

ЭКСПРЕССИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИЗОФОРМ TGFβ И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЙОМИОМЕ МАТКИ

© 2019 г. Д. Н. Воронин*, Д. Л. Воскресенская

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

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

Поступила: 15.02.2019. Принята: 04.03.2019

Отличительной особенностью ткани миоматозного узла является повышенная рецепция к TGFβ. Основную роль в активации фибробластов и продукции ими коллагена I типа в миоматозных узлах играют TGFβ1, TGFβ2 и TGFβ3. Более высокий уровень синтеза и продукции TGFβ1 изоформы в узлах с высоким содержанием коллагена I типа позволяет предположить его ведущую роль в регуляции интенсивности фиброза в ткани лейомиомы.

Ключевые слова: лейомиома матки, TGFβ, TGFBR, коллаген

DOI: 10.31857/S102872210006450-0

Адрес: 153045 Иваново, ул. Победы, д. 20, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, лаборатория клинической иммунологии. Воронин Дмитрий Николаевич. Тел./факс: +7 (4932) 226256, +7 962 158-76-21 (моб).

E-mail: niimid.immune@mail.ru

Авторы:

Воронин Д. Н., к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия;

Воскресенская Д. Л., аспирант лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава РФ, Иваново, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В суперсемейство трансформирующего фактора роста β (TGFβ) на сегодняшний день входит около 40 регуляторных полипептидов, в том числе 3 изоформы TGFβ, факторы роста и дифференцировки (GDFs), анти-Мюллеров гормон (АМГ), фактор дифференцировки роста узлов (Nodal) и некоторые другие [1]. Трансформирующий фактор роста β в настоящее время активно изучается как один из главных регуляторов клеточного цикла и продукции компонентов ЭЦМ при широком спектре заболеваний, в том числе и при различных опухолях, включая лейомиому матки [2]. Данное заболевание диагностируется у 50–70% всех женщин репродуктивного возраста, поэтому остро встаёт вопрос о выборе тактики лечения пациентов с целью сохранения репродуктивной функции. В связи с этим, значительный интерес представляет собой ме-

ханизмы, влияющие на активацию фибробластов и выработку ими компонентов ЭЦМ, что определяет течение фиброза, как одного из вариантов роста миоматозного узла.

Целью нашего исследования было установить особенности синтеза и продукции в миоматозных узлах изоформ TGFβ и их рецепторов в зависимости от продукции коллагена I типа в миоматозном узле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено обследование 45 пациенток с лейомиомой матки, поступивших на лечение в гинекологическую клинику ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России. В тканях миомы и неизменённого миометрия оценивали уровень экспрессии мРНК изоформ TGFβ (TGFβ1, TGFβ2, TGFβ3) и его рецепторов (TGFBR1 и TGFBR2) методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Уровень коллагена I типа оценивали методом ИФА в лизатах тканей миомы и неизменённого миометрия. Для изучения содержания изоформ TGFβ в тканевых экстрактах лейомиомы и в неизменённом миометрии применялся мультиплексный анализ на приборе Luminex. Уровень статистической значимости отличий в группах оценивали по критериям Манна-Уитни. Все полученные данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей (Me (Q25%–Q75%)). Отличия в груп-

пах оценивались как статистически значимые при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных не выявил в целом значительных изменений в синтезе и продукции всех трех изоформ TGFβ в миоматозных узлах по сравнению с неизмененным миометрием ($p > 0.05$ во всех случаях), и отличительной чертой тканей миоматозного узла был высокий уровень экспрессии мРНК рецепторов TGFβ (TGFR1 2,52 (0,11–10,96) копий пар*1000 и TGFR2 4,38 (1,84–5,54) копий пар*1000), по сравнению с тканями неизмененного миометрия (TGFR1 0,05 (0,01–0,17) копий пар*1000 и TGFR2 1,15 (0,20–1,44) копий пар*1000) ($p = 0,004$ и $p = 0,007$, соответственно). В ряде работ сообщалось о ведущей роли TGFβ3 в регуляции фибротической активности клеток лейомиомы матки [3], однако по нашим данным в узлах с высоким содержанием коллагена I типа был выше тканевой уровень всех трех изоформ TGFβ (TGFβ1 15,541 нг/г ткани (3,576–26,942), TGFβ2 3,932 нг/г ткани (2,714–8,170) и TGFβ3 4,890 нг/г ткани (3,272–8,774)), чем в лейомиомах с низким тканевым содержанием коллагена I типа (TGFβ1 3,952 нг/г ткани (3,142–6,552), TGFβ2 1,384 нг/г ткани (0,968–1,778) и TGFβ3 2,646 нг/г ткани (1,764–3,644)) ($p = 0,047$, $p = 0,007$ и $p = 0,018$, соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведущую роль в активации фибробластов и продукции ими коллагена I типа в миоматозных узлах играют компоненты системы TGFβ. По нашим данным более высокий уровень экспрессии мРНК и содержание в тканевых экстрактах TGFβ1 свидетельствует о ведущей роли в регуляции интенсивности фиброза в ткани лейомиомы именно этой изоформы. Дальнейшее изучение механизмов регуляции фиброза ткани узла позволит уточнить характер иммунных нарушений при миоме матки и определить возможные пути их коррекции при данном гинекологическом заболевании.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-015-00405 А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Morikawa M., Derynck R., Miyazono K. TGF-β and the TGF-β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016, 8, pii: a021873.
2. Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder. Semin Reprod Med. 2010, 28 (3), 180–203.
3. Lee B.S., Nowak R.A. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta. J Clin Endocrinol Metab. 2001, 86 (2), 913–920.

THE EXPRESSION OF DIFFERENT ISOFORMS OF TGFβ AND ITS RECEPTORS IN UTERINE LEIOMIOMA

© 2019 D. N. Voronin*, D. L. Voskresenskaya

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

Federal State Budget Establishment "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkova" of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

Received: 15.02.2019. Accepted: 04.03.2019

The distinctive feature of the myomatous node tissue is the increased reception of TGFβ. The main role in the activation of fibroblasts and their production of collagen I type in the myomatous node plays TGFβ1, TGFβ2 and TGFβ3. The higher level of synthesis and production of TGFβ1 isoform in the nodes with large amount of collagen I type allow to suggest the leading role of this cytokine in the regulation of the intensity of fibrosis in the leiomyoma tissue.

Key words: uterine leiomyoma, TGFβ, TGFR, collagen

Authors:

Voronin D. N., ☒ PhD, senior researcher of the laboratory of clinical immunology, Federal State Budget Establishment "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov" of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia. E-mail: niimid.immune@mail.ru;

Voskresenskaya D. L., Student, Federal State Institution "Ivanovo Research Federal State Budget Establishment "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V. N. Gorodkov" of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia.