

УДК 618.145-007.61-097.1

DOI 10.11603/24116-4944.2020.2.11849

©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 22<sup>nd</sup> 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) %,  $p<0,01$ ).

$p < 0.01$ ). 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- $\alpha$ , інтерферон- $\gamma$  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  $\chi^2$  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/м<sup>2</sup>. 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+ НК-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+ НК-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+ НК-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+ НК-клітин – у 48,04 раза ((41,31±1,84) проти (0,88±0,15) %, p<0,01). Водночас вміст CD56+ НК-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+ НК, відповідно, в 1,32 раза ((35,32±3,14) проти (46,75±1,71) %, p<0,01) (рис. 2).

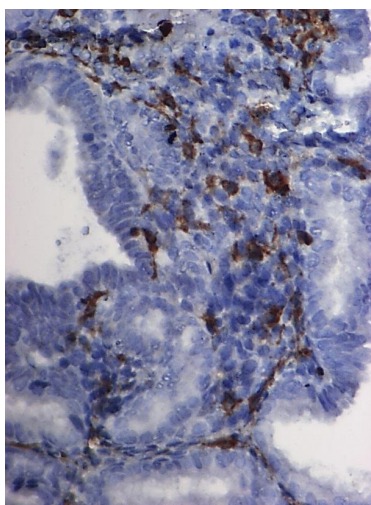
Як показало проведене дослідження, розвиток в ендометрії неатипової гіперплазії приводить до розвитку захисної імунної реакції організму зі збільшенням експресії CD56+ і CD16+ НК-клітин. У пацієнток з ожирінням надмірне накопичення жиру сприяє розвитку системного хронічного запалення, стану, що характеризується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

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

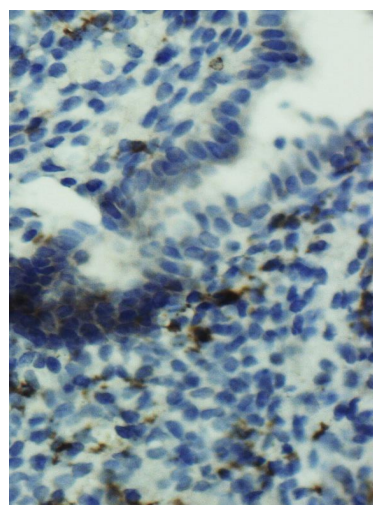
Таблиця 1. Кількість імунопозитивних НК-клітин у стромі ендометрія на 22-й день менструального циклу у безплідних пацієнток із неатиповою гіперплазією ендометрія при ІГХ-забарвленні, P±р, %

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

Примітка. <sup>к, б, з</sup> – статистично значима відмінність із показниками груп К, Б, З (p<0,01).



А



Б

Рис. 1. Експресія CD56+ НК-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-забарвлення з МАТ до CD56+, ×150.

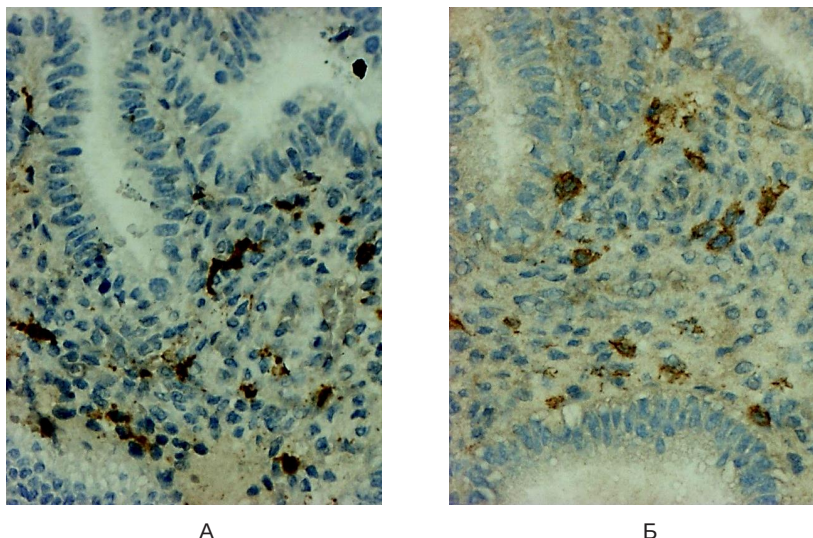


Рис. 2. Експресія CD16+ NK-клітин в ендометрії з неатиповою гіперплазією у пацієнтки Р. із нормальною масою тіла (А) і в пацієнтки М. з ожирінням (Б) на 22-й день МЦ. ІГХ-зabarвлення з МАТ до CD16+,  $\times 150$ .

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- $\gamma$  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 эндокринология. – 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-Błaszczuk // *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 riznogo 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-Błaszczuk, 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](mailto:posenko.olena@gmail.com)