

Жуцзыгули А., Рухляда Н.Н., Тайц А.Н.

Важное клиническое значение и механизм трансформирующего ростового фактора и его рецепторов в женской репродуктивной системе

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

Ruziguli A., Rukhliada N.N., Taitis A.N.

Important clinical significance and mechanism of transforming growth factor and its receptors in the female reproductive system

Резюме

В данной статье рассмотрены семейства трансмембранных рецепторов; трансформирующие ростовые факторы семейства TGF- β , как они экспрессируются в тканях с активной дифференцировкой клеток, а также несколько членов семейства TGF- β , присутствующих в тканях эндометрия на разных стадиях менструального цикла; регуляция в функции матки, ее эндометрия и имплантации эмбриона после полового созревания; роль TGF- β и его рецепторов в имплантации эмбрионов; сигнальный путь TGF- β и миома матки; такое распространенное заболевание у женщин, как эндометриоз; TGF- β и гиперплазия эндометрия; TGF- β и развитие фолликулов; обозначена связь между TGF- β и PCOS

Ключевые слова: суперсемейства TGF- β , трансмембранные рецепторы, активная дифференцировка клеток, эндометрия, функции матки, имплантация эмбрионов, фолликулы

Для цитирования: Жуцзыгули А., Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Важное клиническое значение и механизм трансформирующего ростового фактора и его рецепторов в женской репродуктивной системе, Уральский медицинский журнал, №12 (195) 2020, с. 34 - 41, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.14

Summary

This article discusses families of transmembrane receptors; transforming growth factors of the TGF- β family, as they are expressed in tissues with active cell differentiation, as well as several members of the TGF- β family present in endometrial tissues at different stages of the menstrual cycle; regulation in the function of the uterus, its endometrium, and embryo implantation after puberty; the role of TGF- β and its receptors in embryo implantation; the TGF- β signaling pathway and uterine fibroids; such a common disease in women, such as endometriosis; TGF- β and endometrial hyperplasia; TGF- β and follicle development; the relationship between TGF- β and PCOS is indicated

Key words: TGF- β superfamilies, transmembrane receptors, active cell differentiation, endometrium, uterine functions, embryo implantation, follicles

For citation: Ruziguli A., Rukhliada N.N., Taitis A.N., Important clinical significance and mechanism of transforming growth factor and its receptors in the female reproductive system, Ural Medical Journal, No. 12 (195) 2020, p. 34 - 41, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.14

Сигнальные пути суперсемейства TGF- β

Трансформирующий ростовой фактор - β представляет собой цитокин с множественными функциями и обладает широким спектром биологической активности [1-3]. Настоящее исследование показывает, что существует пять подтипов TGF- β . У млекопитающих были обнаружены только TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, и экспрессия TGF- β 1 была самой высокой. В целом, TGF- β в основном

экспрессируется в тканях с активной дифференцировкой клеток в организме, а именно в печени, костном мозге и остеобластах [4]. Среди них TGF- β 1 в основном экспрессируется в костных тромбоцитах человека и костях человека, в то время как TGF- β 2 главным образом экспрессируется в костях млекопитающих и в тромбоцитах свиньи; TGF- β 3 в основном продуцируется клетками мезенхимального происхождения [5]. Многие клетки в организме

человека обладают способностью секретировать TGF- β , но эти TGF- β находятся в неактивном состоянии, и при определенных условиях неактивный TGF- β может активироваться. TGF- β может оказывать значительное биологическое воздействие на различные ткани, и выражаться в пролиферации, дифференцировке клеток и иммунной регуляции, в аутокринной или паракринной форме [6-9].

Суперсемейство TGF- β представляет собой трансмембранный белок, который движется по аутокринным и паракринным путям. Сигнальные пути TGF- β играют важную роль в эмбриональном развитии и многих процессах после рождения, таких как дифференцировка клеток, апоптоз и пролиферация клеток. У млекопитающих семейство TGF- β содержит более 40 белков; две основные подгруппы из которых включают в себя такие составляющие, как факторы роста и дифференцировки (GDF), костные морфогенетические белки (BMP) и активин и т. д. [10].

TGF- β -рецептор (T β R) представляет собой высокоаффинный связывающий белок на поверхности клеточной мембраны TGF- β и существует в трёх основных типах, а именно T β R I, T β R II, T β R III. Среди них T β R III не участвует напрямую в процессе передачи сигнала и отвечает только за представление TGF- β молекулам рецептора [11]. Как T β R I, так и T β R II представляют собой семейства трансмембранных рецепторов гликопротеина серин-треонинкиназы, которые широко экспрессируются в клетках и тканях, при связывании с TGF- β они образуют гетеромерный комплекс и играют главную роль в передаче сигнала. Взаимодействие лиганда с рецепторами приводит к организации рецепторного тетрамера. Формирование рецепторного тетрамера обуславливает фосфорилирование рецептора I типа рецептором II типа, что приводит к индукции активности киназы рецептора I типа. В дальнейшей внутриклеточной передаче сигнала участвуют протеины Smad. Семь подтипов T β R I (ALK1-ALK7) были идентифицированы и подтверждены у молочных животных с различными биологическими свойствами, специфическими лигандами и сигнальными путями соответственно. В течение времени виды постоянно эволюционируют, но многие важные роли суперсемейства TGF- β и его сигнальные пути, такие как рост и дифференцировка клеток, остаются неизменными.

