

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-6-97-104

Ассоциация данных МРТ-картины лейомиомы матки с параметрами, характеризующими пролиферацию клеток миоматозных узлов

Нагорный С.Н., Анциферова Ю.С. *, Малышкина А.И.,
Воронин Д.Н., Воскресенская Д.Л.

ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Минздрава России, Иваново, Россия

Association of MRI of uterine leiomyoma with parameters, characterizing of leiomyoma cells proliferation

Nagornii S.N., Antsiferova Yu.S. *, Malyshkina A.I., Voronin D.N., Voskresenskaya D.L.

Federal state budget establishment "Ivanovo's Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov" of the Health Ministry of Russian Federation, Ivanovi, Russia

Данные МРТ имеют большую диагностическую значимость при определении особенностей роста лейомиомы матки, но не позволяют сделать однозначного вывода о характере пролиферативной активности в опухоли.

Цель исследования: выявить взаимосвязь между МРТ-картиной лейомиомы матки и уровнем ее пролиферативной активности для оценки возможности использования данных МРТ в дооперационной диагностике пролиферативного роста опухоли.

Материал и методы. Было проведено обследование 29 пациенток с лейомиомой матки. Всем пациенткам основной группы до операции проводилось МРТ-исследование органов малого таза с оценкой количества миоматозных узлов, их расположения, размеров и структуры. В ткани миоматозных узлов и неизмененного миометрия методом обратнo-транскрипционной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени определяли уровень экспрессии мРНК маркера пролиферации Ki-67, трансформирующего фактора роста $\beta 3$ (TGF $\beta 3$), коллагена 1A1 типа (COL1A1) и β -актина (гена домашнего хозяйства).

Результаты. По данным МРТ наиболее значимые различия среди изученных миоматозных узлов были выявлены по сигналу на T2ВИ относительно ткани неизмененного миометрия: в 58,6% случаев отмечался низкий сигнал на T2ВИ при преимущественно однородной структуре ткани, тогда как в 41,4% образцов выявлялся повышенный сигнал на T2ВИ и имелась небольшая структурная неоднородность. Данные МРТ коррелиро-

вали с результатами молекулярно-генетического исследования: при низком сигнале на T2ВИ в ткани миомы отмечался высокий уровень экспрессии мРНК TGF $\beta 3$, COL1A1 и минимальные значения экспрессии мРНК Ki-67, тогда как в миоматозных узлах с высоким сигналом на T2ВИ был выявлен высокий уровень экспрессии мРНК Ki-67.

Заключение. Узлы с неоднородной структурой и высоким сигналом на T2ВИ характеризуются высоким уровнем пролиферативной активности, что должно приниматься во внимание при оценке лейомиомы и определении тактики ведения пациенток.

Ключевые слова: лейомиома матки, магнитно-резонансная томография, пролиферация, трансформирующий фактор роста $\beta 3$, коллаген 1A1.

Ссылка для цитирования: Нагорный С.Н., Анциферова Ю.С., Малышкина А.И., Воронин Д.Н., Воскресенская Д.Л. Ассоциация данных МРТ-картины лейомиомы матки с параметрами, характеризующими пролиферацию клеток миоматозных узлов. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (6): 97–104. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-6-97-104.

Data of MRI have the great diagnostic value for the estimation of the character of uterine leiomyoma growth, but do not allow make the unambiguous conclusions about the tumor proliferative activity.



Aim: to elucidate the relationship between MRI of uterine leiomyoma and level of tumor proliferation and assess the possibility of the using of MRI data for pre-operative diagnostic of proliferative tumor growth.

Materials and methods. Observation of 29 women with uterine leiomyoma was carried out. Before surgical treatment of the patients the MRI investigation with the general pelvic examination and estimation of the quantity of leiomyomas, their position, size and structure was conducted. In leiomyoma tissue and normal myometrium the Ki-67, transforming growth factor β 3 (TGF β 3) collagen 1A1 (COL1A1) and β -actin (housekeeper gene) mRNAs expressions were estimated by real-time reverse-transcription polymerase-chain reaction.

Results. According MRI data the most significant differences between studied leiomyomas were connected with T2-weighted signal in comparison with unchanged myometrium: the low T2-weighted signal and preferentially homogenous tissue structure were observed in 58,5% cases, and the increased T2-weighted signal with some heterogeneous structure of tumor were found in 41.1% samples. MRI data were correlated with results of molecular-genetic investigation: the low T2-weighted signal was associated with high levels of TGF β 3, COL1A1 mRNAs expression and minimal level of Ki-67 mRNA expression, whereas in leiomyomas with high T2-weighted signal the high Ki-67 mRNA expression was noted.

Conclusion. Leiomyomas with heterogeneous structure and high T2 W signal are characterized by the high level of proliferative activity and this observation must be taken into account during leiomyoma estimation and choice of patient's treatment tactic.

Key words: uterine leiomyoma, magnetic resonance images, proliferation, transforming growth factor β 3, collagen 1A1.

