

УДК: 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-15

## ТРАНСКРИПТОМНЫЙ ПРОФИЛЬ МИКРО РНК В КУМУЛЮСНЫХ ГРАНУЛЕЗНЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

Гутникова Л.В., Бутенко Е.В.

*Южный федеральный университет, 344090 Ростов-на-Дону, Россия  
Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ЮФУ*

### РЕФЕРАТ

Транскриптомный профиль зрелых miRNA гранулезных клеток человека в кумулюсе, без учета родственных последовательностей, представлен следующими молекулами: hsa-miR-320; hsa-miR-21; hsa-miR-193; hsa-miR-1307; hsa-miR-10395; hsa-miR-127; hsa-let-7; hsa-miR-99; hsa-miR-744 hsa-miR-514; hsa-miR-629; hsa-miR 125; hsa-miR 140; hsa-miR 149; hsa-miR 181; hsa-miR-1291; hsa-miR 125; hsa-miR 151; hsa-miR 106; hsa-miR 365. Наше исследование позволяет получить ценные сведения о транскриптоме и регуляторных механизмах транскрипции в ооцитах и клетках кумулюса. В этом исследовании мы оценивали только транскрипционный профиль клеток кумулюса, непосредственно окружающих ооцит. Эти клетки кумулюса играют ключевую роль на заключительных стадиях созревания ооцита, напрямую контактируя с ооцитом и доставляя метаболические субстраты. Выявление микроРНК, специфичных для гранулезных клеток, поможет исследователям лучше понять механизмы, лежащие в основе заболеваний яичников.

## TRANSCRIPTOME PROFILE OF MICRO RNA IN HUMAN CUMULOUS GRANULOSA CELLS

Gutnikova L.V., Butenko E.V.

Southern Federal University, 344090 Rostov-on-Don, Russia  
D.I. Ivanovsky Academy of Biology and Biotechnology, SFedU

### ABSTRACT

The transcriptome profile of mature miRNAs of human granulosa cells in the cumulus, excluding related sequences, is represented by the following molecules: hsa-miR-320; hsa-miR-21; hsa-miR-193; hsa-miR-1307; hsa-miR-10395; hsa-miR-127; hsa-let-7; hsa-miR-99; hsa-miR-744 hsa-miR-514; hsa-miR-629; hsa-miR 125; hsa-miR 140; hsa-miR 149; hsa-miR 181; hsa-miR-1291; hsa-miR 125; hsa-miR 151; hsa-miR 106; hsa-miR 365. Our study provides valuable insights into the transcriptome and transcriptional regulatory mechanisms in oocytes and cumulus cells. In this study, we assessed only the transcriptional profile of cumulus cells, which are immediately surrounding the oocyte. These cumulus cells play a key role in the final stages of oocyte maturation by directly contacting the oocyte and delivering metabolic substrates. Identification of granulosa cell-specific microRNAs will help researchers better understand the mechanisms underlying ovarian diseases.

## **Введение**

Фолликул яичника - это основная структурная и функциональная единица яичника. В фолликуле содержится ооцит 1-го порядка, окруженный слоем гликопротеидов, которые в свою очередь окружены слоем гранулезных клеток. Клетки гранулезы являются важным соматическим компонентом яичника. Два разных типа гранулезных клеток, муральные гранулезные клетки и гранулезные клетки кумулюса, выполняют разные функции во время фолликулогенеза. Муральные гранулезные клетки вырабатывают эстроген во время фолликулярной фазы и прогестерон после овуляции, в то время как гранулезные клетки кумулюса плотно окружают ооцит и образуют кумулюс оофорус и внутренний слой клеток лучистого венца. Гранулезные клетки участвуют в двунаправленном обмене метаболитами с ооцитом, поскольку они образуют щелевые контакты, которые имеют решающее значение как для правильного созревания ооцита, так и для пролиферации гранулезных клеток. Взаимодействие между гранулезными клетками и ооцитами имеет решающее значение для скоординированного созревания ооцитов (Adriaenssens T, et al., 2011; Dompre, C., et al., 2021). Межклеточное взаимодействие между ооцитом и гранулезными клетками может быть опосредовано паракринной, аутокринной или эндокринной сигнализацией и отвечает за метаболическое взаимодействие, которое включает перенос глюкозы, нуклеотидов, аминокислот и метаболитов к яйцеклетке. Тесная взаимосвязь между ооцитом, гранулезными клетками и клетками-предшественниками поддерживает развитие фолликулов и созревание ооцитов посредством биосинтеза стеролов, регуляции мейоза, транскрипции генов и защиты ооцитов (Albertini D, et al., 2000; Assou S, et al., 2006; Tong, X. et al., 2014).

