

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Естественные киллеры: лицензия на убийство

Natural Killer Cells: License to Kill

Простейшая форма выживания — убийство.
Элиас Канетти

“The lowest form of survival is killing”.
Elias Canetti

К.Н. Мелкова¹, Ж.В. Шароян¹, Г.П. Фролов²

KN Melkova¹, ZhV Sharoyan¹, GP Frolov²

¹ ООО «Компас здоровья», Клиника 12, ул. 1812 г., д. 8, корп. 1, Москва, Российская Федерация, 121170

¹ “The Guide to Health” Clinic Twelve, 8 bld. 1 1812 goda str., Moscow, Russian Federation, 121170

² Аварийный медицинский радиационный дозиметрический центр, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Живописная, д. 46, корп. 8, Москва, Российская Федерация, 123098

² Emergency Medical Radiation Measurement Center, AI Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 46 bld. 8 Zhivopisnaya str., Moscow, Russian Federation, 123098

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Естественные киллеры (НК) были впервые описаны как большие гранулярные лимфоциты, способные уничтожать опухолевые и вирус-инфицированные клетки без предварительной сенсибилизации. В статье обсуждаются биология НК-клеток, особенности их созревания и «лицензирования». Особое внимание уделено механизмам работы НК и отличиям от других лимфоцитов. Рассматривается роль НК в формировании противоопухолевого иммунитета как у онкогематологических больных, так и у здоровых лиц — потенциальных доноров костного мозга.

Natural killers (NK) were first described as large granular lymphocytes capable of destroying tumor and virus-infected cells without prior sensitization. The article deals with NK biology and specific features of their maturation and “licensing”. Particular attention is given to NK mechanisms and their differences from other lymphocytes. The article focuses on the role of NK in antitumor immune development in oncohematological patients as well as healthy individuals, potential bone marrow donors.

Ключевые слова: естественные киллеры, созревание естественных киллеров, «лицензирование» естественных киллеров, естественные киллеры у здоровых лиц, противоопухолевый иммунитет.

Keywords: natural killers, maturation of natural killers, “licensing” of natural killers, natural killers in healthy individuals, antitumor immunity.

Получено: 10 марта 2020 г.

Received: March 10, 2020

Принято в печать: 8 июня 2020 г.

Accepted: June 8, 2020

Для переписки: Жанна Вардановна Шароян, ул. 1812 г., д. 8, корп. 1, Москва, Российская Федерация, 121170; тел.: +7(963)642-94-83; e-mail: clinic12.mos@gmail.com

For correspondence: Zhanna Vardanovna Sharoyan, 8 bld. 1 1812 goda str., Moscow, Russian Federation, 121170; Tel.: +7(963)642-94-83; e-mail: clinic12.mos@gmail.com

Для цитирования: Мелкова К.Н., Шароян Ж.В., Фролов Г.П. Естественные киллеры: лицензия на убийство. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):273–9.

For citation: Melkova KN, Sharoyan ZhV, Frolov GP. Natural Killer Cells: License to Kill. Clinical oncohematology. 2020;13(3):273–9 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-273-279

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-273-279

ВВЕДЕНИЕ

В начале 70-х годов прошлого столетия среди лимфоцитов были выделены большие гранулярные клетки, которые при морфологической идентичности с Т-лимфоцитами обладали уникальной способностью уничтожать опухолевые клетки без предварительной сенсibilизации [1]. На поверхности гранулярных клеток не было рецепторов, характерных для В- и Т-лимфоцитов, поэтому вплоть до 1980-х годов их называли «нулевыми» (null cells). Но уже совсем скоро эти клетки стали известны как естественные киллеры (NK). Сегодня пониманию их биологии посвящены сотни лабораторных и клинических исследований, а использование NK с заместительной и лечебной целью в широкой клинической практике в ряде институтов уже стало реальностью.

NK составляют 5–20 % лимфоцитов периферической крови [2]. Обладая цитотоксической и регуляторной активностью, они распознают вирус-инфицированные и опухолевые клетки, которые экспрессируют на своей поверхности сигналы «опасности». В процессе активации размер этих клеток увеличивается с 7–8 до 10–12 мкм [3]. NK являются одним из ключевых компонентов иммунной системы. В случае снижения их числа или дисфункции организм подвергается риску развития опухолевых заболеваний и рецидивирующих опасных для жизни вирусных инфекций [4–6]. Они не только циркулируют в периферической крови, но и могут быть выделены из тканей (печень, эндометрий, кожа, плацента, кишечник, надпочечники, легкие, молочная железа и т. д.) [7–9]. В окружающие ткани NK дополнительно проникают путем экстравазации при их активации.

Традиционно NK относят к системе врожденного иммунитета. На протяжении длительного времени считалось, что NK обеспечивают быстрый эффекторный ответ, а внешние стимулы мало влияют на их функционирование. Однако за последние годы накопились данные, свидетельствующие о наличии у NK свойств, сближающих их с клетками приобретенного (адаптивного) иммунитета. В частности, было показано существование иммунной памяти NK — способности более быстро и эффективно реагировать на уже известный им антиген [10–12]. Механизмы развития такой памяти пока мало изучены, однако ясно, что они отличны от таковых у Т- и В-лимфоцитов. Наличие NK-клеток памяти в значительной степени изменило существующую в иммунологии парадигму о четком разграничении клеточных звеньев иммунитета. Возможно, одна из функций NK — это «мостик» между врожденным и приобретенным иммунитетом.

БИОЛОГИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ

Как происходит созревание NK и их «обучение»?

Процесс созревания и «обучения» NK и других фракций лимфоцитов принципиально отличается. В процессе созревания Т- и В-лимфоцитов в центральных и периферических органах иммунной системы происходит элиминация потенциально ауто-

реактивных клонов, т. е. клонов, сенсibilизированных к собственным тканям организма. Подобный механизм отрицательной селекции для NK-клеток не предусмотрен, и их активация происходит без предварительной сенсibilизации. Необходимые для нормального функционирования процессы активации и иммунной толерантности обеспечиваются широким спектром активирующих и ингибирующих рецепторов, которые находятся непосредственно на поверхности зрелых NK.

NK получают «право на убийство» исключительно после прохождения «лицензирования» (обучения) [13, 14]. Только после этого NK приобретают самостоятельность и функциональную активность — способность уничтожать трансформированные клетки и продуцировать широкий спектр цитотоксических гранул.

В опытах *in vitro* показано, что приобретение в процессе созревания цитотоксических свойств синхронизировано с появлением самоингибирующих рецепторов CD94/NKG2A или KIR (киллерных иммуноглобулиноподобных рецепторов) [15]. NK, лишенные ингибирующих рецепторов, обладают не большей активностью, а наоборот, являются гипореактивными [16, 17]. Очевидно, что сочетание иммунной толерантности и активации в зрелых клетках является следствием генетически скоординированной последовательности дифференцировки. Созревание NK-клеток представляет собой линейный процесс последовательного изменения экспрессии различных кластеров дифференцировки, который сопровождается прогрессирующим усилением цитотоксической активности (рис. 1) [18, 19].

NK определяются как лимфоциты CD3⁺CD56⁺CD16⁺. Однако по интенсивности окрашивания CD56 и экспрессии низкоаффинного иммуноглобулинового рецептора CD16 они делятся на две субпопуляции: CD56^{bright}CD16^{-/+} и CD56^{dim}CD16⁺ (рис. 2). Экспрессия CD16 происходит при переходе от CD56^{bright} к CD56^{dim} [20].

Различия в данных субпопуляциях касаются не только фенотипических, но и функциональных характеристик. Менее зрелые CD56^{bright} продуцируют гораздо больше цитокинов (интерферон- γ , факторы некроза опухолей α и β , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкины [ИЛ]-10, ИЛ-13). Зрелые CD56^{dim} синтезируют в 10 раз больше цитотоксических гранул (перфорин, гранзим В) и обладают гораздо более выраженной цитотоксичностью, а наличие на них CD16⁺ обеспечивает возможность активации NK-клеток не только посредством контактного цитолиза, но и путем антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) [21]. Подгруппы CD56^{bright} и CD56^{dim} отличаются также реакцией на экзогенную стимуляцию (ИЛ-2, ИЛ-15). Так, на поверхности CD56^{dim} есть только две цепи трехмерного протеинового комплекса, в связи с чем пролиферативная активность этих клеток весьма низкая.

В процессе созревания NK не только изменяется интенсивность окрашивания CD56, но и появляются ингибирующие рецепторы на поверхности клеток. Согласно современным представлениям, все зрелые NK экспрессируют по крайней мере один ингибирующий рецептор: либо KIR, либо CD94/NKG2A [22, 23]. В ряде исследований показано, что сначала экспрессируются

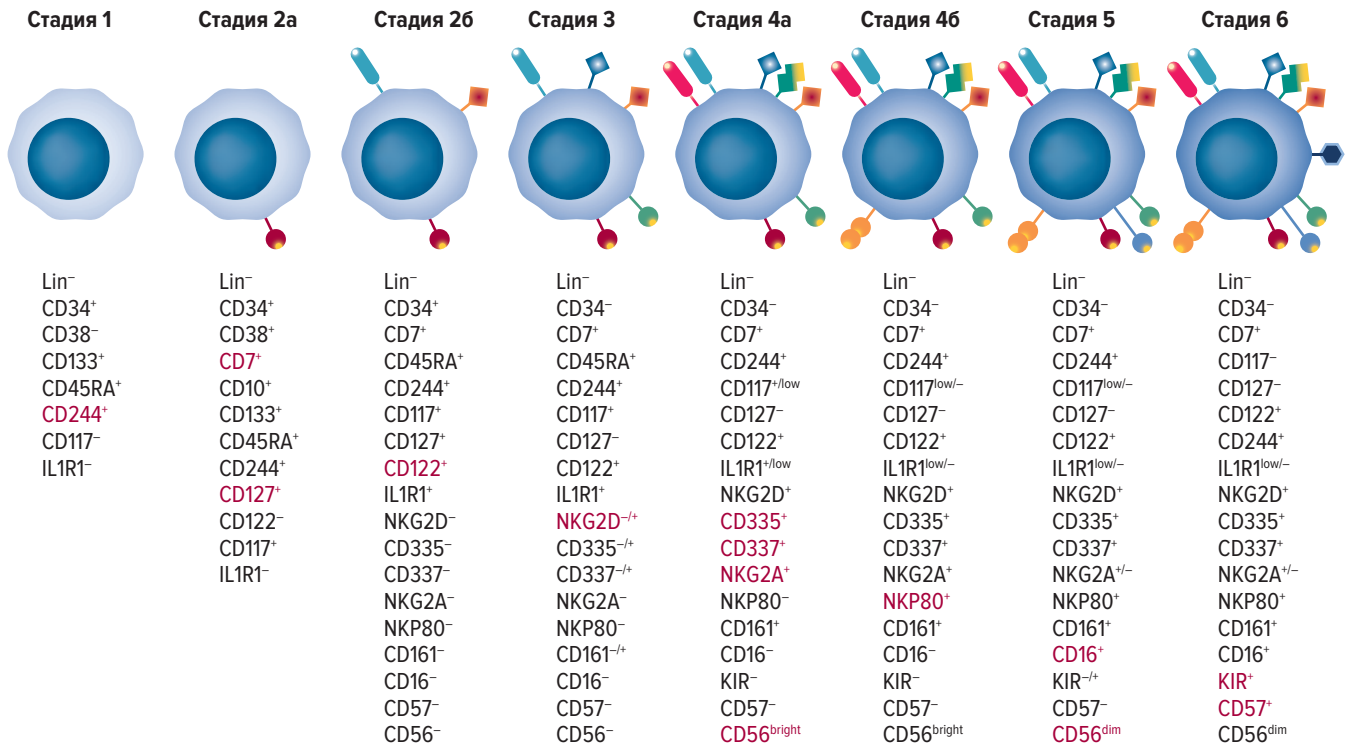


Рис. 1. Линейный процесс созревания естественных киллеров. Специфичные для каждой стадии рецепторы отмечены красным цветом (цит. по [18])

Fig. 1. Linear process of natural killer maturation. Stage-specific receptors are marked red (quoted from [18])

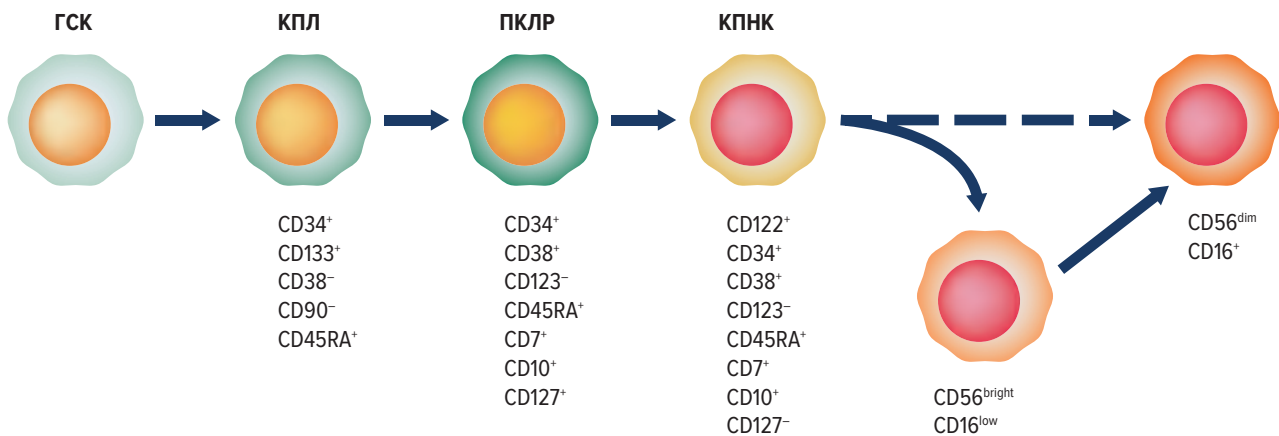


Рис. 2. Субпопуляции естественных киллеров (цит. по [18])

ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка; КПЛ — клетка-предшественница лимфопоэза; КПНК — клетка-предшественница естественных киллеров; ПКЛР — прогениторная клетка лимфоидного ряда.

Fig. 2. Subpopulations of natural killers (quoted from [18])

ГСК — hematopoietic stem cell; КПЛ — lymphopoietic progenitor cell; КПНК — progenitor cell of natural killers; ПКЛР — lymphoid progenitor cell.

CD94/NKG2A [15], а доля клеток с фенотипом NKG2A/CD94-KIR⁺ увеличивается при старении NK-клеток [24]. Наиболее зрелые NK формируются в результате потери CD94/NKG2A клетками, которые уже стали экспрессировать KIR. Примером может служить иммунное восстановление NK после аллогенной трансплантации костного мозга (аллотКМ). Исходно донорские NK несут на поверхности в основном CD94/NKG2A, тогда как KIR приобретаются позже. В процессе дальнейшей дифференцировки на поверхности NK появляется экспрессия CD57 — поверхностного маркера репликативного старения.

Как отмечалось выше, функциональная активность NK является результатом внутриклеточных взаимодействий активирующих и ингибирующих сигналов [25, 26]. Рецепторы на поверхности NK разделены на три основных семейства: рецепторы NK-цитотоксичности, лектиновые рецепторы С-типа (CD94/NKG) и KIR [27, 28]. Все рецепторы NK-цитотоксичности являются активирующими, тогда как лектиновые рецепторы и KIR могут быть как активирующими, так и ингибирующими (табл. 1). Для большинства этих рецепторов лиганды уже известны. Кроме того, дополнительно лиганды могут образовываться

в результате клеточного стресса как при опухолевой, так и вирусной трансформации клеток. При распознавании лиганда активирующими рецепторами NK могут опознать клетку как аномальную и, соответственно, запустить процесс ее уничтожения. При этом ингибирующие рецепторы обеспечивают контроль активности NK в отношении здоровых тканей [29, 30].