Recommended citation: Nagornii S.N., Antsiferova Yu.S., Malyshkina A.I., Voronin D.N., Voskresenskaya D.L. Association of MRI of uterine leiomyoma with parameters, characterizing of leiomyoma cells proliferation. *Medical Visualization*. 2018; 22 (6): 97–104.
DOI: 10.24835/1607-0763-2018-6-97-104.

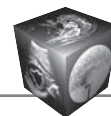
Введение

Лейомиома матки, или фиброид, – это гормонозависимая доброкачественная опухоль миометрия, которая состоит из трансформированных гладкомышечных клеток, фибробластов соединительной ткани и большого количества внеклеточного матрикса [1]. Лейомиома матки является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний и диагностируется в настоящее время у 40–70% женщин репродуктивного возраста [2]. Наличие лейомиомы ассоциировано с такими клиническими симптомами, как болевой синдром, дисурические явления, альгоменорея, бесплодие и привычное невынашивание беременности, которые значительно снижают качество жизни пациенток [3]. Среди существующих методов лечения лейомиомы до сих пор лидирует гистерэктомия. Однако ее проведение не только

связано с развитием послеоперационных осложнений, но также ведет к полной потере способности к деторождению, что крайне нежелательно для молодых пациенток с нереализованной репродуктивной функцией. В связи с этим в последнее время интенсивно разрабатываются консервативные методы лечения лейомиомы матки, в том числе предполагающие использование медикаментозных препаратов, влияющих на рост опухоли. Для определения правильной тактики ведения пациентки все большее значение приобретают оценка пролиферативного потенциала опухоли и прогнозирование ее быстрого роста.

Ранее было показано, что различные клинические варианты лейомиомы матки обладают неодинаковой способностью к росту [4]. Хотя размер опухоли и ее локализацию традиционно не рассматривают в качестве предикторов роста лейомиомы, однако есть данные о том, что большим потенциалом к росту обладают лейомиомы малого и среднего размера (до 5 см) по сравнению с опухолями большого размера (более 5 см) [5]. Есть данные о том, что размер лейомиомы матки может спонтанно уменьшаться, что наблюдается и у менструирующих женщин, и у женщин в менопаузе [6]. Оценка динамики размера 262 миоматозных узлов у 72 женщин пременопаузального возраста с помощью МРТ показала, что за 6 мес размер миомы увеличивался в среднем на 9%, спонтанная регрессия опухоли (более чем на 20%) была отмечена в 7% случаев, а быстрый рост – в 34% случаев [6]. Молекулярно-генетические исследования последних лет позволили выявить целый ряд факторов, непосредственно регулирующих рост опухоли. Так, было показано, что факторы роста из семейства TGF β (трансформирующего фактора роста β) способны индуцировать пролиферацию клеток миоматозных узлов, а также стимулировать выработку компонентов внеклеточного матрикса [1]. Однако оценить характер продукции данного фактора опухолевыми клетками возможно только после удаления миоматозных узлов, поэтому особую актуальность в настоящее время приобретает разработка способов неинвазивной диагностики лейомиомы с оценкой типа ее роста и пролиферативного потенциала, что важно для определения правильной тактики ведения пациентки.

Наряду с УЗИ все большую значимость в определении особенностей роста миомы матки приобретают данные МРТ. По сравнению с УЗИ МРТ имеет большую чувствительность и точность при диагностике лейомиомы матки, позволяет надежно дифференцировать лейомиому и очаговый аденомиоз, наглядно демонстрирует анатомию



матки и локализацию узлов, что особенно важно при планировании миомэктомии в репродуктивном возрасте. На МР-томограммах хорошо дифференцируются миомы различных размеров и локализации, в том числе небольшие (диаметром менее 5 мм), миомы шейечной локализации. В некоторых ситуациях данные УЗИ имеют меньшую диагностическую значимость, например при множественных узлах и увеличении матки, при отклонении матки кзади, при большой жировой прослойке на уровне живота. МРТ позволяет с большой точностью проводить дифференциальную диагностику субсерозных миом от придатковых образований, определять различные типы дегенеративных изменений в тканях миомы, особенно при инфаркте узла с геморрагией. Однако до сих пор в литературе имеется мало данных о том, как соотносятся параметры МРТ-картины с конкретными показателями истинной интенсивности пролиферативных процессов в ткани лейомиомы матки.

Цель исследования

Выявить взаимосвязь между МРТ-картиной лейомиомы матки и уровнем ее пролиферативной активности для оценки возможности использования данных МРТ в дооперационной диагностике пролиферативного роста опухолей.

Материал и методы

Исследования проводились на базе гинекологической клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России. В исследование было включено 29 женщин в возрасте 29–49 лет с лейомиомой матки, которые поступили в клинику для проведения планового оперативного лечения лейомиомы матки. Всем пациенткам основной группы до операции проводилось МРТ-исследование органов малого таза с оценкой количества миоматозных узлов, их расположения, размеров и структуры. Исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе GE SignaHDxt с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. При оценке размеров миоматозных узлов мы измеряли коэффициент вариации для диаметра опухоли (CV) и объем миоматозных узлов согласно общепринятым методам [7]. Протокол исследования включал T2-взвешенные изображения (ВИ) с импульсной последовательностью быстрое спин-эхо в трех плоскостях по осям матки, поля обзора 240 мм, матрица 320 × 224, толщина среза 4 мм, TR 3000, TE 102, угол поворота эхо 90°. Также применялись T1ВИ, T1ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, диффузионно-взвешенная визуализация.

