальною масою тіла (група Б) і 40 з ожирінням (група З), та 30 умовно соматично та гінекологічно здорових жінок, які звернулися для обстеження перед введенням внутрішньоматкової системи для контрацепції.

В обстежених пацієнок детально вивчено скарги, гінекологічний, акушерський, соматичний, алергологічний та інфекційний анамнез. Проведено оцінку антропометричних даних із визначенням індексу маси тіла (ІМТ). Ультразвукове дослідження і рідинну гістероскопію виконували за стандартними методиками.

Матеріалом морфологічного дослідження стали зіскрібки ендометрія від 84 жінок репродуктивного віку з НГЕ, отримані під час гістероскопії на 22-й день менструального циклу (МЦ), а також пайпель-біоптати ендометрія від жінок контрольної групи. Отримані зразки ендометрія поміщали в нейтральний забуферений 10 % розчин формаліну на 24 години. Після дегідратації шматочки тканин заливали в парафін за стандартною методикою. Серійні гістологічні зрізи товщиною 4 мкм фарбували гематоксиліном та еозином за стандартною методикою. Для визначення CD16+ і CD56+ NK-клітин використовували моноклональні антитіла (МАТ) до CD16 (клон 2Y7, Novocastra, Великобританія) і до CD56 (клон 123C3.D5, Diagnostic BioSystems, Індія). При кількісній оцінці експресії CD16+ і CD56+ NK-клітин визначали позитивно забарвлені клітини у трьох полях зору і розраховували відсоток позитивних клітин відносно всіх клітин. Розрахунок здійснювали на не менш ніж 1000 клітинних елементів.

Мікроскопію препаратів і усі морфометричні дослідження проводили на мікроскопі Olympus AX70 Provis («Olympus», Японія) за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro («Soft Imaging», Німеччина) згідно з рекомендаціями виробника програмного забезпечення.

Отримані дані були оброблені за допомогою IBM PC з використанням електронної таблиці «EXCEL». Визначали середнє значення (M) і похибку стандартного відхилення (SE). Порівняння параметричних значень вибірок виконували за допомогою t-критерію Стьюдента, а непараметричних – за допомогою аналізу таблиць зв'язаності із застосуванням критерію χ^2 Пірсона, розрахунку відношення шансів (ВШ) та довірчого інтервалу (95 % ДІ), який представляли у вигляді ВШ [95 % ДІ].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Вік обстежених жінок коливався від 25 до 35 років і в середньому склав: у групі Б (30,14±0,21) року, у групі З – (29,98±0,28) року, у групі К – (30,37±0,53) року. Аналіз антропометричних даних показав, що ІМТ, відповідно, дорівнював (21,34±0,23), (33,87±0,34) і (21,69±0,47) кг/м². Достовірних відмінностей у розподілі груп за віковими категоріями та ІМТ не виявлено. Середня тривалість безпліддя у групі Б склала (5,48±0,26) року і у групі З – (5,10±0,37) року (p>0,05).

При вивченні імунної реактивності ендометрія безплідних пацієнток із НГЕ зареєстровано вірогідні відмінності залежно від маси тіла пацієнток. Встановлено, що кількість імунопозитивних CD56+ NK-клітин при НГЕ варіювала від 18,03 до 142,41 % і склала в середньому (56,91±2,43) %, у тому числі у нормостенічних жінок – (63,55±3,34) %, а в пацієнток з ожирінням – (49,61±3,19) % (p<0,01). Число імунопозитивних CD16+ NK-клітин при НГЕ варіювало від 5,00 до 82,53 %, у середньому дорівнювало (41,31±1,84) %, у тому числі в пацієнток із нормальною масою тіла – (46,75±1,71) %, тоді як у пацієнток з ожирінням – (35,32±3,14) % (p<0,01) (табл. 1).

Таким чином, експресія CD56+ NK-клітин в ендометрії при неатиповій гіперплазії у жінок із безпліддям була більшою від аналогічних показників контролю у 8,14 раза ((56,91±2,43) проти (7,18±0,41) %, p<0,01), CD16+ NK-клітин – у 48,04 раза ((41,31±1,84) проти (0,88±0,15) %, p<0,01). Водночас вміст CD56+ NK-клітин в ендометрії безплідних жінок із неатиповою гіперплазією та ожирінням був менший порівняно з аналогічним у пацієнток із нормальною масою тіла в 1,28 раза ((49,61±3,19) проти (63,55±3,34) %, p<0,01) (рис. 1); вміст CD16+ NK, відповідно, в 1,32 раза ((35,32±3,14) проти (46,75±1,71) %, p<0,01) (рис. 2).