Регуляция в функции матки и ее эндометрия и имплантации эмбриона

Женская матка развивается из мюллеров протоков и играет важную роль в поддержании нормальных менструальных циклов и отвечает за нормальную течение беременности. Сигнальный путь TGF- β необходим для развития клеток гладких мышц матки и женских половых протоков. В последнее время роль рецепторов TGF- β и молекулы SMADs внутриклеточной передачи сигнала в репродуктивном процессе подробно изучалась многими учеными. Так, в 2006 году Arnold и др. обнаружили, что мыши с дефицитом генов Smad1 и Smad5 не выживали [12].

Имплантация эмбрионов - это процесс, посредством которого эмбрионы имплантируются в материнский эндометрий для установления обмена веществ. Перед имплантацией эмбрион развивается от оплодотворенной

яйцеклетки до эмбриона стадии расщепления, затем до стадии бластоцисты, а затем до матери. В общем имплантация, в основном, делится на три этапа: позиционирование, адгезия и проникновение. После имплантации бластоцисты стромальные клетки эндометрия начинают быстро расширяться и дифференцироваться в децидуализированные клетки [13]. На протяжении всего процесса требуется координация многих гормонов и цитокинов, и на нее также влияют многие гены и сигнальные пути, включая TGF- β и его рецепторы. Основные компоненты сигнального пути семейства TGF- β включают лиганды, рецепторы и SMAD-белки. Во-первых, TGF- β связывается со своим рецептором и воздействует на SMAD, что, в свою очередь, активирует транскрипцию генов [14].

В отличие от других органов, органы с репродуктивной функцией после полового созревания претерпевают ряд перестроек и изменений, особенно это касается ткани эндометрия. Во время менструального цикла эндометриальная ткань может переключаться на пролиферативную или секреторную фазы. Хорошо известно, что менструальный цикл регулируется эстрогеном и прогестероном.

Однако это физиологическое явление также может регулироваться и рядом других веществ, например, такими, как фактор роста, цитокины и т.д. Предыдущие исследования показали, что члены семейства TGF- β играют важную роль в пролиферации, дифференцировке, апоптозе и реорганизации ткани [15]. Что еще более важно, члены семейства TGF- β экспрессируются в матке животных и человека и играют важную роль в регуляции менструального цикла, гиперплазии тканей эндометрия, децидуализации и поддержании беременности [16-18].

Существует несколько членов семейства TGF- β , присутствующих в тканях эндометрия на разных стадиях менструального цикла человека. Однако экспрессия трех гомологов TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 отличается в тканях эндометрия. Так, например, TGF- β 2 в основном экспрессируется в стромальных клетках, тогда как TGF- β 1 и TGF- β 3 экспрессируются в стромальных клетках и эпителиальных клетках [19]. На разных стадиях менструального цикла не было значительного изменения уровней экспрессии TGF- β 1 и TGF- β 2, однако TGF- β 3 был значительно экспрессирован в секреторном эндометрии, что указывает на тесную связь с имплантацией эмбрионов. В конце прошлого века при исследовании мышей Kallapur и другие ученые обнаружили следующее: мыши, нокаутные по TGF- β 1, не могли продолжать беременность из-за недостаточного ангиогенеза в желточном мешке во время эмбрионального развития [20]. Кроме того, исследования показали, что репродуктивная способность TGF- β 1-дефицитных мышей серьезно нарушена, а в тяжелых случаях фертильность почти полностью была потеряна. Хотя внешний вид матки у таких мышей совершенно нормальный, эмбрион не может завершить нормальный процесс имплантации из-за недостаточности яичников и способности нормально выделять гормоны, которые поддерживают беременность [21]. В 2005 году отчет показал, что в качестве ингибитора сигнального пути TGF- β 1/Smad в эндометрии небеременных женщин зна-

чительно увеличился уровень левостороннего белка. С помощью технологии трансфекции внутри живого тела было обнаружено, что место имплантации значительно уменьшилось после высокой экспрессии у мышей [22], что также показывает важность сигнального пути TGF- β 1/Smad при имплантации эмбрионов.

Чтобы дополнительно уточнить роль TGF- β и его рецепторов в имплантации эмбрионов, некоторые ученые провели углубленные исследования на моделях *in vitro*. TGF- β 1 позволяет эмбрионам переходить от стадии расщепления (8-клеточная стадия) к стадии морулы и бластоцисты. Если TGF- β 1 добавить в культуральную среду эмбриона на стадии расщепления, количество клеток в образовавшейся впоследствии бластоцисте значительно возрастет по сравнению с контрольной группой, и в то же время промотирование TGF- β 1 будет заблокировано его антителами [23, 24]. Исследования, проведенные недавно в Китае также показали, что TGF- β 1 и его рецепторы у небеременных мышей в основном экспрессируемые в цитоплазме эпителиальных и железистых эпителиальных клеток эндометрия, на 4-й день после оплодотворения были значительно сильнее, чем у беременных, и что экспрессия усиливается при имплантации эмбрионов, что указывает на то, что TGF- β 1 и его рецепторы могут регулировать этот важный процесс, влияя на адгезию или проникновение эмбриона во время имплантации эмбриона мыши [25].

Сигнальный путь TGF- β и миома матки

Лейомиома матки, обычно называемая миомой матки, является самой распространенной доброкачественной опухолью в женских половых органах и одной из самых распространенных опухолей в организме человека. Существует множество классификаций миомы матки, которые можно разделить на субсерозные миомы, подслизистые миомы и межмышечные миомы в соответствии с позиционными взаимоотношениями с маткой. Когда подслизистая миома, выступающая в полость матки, велика, у пациента может быть меноррагия. В тяжелых случаях линия эндометрия сдавливается опухолью и теряет нормальную морфологию полости матки, что влияет на нормальную имплантацию эмбриона.

В последние годы все больше исследований показывают, что сигнальный путь TGF- β играет важную роль в патогенезе миомы матки [26]. Еще в конце прошлого столетия некоторые ученые изучали экспрессию TGF- β в нормальной эндометрии и при миоме матки. Результаты показали, что в самоконтролируемых исследованиях экспрессия мРНК и белка TGF- β в тканях миомы была значительно выше, чем в нормальных тканях эндометрия рядом с миомой [27], в которых TGF- β 1 и TGF- β 3 играют значительно большую роль в этом процессе, чем TGF- β 2. В то же время результаты исследований китайских ученых показали, что для пациентов с миомой матки, получавших мифепристон (25 мг/день, перорально, всего 3 месяца непрерывного лечения), впоследствии формировали значительно меньший объем миомы матки. Уровни TGF- β 1, эстрогена и FSH в сыворотке у пациентов с миомой матки также продолжали снижаться, что позволяет

предположить, что контроль мифепристона на рост миомы матки скорее всего достигается за счёт снижения у пациентов TGF- β 1 [28]. Следовательно, это также свидетельствует о том, что если мы сможем разработать лекарство, которое специфически вмешивается в сигнальный путь TGF- β в клетках миомы матки, контроль миомы матки будет более эффективным [29].

TGF- β и эндометриоз

Эндометриоз - распространенное заболевание у женщин детородного возраста, относится к наличию активных клеток эндометрия вне полости матки [30, 31]. Так как внематочные клетки эндометрия все еще функционируют нормально, возникает периодическое отслаивающееся кровотечение, а также нормальный эндометрий. Если эндометрий является внематочным в ткани яичника может образоваться типичная шоколадная киста, а ectopическая полость таза может быть фиброзной с окружающей тканью, также могут образовываться ectopические узелки, что может стать причиной дисменореи, хронической боли в области таза, менструальных нарушений и бесплодия, которые являются основными симптомами. В настоящее время существуют различные гипотезы о патогенезе эндометриоза, и теория имплантации эндометрия является общепринятой. Поскольку полость матки женщины может проходить через маточную трубу в полость таза, менструальная кровь может иметь определенную вероятность рефлюкса в полость таза, вызывая эндометриоз, а также ятрогенное распространение эндометрия, такое как кесарево сечение, операция хирургии гистероскопа и т. д. Также это может вызвать внематочную ectopию эндометрия. Поскольку эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, он часто встречается у женщин детородного возраста. Ectopические поражения эндометрия в постменопаузе могут постепенно уменьшаться и вырождаться [32].

Чтобы лучше понять патогенез эндометриоза, многие ученые провели углубленное исследование различных цитокинов из молекулярных механизмов [33, 34]. Поскольку TGF- β играет важную роль в пролиферации и дифференцировке клеток, ангиогенезе, имплантации и поддержании беременности, TGF- β также широко изучается как важная молекула в патогенезе эндометриоза [35, 36]. Во-первых, исследования подтвердили, что экспрессия TGF- β 1 в сыворотке и перитонеальной жидкости пациентов с эндометриозом значительно выше, чем в сыворотке и перитонеальной жидкости нормальных пациенток [37]. Хотя результаты последующих исследований не подтверждают этот вывод, недавнее исследование показало, что экспрессия TGF- β 1 в кистозной жидкости шоколадных кист была выше, чем в перитонеальном выпоте, что указывает на то, что существует положительная корреляция между экспрессией TGF- β 1 и активностью эндометриоза [38].

TGF- β и гиперплазия эндометрия

Гиперплазия эндометрия - это феномен, при котором эндометрий разрастается под воздействием эстрогена, воспаления или при приеме определенных лекарств. По типу патологии гиперплазию эндометрия можно раз-

делить на простую гиперплазию, сложную гиперплазию и дисплазию [39]. Гиперплазия эндометрия является не только основной причиной нерегулярного маточного кровотечения у женщин, но также тесно связана с бесплодием у женщин. Кроме того, гиперплазия эндометрия имеет тенденцию к развитию рака эндометрия, поэтому она рассматривается как предраковое поражение. Согласно статистике, если не лечить атипичную гиперплазию эндометрия, у 29% пациенток развивается рак эндометрия [40]. Как правило, пациентки с бесплодием, или с синдромом поликистозных яичников, а также с ожирением чаще страдают гиперплазией эндометрия, это в основном связано с длительной стимуляцией эстрогена в эндометрии, отсутствием сопротивления прогестерона, длительным отслаивающимся кровотечением.

В настоящее время считается, что роль TGF- β в гиперплазии эндометрия и раке эндометрия в основном связана с потерей контроля сигнального пути TGF- β [41, 42]. Иммуногистохимический анализ ткани нормального эндометрия, гиперплазии эндометрия и рака эндометрия показал, что в процессе углубления поражения эндометрия экспрессия TGF- β 1 постепенно увеличивается, но экспрессия его рецептора TGF β R-1 постепенно снижается. Кроме того, путем подсчета сосудистых эндотелиальных клеток, подсчета плотности микрососудов и т.п. предполагается, что аномальная экспрессия сигнального пути TGF- β может способствовать инфильтрации и метастазированию рака эндометрия через ангиогенез [43].

TGF- β и развитие фолликулов

Фолликул, расположенный в коре яичника, состоит из ооцита и множества мелких окружающих его фолликулярных клеток. Как правило, его можно разделить на ооциты, окружающие гранулезные клетки и клетки наружной мембраны. По морфологии и функциональным изменениям развития фолликула его можно разделить на три этапа: примордиальный фолликул, растущий фолликул и зрелый фолликул [44]. Питательные вещества, необходимые для развития ооцитов, обеспечиваются фолликулами, и окончательное созревание ооцитов является основой репродукции человека. На этом этапе развития примордиального фолликула начинается развитие фолликулов [45]. У мышей было обнаружено, что на 11-й день эмбрионального развития, примордиальные половые клетки мигрировали в мочеполовые пути, а на 13,5-й день эмбрионального развития половые клетки женских половых желез получали кластеры яйцеклеток посредством одновременного митоза и собирания в гнездо. Это явление продолжается до тех пор, пока мышь не родится и половые клетки не подвергнутся апоптозу. Во время этого запрограммированного апоптотического процесса половые клетки непрерывно внедряются сквамозными передними гранулезными клетками, чтобы произвести примордиальные фолликулы. Со временем эти плоскоклеточные соматические клетки постепенно становятся кубовидными, что также отмечает начало превращения примордиальных фолликулов в первичные фолликулы. С началом детородного возраста у женщины некоторые первичные фолликулы начинают собираться в пул фол-

ликулов, при этом начиная двигаться и выступать или в качестве доминантных фолликулов, или в направлении апоптотических путей. Тем не менее, все еще остаётся множество первичных фолликулов, которые остаются бездействующими [46].

После набора первичных фолликулов они начинают развиваться во вторичные фолликулы. По мере того как клетки гранулезы продолжают пролиферировать, объем вторичных фолликулов увеличивается, поэтому он содержит два слоя клеток: гранулезы и клетку наружной мембраны [47]. Мембранные клетки продуцируют андрогены, которые превращаются в эстрогены под действием гранулоцитарной ароматазы. В менструальном цикле только один фолликул созревает под воздействием гонадотропинов, стероидных гормонов и некоторых паракринных факторов роста [48]. Большая часть этих факторов роста синтезируется и секретируется клетками гранулезы. В том случае, если фолликулы продолжают развиваться до зрелости, происходит овуляция, что также является признаком того, что фолликулы перестают развиваться. Когда ооцит выводится из фолликула остальные соматические клетки в фолликуле начинают подвергаться лютеинизации [49].

В начале прошлого века ряд ученых провели углубленное исследование как самого формирования примордиальных фолликулов, так и того, как первичные фолликулы превращаются во вторичные фолликулы. Многие исследования были сосредоточены на роли некоторых цитокинов, таких как члены суперсемейства TGF- β GDF, BMP и др. в развитии фолликулов [50-52]. GDF9 происходящим из яйцеклеток, который оказывает большое влияние на функцию соматических клеток в яичнике. Важное открытие, касающееся TGF- β и развития фолликулов заключается в том, что развитие первичных фолликулов блокируется у Gdf9-дефицитных мышей, и в том, что GDF9-направленный паракринный сигнальный путь важен для экспансии клеток кучевых гранул. Этот момент является ключевым в процессе овуляции в преовуляторных фолликулах [53, 54].