Для оценки активности пролиферативных процессов в ткани лейомиомы определяли уровень экспрессии мРНК гена домашнего хозяйства β -актина, маркера пролиферации Ki-67, трансформирующего фактора роста $\beta 3$ (TGF $\beta 3$) и коллагена 1A1 типа (COL1A1) в миоматозных узлах и в неизмененном миометрии, которые были получены в ходе проведения оперативного лечения пациенток. Из тканевых биоптатов выделяли тотальную РНК стандартным феноловым методом, затем РНК переводили в кДНК (комплементарную ДНК) с использованием коммерческого набора производства ООО «Фрактал Био» (Россия, Санкт-Петербург). В полученных образцах определяли уровень экспрессии мРНК β -актина, Ki-67, TGF $\beta 3$ и COL1A1 методом обратнотранскрипционной количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В работе использовались наборы ферментов, праймеров и зондов производства ООО «Фрактал Био» (Россия, Санкт-Петербург). Все результаты по экспрессии изучаемых генов представлены как нормализованное относительно уровня экспрессии мРНК гена домашнего хозяйства (β -актина) количество копий пар специфического гена в образце $\cdot 10^3$ /мкл.

При статистической обработке результатов по экспрессии мРНК изучаемых генов была произведена оценка нормальности распределения данных в выборках с использованием критерия Колмогорова–Смирнова и Лиллифорса. Было установлено, что распределение в выборках отличалось от нормального, поэтому при расчете достоверности различий в группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Все полученные данные по уровню экспрессии мРНК генов представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей. Различия в группах оценивались как статистически достоверные при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст обследованных пациенток составил $36,5 \pm 1,3$ года. Основными клиническими проявлениями лейомиомы матки являлись циклические маточные кровотечения (45%), болевой синдром (32%), бесплодие (23%). При изучении локализации лейомиомы в 27,6% случаев была выявлена интрамуральная, в 55,2% – интрамурально-субсерозная, в 13,8% – субмукозная и в 3,4% случаев – интрамурально-субмукозная лейомиома матки. У 6 (20,6%) пациенток отмечалась множественная миома, и у этих женщин проводилось изучение доминирующего узла.

В обследованной группе размер миоматозных узлов варьировал от 13,3 до 124 мм и в среднем



составил $54,54 \pm 5,11$ мм. Минимальный объем узла составил 2 см^3 , максимальный – 498 см^3 , средний объем обследованных узлов – $135,20 \pm 26,57 \text{ см}^3$. При детальном изучении структуры и сигнальных характеристик лейомиомы на МР-томограммах нами была выявлена наиболее значимые различия изученных миоматозных узлов по сигналу на T2ВИ относительно ткани неизмененного миометрия: в 17 (58,6%) из 29 обследованных опухолей отмечался низкий сигнал на T2ВИ и была преимущественно однородная структура ткани (рис. 1), тогда как в 12 (41,4%) исследованных миоматозных узлах был отмечен повышенный сигнал на T2ВИ и имела небольшая структурная неоднородность (рис. 2, 3). Лейомиомы с гиалиновой дегенерацией или с кальцификацией имеют низкую интенсивность сигнала на T2ВИ, что иногда неотличимо от обычной лейомиомы (см. рис. 1). Лейомиомы с высоким сигналом на T2ВИ без кистозной дегенерации относятся к клеточному типу (см. рис. 2, 3), они состоят из компактных гладкомышечных клеток с минимальным содержанием коллагена. Признаки дегенеративных изменений отмечались в 11,8% опухолей с низким сигналом на T2ВИ и в 41,7% опухолей с повышенным сигналом на T2ВИ, при этом доминировала кистозная дегенерация, а в одном из узлов выявилась так называемая красная дегенерация (рис. 4), которая может возникать вторично в результате веноз-

ного тромбоза в периферии узла или вследствие разрыва артериальных сосудов в структуре опухоли. Кроме того, миоматозные узлы с низким сигналом на T2ВИ в исследованной группе характеризовались несколько меньшим размером и объемом ($46,07 \pm 7,92$ мм и $81,89 \pm 27,21 \text{ см}^3$ соответственно), чем лейомиомы с неоднородной структурой ($66,33 \pm 5,22$ мм и $210,73 \pm 43,96 \text{ см}^3$ соответственно).

Таким образом, миоматозные узлы с низким сигналом на T2ВИ по данным МРТ характеризуются более однородной структурой, имеют несколько меньшие размеры и реже характеризуются дегенеративными изменениями по сравнению с миоматозными узлами с повышенным сигналом на T2ВИ.

При оценке уровня экспрессии мРНК факторов, регулирующих тип роста лейомиомы матки, нами было установлено, что в целом во всех обследованных образцах миоматозных узлов была значительно повышена экспрессия мРНК маркера пролиферации Ki-67 по сравнению с миометрием ($p = 0,025$) (см. таблицу). При этом достоверных различий в синтезе TGF β 3 и COL1A1 типа в миоматозных узлах и в неизмененном миометрии нами выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях). Мы провели дифференцированный анализ результатов в зависимости от данных МРТ и выявили, что в тех случаях, когда миоматозные узлы

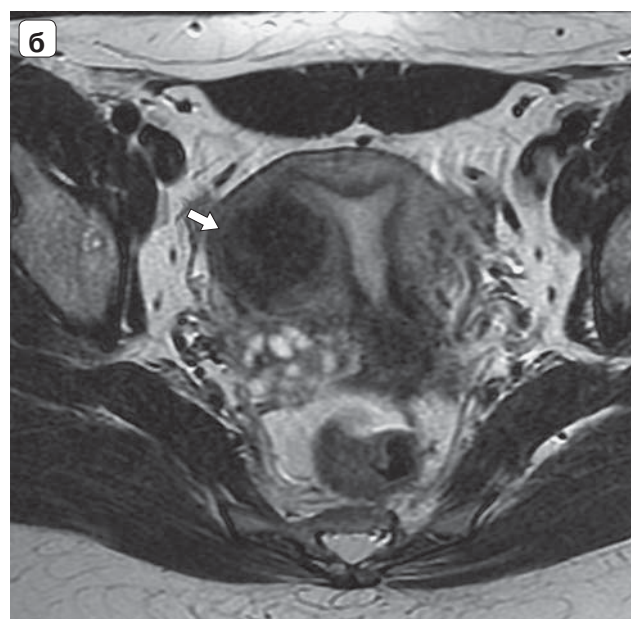
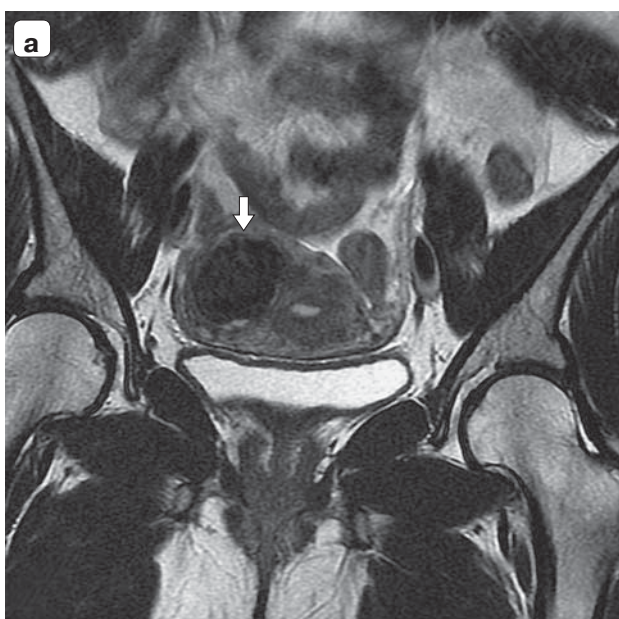


Рис. 1. МРТ-картина интрамуральной миомы матки на T2ВИ. а – изображение узла в коронарной плоскости (по короткой оси); б – изображение узла в аксиальной плоскости (по длинной оси). Стрелками показан интрамуральный узел достаточно гомогенной структуры и низкого сигнала на T2ВИ по отношению к миометрию, в узле не отмечается участков кистозной дегенерации.

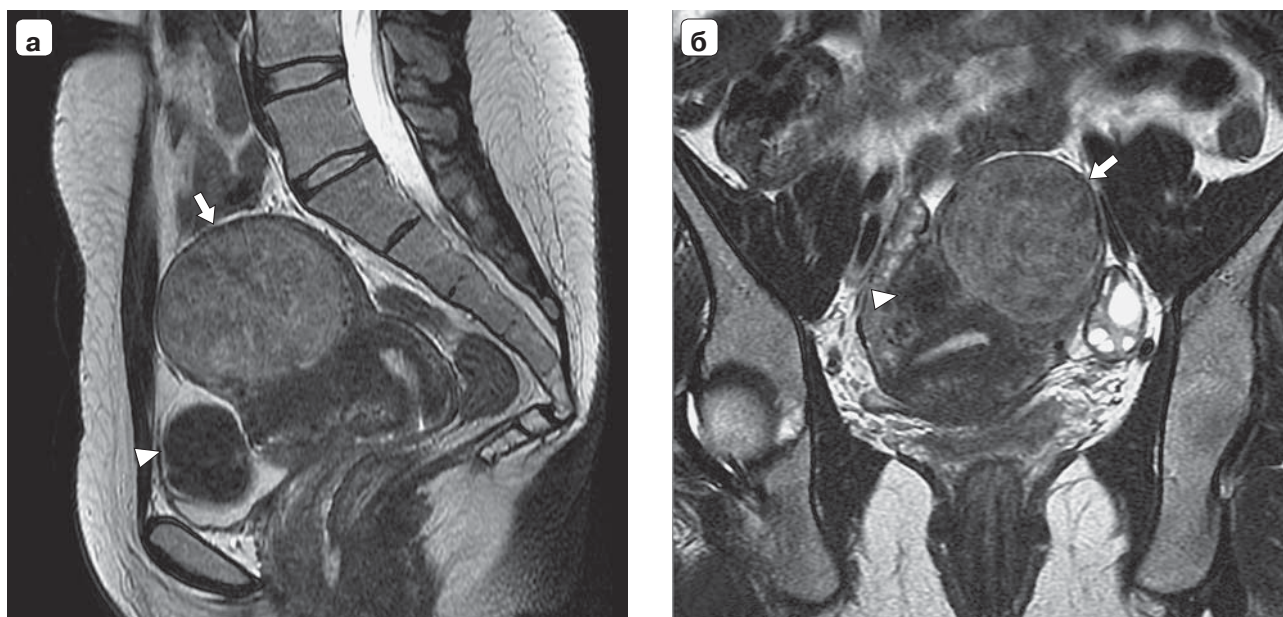
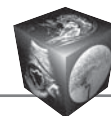


Рис. 2. МРТ-картина интрамурально-субсерозной миомы матки на T2ВИ. а – изображение узла в сагиттальной плоскости; б – изображение узла в коронарной плоскости (по короткой оси матки). Стрелками показан интрамурально-субсерозный узел неоднородного и умеренно повышенного сигнала на T2ВИ по отношению к миометрию (клеточная миома), головками стрелок показаны субсерозный и интрамурально-субсерозный узлы низкого сигнала на T2ВИ по отношению к миометрию.

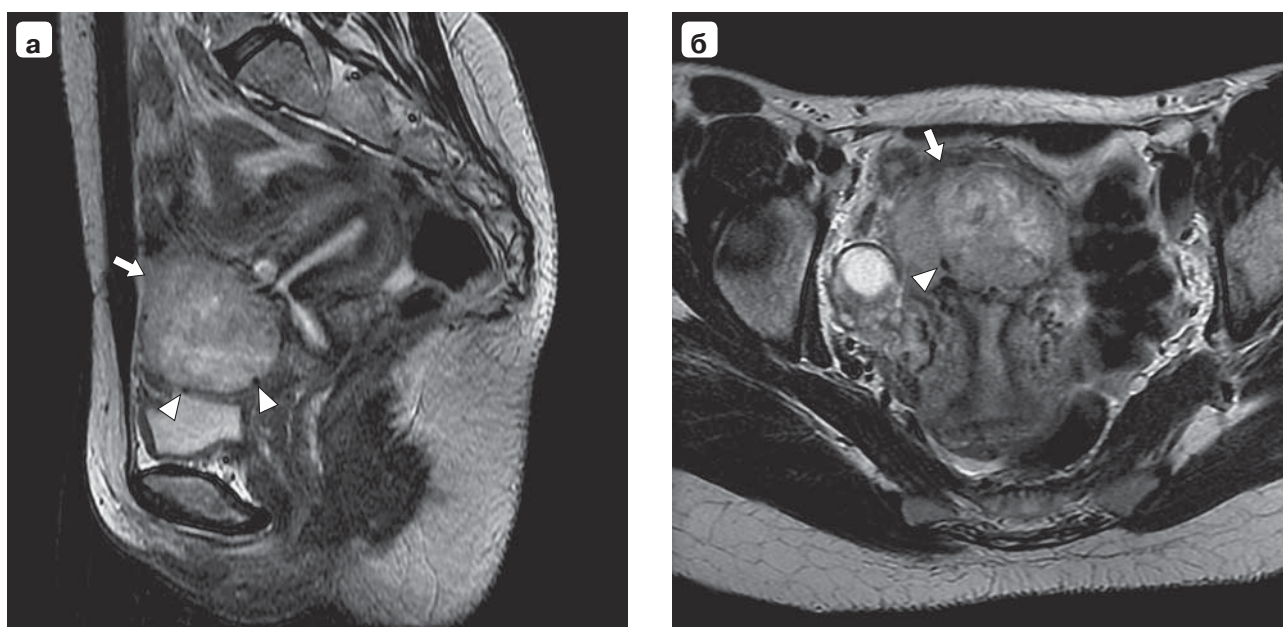


Рис. 3. МРТ-картина интрамурально-субсерозной миомы матки на T2ВИ. а – изображение узла в сагиттальной плоскости; б – изображение узла в аксиальной плоскости (по длинной оси). Стрелками показан субсерозный узел неоднородного и высокого сигнала на T2ВИ по отношению к миометрию (клеточная миома) в области послеоперационного рубца, тело матки отклонено кзади. Головки стрелок указывают на достаточно крупные сосуды по периферии узла.