Как работают естественные киллеры?

Работа NK и Т-лимфоцитов сильно отличается. Для поиска «опасных» клеток Т-лимфоцитам необходима информация о конкретной цели, которая часто расположена в «паспорте» клетки — главном комплексе гистосовместимости (МНС). Сведения о мишени позволяют выделить клетку из «толпы» и сосредоточиться на устранении единственной цели. Так, после вакцинации от ветряной оспы Т-клетки «обучены» распознавать только данный вид оспы и ничего более (рис. 3). Дополнительная модификация Т-лимфоцитов (например, CAR-T) позволяет достигать максимально точного поражения клеток-мишеней. Однако любое изменение мишени приводит к потере цели и, соответственно, ускользанию от Т-клеточного лизиса. Потеря МНС является одним из механизмов ускользания от распознавания Т-лимфоцитами [30].

Функционирование NK больше похоже на пограничный или комендантский патруль, при котором происходит массовая проверка всех клеток без исключения [31]. Клетка успешно проходит проверку, если МНС не отличается от нормы, а на поверхности отсутствуют «сигналы опасности» (рис. 4). В отличие от Т-лимфоцитов, при потере МНС клетка становится более уязвимой для атаки NK. Тем не менее, если клетка будет расценена как безопасная, даже потеря МНС не является достаточным основанием для активации лизиса. Напротив, все клетки с «сигналами опасности» на поверхности уничтожаются NK вне зависимости от наличия и качества «паспорта» [32]. Таким образом, NK являются более универсальной системой проверки и идентификации клеток, отличающихся от нормы.

Как отмечалось ранее, NK работают достаточно автономно и для их активации не нужна предварительная сенсibilизация. Однако еще одним вари-

Таблица 1. Рецепторы естественных киллеров

Семейство	Активирующие	Ингибирующие
Рецепторы NK-цитотоксичности	NKp30	
	NKp44	
	NKp46	
Лектиновые рецепторы C-типа	CD94/NKG2C	CD94/NKG2A
	CD94/NKG2E	
Имуноглобулиноподобный рецептор (KIR)	KIR2DS1	KIR2DL1
	KIR3DS1	KIR2DL2 KIR2DL3
	DNAM-1	KIR3DL1
		KIR3DL2

антом их функционирования является активация лизиса при связывании с антителом, расположенным на поверхности клетки [33]. Как правило, антитела на здоровых клетках отсутствуют. Их наличие указывает на то, что есть антиген, который В-лимфоцитами уже был признан чужеродным и опасным. Подобно плакатам «Внимание, розыск», присутствие таких антител сигнализирует об опасности и приводит к их распознаванию NK-рецептором CD16⁺, что обеспечивает лизис клеток-мишеней посредством АЗКЦ [34]. Так происходит пересечение врожденной и приобретенной иммунных систем. По данным ряда исследований, клинический эффект иммунотерапии моноклональными антителами зачастую строго коррелирует с АЗКЦ NK [35–37].

РОЛЬ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ

Противоопухолевый иммунитет

NK играют центральную роль в формировании противоопухолевого иммунитета. Кроме того, они важнейший связующий компонент различных звеньев иммунной системы. NK-опосредованная цитотоксичность злокачественных клеток дополнительно приводит к высвобождению опухолевых антигенов, которые могут быть обработаны и представлены Т-клеткам.

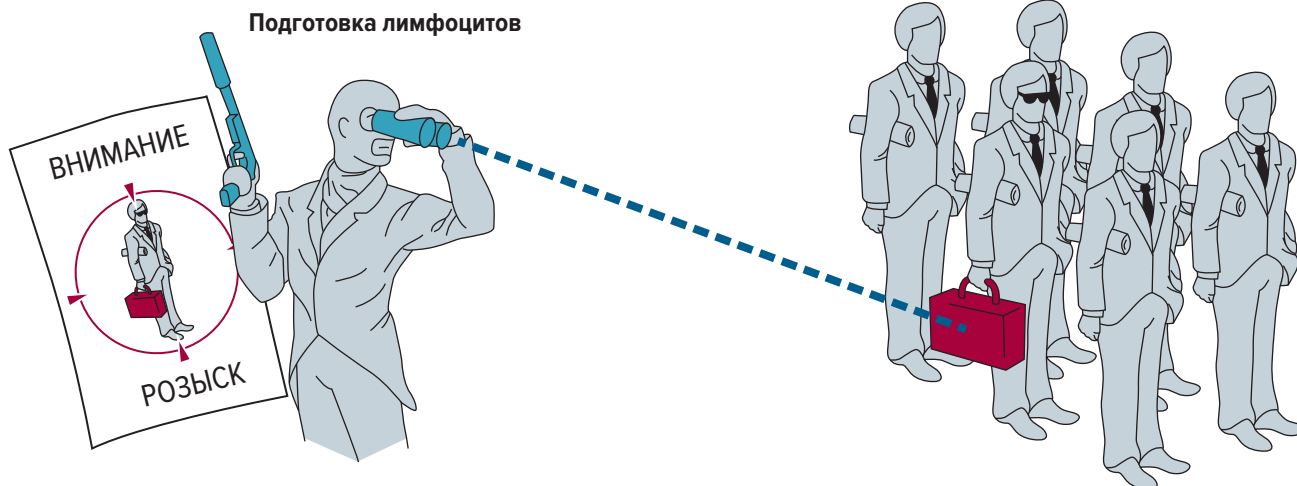


Рис. 3. Работа Т-лимфоцитов (цит. по [31])