Что касается роли BMP15, другого члена суперсемейства TGF- β , в развитии фолликулов, то следует отметить, что исследования на разных видах не согласованы, что может быть связано с различиями в изучаемых видах [55]. У мышей, нокаутированных по гену *Bmp15*, все они имеют определенные проблемы с фертильностью (абсолютное бесплодие или снижение фертильности). Однако, у людей и овец, если есть мутация в гене BMP15, возникнут более серьезные проблемы. У овец появляются две мутантные копии BMP15, и развитие фолликулов на начальной стадии застывает, в то время как у мышей происходит только снижение фертильности. Кроме того, исследования на *Bmp15*-нокаутных мышах показали, что серьезность проблем фертильности генотипа *Gdf9*^{+/-}; *Bmp15*^{-/-} - тяжелее чем *Bmp15*^{-/-}. Кроме того, мыши с генотипом *Gdf9*^{-/-}; *Bmp15*^{-/-} показали полное бесплодие, что свидетельствует о том, что GDF9 играет очень важную роль в раннем развитии фолликулов, в то время как роль BMP не особенно ясна. Причина, по которой дефект

гена BMP не имеет очень серьезных последствий, может заключаться в том, что клетки гранулезы не полностью дифференцируются в ранней фолликулярной фазе, а делеция BMP может быть компенсирована GDF9 или другими факторами [56]. Кроме того, причина, по которой роль BMP15 в раннем развитии фолликулов не всегда совпадает в различных исследованиях, вероятно кроется в разном времени приема препротейнов BMP15 у разных видов. Так, у видов с развитием одного фолликула (таких как овцы) зрелый белок BMP15 появился на ранних стадиях развития фолликула, однако у видов с множественным развитием фолликула BMP15 можно синтезировать до тех пор, пока развитие фолликула не созреет, и пик LH не наступит до овуляции. Это говорит о том, что BMP важен только в зрелой стадии развития фолликулов у грызунов с множественным развитием фолликулов [57].

Связь между TGF- β и PCOS

Синдром поликистозных яичников является распространенным репродуктивным эндокринным расстройством у женщин детородного возраста, основными клиническими признаками которого являются высокая экспрессия андрогенов, редкая овуляция или ановуляция и В-ультразвук, свидетельствующий о поликистозных изменениях яичников [58]. Клинические проявления в основном заключаются в истончении менструального цикла или аменорее, бесплодии, волосатости и геморрое [59]. Поскольку у пациенток с СПКЯ наблюдается редкая овуляция или ее нет, частота их естественного зачатия значительно снижается, что делает пациенток с СПКЯ носителями одного из распространенных заболеваний в клиниках бесплодия, а также из-за длительного отсутствия антагонистических эффектов прогестерона на эстрогены могут произойти пролиферативные изменения эндометрия, и риск развития рака эндометрия в увеличивается в тяжелых случаях [60]. В то же время исследования показали, что пациенты с СПКЯ имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем обычное население [61, 62].

Фибриллин - это белок, вырабатываемый организмом человека, который играет важную роль в таких тканях, как мышечная и хрящевая. Современные исследования показывают, что существует три типа фибриллина: фибриллина 1, 2 и 3. Последний среди них - фибриллин

3 - был обнаружен только недавно, и естественно, что он не так хорошо исследован как два других типа. Фибриллин является важным компонентом микроволокон во внеклеточном матриксе. В предыдущих исследованиях всегда считалось, что фибриллин имеет только каркасный эффект, но недавно было обнаружено, что он играет определенную функциональную роль. Когда наблюдается дефицит гена фибриллина, из-за недостаточного количества белка фибриллина в организме человека возникает заболевание соединительной ткани или появляется неспособность функционирования его должным образом. Например, мутации гена фибриллина 1 могут приводить к синдрому лошади, заболеванию соединительной ткани, характеризующемуся сердечной недостаточностью и гиперплазией длинных костей [63].

Подобно другим наследственным заболеваниям, СПКЯ также является наследственным, и на него также влияют многие факторы, такие как окружающая среда и диета. Генетические исследования показали, что ген фибриллина 3 D19S884 локуса A8 имеет определенную связь с патогенезом PCOS. Что еще более важно, недавние исследования показали, что фибриллин может взаимодействовать с молекулами во внеклеточном матриксе и регулировать членов суперсемейства TGF- β [64, 65]. Члены суперсемейства TGF- β , когда они первоначально секретуются, то бывают не активными. В этот момент члены суперсемейства TGF- β связываются с фибрилином, попадают во внеклеточный матрикс и «закрепляются» там. Когда члены суперсемейства TGF- β созреют, то могут высвободиться из внеклеточного матрикса и действовать в сочетании с соседними рецепторами, расположенными на поверхности клетки [66]. Следовательно, если мутирует ген фибриллина 3, нормальная функция суперсемейства TGF- β не может поддерживаться, что приводит организм к ряду заболеваний, включая СПКЯ, [67, 68]. ■