МикроРНК (miRNA) универсальные регуляторы экспрессии генов, они комплементарно спариваются с участками мРНК и ингибируют их трансляцию (Bartel, D.2004). Они связываются с 3'-нетранслируемой

областью (3'-UTR) мРНК и вызывают ингибирование трансляции или деградацию мРНК, комплементарное связывание с соответствующими мРНК, ведет к ингибированию трансляции и деградации мРНК, и приводит к прекращению дальнейшей трансляции белка (Ambros, V. 2004). Известно, что таким способом микроРНК регулируют более 60% генов человека. В геноме человека закодировано несколько тысяч микро РНК, образующих регуляторные сети, участвующие в сигнальных путях и различных клеточных процессах. miRNA играет важнейшую регуляторную роль на разных стадиях онтогенеза, в норме и патологии (Griffiths-Jones, S., 2006; Аушев В., 2015; Кучер А., Бабушкина Н., 2011; Kozomara, A., 2019; Мустафин, Р., Хуснутдинова, Э. 2025). В редких случаях микроРНК также могут положительно влиять на трансляцию и экспрессию генов (Sekar et al., 2016, Saravanan et al., 2015). С функциональной точки зрения отдельная миРНК так же важна, как и фактор транскрипции, поскольку она способна регулировать экспрессию множества генов-мишеней (Kozomara, A., 2019; Shang R. et al., 2023). Таким образом, микроРНК могут быть ключевыми регуляторами развития, физиологии и заболеваний (Erson, A., Petty, E., 2008; Sayed, D., Abdellatif, M., 2011; Searles, C. 2024; Cui, Y., et al., 2024; Омельчук, Е., и др., 2024). Несмотря на то, что основные особенности биогенеза и функционирования миРНК были открыты более 20 лет назад, в последние годы продолжает раскрываться фундаментальная информация о структурной и молекулярной динамике основного механизма miRNA, о том, как субстраты и мишени miRNA отбираются из транскриптома, о новых путях многоуровневой регуляции биогенеза miRNA и механизмах взаимодействий miRNA, о их новой роли в регуляции клеточных процессов в онтогенезе.

Целью настоящего исследования было изучение транскриптомного профиля miRNA в кумулюсных гранулезных клетках человека.

## Материал и методы

В полногеномном транскриптомном профилировании были использованы биологические образцы 5 женщин в возрасте от 26 до 34 лет: Все женщины были здоровы и включены в программу экстракорпорального оплодотворения по фактору мужского бесплодия. Для всех пациенток во время овариальной стимуляции использовали короткий протокол с антагонистами гонадотропинрелизинг гормона (Цетротид, Zentaris GmbH, Германия). Контролируемую гиперстимуляцию яичников вызывали введением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека (Гонал-ф Merck Serono, Италия) и человеческого менопаузального гонадотропина (Мериоферт, IBSA, Швейцария) в индивидуальных дозах гонадотропина. Овуляцию индуцировали хорионическим гонадотропином (Московский эндокринный завод ФГУП, Россия) для запуска созревания ооцитов на 9-12 день после начала гормональной стимуляции яичников. Объектами исследования были образцы гранулезных клеток кумулюса, полученные во время пункции фолликулов во время процедуры ЭКО в Центре репродукции человека и ЭКО (Ростов-на-Дону). Библиотеки для секвенирования микроРНК были подготовлены с использованием набора для подготовки библиотеки РНК NEBNext Small для Illumina. Секвенирование РНК проводилось на платформе Miseq (Illumina). Контроль качества секвенирования проводился с использованием программ FastQC (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>), удаление адаптеров проводили при помощи программы cutadapt (<https://cutadapt.readthedocs.io/en/stable/>). Было выполнено картирование и подсчет количества прочтений с использованием программы STAR 2.7.9a с параметром outFilterMismatchNmax. Далее для сборки транскриптов и оценки их уровня экспрессии использовался Cufflinks (<https://cole-trapnell-lab.github.io/cufflinks>). Экспрессию генов определяли количественно с использованием RPKM (reads per kilobase per million mapped reads —