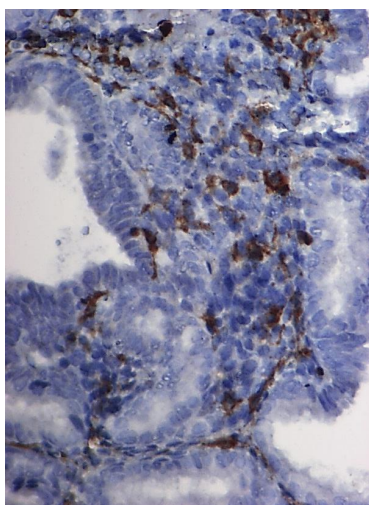
Як показало проведене дослідження, розвиток в ендометрії неатипової гіперплазії приводить до розвитку захисної імунної реакції організму зі збільшенням експресії CD56+ і CD16+ NK-клітин. У пацієнток з ожирінням надмірне накопичення жиру сприяє розвитку системного хронічного запалення, стану, що характеризується підвищеною секрецією прозапальних і дисметаболических факторів [17], що, у свою чергу, призводить до зниження кількості й цитотоксичності NK-клітин в ендометрії.

Отримані нами дані збігаються з результатами декількох досліджень, в яких вивчали функціональність NK-клітин при ожирінні. Аналізи *in vitro* виявили докази зміненої цитотоксичності, секреції цитокінів та фенотипу первинних NK-клітин і ліній NK-клітин після інкубації

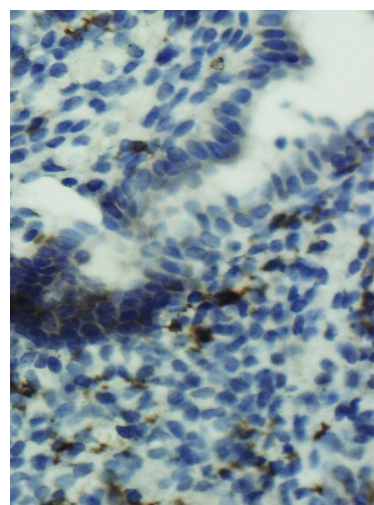
Таблиця 1. Кількість імунопозитивних NK-клітин у стромі ендометрія на 22-й день менструального циклу у безплідних пацієнток із неатиповою гіперплазією ендометрія при ІГХ-зabarвленні, P±p, %

Група	Кількість CD56+ NK-клітин	Кількість CD16+ NK-клітин
НГЕ, n=84	56,91±2,43 ^к	41,31±1,84 ^к
Б, n=44	63,55±3,34 ^{к,з}	46,75±1,71 ^{к,з}
З, n=40	49,61±3,19 ^{к,б}	35,32±3,14 ^{к,б}
К, n=30	7,18±0,41	0,88±0,15

Примітка. ^{к, б, з} – статистично значима відмінність із показниками груп К, Б, З (p<0,01).



А



Б

Рис. 1. Експресія CD56+ NK-клітин в ендометрії з неатиповою гіперплазією у пацієнтки Р. із нормальною масою тіла (А) і в пацієнтки М. з ожирінням (Б) на 22-й день МЦ. ІГХ-зabarвлення з МАТ до CD56+, ×150.

