

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ СЕМЕЙСТВА NCR В ПОПУЛЯЦИИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ У ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

© 2019 г. Д. А. Малышкина<sup>1</sup>, Ю. С. Анциферова<sup>2\*</sup>, Н. В. Долгушина<sup>1</sup>

\*E-mail: niimid.immune@mail.ru

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия

Поступила: 13.02.2019. Принята: 28.02.2019

При изучении экспрессии NCR эндометриальными клетками – естественными киллерами (ЕК) – у пациенток с лейомиомой матки было выявлено существенное повышение количества NKp46<sup>+</sup> и NKp44<sup>+</sup>NKp46<sup>+</sup> клеток в пуле CD56<sup>+</sup> лимфоцитов. При высокой интенсивности пролиферации клеток миоматозных узлов экспрессия изученных NCR эндометриальными ЕК не отличалась от показателей контрольной группы. У пациенток с низким уровнем пролиферации было повышено общее содержание ЕК, CD56<sup>+</sup>NKp46<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup>NKp46<sup>+</sup>NKp44<sup>+</sup> лимфоцитов как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с подгруппой пациенток с высоким уровнем экспрессии Ki67 в ткани миомы.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, эндометрий, ЕК, NCR рецепторы, пролиферация

DOI: 10.31857/S102872210006907-2

**Адрес:** 153045 Иваново, ул. Победы, д. 20, ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава РФ, лаборатория клинической иммунологии. Анциферова Юлия Станиславовна. Тел./факс: +7(4932) 226256, +7905 155 86 76 (моб).

**E-mail:** niimid.immune@mail.ru

**Авторы:**

**Малышкина Д. А.**, ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Анциферова Ю. С.**, д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия;

**Долгушина Н. В.**, д. м. н., доцент, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Лейомиома матки диагностируется по данным разных авторов у 20–60% женщин репродуктивного возраста [1]. Изучение механизмов, лежащих в основе развития и роста этой доброкачественной опухоли миометрия, выявило осо-

бую роль иммунных нарушений в этом процессе. Показано, что у пациенток с лейомиомой матки отмечаются выраженные нарушения врожденного иммунного ответа в эндометрии. В частности, установлены изменения дифференцировки эндометриальных макрофагов, непосредственно связанные с усиленной пролиферацией клеток опухоли [2]. Менее изучены к настоящему времени особенности функционирования эндометриальных естественных киллеров (ЕК) при данном заболевании. Как известно, именно ЕК играют ведущую роль в противоопухолевом иммунном надзоре, и уровень их цитотоксичности в отношении трансформированных клеток собственного организма во многом определяется репертуаром мембранных рецепторов. К настоящему времени идентифицировано несколько семейств рецепторов ЕК, таких как киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы, лектино-подобные рецепторы, а также рецепторы естественной цитотоксичности или NCR молекулы. Показано, что через NCR активируется цитотоксичность и цитокиновый ответ в ЕК, а лигандами этих рецепторов являются опухоле-

вые клетки [3]. Роль этих рецепторов в обеспечении противоопухолевого иммунного ответа эндометриальных ЕК при лейомиоме матки до настоящего времени остается неизученной.

**Целью** нашего исследования было оценить особенности экспрессии НКр44 и НКр46 молекул семейства NCR эндометриальными ЕК пациенток с лейомиомой матки и выявить взаимосвязь между характером активации ЕК и интенсивностью пролиферативных процессов в ткани опухоли.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено обследование 30 пациенток с лейомиомой матки, поступивших на консервативное лечение в гинекологическую клинику ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» МЗ РФ. 10 пациенток, обратившихся на прием к гинекологу для консультации по поводу контрацепции, составили контрольную группу. Материалом для исследования служили биоптаты эндометрия и образцы ткани миоматозных узлов. Эндометриальные мононуклеарные клетки выделяли безферментативным методом. Экспрессию НКр44 и НКр46 молекул семейства NCR в популяции CD56<sup>+</sup> лимфоцитов оценивали методом трехцветной проточной цитометрии. В ткани миомы оценивали уровень экспрессии мРНК маркера пролиферации Ki67 методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом в группе пациенток с лейомиомой матки общее содержание CD56<sup>+</sup> лимфоцитов в эндометрии не отличалось от такового в контрольной группе. При этом количество НКр46<sup>+</sup> клеток и уровень дабл-позитивных лимфоцитов НКр44<sup>+</sup>НКр46<sup>+</sup> в пуле CD56<sup>+</sup> лимфоцитов у пациенток с лейомиомой матки значительно превышали аналогичные показатели у здоровых женщин. Анализ данных в зависимости от уровня пролиферативной активности опухолевых клеток показал, что в случаях высокой интенсивности пролиферации клеток миоматозных узлов экспрессия NCR эндометриальными ЕК не отличалась от показателей контрольной группы. В подгруппе пациенток с низким уровнем экспрессии маркера пролиферации Ki67 мы выявили значительное повышение общего содержания ЕК, уровня CD56<sup>+</sup>НКр46<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup>НКр46<sup>+</sup>НКр44<sup>+</sup> лимфоцитов как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению

с подгруппой пациенток с высоким уровнем экспрессии Ki67 в ткани миомы. Подгруппы пациенток с различным уровнем пролиферации в ткани опухоли различались между собой уровнем экспрессии НКр44 в популяции ЕК, которая была существенно выше у пациенток с низкой пролиферативной активностью в ткани лейомиомы матки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, уровень активации эндометриальных ЕК различается у пациенток с высоким и низким уровнем пролиферативной активности в ткани опухоли. Максимально выраженные изменения, характеризующиеся повышенным уровнем экспрессии NCR рецепторов в популяции ЕК, отмечаются при лейомиоме с низким уровнем пролиферации, т.е. при более благоприятном течении заболевания. Тогда как у пациенток с пролиферирующей лейомиомой, которых относят к группе высокого риска по развитию гиперпластических процессов в эндометрии и молочных железах, а также по развитию кистозных доброкачественных и злокачественных образований в яичниках [4], существенных изменений в активности эндометриальных ЕК мы не выявили. Учитывая выраженную способность НКр44 и НКр46 рецепторов к индукции реакций цитотоксичности у CD56<sup>+</sup> ЕК можно предположить, что недостаточная цитотоксическая активность эндометриальных ЕК в ткани лейомиомы матки, непосредственно прилегающей к эндометрию, приводит к срыву локального противоопухолевого иммунного ответа, что может быть одной из причин усиления пролиферативной активности опухолевых клеток.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ /REFERENCES

1. *Commandeur A. E., Styer A. K., Teixeira J. M.* Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. *Hum Reprod Update.* 2015, 21(5), 593–615.
2. *Antsiferova Y., Sotnikova N., Voronin D., Malysheva A., Kirsanov A.* Macrophages subsets in the endometrium of women with uterine leiomyoma. *Am J Reprod Immunol.* 2015, 73, Issue Supplement S1, 21.
3. *Pazina T., Shemesh A., Brusilovsky M., Porgador A., Campbell K. S.* Regulation of the Functions of Natural Cytotoxicity Receptors by Interactions with Diverse Ligands and Alterations in Splice Variant Expression. *Front Immunol.* 2017, 30 (8), 369.
4. Миома матки / под ред. И. С. Сидоровой. — М.: МИА, 2003. — 256 с. / *Uterine leiomyoma.* Ed. I. S. Sidорова. — М.: MIA, 2003. — 256 p.

**THE EXPRESSION OF NCR RECEPTORS BY ENDOMETRIAL  
NATURAL KILLERS IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA**

© 2019 D. A. Malyshkina<sup>1</sup>, Yu. S. Antsiferova<sup>2\*</sup>, N. V. Dolgushina<sup>1</sup>

\*E-mail: niimid.immune@mail.ru

<sup>1</sup>*B.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;*

<sup>2</sup>*Ivanovo's Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov  
Ministry of Healthcare of the Russian, Ivanovo, Russia*

**Received:** 13.02.2019. **Accepted:** 28.02.2019

The patients with uterine leiomyoma demonstrate the significant elevation of NKp44 and NKp46 expression by endometrial CD56<sup>+</sup> lymphocytes. The high proliferation of leiomyoma is not associated with changes of NCR expression by endometrial NK. In the case of low proliferation the level of NK, CD56<sup>+</sup>NKp46<sup>+</sup> and CD56<sup>+</sup>NKp46<sup>+</sup>NKp44<sup>+</sup> lymphocytes is increased in comparison to the control group and group of patients with high expression of Ki67 in leiomyoma tissue.

*Key words:* uterine leiomyoma, endometrium, NK, NCR receptors, proliferation

**Authors:**

**Malyshkina D.A.**, MD, Student, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

**Antsiferova Yu.S.**, ✉ BD, Leading scientific worker of the Laboratory of Clinical immunology, Ivanovo's Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo, Russia.

**E-mail:** niimid.immune@mail.ru;

**Dolgushina N.V.**, MD, PhD, Head of R&D Department, V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.