

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-190-195>

Дисплазии соединительной ткани: онконастороженность

Логинова Е. Н., Кирх Е. А., Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Темерева Е. А., Богатырев И. В., Семенова Е. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, 644099, Омская область, Россия

Для цитирования: Логинова Е. Н., Кирх Е. А., Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Темерева Е. А., Богатырев И. В., Семенова Е. В. Дисплазии соединительной ткани: онконастороженность. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 190–195. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-190-195

✉ Для переписки:

Логинова

Екатерина

Николаевна

ekaterina.n.loginova

@yandex.ru

Логинова Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Кирх Елизавета Александровна, студентка 422 группы лечебного факультета

Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Темерева Елена Александровна, студентка 516 группы лечебного факультета

Богатырев Илья Вячеславович, студент 417 группы лечебного факультета

Семенова Елена Владимировна, к.м.н., врач-кардиолог клиники

Резюме

Особое внимание исследователей во всем мире привлекает патология, обусловленная дисплазиями соединительной ткани, в клинической картине которых ведущими являются кардио-гемодинамические синдромы, невоспалительные структурные сердечно-сосудистые заболевания (расширение корня аорты, пролапсы клапанов сердца и др.). Между тем, в настоящее время появляются данные, свидетельствующие о необходимости онконастороженности у этой когорты пациентов в связи с повышенным риском развития новообразований. Ведущую роль в развитии раковых и предраковых изменений принадлежит трансформирующему фактору роста-β, который может выступать в качестве протоонкогена у пациентов с синдромными формами дисплазий соединительной ткани. При недифференцированных дисплазиях соединительной ткани также отмечен риск развития новообразований различных локализаций.

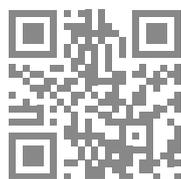
Цель настоящего обзора — систематизация данных, позволяющих оценить — подвержены ли пациенты с дисплазиями соединительной ткани повышенному риску злокачественных новообразований или нет. Коллективом авторов проведен анализ 57 отечественных и зарубежных публикаций, посвященных изучению распространенности и клиническим особенностям злокачественных новообразований у пациентов с дисплазиями соединительной ткани.

Обобщение и систематизация современных данных свидетельствуют о том, что пациенты с наследственными нарушениями и недифференцированными дисплазиями соединительной ткани имеют повышенный риск развития опухолей различных локализаций с чертами малигнизации, в том числе вследствие активации сигнального пути трансформирующего фактора роста-β. В связи с этим, активное выявление врачами-специалистами фенотипических признаков наследственных нарушений соединительной ткани и недифференцированных дисплазий соединительной ткани, а также осведомленность о риске развития новообразований у этой когорты пациентов, будет способствовать онконастороженности и проведению активных мероприятий по канцерпревенции.

Ключевые слова: недифференцированные дисплазии соединительной ткани, синдром Марфана, онконастороженность, трансформирующий фактор роста-β

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: MVJAGZ





Connective tissue dysplasia: cancer circumspection

E. N. Loginova, E. A. Kirkh, G. I. Nechaeva, E. A. Lyalyukova, E. A. Temereva, I. V. Bogatyrev, E. V. Semenova
Omsk State Medical University, 12, Lenina str., Omsk, 644099 Russia

For citation: Loginova E. N., Kirkh E. A., Nechaeva G. I., Lyalyukova E. A., Temereva E. A., Bogatyrev I. V., Semenova E. V. Connective tissue dysplasia: cancer circumspection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 190–195. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-190-195

✉ **Corresponding author:**

Ekaterina N.

Loginova

ekaterina.n.loginova

@yandex.ru

Ekaterina N. Loginova, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), PhD, Associate Professor; *ORCID: 0000-0002-0601-7044*, *Scopus Author ID: 57190962149*, *Researcher ID: ABH-4244-2020*

Elizaveta A. Kirkh, Student of medical faculty; *ORCID: 0000-0002-0601-7044*

Galina I. Nechaeva, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Professor; *ORCID: 0000-0002-2255-128X*, *Scopus Author ID: 7004315620*, *Researcher ID: E-9250-2014*

Elena A. Lyalyukova, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Associate Professor; *ORCID: 0000-0003-4878-0838*

Elena A. Temereva, Student of medical faculty; *ORCID: 0000-0001-6585-131X*

Ilya V. Bogatyrev, Student of medical faculty; *ORCID: 0000-0003-4016-2023*

Elena V. Semenova, Cardiologist of Univercity Clinic; *ORCID: 0000-0003-1375-017X*

Summary

The connective tissue dysplasia attracts the attention of researchers all around the world. Cardio-hemodynamic syndromes, non-inflammatory structural cardiovascular diseases (extension of the aortic root, prolapse of heart valves, etc.) play the leading role in the clinical picture of connective tissue dysplasia. Meanwhile, the cancer circumspection is necessary as well in this cohort of patients due to an increased risk of malignancies. The leading role in the development of cancerous and precancerous changes belongs to the transforming growth factor- β , which can act as a proto-oncogene in patients with syndromic forms of connective tissue dysplasia. In undifferentiated connective tissue dysplasia, there is also a risk of malignancies of various localizations.

The aim of this review is to systematize data to assess whether patients with connective tissue dysplasia are at increased risk of malignancies or not. The team of authors analyzed 57 domestic and foreign publications devoted to the study of the prevalence and clinical features of malignancies in patients with connective tissue dysplasia.

Systematization of current data suggests that patients with hereditary disorders and undifferentiated connective tissue dysplasia have an increased risk of malignancies of various localizations, including due to dysregulation of TGF- β in various mechanisms of the pathogenesis of connective tissue dysplasia. In this regard, the active identification by medical specialists of the phenotypic signs of hereditary connective tissue disorders and undifferentiated connective tissue dysplasia and awareness of the risk of malignancies developing in this cohort of patients will contribute to cancer circumspection and the implementation of active measures for cancer prevention.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, Marfan's syndrome, cancer circumspection, transforming growth factor- β .

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

В настоящее время особое внимание исследователей во всем мире привлекает патология, связанная с дисплазиями соединительной ткани (ДСТ), при которых заболевания внутренних органов имеют существенные отличия в клиническом течении и прогнозе [1]. Реализация генетических детерминант при ДСТ либо в наибольшей степени определяется внешними условиями, как в случае истинных дисплазий соединительной ткани

(недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ)/несиндромные формы ДСТ), либо мало зависит от внешних условий, как в случае наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ)/ синдромные формы ДСТ [2–4].

Согласно определению, представленному в действующих клинических рекомендациях, посвященных диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной

ткани, НДСТ – это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессирующее течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств; ННСТ – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами (синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и т.д.) [2].

Принято считать, что ведущим клиническим проявлением как ННСТ, так и НДСТ являются кардио-гемодинамические синдромы, невоспалительные структурные сердечно-сосудистые заболевания (пролапсы клапанов сердца, расширение корня аорты и др.) [1, 2, 5]. Между тем, в настоящее время появляются данные, свидетельствующие о необходимости онконастороженности у этой когорты пациентов в связи с повышенным риском развития новообразований. Цель настоящего обзора – систематизация данных, позволяющих оценить – подвержены ли пациенты с дисплазиями соединительной ткани повышенному риску злокачественных новообразований или нет.

Ведущую роль в разнообразных механизмах патогенеза дисплазий соединительной ткани играет нарушение регуляции трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [6, 7]. Трансформирующий фактор роста- β является представителем цитокинов и оказывает разнонаправленное действие на структуру экстрацеллюлярного матрикса, контролируя ряд физиологических процессов, включая ангиогенез, пролиферацию, клеточную дифференцировку и апоптоз большинства клеток [8, 9]. Стимуляция TGF- β индуцирует профибротические эффекты, в том числе отложение коллагена и эластина, снижение экспрессии протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ) и повышение активности тканевых их ингибиторов [10]. По мере прогрессирования интерстициального фиброза у пациентов с рефлюкс-нефропатией, в том числе на фоне нефроптоза, обусловленного дисплазией соединительной ткани, отмечено увеличение продукции TGF- β в почечной ткани [11]. Согласно современным данным, повышенная экспрессия и передача сигналов TGF- β связана с синдромом Марфана, синдромом Элерса-Данло синдромом Лойса-Дитца, синдромом Шпринцена-Голдберга и др. [12–17]. Повышенный уровень TGF- β у пациентов с синдромом Марфана коррелирует с большим диаметром корня аорты и более быстрым увеличением диаметра корня аорты [18].

Между тем, TGF- β играет также ведущую роль в развитии и прогрессировании онкологических заболеваний [5, 19]. По мнению ученых, TGF- β принимает непосредственное участие в канцерогенезе солидных (патологические образования, возникающие в результате нарушения роста и дифференцировки клеток) и гематологических злокачественных образованиях [20–22]. В опухолевых клетках TGF- β теряет свой антипролиферативный ответ и становится онкогенным фактором [22]. Участие TGF- β в злокачественной трансформации

реализуется путем TGF- β -индуцированного эпителиально-мезенхимального перехода и реверсии от мезенхимальных к эпителиальным фенотипам, что способствует выживанию и распространению злокачественных клеток [23, 24].

Зарубежными авторами выявлена взаимосвязь между TGF- β и злокачественной трансформацией, включая рак головы и шеи, мочевого пузыря, предстательной железы, толстой кишки, легких, молочной железы, печени и почечно-клеточного рака [25–32].

Вместе с тем, гематологические и солидные злокачественные новообразования были отмечены у пациентов с ННСТ в целом ряде исследований [5, 33–37]. В одном из крупнейших популяционных исследований было показано, что частота встречаемости синдрома Марфана была значительно выше среди пациентов с новообразованиями по сравнению с пациентами без них [5]. Авторами отмечена статистически значимая связь новообразований с синдромом Марфана: злокачественные образования в области головы и шеи, пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки, печени, женских половых органов, предстательной железы, мочевыделительной системы, щитовидной железы и гематологические новообразования встречались значительно чаще у пациентов с синдромом Марфана, чем среди пациентов контрольной группы [5]. Кроме того, авторами было продемонстрировано, что пациенты с синдромом Марфана подвержены риску развития новообразований в более молодом возрасте [5].

По данным А. С. Рудого и соавторов, у пациентов с синдромом Марфана увеличение показателя экспрессии TGF- β может служить иммуногистохимическим признаком предраковых изменений в слизистой оболочке желудка [38].

В ряде исследований отмечена взаимосвязь синдрома Марфана с различными злокачественными новообразованиями, включая рак щитовидной железы, рак пищевода, остеосаркому, мезотелиому, ангиосаркому и др. [34, 35, 37, 39, 40]. Синдромы множественной эндокринной неоплазии, характеризующиеся доброкачественными и злокачественными изменениями во многих эндокринных органах и случайными изменениями в нервной, мышечной и соединительной тканях, также ассоциированы с фенотипическими проявлениями НДСТ и ННСТ [41, 42].

На сегодняшний день доказано, что сигнальный путь TGF- β активируется в естественных клетках-киллерах у пациентов с острым лимфобластным лейкозом [43]. Функциональные варианты генов TGF- β 1 также могут быть в значительной степени связаны с этиопатогенезом острого миелоидного лейкоза и с рекрутированием злокачественных клеток при хроническом миелоидном лейкозе [44, 45]. По данным целого ряда исследований, синдром Марфана, синдром Лоеса-Дитца и синдром Элерса-Данлоса ассоциированы с различными гематологическими злокачественными новообразованиями и неходжкинской лимфомой [46–50].

При ДСТ определенную роль в канцерогенезе играет и дефицит фибриллина 1 (FBN-1), который приводит к неограниченному высвобождению

лигандов TGF- β [35, 51, 52]. Кроме того, фибриллина, особенно FBN-1 и FBN-2, как неотъемлемые компоненты микрофибрилл, которые обеспечивают прочность и эластичность внеклеточного матрикса, как полагают, участвуют в патогенезе рака и поддержании плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток при ДСТ. Фибриллина играют важную роль в регуляции роста и дифференцировки клеток, которые они окружают, посредством взаимодействия с интегринами и факторами роста, в частности – с TGF- β [52]. В настоящее время изучается также роль экспрессии глюкогенного гормона апросина, кодируемого фибриллин-1, участвующим в патогенезе синдрома Марфана и рака яичников [51].

Оценка распространенности, риска развития и клинического течения злокачественных новообразований при недифференцированных дисплазиях соединительной ткани представлена в немногочисленных работах отечественных авторов.

По мнению Е. Г. Кудиновой, пациентки с недифференцированными дисплазиями соединительной ткани относятся к группе высокого риска по возникновению онкологических заболеваний репродуктивных и соматических органов [53, 54].

Проблема желудочного канцерогенеза при НДСТ рассмотрена в работах Л. А. Наумовой и соавторов с позиций концепции пограничных эпителиев, в том числе на фоне кистообразования, характерного для дисплазий соединительной ткани [55–57]. Согласно этой концепции, строение, функционирование и реагирование эпителиев базируется на эпителио-стромальных отношениях, в которых состояние системы соединительной ткани, обладающей пластической, морфогенетической и защитной функциями, играет определяющую роль [55]. Авторами подчеркивается, что у пациентов с НДСТ, в силу генетически детерминированного нарушения структуры и функции соединительной ткани, изначально имеет место иной характер стромы слизистых оболочек [55, 57]. Это подтверждается высокой частотой и особенностями течения (разнообразные иммунные нарушения, склонность к эрозированию и язвообразованию, развитию фиброза и атрофии) заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с НДСТ [55]. Сравнительный анализ клинико-анамнестических

данных и морфологическое исследование операционного материала у больных раком желудка с висцеральными признаками НДСТ продемонстрировал наибольшую вовлеченность в патологический процесс мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта (кистообразование в различных органах, но чаще в почках, нефроптоз) [55, 56]. Среди морфологических особенностей рака желудка при НДСТ авторы подчеркивают тенденцию к атрофии (уменьшение толщины слизистой оболочки желудка и плотности желез, их кистозная трансформация) и очаговой гиперплазии (железистая гиперплазия, формирование полипов) [55–57]. Кроме того, у пациентов с НДСТ был выделен ряд особенностей клинического течения рака желудка: высокая частота коморбидности с наличием кистозных образований различной локализации, что заслуживает особого внимания, так как является одним из важных клинических маркеров нарушения эпителио-стромальных отношений; а также высокая частота гастритического и язвенного анамнеза, сопутствующей патологии мочевыделительной системы и клинических маркеров гиперэстрогемии у женщин [56].

Таким образом, пациенты с наследственными нарушениями и недифференцированными дисплазиями соединительной ткани имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований различных локализаций, в том числе вследствие нарушения регуляции TGF- β в патогенезе дисплазий соединительной ткани. Учитывая морфогенетическую, защитную и пластическую функции соединительной ткани в норме, особенности эпителио-стромальных отношений, местного иммунитета и репаративных процессов при дисплазиях соединительной ткани, также нельзя исключить влияния последних на канцерогенез. В связи с этим, активное выявление врачами-специалистами фенотипических признаков ННСТ и НДСТ и осведомленность о риске развития новообразований у этой когорты пациентов будет способствовать онконастороженности и проведению активных мероприятий по канцерпревенции. В дальнейшем требуется проведение масштабных рандомизированных исследований для углубленного изучения потенциального риска развития новообразований у пациентов с ННСТ и НДСТ.

Литература | References

1. Nechaeva G.I., Martynov A. I. Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow. LLC "Publishing House "Medical Information Agency". 2017; 400 p. (In Russ.)
 Nechaeva G. I., Martynov A. I. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. – Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2017; 400 с.
2. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2016; 11(1): 2–76. (In Russ.) doi:10.14300/mnnc.2016.11001
3. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnostics and treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2013; (1s1):5–32. (In Russ.) doi:10.15829/1560–4071–2013–1s1–5–32
 Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. *Российский кардиологический журнал*. 2013; (1s1):5–32. doi:10.15829/1560–4071–2013–1s1–5–32

4. Undifferentiated connective tissue dysplasia (draft clinical guidelines). *Therapy*. 2019; 7:9–42 (In Russ.) doi:10.18565/therapy.2019.7.9–42
Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия*. 2019; 7:9–42. doi:10.18565/therapy.2019.7.9–42
5. Hsu C-W, Wang J-C, Liao W-I, et al. Association between malignancies and Marfan syndrome: a population-based, nested case-control study in Taiwan. *BMJ Open*. 2017; 7: e017243. doi:10.1136/bmjopen-2017-017243
6. Rudoj A. S., Moskalev A. V., Sbojchakov V. B. The role of transforming growth factor β in the immunopathogenesis of connective tissue diseases. *Clinical laboratory diagnostics*. 2016;(2): 103–106. (In Russ.)
Рудой А. С., Москалев А. В., Сбойчаков В. Б. Роль трансформирующего ростового фактора β в иммунопатогенезе заболеваний соединительной ткани. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 2:103–106.
7. Cherkasov N. S., Lucenko L. A., Ledyev M. Y. A modern problems of pathogenesis of connective tissue dysplasia in children. *Bulletin of VolgSMU*. 2020; 4 (76): 16–23. (In Russ.) doi:10.19163/1994–9480–2020–4 (76)-16–23
Черкасов Н. С., Луценко Л. А., Ледяев М. Я. Современные проблемы патогенеза дисплазии соединительной ткани у детей. *Вестник ВолгГМУ*. 2020; 4 (76): 16–23. doi:10.19163/1994–9480–2020–4 (76)-16–23
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(5): a021873. doi:10.1086/596254
9. Rudoj A. S. TGF-beta-dependent pathogenesis of Marfan syndrome and related hereditary connective tissue disorders. *Arterial hypertension*. 2009; 15(2):223–226. (In Russ.)
Рудой А. С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15(2):223–226.
10. Torshin I.YU., Gromova O. A. Connective tissue dysplasia, cellular biology and molecular mechanisms of magnesium exposure. *Rus. med. journal: selected lectures for family doctors*. 2008; 16 (4): 8–12. (In Russ.)
Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Рус. мед. журнал: избранные лекции для семейных врачей*. 2008; 16 (4): 8–12.
11. Kryganova T. A. Specific features of urinary system diseases in children with connective tissue dysplasia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(6):33–37. (In Russ.)
Крыганова Т. А. Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей с дисплазиями соединительной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(6):33–37.
12. Halushka M. K., Angelini A., Bartoloni G., et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association For European Cardiovascular Pathology: II. Noninflammatory degenerative diseases – nomenclature and diagnostic criteria. *Cardiovasc Pathol*. 2016; 25 (3), 247–57. doi:10.1016/j.carpath.2016.03.002
13. Cook J. R., Carta L., Galatioto J, et al. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome and related diseases: multiple genes causing similar phenotypes. *Clin Genet*. 2015; 87:11–20. doi:10.1111/cge.12436
14. De Cario R., Sticchi E., Lucarini L., et al. Role of TGFBR1 and TGFBR2 genetic variants in Marfan syndrome. *Journal of vascular surgery*. 2018; 68(1): 225–233.e5. doi:10.1016/j.jvs.2017.04.071
15. Rudoj A. S., Letkovskaya T. A., Uryvaev A. M., et al. The role of TGF- β induction and gastrointestinal myofibroblasts in the pathomorphogenesis of chronic gastritis in patients with Marfan syndrome and Marfan-like conditions. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016; (6):14–18. (In Russ.)
Рудой А. С., Летковская Т. А., Урываев А. М. и др. Роль TGF β -индукции и гастроинтестинальных миофибробластов в патоморфогенезе хронического гастрита у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобными состояниями. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(6): 14–18.
16. Somers A. E., Hinton R. B., Pilipenko V., et al. Analysis of TGFBR1*6A variant in individuals evaluated for Marfan syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* / 2016; 170(7): 1786–1790. doi:10.1002/ajmg.a.37668
17. Morissette R., Schoenhoff F., Xu Z., et al. Transforming growth factor- β and inflammation in vascular (type IV) Ehlers-Danlos syndrome. *Circulation. Cardiovascular genetics*. 2014; 7(1): 80–88. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000280
18. Franken R., den Hartog A. W., de Waard V., et al. Circulating transforming growth factor- β as prognostic biomarker in Marfan syndrome. *International journal of cardiology*. 2013; 168(3):2441–2446. Doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.033
19. Derynck R., Akhurst R. J., Balmain A. TGF- β signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet*. 2001; 29: 117–129. doi:10.1038/ng1001–117
20. Kubiczakova L., Sedlarikova L., Hajek R., et al. TGF- β – an excellent servant but a bad master. *J Transl Med*. 2012; 10:183. doi:10.1186/1479–5876–10–183
21. Syed V. TGF- β Signaling in Cancer. *J Cell Biochem*. 2016; 117(6):1279–87. doi:10.1002/jcb.25496
22. Tirado-Rodriguez B., Ortega E., Segura-Medina P., et al. TGF- β : an important mediator of allergic disease and a molecule with dual activity in cancer development. *J Immunol Res*. 2014; 2014:318481. doi:10.1155/2014/318481
23. Katsuno Y., Lamouille S., Derynck R. TGF- β signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Current opinion in oncology*. 2013; 25(1): 76–84. doi:10.1097/CCO.0b013e32835b6371
24. Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama T., et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nature genetics*. 2004; 36(8): 855–860. doi:10.1038/ng1392
25. Liu J. F., Mao L., Bu L. L., et al. C4.4A as a biomarker of head and neck squamous cell carcinoma and correlated with epithelial mesenchymal transition. *Am J Cancer Res*. 2015; 5:3505–3515. PMID: 26885441.
26. Liang Y., Zhu F., Zhang H., et al. Conditional ablation of TGF- β signaling inhibits tumor progression and invasion in an induced mouse bladder cancer model. *Scientific reports*. 2016; 6 (29479): 1–8. doi:10.1038/srep29479
27. Korrodi-Gregório L., Silva J. V., Santos-Sousa L., et al. TGF- β cascade regulation by PPP1 and its interactors - impact on prostate cancer development and therapy. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2014; 18(4): 555–567. doi:10.1111/jcmm.12266
28. Ramamoorthi G., Sivalingam N. Molecular mechanism of TGF- β signaling pathway in colon carcinogenesis and status of curcumin as chemopreventive strategy. *Tumor biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014; 35(8):7295–7305. doi:10.1007/s13277–014–1840–1
29. Jeon H. S., Jen J. TGF-beta signaling and the role of inhibitory Smads in non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2010; 5(4):417–419. doi:10.1097/JTO.0b013e3181ce3afd
30. Zarzynska J. M. Two faces of TGF-beta1 in breast cancer. *Mediators of inflammation*. 2014; 141747:1–16. doi:10.1155/2014/141747