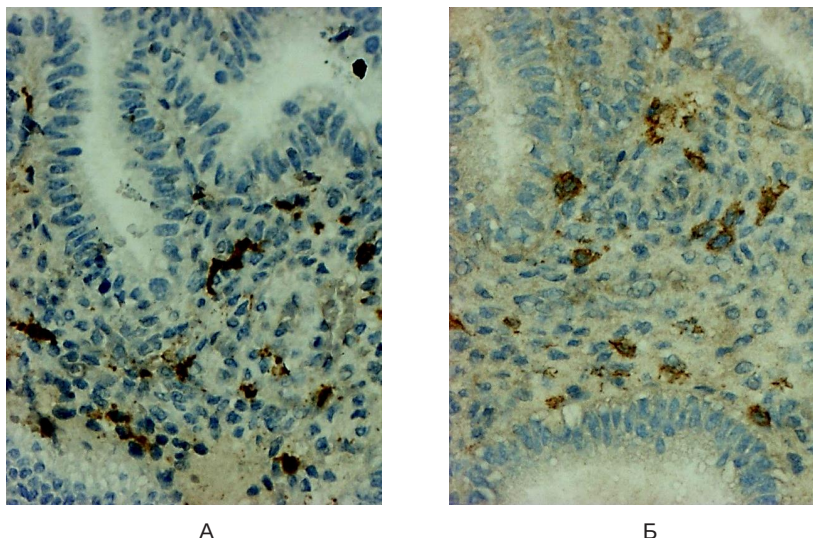


Рис. 2. Експресія CD16+ NK-клітин в ендометрії з неатиповою гіперплазією у пацієнтки Р. із нормальною масою тіла (А) і в пацієнтки М. з ожирінням (Б) на 22-й день МЦ. ІГХ-зabarвлення з МАТ до CD16+, $\times 150$.

з адипоцитокінами, лептином або адипонектином, а також з адипоцитокінвміщуючими супернатантами, отриманими з культивованих адипоцитів. Показано, що здатність NK-клітин до дегрануляції та їх цитотоксичність щодо неопластичних клітин знижені у суб'єктів з ожирінням порівняно з такими у людей із нормальною масою [19].

Останні роботи встановили, що ожиріння пов'язане з керованим рецептором пероксисомного проліфератора накопичення ліпідів у NK-клітинах, що призводить до їхніх метаболічних дисфункцій, таких як пригнічення секреції перфोरину, інтерферону- γ і гранзиму В, а також лізису клітин-мішеней. Було показано, що ці індуковані ліпідами метаболічні дефекти NK-клітин пов'язані із втратою протипухлинної відповіді [24].

ВИСНОВКИ. Ожиріння у безплідних жінок із НГЕ внаслідок системного хронічного запалення приводить до зменшення кількості та цитотоксичності NK-клітин в ендометрії під час очікуваного вікна імплантації порівняно з аналогічною патологією у осіб із нормальною масою тіла, що може бути фактором прогресії відповідних неопластичних змін.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Потрібні подальші дослідження із визначення залежності змін імунореактивності та проліферативного потенціалу ендометрія від рівнів адипоцитокінів у безплідних жінок з ожирінням. Отримані дані також можуть бути застосовані при розробці комбінованих методів відновлення рецептивності у безплідних жінок з ожирінням і неатиповою гіперплазією ендометрія із включенням імунomodуючої терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойчук А. В. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури) / А. В. Бойчук, В. С. Шадріна, Т. В. Верещагіна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2019. – № 1. – С. 67–72.
2. Вовк І. Б. Современные представления о гиперплазии эндометрия / И. Б. Вовк, О. Ю. Борисюк, Н. Е. Горбань // Медична газета «Здоров'я України». Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2016. – № 2 (22). – С. 70–73.
3. Єфіменко О. О. Вплив ожиріння на розвиток гіперплазії ендометрія в жінок різного віку / О. О. Єфіменко, К. Д. Дейнюк // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – № 4 (42). – С. 28–33.
4. Татарчук Т. Ф. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? / Т. Ф. Татарчук, Л. В. Калугина, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринологія. – 2015. – № 5 (25). – С. 7–13.
5. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
6. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemina-

- tion cycles / I. Souter, L. M. Baltagi, D. Kuleta [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95 (3). – P. 1042–1047.
7. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology / N. Ye. Horban, I. B. Vovk, T. O. Lysiana [et al.] // Journal of Medicine and Life. – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 266–270.
8. Boots C. E. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss / C. E. Boots, L. A. Bernardi, M. D. Stephenson // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 102 (2). – P. 455–459.
9. Broughton D. E. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact / D. E. Broughton, K. H. Moley // Fertil. Steril. – 2017. – Vol. 107 (4). – P. 840–847.
10. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment / P. Fedorcsák, P. O. Dale, R. Storeng [et al.] // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19 (11). – P. 2523–2528.
11. Berger N. A. Obesity and cancer pathogenesis // Ann. N.-Y. Acad. Sci. – 2014. – Vol. 1311. – P. 57–76.
12. Insights into the link between obesity and cancer / S. E. Ackerman, O. A. Blackburn, F. Marchildon, P. Cohen // Curr. Obes. Rep. – 2017. – Vol. 6. – P. 195–203.