Жуцзыгули Абудували, Рухляда Николай Николаевич, Тайц Анна Николаевна, Кафедра акушерства и гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия. Автор, ответственный за переписку Жуцзыгули Абудували, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Литература:

1. Wrana J.L., Attisano L., Wieser R. et al. Mechanism of activation of the TGF-beta receptor. *Nature*. 1994; 370 (6488): 341 - 7.
2. Massague J. The TGF-beta family of growth and differentiation factors. *Cell*. 1987; 49 (4): 437 - 8.
3. Li M.O., Flavell R.A. TGF-beta: a master of all T cell trades. *Cell*. 2008; 134 (3): 392 - 404.
4. Coricor G., Serra R. TGF-beta regulates phosphorylation and stabilization of Sox9 protein in chondrocytes through p38 and Smad dependent mechanisms. *Sci Rep*. 2016; 6: 38616.
5. Dubon M.J., Yu J., Choi S. et al. Transforming Growth Factor beta Induces Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Migration via Noncanonical Signals and N-cadherin. *J Cell Physiol*. 2017.
6. Di Clemente N., Jamin S.P., Lugovskoy A. et al. Processing of anti-mullerian hormone regulates receptor activation by a mechanism distinct from TGF-beta. *Mol Endocrinol*. 2010; 24 (11): 2193 -206.
7. Wolfman N.M., Hattersley G., Cox K. et al. Ectopic induction of tendon and ligament in rats by growth and differentiation factors 5, 6, and 7, members of the TGF-