31. Yoshida K., Murata M., Yamaguchi T., et al. TGF- β /Smad signaling during hepatic fibro-carcinogenesis (review). *International journal of oncology*. 2014;45(4): 1363–1371. doi:10.3892/ijo.2014.2552
32. Bostrom A. K., Lindgren D., Johansson M. E., et al. Effects of TGF- β signaling in clear cell renal cell carcinoma cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013; 435(1): 126–133. doi:10.1016/j.bbrc.2013.04.054
33. Sitaram R. T., Mallikarjuna P., Landstrom M., Ljungberg B. Transforming growth factor- β promotes aggressiveness and invasion of clear cell renal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016; 14;7(24):35917–35931. doi:10.18632/oncotarget.9177
34. Winer D. A., Winer S., Rotstein L., et al. Villous papillary thyroid carcinoma: a variant associated with Marfan syndrome. *Endocrine pathology*. 2012; 23(4): 254–259. doi:10.1007/s12022-012-9219-6
35. Roopnariane A., Freed R. J., Price S., et al. Osteosarcoma in a Marfan patient with a novel premature termination codon in the FBN1 gene. *Connective tissue research*. 2011; 52(2): 157–165. doi:10.3109/03008207.2010.500430
36. Garcia-Rendueles A.R., Rodrigues J.S., Garcia-Rendueles M.E., et al. Rewiring of the apoptotic TGF- β -SMAD/NF κ B pathway through an oncogenic function of p27 in human papillary thyroid cancer. *Oncogene*. 2017;36(5):652–666. doi:10.1038/onc.2016.233
37. Bisconti M., Bisetti A., Bidoli P. Malignant mesothelioma in subjects with Marfan's syndrome and Ehlers-Danlos syndrome: only an apparent association? *Respiration: international review of thoracic diseases*. 2000;67(2): 223–228. doi:10.1159/000029493
38. Rudoj A. S. Uryvaev A. M. Pathogenetic mechanisms of the development of precancerous changes in the stomach in patients with Marfan syndrome. *Terapiya*. 2020; 6(40): 71–81. (In Russ.) doi:10.18565/therapy.2020.6.71–81
Рудой А. С., Урываев А. М. Патогенетические механизмы развития предраковых изменений желудка у пациентов с синдромом Марфана. *Терапия*. 2020; 6(40): 71–81. doi:10.18565/therapy.2020.6.71–81
39. Milleron O., Arnoult F., Ropers J., et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European heart journal*. 2015; 36(32): 2160–2166. doi:10.1093/eurheartj/ehv151
40. Okada M., Takeuchi E., Mori Y., et al. An autopsy case of angiosarcoma arising around a woven Dacron prosthesis after a Cabrol operation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004; 127(6):1843–1845. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.01.021
41. Fassbender W. J., Krohn-Grimberghe B., Görtz B., et al. Multiple endocrine neoplasia (MEN) – an overview and case report – patient with sporadic bilateral pheochromocytoma, hyperparathyroidism and marfanoid habitus. *Anticancer research*. 2000; 20(6C): 4877–4887. PMID: 11205236.
42. Sotos J. G. Abraham Lincoln's marfanoid mother: the earliest known case of multiple endocrine neoplasia type 2B? *Clinical dysmorphology*. 2012; 21(3):131–136. doi:10.1097/MCD.0b013e328353ae0c
43. Rouce R. H., Shaim H., Sekine T., et al. The TGF- β /SMAD pathway is an important mechanism for NK cell immune evasion in childhood B-acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(4): 800–811. doi:10.1038/leu.2015.327
44. Nursal A. F., Pehlivan M., Sahin H. H., et al. The Associations of IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-10, and TGF- β 1 Functional Variants with Acute Myeloid Leukemia in Turkish Patients. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2016; 20(9): 544–551. doi:10.1089/gtmb.2016.0036