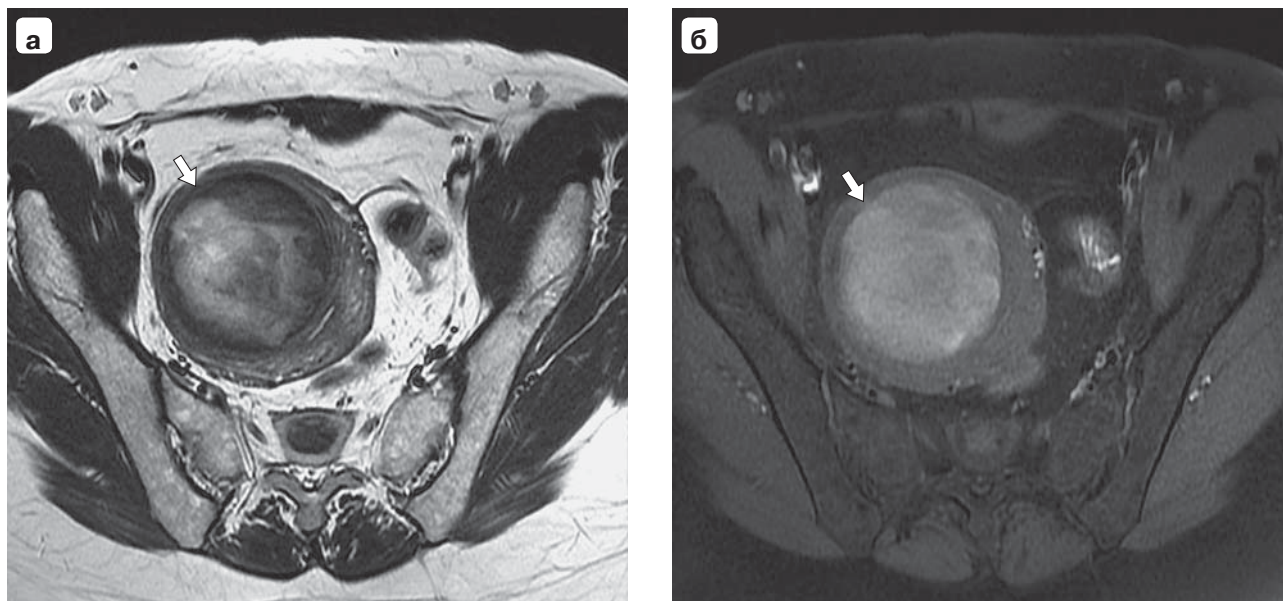


Рис. 4. МРТ-картина интрамуральной миомы матки с красной дегенерацией (геморрагический инфаркт). а – изображение узла в аксиальной плоскости на Т2ВИ (по короткой оси матки), гетерогенный сигнал на Т2ВИ по отношению к миометрию; б – изображение узла в аксиальной плоскости (по короткой оси матки), отмечается высокий сигнал на Т1ВИ с подавлением сигнала от жира, что характерно для продуктов биodeградации гемоглобина и наличия белков крови вследствие геморрагического инфаркта узла.

характеризовались высоким сигналом на Т2ВИ, уровень экспрессии мРНК $TGF\beta 3$ и $COL1A1$ был существенно ниже, чем в ткани лейомиомы с низким сигналом по Т2ВИ ($p = 0,01$, $p = 0,002$ соответственно) (см. таблицу). Экспрессия мРНК маркера пролиферации Ki-67 была повышена по сравнению с миометрием в обеих группах, однако в образцах с высоким сигналом по Т2ВИ синтез Ki-67 был достоверно выше, чем в узлах с низким сигналом по Т2ВИ ($p = 0,028$).

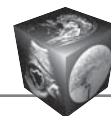
Таким образом, данные МРТ коррелируют с результатами молекулярно-генетического исследования ткани лейомиомы матки: низкий сигнал на Т2ВИ ассоциирован с высоким уровнем синтеза как $TGF\beta 3$, так и $COL1A1$ типа и минимальными значениями экспрессии маркера пролиферации Ki-67, тогда как максимальный уровень пролиферативной активности в опухоли по данным экспрессии мРНК Ki-67 отмечается в миоматозных узлах с высоким сигналом на Т2ВИ по отношению к сигналу миометрия.

Особенности экспрессии мРНК Ki-67, $TGF\beta 3$ и $COL1A1$ в миоматозных узлах, характеризующихся различной интенсивностью сигнала на Т2ВИ