- beta gene family. *J Clin Invest.* 1997; 100 (2): 321 - 30.
8. Huang G., Osmulski P.A., Bouamar H. et al. TGF-beta signal rewiring sustains epithelial-mesenchymal transition of circulating tumor cells in prostate cancer xenograft hosts. *Oncotarget.* 2016; 7 (47): 77124 - 37.
 9. Jung B., Staudacher J.J., Beauchamp D. Transforming Growth Factor beta Superfamily Signaling in Development of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2017; 152 (1): 36-52.
 10. Hara T., Yoshida E., Fujiwara Y. et al. Transforming Growth Factor-beta1 Modulates the Expression of Syndecan-4 in Cultured Vascular Endothelial Cells in a Biphasic Manner. *J Cell Biochem.* 2016.
 11. Ahmed S., Bradshaw A.D., Gera S. et al. The TGF-beta/Smad4 Signaling Pathway in Pancreatic Carcinogenesis and Its Clinical Significance. *J Clin Med.* 2017; 6 (1).
 12. Arnold S.J., Maretto S., Islam A. et al. Dose-dependent Smad1, Smad5 and Smad8 signaling in the early mouse embryo. *Dev Biol.* 2006; 296 (1): 104 - 18.
 13. Wongwananuruk T., Sato T., Kajihara T. et al. Endometrial androgen signaling and decidualization regulate trophoblast expansion and invasion in co-culture: A time-lapse study. *Placenta.* 2016; 47: 56 - 62.
 14. Silveira C.O., Rezende C.P., Ferreira M.C. et al. Implantation Failure Is Associated With Increased alpha-Inhibin and beta-Glycan Gene Expression in Secretory Phase Endometrium: Nested Case-Control Study of Infertile Women Undergoing IVF/Fresh Embryo Transfer. *Reprod Sci.* 2016.
 15. Liu X., Qi J., Tao Y. et al. Correlation of proliferation, TGF-beta3 promoter methylation, and Smad signaling in MEPM cells during the development of ATRA-induced cleft palate. *Reprod Toxicol.* 2016; 61: 1 - 9.
 16. De Castro F.C., Cruz M.H., Leal C.L. Role of Growth Differentiation Factor 9 and Bone Morphogenetic Protein 15 in Ovarian Function and Their Importance in Mammalian Female Fertility - A Review. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2016; 29 (8): 1065 - 74.
 17. Kim M.R., Park D.W., Lee J.H. et al. Progesterone-dependent release of transforming growth factor-beta1 from epithelial cells enhances the endometrial decidualization by turning on the Smad signalling in stromal cells. *Mol Hum Reprod.* 2005; 11 (11): 801 - 8.
 18. Tabibzadeh S. Decoding implantation and menstruation: the tale of two opposing signals. *Front Biosci.* 2002; 7: 1475 - 6.
 19. Godkin J.D., Dore J.J. Transforming growth factor beta and the endometrium. *Rev Reprod.* 1998; 3 (1): 1 - 6.
 20. Kallapur S., Ormsby I., Doetschman T. Strain dependency of TGFbeta1 function during embryogenesis. *Mol Reprod Dev.* 1999; 52 (4): 341 - 9.
 21. Ingman W.V., Robker R.L., Woittiez K. et al. Null mutation in transforming growth factor beta1 disrupts ovarian function and causes oocyte incompetence and early embryo arrest. *Endocrinology.* 2006; 147 (2): 835 - 45.
 22. Tang M., Taylor H.S., Tabibzadeh S. In vivo gene transfer of lefty leads to implantation failure in mice. *Hum Reprod.* 2005; 20 (7): 1772 - 8.
 23. Lim J., Bongso A., Ratnam S. Mitogenic and cytogenetic evaluation of transforming growth factor-beta on murine preimplantation embryonic development in vitro. *Mol Reprod Dev.* 1993; 36 (4): 482 - 7.
 24. Nowak R.A., Haimovici F., Biggers J.D. et al. Transforming growth factor-beta stimulates mouse blastocyst outgrowth through a mechanism involving parathyroid hormone-related protein. *Biol Reprod.* 1999; 60 (1): 85 - 93.
 25. Hao Jing, Gao Yingmao, Liu Kai et al. Immunohistochemical study of transforming growth factor beta1 and its receptor in mouse endometrium during implantation. *ACTA ANATOMY.* 2001; 32 (1): 64 - 7.
 26. Shen M., Liu X., Zhang H. et al. Transforming growth factor beta1 signaling coincides with epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis in mice. *Hum Reprod.* 2016; 31 (2): 355 - 69.
 27. Dou Q., Zhao Y., Tarnuzzer R.W. et al. Suppression of transforming growth factor-beta (TGF beta) and TGF beta receptor messenger ribonucleic acid and protein expression in leiomyomata in women receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (9): 3222 - 30.
 28. Luo Jiemei, Xu Bihong, Zou Yusen. Effects of mifepristone on blood TGF-beta1 and sex hormone levels in patients with uterine fibroids. *Chinese Maternal and Child Health Care.* 2013; 28 (24): 4050 - 2.
 29. Jia Weijing, Song Yongzhen, Wang Chunyan. Analysis of the results of TGF-beta3 and FN in postmenopausal uterine fibroids and myometrial tissues. *Chinese Maternal and Child Health Care.* 2015; 30 (33): 5808 - 9.
 30. Haydardedeoglu B., Zeyneloglu H.B. The impact of endometriosis on fertility. *Womens Health (Lond).* 2015; 11 (5): 619 - 23.
 31. Thiruchelvam U., Wingfield M., O'Farrelly C. Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2015; 74 (4): 291 - 301.
 32. Fan Jiaying, Wang Zhuoran, Yu Shushu et al. Correlation between TGF-beta1 expression and biologic behavior in endometriosis and endometrial cancer. *Chinese Journal of Birth Health and Genetics.* 2008; 16 (3): 47 - 8.
 33. Shen M., Liu X., Zhang H. et al. Transforming growth factor beta1 signaling coincides with epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis in mice. *Hum Reprod.* 2016; 31 (2): 355 - 69.
 34. Feng Chundie, Wang Fuling, Yuan Fang et al. Expression of IL-17, IL-6 and TGF-beta in tissues of patients with endometriosis. *Chinese Journal of Immunology.* 2013; 29 (3): 243 - 6.
 35. Dela C.C., Reis F.M. The role of TGFbeta superfamily members in the pathophysiology of endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31 (7): 511 - 5.
 36. Young V.J., Brown J.K., Maybin J. et al. Transforming growth factor-beta induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of