45. Zhu B., Zhang J., Chen J., et al. Molecular biological characteristics of the recruitment of hematopoietic stem cells from bone marrow niche in chronic myeloid leukemia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8:12595–607. PMID: 26722450; PMCID: PMC4680395.
46. Yoshitake K., Hagiwara Y., Tanae K., et al. Marfan syndrome complicated with CD5+ CD10+ diffuse large B-cell lymphoma. *Rinsho Ketsueki*. 2010; 51:196–200. PMID: 20379114.
47. Togashi Y., Sakoda H., Sugahara H., et al. Loeys-Dietz syndrome with acute myeloid leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 2008; 49:664–7. PMID: 18800617.
48. Papadopoulos A., Ntaios G., Kaiafa G., et al. Veno-occlusive disease of the liver during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *International journal of hematology*. 2008; 88(4): 441–442. doi:10.1007/s12185-008-0172-6
49. Bell D., Marshman D. Diffuse large B cell lymphoma in a prosthetic aortic graft. *Heart, Lung and Circulation*. 2017; 26: e4–e6. doi:10.1016/j.hlc.2016.07.010
50. Ghosh S., Ghosh S., Kumar Ghosh S. Aortic aneurysm and non-Hodgkin's lymphoma in Marfan syndrome. *Turk J Haematol*. 2009; 26:31–33. PMID: 27265107.
51. Kerslake R., Hall M., Vagnarelli P., et al. A pancancer overview of FBN1, asprosin and its cognate receptor OR4M1 with detailed expression profiling in ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2021;22(3):650. doi:10.3892/ol.2021.12911
52. Davis M. R., Andersson R., Severin J. et al. Transcriptional profiling of the human fibrillin/LTBP gene family, key regulators of mesenchymal cell functions. *Mol Genet Metab*. 2014; 112:73–83. doi:10.1016/j.ymgme.2013.12.006
53. Kudinova E. G. Carcinogenesis and violation of collagen formation. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2016; 11(2): 330–334. (In Russ.) doi:10.14300/mnnc.2016.11069
Кудинова Е. Г. Канцерогенез и нарушение коллагенообразования. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(2): 330–334. doi:10.14300/mnnc.2016.11069
54. Kudinova E. G., Momot A. P. Hereditary connective tissue disorders and familial cancer: is there a relationship? *Archive of Internal Medicine*. 2015; 4(24): 25–30. (In Russ.)
Кудинова Е. Г., Момот А. П. Наследственный нарушения соединительной ткани и семейный рак: есть ли взаимосвязь? *Архив внутренней медицины*. 2015; 4(24): 25–30.
55. Naumova L. A. General pathological aspects of atrophic lesions of the gastric mucosa: features of clinical and structural-functional manifestations of various morphogenetic variants of the atrophic process. – Moscow: Publishing House “Higher Education and Science”, 2013. 176 p. (In Russ.)
Наумова Л. А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка: особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. – М.: Издательский Дом «Высшее Образование и Наука», 2013. 176 с.
56. Naumova L. A., Osipova O. N., Shatalov V. G. Gastric cancer in patients with systemic undifferentiated connective tissue dysplasia: features of the clinic and morphology. *Bulletin of SurGMU. The medicine*. 2015; 3:26–31. (In Russ.)
Наумова Л. А., Осипова О. Н., Шаталов В. Г. Рак желудка у пациентов с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани: особенности клиники и морфологии. *Вестник СурГМУ. Медицина*. 2015; 3:26–31.
57. Naumova L. A., Osipova O. N. The phenomenon of cyst formation as a possible marker of the violation of epithelial-stromal relations. *Bulletin of SurGMU. The medicine*. 2017; 3:62–67. (In Russ.)
Наумова Л. А., Осипова О. Н. Феномен кистообразования как возможный маркер нарушения эпителио-стромальных отношений. *Вестник СурГМУ. Медицина*. 2017; 3:62–67.