Fig. 3. Activity of T-lymphocytes (quoted from [31])

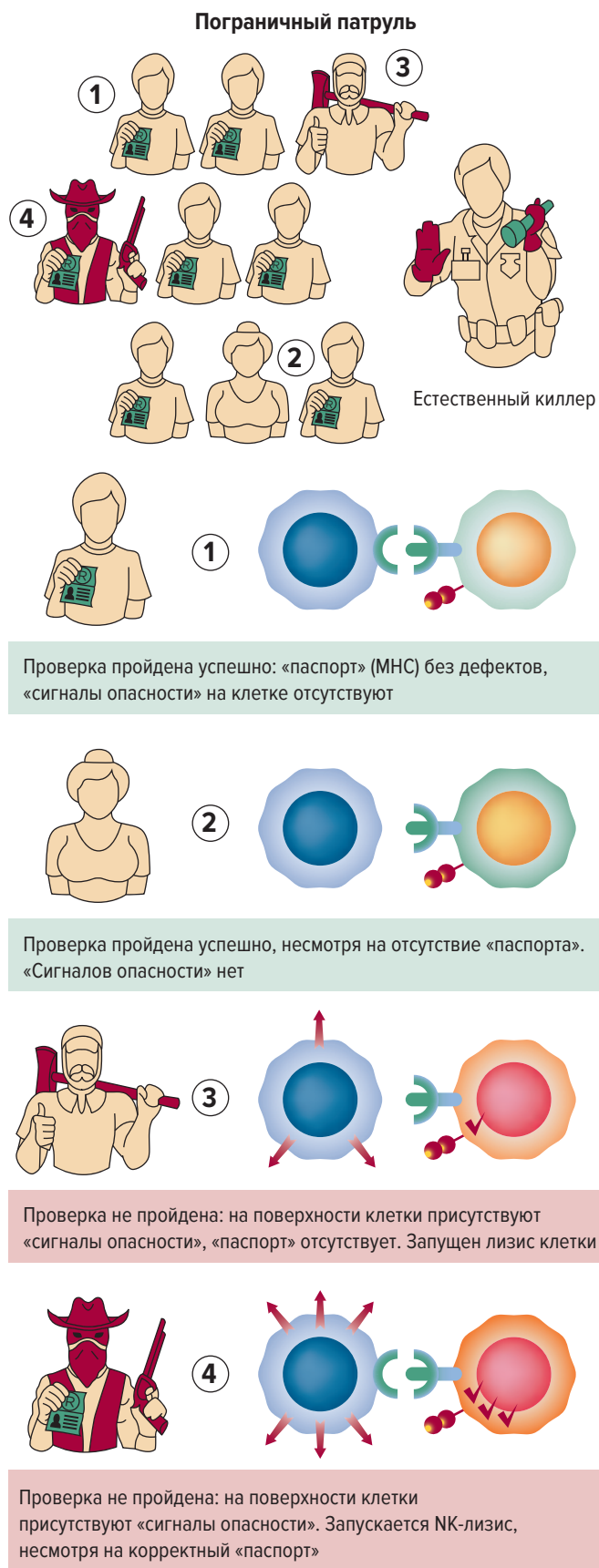


Рис. 4. Работа естественных киллеров: NK-опосредованный лизис клетки запускается при обнаружении «сигналов опасности» на поверхности клетки (цит. по [31])
 МНС — главный комплекс гистосовместимости; NK — естественные киллеры.

Fig. 4. Activity of natural killers: NK-mediated cell lysis starts on “alarm signal” detection on the cell surface (quoted from [31])
 MHC — main histocompatibility complex; NK — natural killers.

Это является ключевым фактором формирования адаптивного противоопухолевого ответа. Высвобождение NK провоспалительных цитокинов привлекает к опухоли Т-клетки, способствует активации Т-клеток и дендритных клеток, усиливает гуморальные ответы, содействуя созреванию В-клеток [38].

Клиническое изучение NK было начато с онкогематологии. В идеале после аллоТКМ прижившиеся донорские NK-клетки пожизненно выполняют функцию «пограничного патруля», осуществляя контроль над заболеванием посредством развития реакции «трансплантат против опухоли». Известно, что проведение аллоТКМ от NK-аллореактивного донора статистически значимо снижает частоту рецидива острого миелоидного лейкоза [39–41]. Для усиления противоопухолевого эффекта были разработаны различные *ex vivo* методы увеличения количества и активации функций различных клеток, в т. ч. NK. Однако скоро стало очевидно, что любые манипуляции с аллогенным материалом приводят к сужению универсальности «пограничного контроля» и, как следствие, повышению частоты рецидива после аллоТКМ [42]. NK — первая субпопуляция лимфоцитов, которая восстанавливается после аллоТКМ вне зависимости от источника стволовых клеток и режима кондиционирования [43]. Хотя на их количественное восстановление требуется порядка 1 мес., такие клетки не всегда обладают высокой цитотоксичностью [44, 45]. Определение профиля NK-клеток после аллоТКМ играет значительную роль в клинической практике, в т. ч. для оценки риска рецидива лейкозов [46]. Даже при потере химеры более 2 % в отдаленный срок после аллоТКМ сохранение донорского профиля NK приводит к постепенному (в течение 6 мес.) восстановлению 100 % донорской химеры без дополнительных вмешательств, тогда как значительное снижение эффекторных клеток даже при сохранении полной ремиссии и 100 % донорского химеризма служит предвестником быстрого и неизбежного рецидива. Сегодня при количественном и/или функциональном дефиците NK возможно их переливание с заместительной целью (один из вариантов адоптивной иммунотерапии) [47–51]. Эффект при этом будет зависеть исключительно от аллореактивности донора [51].