- peritoneal endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (9): 3450 - 9.
37. Pizzo A., Salmeri F.M., Ardita F.V. et al. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 54 (2): 82 - 7.
 38. Komiyama S., Aoki D., Komiyama M. et al. Local activation of TGF-beta1 at endometriosis sites. *J Reprod Med.* 2007; 52 (4): 306 - 12.
 39. Munakata S., Sasaki S., Takase M. et al. Practical usefulness of atypical endometrial cell categories within the new classification of endometrial cytology when applied to conventional smears. *Cytopathology.* 2016.
 40. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985; 56 (2): 403 - 12.
 41. Eritja N., Yeramian A., Chen B.J. et al. Endometrial Carcinoma: Specific Targeted Pathways. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 943: 149 - 207.
 42. Gao Y., Li S., Li Q. Uterine epithelial cell proliferation and endometrial hyperplasia: evidence from a mouse model. *Mol Hum Reprod.* 2014; 20 (8): 776 - 86.
 43. Zhao Wei, Ma Shu-fen, Zhang Jie-Ying. Relationship between transforming growth factor $\beta 1$ and its type I receptor and endometrial carcinogenesis and metastasis. *Journal of Hebei Medical University.* 2009; 30 (3): 285 - 8.
 44. Kim J.Y. Control of ovarian primordial follicle activation. *Clin Exp Reprod Med.* 2012; 39 (1): 10 - 4.
 45. Muniz L.C., Yehia G., Memin E. et al. Transcriptional regulation of cyclin D2 by the PKA pathway and inducible cAMP early repressor in granulosa cells. *Biol Reprod.* 2006; 75 (2): 279 - 88.
 46. Yoon S.J., Kim K.H., Chung H.M. et al. Gene expression profiling of early follicular development in primordial, primary, and secondary follicles. *Fertil Steril.* 2006; 85 (1): 193-203.
 47. Webb R., Garnsworthy P.C., Gong J.G. et al. Control of follicular growth: local interactions and nutritional influences. *J Anim Sci.* 2004; 82 E-Suppl: 63 - 74.
 48. Webb R., Nicholas B., Gong J.G. et al. Mechanisms regulating follicular development and selection of the dominant follicle. *Reprod Suppl.* 2003; 61: 71 - 90.
 49. Lin S.Y., Morrison J.R., Phillips D.J. et al. Regulation of ovarian function by the TGF-beta superfamily and follistatin. *Reproduction.* 2003; 126 (2): 133 - 48.
 50. Trombly D.J., Woodruff T.K., Mayo K.E. Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis. *Semin Reprod Med.* 2009; 27 (1): 14 - 23.
 51. Knight P.G., Glister C. Local roles of TGF-beta superfamily members in the control of ovarian follicle development. *Anim Reprod Sci.* 2003; 78 (3-4): 165 - 83.
 52. Wickham E.R., Tao T., Nestler J.E. et al. Activation of the LH receptor up regulates the type 2 adiponectin receptor in human granulosa cells. *J Assist Reprod Genet.* 2013; 30 (7): 963 - 8.
 53. Shimizu T. Promotion of ovarian follicular development by injecting vascular endothelial growth factor (VEGF) and growth differentiation factor 9 (GDF-9) genes. *J Reprod Dev.* 2006; 52 (1): 23 - 32.
 54. Yamamoto N., Christenson L.K., McAllister J.M. et al. Growth differentiation factor-9 inhibits 3'5'-adenosine monophosphate-stimulated steroidogenesis in human granulosa and theca cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (6): 2849 - 56.
 55. Tan Q., Balofsky A., Weisz K. et al. Role of activin, transforming growth factor-beta and bone morphogenetic protein 15 in regulating zebrafish oocyte maturation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2009; 153 (1): 18 - 23.
 56. Otsuka F., McTavish K.J., Shimasaki S. Integral role of GDF-9 and BMP-15 in ovarian function. *Mol Reprod Dev.* 2011; 78 (1): 9 - 21.
 57. Peng C. The TGF-beta superfamily and its roles in the human ovary and placenta. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003; 25 (10): 834 - 44.
 58. Jeanes Y.M., Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017; 1 - 9.
 59. Jovanovska-Mishevska S., Atanasova-Boshku A., Bitoska I. et al. Indexes of Insulin Resistance in Hyperinsulinemic Polycystic Ovary Syndrome in a Macedonian Cohort of Women of Reproductive Age: A Cross-Sectional Study. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016; 4 (4): 607 - 12.
 60. Glueck C.J., Morrison J.A., Goldenberg N. et al. Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism.* 2009; 58 (5): 714 - 21.
 61. Reyes-Munoz E., Ortega-Gonzalez C., Martinez-Cruz N. et al. Association of obesity and overweight with the prevalence of insulin resistance, pre-diabetes and clinical-biochemical characteristics among infertile Mexican women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016; 6 (7): 12107.
 62. De Groot P.C., Dekkers O.M., Romijn J.A. et al. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011; 17 (4): 495 - 500.
 63. Guan Xinliang, Tian Xiaoli, Xie Jinsheng. Screening of fibrillin-1 gene mutation in children with Marfan syndrome. *Chinese Journal of General Practice.* 2013; 16 (20): 2346 - 9.
 64. Teng Jialiang, Yin Gang, Jiao Di et al. Correlation between fibrillin 3 gene microsatellite polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese Han women. *Jiangsu Medical.* 2015 (23): 2800 - 2.
 65. Hatzirodos N., Bayne R.A., Irving-Rodgers H.F. et al. Linkage of regulators of TGF-beta activity in the fetal ovary to polycystic ovary syndrome. *FASEB J.* 2011; 25 (7): 2256 - 65.

66. Tian Junhua, Tian Xiuzhu, Ma Shuzhi et al. Expression and significance of IGF-I and TGF- β 1 in ovary of rats with polycystic ovary syndrome. *Journal of Shanxi Medical University*. 2009; 40 (8): 700 - 3, 768.
67. Raja-Khan N., Urbanek M., Rodgers R.J. et al. The role of TGF-beta in polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci*. 2014; 21 (1): 20 - 31.
68. Miao Zhulin, Wang Zineng, Yang Yandong et al. Role of TGF- β 1 in the formation of interstitial fibrosis in PCOS. *Reproduction and Contraception*. 2008; 28 (3): 174 - 9.