13. Signals from the adipose microenvironment and the obesity-cancer link—systematic review / C. Himbert, M. Delphan, D. Scherer [et al.] // *Cancer Prev. Res.* – 2017. – Vol. 10. – P. 494–506.

14. B cell activity is impaired in human and mouse obesity and is responsive to an essential fatty acid upon murine influenza infection / R. Kosaraju, W. Guesdon, M. J. Crouch [et al.] // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 198. – P. 4738–4752.

15. Gerriets V. A. Role of T cells in malnutrition and obesity / V. A. Gerriets, N. J. MacIver // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 379.

16. Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue / P. Zelechowska, J. Agier, E. Kozłowska, E. Brzezińska-Błaszczak // *Obes. Rev.* – 2018. – Vol. 19. – P. 686–697.

17. Mraz M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation / M. Mraz, M. Haluzik // *J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 222. – P. 113–127.

18. The macrophage switch in obesity development / A. Castoldi, C. Naffah de Souza, N. O. Câmara, P. M. Moraes-Vieira // *Front. Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 637.

19. Impaired natural killer cell subset phenotypes in human obesity / I. Bähr, J. Jahn, A. Zipprich [et al.] // *Immunol. Res.* – 2018. – Vol. 66 (2). – P. 234–244.

20. Obesity-associated alterations of natural killer cells and immunosurveillance of cancer / I. Bähr, J. Spielmann, D. Quandt, H. Kielstein // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 245.

21. Poznanski S. M. What defines NK cell functional fate: Phenotype or metabolism? / S. M. Poznanski, A. A. Ashkar // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1414.

22. Sharp H. T. 2017 Update on abnormal uterine bleeding. Endometrial sampling and obesity: Forget the "age 45" rule // H. T. Sharp, M. Adelman // *OBG Manag.* – 2017. – Vol. 29 (4). – P. 30–36.

23. Жулкевич І. В. Персоналізація в онкології: індивідуальний підхід до профілактики тромбоемболічних ускладнень при пангістеректомії / І. В. Жулкевич, Б. Д. Кривокульський // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* – 2018. – № 4 (78). – С. 11–18.

24. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses / X. Michelet, L. Dyck, A. Hogan [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 1330–1340.

REFERENCES

1. Boychuk, A.V., Shadrina, V.S., & Vereshchagina, T.V. (2019). Hiperplaziiia endometriiia – suchasnyi systemno-patohenyetchnyi pohliad na problemu (ohliad literatury) [Endometrial hyperplasia is a modern systemic-pathogenetic view of the problem (literature review)]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 67-72. DOI:10.11603/24116-4944.2019.1.9906 [in Ukrainian].

2. Vovk, I.B., Borisyuk, O.Y., & Gorban, N.Ye. (2016). Sovremennye predstavleniya o giperplazii endometriya [Modern ideas about endometrial hyperplasia]. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy». Hinekologiya. Akusherstvo. Reproduktohoiia – Medical newspaper "Health of Ukraine". Gynecology. Obstetrics. Reproductology*, 2 (22), 70-73 [in Russian].

3. Yefimenko, O.O., & Deiniuk, C.D. (2018). Vplyv ozhyrinnia na rozvytok hiperplazii endometriiia v zhinok riznoho viku [The effect of obesity on the development of endometrial hyperplasia in women of different ages]. *Reproduktyvna endokrynolohiia – Reproductive endocrinology*, 4 (42), 28-33 [in Ukrainian].

4. Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V., & Tutchenko, T.N. (2015). Giperplasticheskie protsessy endometriya: chto novogo? [Endometrial hyperplastic processes: what's new?]. *Reproduktyvna endokrynolohiia – Reproductive Endocrinology*, 5 (25), 7-13 [in Russian].

5. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet 2016. Retrieved from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

6. Souter, I., Baltagi, L.M., Kuleta, D., Meeker, J.D., & Petrozza, J.C. (2011). Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil. Steril.*, 95 (3), 1042-1047. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.11.062.

7. Horban, N.Ye., Vovk, I.B., Lysiana, T.O., Ponomariova, I.H., & Zhulkevych, I.V. (2019). Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *Journal of Medicine and Life*, 12 (3), 266-270.