Естественные киллеры здоровых лиц

С сентября 2018 г. по январь 2020 г. мы провели анализ клеток противоопухолевого иммунитета у 74 практически здоровых лиц, включая потенциальных доноров костного мозга, в возрасте 16–79 лет (медиана 34 года). Было 32 женщины и 42 мужчины (табл. 2).

Таблица 2. Показатели крови здоровых лиц (n = 74)

Показатель	Диапазон	Медиана
Лимфоциты, $\times 10^3/\text{мкл}$	1,0–4,5	2,37
Содержание NK		
Относительное, %	3,2–40,3	13,0
Абсолютное, $\times 10^3/\text{мкл}$	0,09–1,36	0,27
Активирующие NK, $\times 10^3/\text{мкл}$	0,012–0,44	0,11
Ингибирующие NK, $\times 10^3/\text{мкл}$	0,0026–0,18	0,04

NK — естественные киллеры.

Таблица 3. Распределение здоровых лиц по профилю естественных киллеров

Профиль НК	Медиана (диапазон) коэффициента активирующих/ингибирующих НК	Число пациентов	Пол		Медиана (диапазон) возраста, лет
			Женщины	Мужчины	
Всего	3,1 (0,26–102,0)	74	32	42	34 (17–79)
НИЗКИЙ	0,65 (0,26–0,89)	8	2	6	34 (31–61)
СТАНДАРТНЫЙ	3,1 (1,01–14,95)	60	29	31	34 (17–79)
Пониженный	1,35 (1,01–1,77)	18	9	9	33 (17–53)
Пограничный	2,64 (2,16–2,82)	10	5	5	36 (23–53)
Нормальный	4,6 (3,08–4,96)	16	6	10	21 (21–79)
Повышенный	8,21 (5,07–14,95)	16	9	7	34 (17–65)
ВЫСОКИЙ	30,74 (15,14–102,0)	6	1	5	33 (29–73)

НК — естественные киллеры.

В зависимости от баланса активирующих и ингибирующих рецепторов все обследованные были разделены на три группы: низкий профиль (преобладание ингибирующих рецепторов), высокий профиль (более чем 15-кратное преобладание активирующих рецепторов) и стандартный профиль (табл. 3). У абсолютного большинства пациентов (80 %) профиль НК был стандартным, включая 17 человек старше 40 лет. В стандартной группе дополнительно были выделены следующие подгруппы НК: пониженные, пограничные, нормальные и повышенные. Из 74 человек у 8 (11 %) профиль оказался низким (6 мужчин, 2 женщины, медиана возраста 33 года), у 17 (23 %) — пониженным (9 мужчин, 8 женщин, медиана возраста 34 года). При дальнейшем обследовании лиц с низким профилем выявилось, что они все имели сопутствующую патологию, которая служила противопоказанием к донорству костного мозга.

Учитывая снижение функциональной активности НК с возрастом, особого внимания заслуживает группа с пониженным профилем НК, среди которых только 8 % были старше 40 лет. У молодых лиц в дальнейшем (после 40 лет) стандартные пониженные НК могут перейти в категорию «низкие», что потребует изменения плана индивидуального онкологического скрининга, включая наследственные и семейные злокачественные новообразования [52]. Кроме того, именно для этой группы важна минимизация факторов, приводящих к угнетению НК, таких как вирусные инфекции [53], депрессии [54, 55], ожирение [56], частые длительные авиаперелеты [57], химическое и лучевое воздействия. Напротив, регулярная физическая активность, белковое питание, хорошее настроение, стабильный эмоциональный фон, нормальный сон способствуют сохранению активности НК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НК играют важную роль не только у людей с установленным онкологическим диагнозом. Прохождение всех этапов «лицензирования» и созревания обеспечивает естественную противоопухолевую защиту здоровых лиц, а также участвует в предотвращении рецидивов/прогрессирования у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Зачастую неудача проведенного лечения связана с низким количеством и/или дисфункциональностью собственных НК-

клеток. В этом случае спасительной может оказаться не столько аллоТКМ, которая эффективна только в ремиссии, но и адоптивная иммунотерапия (CAR-NK, CAR-T/NK, нативные НК), которая может рассматриваться как «мостик» к трансплантации или как самостоятельный вид лечения. Трудно переоценить открывающиеся перспективы НК-терапии. Эффективность лечения напрямую зависит от взаимодействия пары донор-реципиент. Подбор донора, способного найти и обезвредить опухолевые клетки в чужом организме, будет обсужден в следующей статье.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. К.Н. Мелкова, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cheent K, Khakoo SI. Natural killer cells: integrating diversity with function. *Immunology*. 2009;126(4):449–57. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03045.x.
- Langers I, Renoux VM, Thiry M, et al. Natural killer cells: role in local tumor growth and metastasis. *Biol Targ Ther*. 2012;6:73–82. doi: 10.2147/BTT.S23976.
- Whiteside TL, Herberman RB. Role of human natural killer cells in health and disease. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1(2):125–33. doi: 10.1128/cdli.1.2.125-133.1994.
- Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpes-virus infections in an adolescent without natural killer cells. *N Engl J Med*. 1989;320(26):1731–5. doi: 10.1056/nejm198906293202605.
- Etzioni A, Eidschenk C, Katz R, et al. Fatal varicella associated with selective natural killer cell deficiency. *J Pediatr*. 2005;146(3):423–5. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.11.022.

6. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, et al. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet*. 2000;356(9244):1795–9. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03231-1.
7. Carrega P, Bonaccorsi I, Di Carlo E, et al. CD56(bright)perforin(low) noncytotoxic human NK cells are abundant in both healthy and neoplastic solid tissues and recirculate to secondary lymphoid organs via afferent lymph. *J Immunol*. 2014;192(8):3805–15. doi: 10.4049/jimmunol.1301889.
8. Shi FD, Ljunggren HG, La Cava A, et al. Organ-specific features of natural killer cells. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(10):658–71. doi: 10.1038/nri3065.
9. Sharma R, Das A. Organ-specific phenotypic and functional features of NK cells in humans. *Immunol Res*. 2014;58(1):125–31. doi: 10.1007/s12026-013-8477-9.
10. Marcus A, Raulet DH. Evidence for natural killer cell memory. *Curr Biol*. 2013;23(17):817–20. doi: 10.1016/j.cub.2013.07.015.
11. O'Sullivan TE, Sun JC, Lanier LL. Natural killer cell memory. *Immunity*. 2015;43(4):634–45. doi: 10.1016/j.immuni.2015.09.013.
12. Pahl HW, Cerwenka A, Ni J. Memory-like NK cells: remembering a previous activation by cytokines and NK cell receptors. *Front Immunol*. 2018;9:2796. doi: 10.3389/fimmu.2018.02796.
13. Brodin P, Hoglund P. Beyond licensing and disarming: a quantitative view on NK-cell education. *Eur J Immunol*. 2008;38(11):2934–7. doi: 10.1002/eji.200838760.
14. Kim S, Poursine-Laurent J, Truscott SM, et al. Licensing of natural killer cells by host major histocompatibility complex class I molecules. *Nature*. 2005;436(7051):709–13. doi: 10.1038/nature03847.
15. Grzywacz B, Katarina N, Sikora M, et al. Coordinated acquisition of inhibitory and activating receptors and functional properties by developing human natural killer cells. *Blood*. 2006;108(12):3824–33. doi: 10.1182/blood-2006-04-020198.
16. Cooley S, Xiao F, Pitt M, et al. A subpopulation of human peripheral blood NK cells that lacks inhibitory receptors for self-MHC is developmentally immature. *Blood*. 2007;110(2):578–86. doi: 10.1182/blood-2006-07-036228.
17. Anfossi N, Andre P, Guia S, et al. Human NK cell education by inhibitory receptors for MHC class I. *Immunity*. 2006;25(2):331–42. doi: 10.1016/j.immuni.2006.06.013.
18. Abel AM, Chao Yang, Thakar M, et al. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. *Front Immunol*. 2018;9:1869. doi: 10.3389/fimmu.2018.01869.
19. Di Vito C, Mikulak J, Mavilio D. On the Way to Become a Natural Killer Cell. *Front Immunol*. 2019;10:1812. doi: 10.3389/fimmu.2019.01812.
20. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol*. 2001;22(11):633–40. doi: 10.1016/S1471-4906(01)02060-9.
21. Jacobs R, Hintzen G, Kemper A, et al. CD56bright cells differ in their KIR repertoire and cytotoxic features from CD56dim NK cells. *Eur J Immunol*. 2001;31(10):3121–6. doi: 10.1002/1521-4141(200110)31:10<3121::aid-immu3121>3.0.co;2-4.
22. Valiante NM, Uhrberg M, Shilling HG, et al. Functionally and structurally distinct NK cell receptor repertoires in the peripheral blood of human donors. *Immunity*. 1997;7(6):739–51. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80393-3.
23. Draghi M, Yawata N, Gleimer M, et al. Single-cell analysis of the human NK cell response to missing self and its inhibition by HLA class I. *Blood*. 2005;105(5):2028–35. doi: 10.1182/blood-2004-08-3174.
24. Lutz CT, Moore MB, Bradley S, et al. Reciprocal age related change in natural killer cell receptors for MHC class I. *Mech Ageing Dev*. 2005;126(6–7):722–31. doi: 10.1016/j.mad.2005.01.004.
25. Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood*. 2008;112(3):461–9. doi: 10.1182/blood-2007-09-077438.
26. Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol*. 2005;23(1):225–74. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115526.
27. Rubnitz JE, Inaba H, Ribeiro RC, et al. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):955–9. doi: 10.1200/jco.2009.24.4590.
28. Passweg JR, Tichelli A, Meyer-Monard S, et al. Purified donor NK-lymphocyte infusion to consolidate engraftment after haploidentical stem cell transplantation. *Leukemia*. 2004;18(11):1835–8. doi: 10.1038/sj.leu.2403524.
29. Geller MA, Cooley S, Judson PL, et al. A phase II study of allogeneic natural killer cell therapy to treat patients with recurrent ovarian and breast cancer. *Cytotherapy*. 2011;13(1):98–107. doi: 10.3109/14653249.2010.515582.
30. Ljunggren HG, Karre K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today*. 1990;11(7):237–44. doi: 10.1016/0167-5699(90)90097-s.
31. Kannan GS, Aquino-Lopez A, Lee DA. Natural killer cells in malignant hematology: A primer for the non-immunologist. *Blood Rev*. 2017;31(2):1–10. doi: 10.1016/j.blre.2016.08.007.
32. Moretta A, Pende D, Locatelli F, et al. Activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors (KIR) in haploidentical haemopoietic stem cell transplantation to cure high-risk leukaemias. *Clin Exp Immunol*. 2009;157(3):325–31. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03983.x.
33. Wang W, Erbe A, Hank J, et al. NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2015;6:368. doi: 10.3389/fimmu.2015.00368.
34. Romain G, Senyukov V, Rey-Villamizar N, et al. Antibody Fc engineering improves frequency and promotes kinetic boosting of serial killing mediated by NK cells. *Blood*. 2014;124(22):3241–9. doi: 10.1182/blood-2014-04-569061.
35. Balasa B, Yun R, Belmar NA, et al. Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF- α pathways. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(1):61–73. doi: 10.1007/s00262-014-1610-3.
36. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010;47(2):115–23. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.011.
37. Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(5):317–27. doi: 10.1038/nri2744.
38. Smyth MJ, Hayakawa Y, Takeda K, et al. New aspects of natural-killer-cell surveillance and therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(11):850–61. doi: 10.1038/nrc928.
39. Ruggeri L, Mancusi A, Burchielli E, et al. NK cell alloreactivity and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40(1):84–90. doi: 10.1016/j.bcmd.2007.06.029.
40. Park S, Kim K, Jun Ho Jang, et al. KIR alloreactivity based on the receptor–ligand model is associated with improved clinical outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Result of single center prospective study. *Hum Immunol*. 2015;76(9):636–43. doi: 10.1016/j.humimm.2015.09.009.
41. McCurdy SR, Fuchs EJ. Selecting the best haploidentical donor. *Semin Hematol*. 2016;53(4):246–51. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.08.001.
42. Fever AI. Graft-versus-Tumor Responses. In: KG Blume, JS Forman, FR Appelbaum, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 3th edition. Blackwell; 2004. pp. 371–2.
43. Petersen SL, Ryder LP, Bjork P, et al. A comparison of T-, B- and NK-cell reconstitution following conventional or nonmyeloablative conditioning and transplantation with bone marrow or peripheral blood stem cells from human leucocyte antigen identical sibling donors. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(1):65–72. doi: 10.1038/sj.bmt.1704084.
44. Shenoy S, Mohanakumar T, Todd G, et al. Immune reconstitution following allogeneic peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23(4):335–46. doi: 10.1038/sj.bmt.1701581.
45. Nguyen S, Dhedin N, Vernant JP, et al. NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations: immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A override GvL effect. *Blood*. 2005;105(10):4135–42. doi: 10.1182/blood-2004-10-4113.
46. Hattori N, Saito B, Sasaki Y, et al. Status of Natural Killer Cell Recovery in Day 21 Bone Marrow after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Predicts Clinical Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(9):1841–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.007.
47. Stern M, Passweg JR, Meyer-Monard S, et al. Pre-emptive immunotherapy with purified natural killer cells after haploidentical SCT: a prospective phase II study in two centers. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):433–8. doi: 10.1038/bmt.2012.162.
48. Hofmann S, Greiner J. Adoptive Immunotherapy after Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation: New Perspectives for Transfusion Medicine. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(3):173–82. doi: 10.1159/000328898.
49. Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: Experimental and clinical results. *Cancer Res*. 1965;25(9):1525–31.
50. Amrolia PJ, Muccioli-Casadei G, Huls H, et al. Adoptive immunotherapy with allodepleted donor T-cells improves immune reconstitution after haploidentical stem cell transplantation. *Blood*. 2006;108(6):1797–808. doi: 10.1182/blood-2006-02-001909.
51. Мелкова К.Н., Шароян Ж.В. Материалы 45-го конгресса Европейского общества по трансплантации костного мозга (март 2019 г., Франкфурт-на Майне). *Клиническая онкогематология*. 2019;12(4):468–71. [Melkova KN, Sharoyan ZhV. Materials of the 45th Congress of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (March, 2019; Frankfurt am Main). *Clinical oncohematology*. 2019;12(4):468–71. (In Russ)]
52. Montelli TCB, Peracoli MTS, Gabarra RC, et al. Familial cancer: depressed NK-cell cytotoxicity in healthy and cancer affected members. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2001;59(1):6–10. doi: 10.1590/s0004-282x2001000100003.
53. Rehmann B. Natural Killer Cells in Viral Hepatitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(6):578–88. doi: 10.1016/j.jcmgh.2015.09.004.
54. Lutgendorf SK, Sood AK, Anderson B, et al. Social support, psychological distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7105–13. doi: 10.1200/jco.2005.10.015.
55. Whiteside TL, Herberman RB. Role of human natural killer cells in health and disease. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1(2):125–33. doi: 10.1128/cdli.1.2.125-133.1994.
56. O'Shea D, Hogan A. Dysregulation of Natural Killer Cells in Obesity. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):573. doi: 10.3390/cancers11040573.
57. Bigley AP, Agha NH, Baker FL, et al. NK cell function is impaired during long-duration spaceflight. *J Appl Physiol*. 1985;126(4):842–53. doi: 10.1152/japplphysiol.00761.2018.