Исследуемые образцы	мРНК Ki-67, копий пар нуклеотидов $\cdot 10^3$ /мкл	мРНК $TGF\beta 3$, копий пар нуклеотидов $\cdot 10^3$ /мкл	мРНК $COL1A1$, копий пар нуклеотидов $\cdot 10^3$ /мкл
Неизмененный миометрий (n = 10)	0 (0–0)	0,04 (0,01–0,79)	7,69 (0,98–14,33)
Миоматозные узлы (n = 29)	0,11 (0–2,14) $p_1 = 0,025$	0,10 (0,01–0,32) $p_1 = 0,964$	0,07 (0–12,81) $p_1 = 0,236$
Миоматозные узлы с низким сигналом на Т2ВИ (n = 15)	0,04 (0–0,21) $p_1 = 0,047$	0,31 (0,11–0,84) $p_1 = 0,149$	12,81 (0,40–37,35) $p_1 = 0,417$
Миоматозные узлы с высоким сигналом на Т2ВИ (n = 14)	0,38 (0,03–23,46) $p_1 = 0,005$ $p_2 = 0,028$	0,06 (0–0,12) $p_1 = 0,662$ $p_2 = 0,010$	0 (0–0) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,002$

p_1 – дано по сравнению с неизмененным миометрием.

p_2 – дано по сравнению с миоматозными узлами с низким сигналом на Т2ВИ.



Обсуждение

Известно, что регуляция роста лейомиомы матки осуществляется целым рядом факторов, в том числе половыми стероидными гормонами, факторами роста и цитокинами [1]. Большое количество исследований посвящено изучению действия трансформирующего фактора роста (TGF) при лейомиоме матки. К настоящему времени у человека идентифицировано 3 изоформы TGF β (TGF β 1, TGF β 2 и TGF β 3), которые кодируются различными генами [8]. Установлено, что в норме TGF β играет ведущую роль в заживлении ран и в репаративных процессах, а в патологических условиях TGF β участвует во взаимодействии паренхимальных, провоспалительных и коллаген-экспрессирующих клеток, что определяет его стимулирующее влияние на фиброз [8]. Действие TGF β на пролиферативную активность клеток неоднозначно. С одной стороны, TGF β может оказывать ингибирующее влияние на рост клеток из-за усиления процессов апоптоза, но при определенных условиях TGF β оказывает выраженное митогенное действие, что определяет его важную роль в канцерогенезе [8]. В тканях лейомиомы матки зафиксирована экспрессия практически всех компонентов системы TGF β , включая его изоформы, а также рецепторы и связывающие TGF β протеины [1]. Существует мнение о ведущей роли TGF β 3 в регуляции фибротической активности клеток лейомиомы матки. Показано, что при воздействии на клетки лейомиомы матки TGF β 3 существенно усиливает синтез и продукцию целого ряда белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген 1A1, фибронектин и фактор роста соединительной ткани [9].

Полученные нами данные в целом согласуются с данными литературы. Так, хотя нами не выявлено существенного изменения синтеза TGF β 3 в миоматозных узлах по сравнению с миометрием, но при дифференцированном анализе данных в зависимости от интенсивности сигнала на T2ВИ обнаружено, что при низком сигнале на T2ВИ для ткани миомы было характерно сочетание высоких показателей синтеза и TGF β 3, и GOL1A1. Таким образом, высокий уровень продукции коллагена, вероятно, обусловленный влиянием TGF β 3, свидетельствует об активации процессов фиброза, что и определяет высокую степень однородности миоматозных узлов, для которых характерен низкий сигнал на T2ВИ. При данном типе опухоли уровень пролиферативной активности минимален, так как рост узлов определяется преимущественно не клеточных делением, а продукцией белков внеклеточного матрикса. Выявленный нами низкий уровень экспрессии мРНК маркера пролиферирующих клеток Ki-67 подтверждает это предположение.

Другая направленность изменения экспрессии мРНК изученных факторов была отмечена в миоматозных узлах с высоким сигналом на T2ВИ и преимущественно неоднородной структурой. При данном варианте опухоли мы отмечали максимально высокий уровень пролиферативной активности клеток лейомиомы по данным экспрессии мРНК Ki-67. При этом синтез в ткани опухоли TGF β 3 и коллагена 1A1 был резко снижен по сравнению с вариантами миоматозных узлов, характеризующихся низким сигналом на T2ВИ. Низкий уровень синтеза TGF β 3 в этом случае, с одной стороны, может обуславливать отсутствие выраженного фибротического процесса, а с другой стороны, усиливать пролиферацию опухолевых клеток. Как известно, действие TGF β 3 на митотическую активность клеток зависит от концентрации данного фактора роста. В литературе есть данные о том, что именно низкие концентрации TGF β 3 способны резко усиливать пролиферацию клеток миомы матки [10]. По-видимому, с этим эффектом действия TGF β 3 связано отмечаемое нами повышение уровня пролиферативных процессов в узлах с низким уровнем синтеза TGF β 3 и коллагена 1A1.

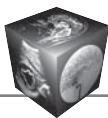
Заключение

Таким образом, узлы с неоднородной структурой и высоким сигналом на T2ВИ характеризуются высоким уровнем пролиферативной активности, что должно приниматься во внимание при оценке лейомиомы и определении тактики ведения пациенток.