количество прочтений на килобазу на картированные риды) и показатель *tpm* (transcripts per million). На основании количества прочтений был установлен относительный уровень экспрессии микроРНК.

В работе использованы базы данных, которые находятся в открытом доступе miRBase (<http://mirbase.org>), miRDB ([www.mirdb.org](http://www.mirdb.org)) и miRTarBase ([mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw](http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw)).

## Результаты исследований

В общей сложности в транскриптом анализе мы исследовали 2653 микро РНК, в гранулезных клетках человека. Была обнаружена транскрипция 247 микро РНК. Учитывая, что количество сопоставленных прочтений зависит не только от уровня его экспрессии и длины гена, но и от глубины секвенирования, для нормализации этих зависимостей мы использовали показатель RPKM и показатель *tpm* (transcripts per million). ТРМ отражают относительную распространённость транскрипта среди популяции секвенированных транскриптонов и зависит от состава популяции РНК в образце.

Из 247 транскриптов микро РНК в гранулезных клетках кумулюса мы представляем 30 микро РНК с максимальными значениями *tpm*, как наиболее значимые (таблица 1). Как видно из результатов исследований транскриптомный профиль зрелых miRNA гранулезных клеток человека в кумулюсе (без учета родственных последовательностей) представлен следующими молекулами: hsa-miR-320; hsa-miR-21; hsa-miR-193; hsa-miR-1307; hsa-miR-10395; hsa-miR-127; hsa-let-7; hsa-miR-99; hsa-miR-744 hsa-miR-514; hsa-miR-629; hsa-miR 125; hsa-miR 140; hsa-miR 149; hsa-miR 181; hsa-miR-1291; hsa-miR 125; hsa-miR 151; hsa-miR 106; hsa-miR 365. В этом перечне мы не уточняем зрелые мРНК которые различаются только в одной или двух позициях, и им присваиваются буквенные суффиксы (например hsa-

miR-320b и hsa-miR-320c), и когда две разные зрелые последовательности микроРНК вырезаются из противоположных концов одного и того же предшественника шпильки и обозначаются hsa-miR-193b-3p(3'-конец) и hsa-miR-193b-5p (5'-конец). В таблице 1 представлены уникальные транскрибирующиеся miRNA по номенклатуре ID miRBase (<http://mirbase.org>).

Таблица 1

Транскриптомный профиль miRNA в кумулюсных гранулезных клетках человека.

№	ID (miRBase)	tpm
1.	hsa-miR-320b	15679,8
2.	hsa-miR-320c	5945,8
3.	hsa-miR-21-5p	2893,4
4.	hsa-miR-193b-3p	1842,2
5.	hsa-miR-1307-3p	1721,9
6.	hsa-miR-10395-5p	1623,7
7.	hsa-miR-320a-3p	1576,7
8.	hsa-miR-127-3p	1514,5
9.	hsa-miR-210-3p	1508,9
10.	hsa-let-7a-5p	1208,8
11.	hsa-let-7b-5p	1085,7
12.	hsa-miR-99a-5p	1085,7
13.	hsa-miR-744-5p	915,5
14.	hsa-miR-514a-3p	874,1
15.	hsa-miR-629-5p	803,6
16.	hsa-miR-125b-5p	773,1
17.	hsa-miR-140-3p	759,3
18.	hsa-miR-149-5p	721,9

19.	hsa-miR-181a-5p	674,9
20.	hsa-miR-1291	603,0
21.	hsa-miR-125a-5p	569,8
22.	hsa-miR-99b-5p	560,1
23.	hsa-miR-151a-3p	539,4
24.	hsa-miR-106b-3p	524,2
25.	hsa-miR-365a-5p	449,5
26.	hsa-miR-10395-3p	432,9
27.	hsa-miR-99b-3p	427,4
28.	hsa-miR-193b-5p	421,8
29.	hsa-let-7c-5p	396,9
30.	hsa-miR-3615	387,3

Как видно из представленных данных наибольшее число транскрибирующихся копий в гранулезных клетках кумулюса приходится на hsa-miR-320b (15679,8) и hsa-miR-320c (5945,8) и hsa-miR-320a-3p (1576,7). Без учета родственных последовательностей hsa-miR-320 более 23200 tmp. Родственные последовательности hsa-miR-320 локализованы на разных хромосомах и отличаются друг от друга одним нуклеотидом (таблица 2).

Таблица 2

Локализация и последовательности зрелых микро РНК hsa-miR-320

ID (miRBase)	Последовательность	Хромосома
hsa-miR-320c	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGGU	18
hsa-miR-320b	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCAA	1
hsa-miR-320a-3p	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGA	8

--	--	--

Поскольку одна микроРНК может воздействовать на несколько генов, а один ген может быть мишенью для нескольких микроРНК, мы используем базу данных MicroRNA Target Prediction Database (miRDB, [www.mirdb.org](http://www.mirdb.org)), которая была разработана на основе анализа тысяч взаимодействий микроРНК с мишенями в ходе высокопроизводительных экспериментов по секвенированию, стремились выявить любые общие пути взаимодействия hsa-miR-320 с белками мишенями. В miRDB предсказано 1045 мишеней для hsa-miR-320b. В том числе hsa-miR-320b является мишенью для 35 белков с различными типами цинковых пальцев, 27 факторов и субъединиц транскрипционных комплексов, 27 различных киназ, 17 мембранных белков, 5 циклинзависимых киназ, 5 факторов апоптоза и др. (<https://mirdb.org/cgi-bin/search.cgi?searchType=miRNA&searchBox=hsa-miR-320b&full=1>). Для понимания в каких клеточных процессах принимает участие hsa-mir-320b, на основе данных полученных в 147 статьях, которые представлены в открытом доступе и упоминают hsa-mir-320b создано «облако слов» (рис.1).



на основе 1559 статей, в которых исследована hsa-miR-21, показывает, что эта молекула играет решающую роль в регуляции апоптоза и роста организмов, а также ассоциирована с подавлением опухолей (рис.2). В единичных работах приводятся данные о том, что miR-21-3p влияет на аутофагию гранулезных клеток (у крупного рогатого скота), как показали Ма и др., воздействуя на VEGFA и ослабляя передачу сигналов PI3K/AKT, что приводит к ингибированию аутофагии (Ma, L., 2019).

Семейство let-7 - это высококонсервативное семейство микроРНК, играющее важную роль в развитии, дифференцировке, метаболизме, пролиферации и апоптозе у многих видов. МикроРНК let-7, впервые обнаруженная у нематоды *C. elegans*, является ключевым регулятором развития и участвует в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Семейство let-7 у человека состоит из 13 членов (Roush and Slack, 2008). Семейство hsa-let-7 дифференциально экспрессируется во время атрезии фолликулов (Su, J et al., 2012; Gong Z. et al., 2019). уровни экспрессии генов mir-let-7a, let-7b, let-7c и let-7i были снижены в ранних и прогрессирующих атретических фолликулах по сравнению со здоровыми фолликулами (Zhou, j., 2015). показано, что let-7g регулирует апоптоз гранулезных клеток воздействуя на *TGFBR1* и подавляя сигнальный путь *TGF-B* (J Zhou, 2015).



Таблица 3

Транскриптомный профиль семейства *hsa-let-7a* в кумулюсных гранулезных клетках человека.

№	ID (miRBase)	tpm
1	<i>hsa-let-7a-5p</i>	1208,8
3	<i>hsa-let-7c-5p</i>	396,9
4	<i>hsa-let-7g-5p</i>	160,4
5	<i>hsa-let-7f-5p</i>	157,7
6	<i>hsa-let-7i-5p</i>	117,6
7	<i>hsa-let-7e-5p</i>	33,2
8	<i>hsa-miR-7-5p</i>	22,1
9	<i>hsa-let-7d-5p</i>	13,8
10	<i>hsa-let-7d-3p</i>	2,7
11	<i>hsa-let-7b-3p</i>	1,4

Как видно из таблицы 3 из 13 членов семейства *hsa-let-7*, 11 транскриптов микро РНК было обнаружено в гранулезных клетках кумулюса здоровых женщин. Для *hsa-let-7a-5p* в каталоге miRDB предсказано 990 мишеней. Из них 15 белков различных рецепторов, 9 белков -факторов роста а, 8 факторов транскрипции, 8 различных семейств белков переносчиков, 5 белков в различных гомеобксах. На рисунке 3 представлено «облако слов» биологических процессов, созданное на основе 1270 статей, в которых исследована *hsa-let-7a* (<https://www.mirbase.org>)

В работах китайских ученых была исследована роль микроРНК в клетках гранулезы яичников в норме и при заболеваниях. Ими отмечено 10 наиболее распространённых микроРНК в муральных гранулезных клетках и гранулезных клетках кумулюса: *miR-21-5p*, *let-7a-5p*, *let-7f-5p*, *miR-26a-5p*, *let-7b-5p*, *let-7g-5p*, *miR-103a-3p*, *miR-125a-5p*, *miR-92a-3p*, *miR-320a* и другие микроРНК (Tu, J.,2019). Как видно из таблицы1 микро РНК семейства *let-7*



Выявление микроРНК, специфичных для гранулезных клеток, поможет исследователям лучше понять механизмы, лежащие в основе заболеваний яичников.

### **Финансирование**

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 23–15-00464.

### **Список литературы**

1. Аушев В. Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т. 8. – №. 1. – С. 1-12.
2. Кучер А. Н., Бабушкина Н. П. Роль микро-РНК, генов их биогенеза и функционирования в развитии патологических состояний у человека //Медицинская генетика. – 2011. – Т. 10. – №. 1. – С. 3-13.
3. Мустафин, Р. Н., & Хуснутдинова, Э. К. (2025). Взаимосвязь мобильных генетических элементов с некодирующими РНК в развитии атеросклероза (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований, 11(1), 31-56.
4. Омельчук, Е. П., Тимошкина, Н. Н., Росторгуев, Э. Е., & Дженкова, Е. А. (2024). Циркулирующие биомаркеры глиом (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика, 69(8), 411-20.
5. Albertini DF, Combelles CM, Benecchi E, Carabatsos MJ (2000) Cellular basis for paracrine regulation of ovarian follicle development. *Reproduction* 121: 647–653.
6. Ambros, V. (2004). The functions of animal microRNAs. *Nature*, 431(7006), 350-355.

7. Assou S, Anahory T, Pantesco V, Le Carrour T, Pellestor F, et al. (2006) The human cumulus – oocyte complex gene-expression profile. *Hum Reprod* 21: 1705–1719.
8. Assou, S.; Al-Edani, T.; Haouzi, D.; Philippe, N.; Lecellier, C.H.; Piquemal, D.; Commes, T.; Aït-Ahmed, O.; Dechaud, H.; Hamamah, S. MicroRNAs: New candidates for the regulation of the human cumulus-oocyte complex. *Hum. Reprod.* 2013, 28, 3038–3049.
9. Adriaenssens T, Segers I, Wathlet S, Smits J (2011) The cumulus cell gene expression profile of oocytes with different nuclear maturity and potential for blastocyst formation. *J Assist Reprod Genet* 28: 31–40.
10. Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *cell*, 116(2), 281-297.
11. Cao R., Wu, W. J., Zhou, X. L., Xiao, P., Wang, Y., & Liu, H. L. Expression and preliminary functional profiling of the let-7 family during porcine ovary follicle atresia // *Molecules and cells*. – 2015. – Т. 38. – №. 4. – С. 304-311.
12. Cheng, Y., Liu, X., Zhang, S., Lin, Y., Yang, J., & Zhang, C. (2009). MicroRNA-21 protects against the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 47(1), 5-14.
13. Cui, Y., Qi, Y., Ding, L., Ding, S., Han, Z., Wang, Y., & Du, P. (2024). miRNA dosage control in development and human disease. *Trends in Cell Biology*, 34(1), 31-47.
14. Dompe, C., Kulus, M., Stefańska, K., Kranc, W., Chermuła, B., Bryl, R., ... & Kempisty, B. (2021). Human granulosa cells—stemness properties, molecular cross-talk and follicular angiogenesis. *Cells*, 10(6), 1396.
15. Erson, A. E., & Petty, E. M. (2008). MicroRNAs in development and disease. *Clinical genetics*, 74(4), 296-306

16. Gong, Z., Yang, J., Bai, S., & Wei, S. (2019). MicroRNAs regulate granulosa cells apoptosis and follicular development—A review. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 33(11), 1714.
17. Griffiths-Jones, S., Grocock, R. J., Van Dongen, S., Bateman, A., & Enright, A. J. (2006). miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic acids research*, 34(suppl\_1), D140-D144.
18. Kozomara, A., Birgaoanu, M., & Griffiths-Jones, S. (2019). miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic acids research*, 47(D1), D155-D162.
19. Ma, L., Zheng, Y., Tang, X., Gao, H., Liu, N., Gao, Y., ... & Jiang, Z. (2019). miR-21-3p inhibits autophagy of bovine granulosa cells by targeting VEGFA via PI3K/AKT signaling. *Reproduction*, 158(5), 441-452.
20. Roush S., Slack F. J. The let-7 family of microRNAs //Trends in cell biology. – 2008. – Т. 18. – №. 10. – С. 505-516.
21. Searles, C. D. (2024). MicroRNAs and cardiovascular disease risk. *Current Cardiology Reports*, 26(2), 51-60.
22. Sayed, D., & Abdellatif, M. (2011). MicroRNAs in development and disease. *Physiological reviews*, 91(3), 827-887.
23. Sekar, D., Venugopal, B., Sekar, P., & Ramalingam, K. (2016). Role of microRNA 21 in diabetes and associated/related diseases. *Gene*, 582(1), 14-18.
24. Shang, R., Lee, S., Senavirathne, G., & Lai, E. C. (2023). microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nature Reviews Genetics*, 24(12), 816-833.
25. Shi, L., Ying, H., Dai, Y., Rong, Y., Chen, J., Zhou, F., ... & Zhang, S. (2025). Upregulated let-7 expression in the follicular fluid of patients with endometriomas leads to dysfunction of granulosa cells through targeting of IGF1R. *Human Reproduction*, 40(1), 119-137.

26. Su, J. L., Chen, P. S., Johansson, G., & Kuo, M. L. (2012). Function and regulation of let-7 family microRNAs. *Microna*, 1(1), 34-39.
27. Tong, X. H., Xu, B., Zhang, Y. W., Liu, Y. S., & Ma, C. H. (2014). Research resources: comparative microRNA profiles in human corona radiata cells and cumulus oophorus cells detected by next-generation small RNA sequencing. *PLoS One*, 9(9), e106706.
28. Tu, J., Cheung, A. H. H., Chan, C. L. K., & Chan, W. Y. (2019). The role of microRNAs in ovarian granulosa cells in health and disease. *Frontiers in endocrinology*, 10, 174.
29. Zhang, R., He, Y., Zhang, X., Xing, B., Sheng, Y., Lu, H., & Wei, Z. (2012). Estrogen receptor-regulated microRNAs contribute to the BCL2/BAX imbalance in endometrial adenocarcinoma and precancerous lesions. *Cancer letters*, 314(2), 155-165.
30. Zhou, J., Liu, J., Pan, Z., Du, X., Li, X., Ma, B., ... & Liu, H. (2015). The let-7g microRNA promotes follicular granulosa cell apoptosis by targeting transforming growth factor- $\beta$  type 1 receptor. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 409, 103-112.

Статья поступила в редакцию 18 марта 2025 г.

Принята к печати 28 марта 2025 г.

Received 18, March, 2025

Accepted 28, March, 2025