8. Boots, C.E., Bernardi, L.A., & Stephenson, M.D. (2014). Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil. Steril.*, 102 (2), 455-459. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.05.005.

9. Broughton, D.E., & Moley, K.H. (2017). Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil. Steril.*, 107 (4), 840-847. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.

10. Fedorcsák, P., Dale, P.O., Storeng, R., Ertzeid, G., Bjercke, S., Oldereid, N., ..., & Tanbo, T. (2004). Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum. Reprod. (Oxf., Engl.)*, 19 (11), 2523-2528. DOI:10.1093/humrep/deh485.

11. Berger, N.A. (2014). Obesity and cancer pathogenesis. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, 1311, 57-76. DOI:10.1111/nyas.12416.

12. Ackerman, S.E., Blackburn, O.A., Marchildon, F., & Cohen, P. (2017). Insights into the link between obesity and cancer. *Curr. Obes. Rep.*, 6 (2), 195-203. DOI:10.1007/s13679-017-0263-x.

13. Himbert, C., Delphan, M., Scherer, D., Bowers, L.W., Hursting, S., & Ulrich, C.M. (2017). Signals from the adipose microenvironment and the obesity-cancer link—a systematic review. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 10 (9), 494-506. DOI:10.1158/1940-6207.

14. Kosaraju, R., Guesdon, W., Crouch, M.J., Teague, H.L., Sullivan, E.M., Karlsson, E.A., ..., & Shaikh, S.R. (2017). B cell activity is impaired in human and mouse obesity and is responsive to an essential fatty acid upon murine influenza infection. *J. Immunol. (Baltimore, Md.: 1950)*, 198 (12), 4738-4752. DOI:10.4049/jimmunol.1601031.

15. Gerriets, V.A., & MacIver, N.J. (2014). Role of T cells in malnutrition and obesity. *Front. Immunol.*, 5, 379. DOI:10.3389/fimmu.2014.00379.

16. Zelechowska, P., Agier, J., Kozłowska, E., & Brzezińska-Błaszczak, E. (2018). Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue. *Obes. Rev.*, 19 (5), 686-697. DOI:10.1111/obr.12670.

17. Mraz, M., & Haluzik, M. (2014). The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J. Endocrinol.*, 222 (3), R113-R127. DOI:10.1530/JOE-14-0283.

18. Castoldi, A., Naffah de Souza, C., Câmara, N.O., & Moraes-Vieira, P.M. (2016). The macrophage switch in obesity development. *Front. Immunol.*, 6, 637. DOI:10.3389/fimmu.2015.00637.

19. Bähr, I., Jahn, J., Zipprich, A., Pahlow, I., Spielmann, J., & Kielstein, H. (2018). Impaired natural killer cell subset

phenotypes in human obesity. *Immunol. Res.*, 66 (2), 234-244. DOI:10.1007/s12026-018-8989-4.

20. Bähr, I., Spielmann, J., Quandt, D., & Kielstein, H. (2020). Obesity-associated alterations of natural killer cells and immunosurveillance of cancer. *Front. Immunol.*, 11, 245. DOI:10.3389/fimmu.2020.00245.

21. Poznanski, S.M., & Ashkar, A.A. (2019). What defines NK cell functional fate: Phenotype or metabolism? *Front. Immunol.*, 10, 1414. DOI:10.3389/fimmu.2019.01414.

22. Sharp, H.T., & Adelman, M. (2017). Update on abnormal uterine bleeding. Endometrial sampling and obesity: Forget the "age 45" rule. *OBG. Manag.*, 29 (4), 30-36.

23. Zhulkevych, I.V., & Kryvokulsky, B.D. (2018). Personalizatsiia v onkologii: indyvidualnyi pidkhid do profilaktyky tromboembolichnykh uskladnen pry panhisterektomii [Personalization in oncology: individual approach to the prevention of thromboembolic complications during hysterectomy]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine*, 4 (78), 11-18 [in Ukrainian].

24. Michelet, X., Dyck, L., Hogan, A., Loftus, R.M., Duquette, D., Wei, K., ..., & Lynch, L. (2018). Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat. Immunol.*, 19 (12), 1330-1340. DOI:10.1038/s41590-018-0251-7.

Отримано 06.10.20

Прийнято до друку 09.11.20

Електронна адреса для листування: posenko.olena@gmail.com