**Работа поддержана грантом РФФИ
№ 18-015-00405.**

Список литературы

1. Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: Principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28 (3): 180–203.
2. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Красильникова А.К. Иммунные механизмы быстрого роста миомы матки. Иваново: ОАО "Издательство Иваново", 2010. 272 с.
3. 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.
4. Holdsworth-Carson S.J., Zhao D., Cann L., Bittering S., Nowell C.J., Rogers P.A. Differences in the cellular composition of small versus large uterine fibroids. *Reproduction.* 2016; 152 (5): 467–480.
5. David M., Adams L., Stupin J.H. Natural size development of myomata – ultrasound observational study of 55 premenopausal patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014; 74: 75–80.



6. Peddada S.D., Laughlin S.K., Miner K., Guyon J.-P., Haneke K., Vahdat H.L., Semelka R.C., Kowalik A., Armao D., Davis B. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *PNAS*. 2008; 105: 19887–19892.
7. Moshesh M., Peddada S.D., Cooper T., Baird D. Intra-Observer Variation in Fibroid Size Measurements: Estimated Effectson Assessing Fibroid Growth. *Ultrasound Med*. 2014; 33 (7): 1217–1224.
8. 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: a021873.
9. Joseph D.S., Malik M., Nurudeen S., Catherino W.H. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor beta-3. *Fertil. Steril*. 2010; 93 (5): 1500–1508.
10. Arici A., Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil. Steril*. 2000; 73: 1006–1011.
4. Holdsworth-Carson S.J., Zhao D., Cann L., Bittinger S., Nowell C.J., Rogers P.A. Differences in the cellular composition of small versus large uterine fibroids. *Reproduction*. 2016; 152 (5): 467–480.
5. David M., Adams L., Stupin J.H. Natural size development of myomata – ultrasound observational study of 55 premenopausal patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014; 74: 75–80.
6. Peddada S.D., Laughlin S.K., Miner K., Guyon J.-P., Haneke K., Vahdat H.L., Semelka R.C., Kowalik A., Armao D., Davis B. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *PNAS*. 2008; 105: 19887–19892.
7. Moshesh M., Peddada S.D., Cooper T., Baird D. Intra-Observer Variation in Fibroid Size Measurements: Estimated Effectson Assessing Fibroid Growth. *Ultrasound Med*. 2014; 33 (7): 1217–1224.
8. 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: a021873.
9. Joseph D.S., Malik M., Nurudeen S., Catherino W.H. Myometrial cells undergo fibrotic transformation under the influence of transforming growth factor beta-3. *Fertil. Steril*. 2010; 93 (5): 1500–1508.
10. Arici A., Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil. Steril*. 2000; 73: 1006–1011.

References

1. Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: Principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder. *Semin. Reprod. Med*. 2010; 28 (3): 180–203.
2. Malyskina A.I., Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S., Krasilnikova A.K. Immune mechanisms of leiomyoma rapid growth. Ivanovo: "Publisher of Ivanovo", 2010. 272 p. (In Russian)
3. 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.

Для корреспонденции*: Анциферова Юлия Станиславовна – 153009 Иваново, ул. Мякишева, 5-24. Тел.: +7-905-155-86-76.
E-mail: niimid.immune@mail.ru

Нагорный Сергей Николаевич – врач-рентгенолог рентгенологического диагностического отделения ФГБУ "Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова" Минздрава России, Иваново.

Анциферова Юлия Станиславовна – доктор биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ "Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова" Минздрава России, Иваново.

Малышкина Анна Ивановна – доктор мед. наук, профессор, директор ФГБУ "Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова" Минздрава России, Иваново.

Воронин Дмитрий Николаевич – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ "Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова" Минздрава России, Иваново.

Воскресенская Дарья Леонидовна – аспирант лаборатории клинической иммунологии ФГБУ "Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова" Минздрава России, Иваново.

Contact*: Yulia S. Antsiferova – 153009 Ivanovo, Myakisheva str., 5-24, Russian Federation. Phone: +7-905-155-86-76.
E-mail: niimid.immune@mail.ru

Sergey N. Nagornii – radiologist of Radiology diagnostic Department of the Federal State Budget Establishment "Ivanovo's Research Institute of the Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov" of the Health Ministry of Russian Federation, Ivanovo.

Yulia S. Antsiferova – doct. of. biol. sci., leading scientific worker of the laboratory of clinical immunology of the Federal State Budget Establishment "Ivanovo's Research Institute of the Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov" of the Health Ministry of Russian Federation, Ivanovo.

Anna I. Malyskina – doct. of med. sci., Professor, the director of the Federal State Budget Establishment "Ivanovo's Research Institute of the Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov" of the Health Ministry of Russian Federation, Ivanovo.

Dmitry N. Voronin – cand. of biol. sci., senior scientific worker of the laboratory of clinical immunology of the Federal State Budget Establishment "Ivanovo's Research Institute of the Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov" of the Health Ministry of Russian Federation, Ivanovo.

Darya L. Voskresenskaya – Graduate student of the laboratory of clinical immunology of the Federal State Budget Establishment "Ivanovo's Research Institute of the Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov" of the Health Ministry of Russian Federation, Ivanovo.

Поступила в редакцию 01.10.18.
Принята к печати 15.01.2019.

Received on 01.10.18
Accepted for publication on 15.01.2019.