



Клинические и эпидемиологические сигналы онкориска при наследственных нарушениях (дисплазиях) соединительной ткани: роль дуального парадокса TGF- β в молекулярном канцерогенезе желудка — Часть I*

Рудой А. С.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь («РНПЦ «Кардиология»), (ул. Р. Люксембург, 110Б, г. Минск, 220036, Республика Беларусь)

Для цитирования: Рудой А. С. Клинические и эпидемиологические сигналы онкориска при наследственных нарушениях (дисплазиях) соединительной ткани: роль дуального парадокса TGF- β в молекулярном канцерогенезе желудка — Часть I. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 119–127 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-119-127

✉ Для переписки:

Рудой Андрей Семёнович

andrewrudoj@gmail.com

Рудой Андрей Семёнович, д. м. н., профессор, врач-терапевт Республиканского центра легочной гипертензии отдела консультативной работы и профилактической кардиологии

Резюме

* Рисунок 1 –
на цветной
вклейке в журнал
(стр. II).

Наследственные нарушения и недифференцированные дисплазии соединительной ткани (ННСТ/НДСТ), включая синдром Марфана и родственные состояния, всё чаще рассматриваются как независимые факторы онкологического риска. Популяционные исследования демонстрируют значительное повышение частоты злокачественных новообразований у носителей этих синдромов, особенно аденокарциномы желудка (относительный риск ~4,6). Клинические данные, включая собственные наблюдения, подтверждают тенденцию к раннему развитию опухолей различной локализации, что указывает на патогенетическую связь дисплазии соединительной ткани с онкогенезом.

Ключевым звеном является конститутивная парадоксальная активация TGF- β -сигналинга: мутации в генах внеклеточного матрикса (например, *FBN1*) и рецепторных белков (*TGFBR1/2*) не снижают, а напротив, усиливают системную экспрессию и активность TGF- β — феномен, известный как «парадокс TGF- β » при ННСТ. С другой стороны, в онкологии четко обозначена дуальная роль TGF- β : на ранних стадиях он выступает как супрессор опухолевого роста и по мере прогрессирования неоплазии приобретает функции промотора инвазии и метастазирования, переходя от статуса «стража» в «подстрекателя» опухолевого роста (контекст-зависимый эффект, подтверждённый *in vitro* и *in vivo*). Уникальный патогенетический фон хронической гиперактивации TGF- β -сигналинга при ННСТ — («первый парадокс») в совокупности с контекст-зависимым «вторым парадоксом» формирует протофиброгенное и онкотрансформирующее микроокружение соединительной ткани, подчёркивая системную роль TGF- β -оси в регуляции тканевого гомеостаза и инициации канцерогенеза. В Части I обсуждаются клинико-эпидемиологические данные о повышенном онкориске при ННСТ/НДСТ и патогенетическая связь парадокса TGF- β с развитием рака желудка. Детально рассмотрены ранние молекулярные события и следствия активации сигнальных путей TGF- β в последовательности каскада Correa, формирующие молекулярный фундамент неопластической трансформации слизистой оболочки желудка.

EDN: RUICKM



Ключевые слова: Синдром Марфана; дисплазия соединительной ткани; хронический гастрит; *H. pylori*-независимый гастрит; атрофия слизистой оболочки желудка; кишечная метаплазия; предраковые изменения желудка; аденокарцинома желудка; парадокс TGF- β ; сигнальный путь TGF- β ; SMAD-регуляция (TGF- β /SMAD-зависимая транскрипция); внеклеточный матрикс (ВКМ); миофибробласты; микроокружение опухоли (TME).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-240-8-119-127>

Clinical and epidemiological oncosignals in heritable connective tissue disorders: the role of the dual TGF- β paradox in gastric molecular carcinogenesis — Part I*

A.S. Rudoy

State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», (110B, R. Luxemburg str, Minsk, 220036, Belarus)

For citation: Rudoy A. S. Clinical and epidemiological oncosignals in heritable connective tissue disorders: the role of the dual TGF- β paradox in gastric molecular carcinogenesis — Part I. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 119–127. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-119-127

✉ *Corresponding author:*

Andrei S. Rudoy
andrewrudoy@gmail.com

Andrei S. Rudoy, MD, DSc (Med), Professor — Internal Medicine Physician, Republican Pulmonary Hypertension Center, Department of Consultative Services and Preventive Cardiology; ORCID: 0000-0001-9010-0264, Scopus Author ID: 57196065075

Summary

* Figure 1
to the article –
on the colored
inset of
the Journal (p. II).

Heritable and undifferentiated connective tissue disorders (HCTD/UCTD), including Marfan syndrome and related phenotypes, are increasingly recognized as independent risk factors for malignancy. Population-based studies demonstrate a significantly higher incidence of neoplastic diseases among these patients, with a particularly elevated relative risk for gastric adenocarcinoma (~4.6). Clinical observations, including the author's own data, confirm a tendency toward the early development of tumors of various localizations, indicating a pathogenetic link between connective tissue dysplasia and oncogenesis.

A key molecular driver is the constitutive paradoxical activation of the TGF- β signaling pathway: mutations in extracellular matrix genes (e. g., FBN1) and receptor components (TGFBR1/2) do not suppress but rather enhance systemic TGF- β expression and activity — a phenomenon known as the “TGF- β paradox” in HCTD. In oncology, however, TGF- β exhibits a well-known dual role: acting as a tumor suppressor in early carcinogenesis while promoting invasion and metastasis at advanced stages — a context-dependent switch confirmed in both in vitro and in vivo models.

The unique pathogenetic background of chronic TGF- β hyperactivation in HCTD (the first paradox), combined with the context-dependent oncologic second paradox, creates a profibrogenic and pro-transforming microenvironment that predisposes connective tissue to neoplastic remodeling. Together, these mechanisms underscore the systemic role of the TGF- β axis in tissue homeostasis and cancer initiation.

Part I discusses the clinical and epidemiological evidence for increased cancer risk in HCTD/UCTD and the pathogenetic relationship between the TGF- β paradox and gastric carcinogenesis, focusing on early molecular events within the Correa cascade that establish the groundwork for neoplastic transformation of the gastric mucosa.

Keywords: Marfan syndrome; connective tissue dysplasia; chronic gastritis; *H. pylori*-independent gastritis; gastric mucosal atrophy; intestinal metaplasia; precancerous gastric lesions; gastric adenocarcinoma; TGF- β paradox; TGF- β signaling pathway; SMAD signaling / SMAD-dependent regulation; extracellular matrix (ECM); myofibroblasts; tumor microenvironment (TME)

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

На сегодняшний день парадокс TGF- β остаётся одной из ключевых нерешённых проблем молекулярной онкологии. В контексте наследственных нарушений и недифференцированных дисплазий соединительной ткани (ННСТ/НДСТ), он

приобретает особую клинко-патогенетическую значимость. В данном обзоре мы представляем наш опыт и литературные данные PubMed/eLibrary/Scopus последних 20 лет, пытаясь ответить на этот вопрос.

Бремя рака желудка

Рак желудка (РЖ) — распространённое и тяжёлое злокачественное заболевание, неизменно представляющее собой серьёзную проблему мирового общественного здравоохранения [1]. Занимая пятое место по распространённости среди

онкологических заболеваний в мире, заболевание характеризуется выраженной инвазивностью и склонностью к метастазированию, что обуславливает высокую летальность и терапевтические трудности.

Клинический сигнал: онкориск при наследственных нарушениях (дисплазиях) соединительной ткани (ННСТ/НДСТ)

На фоне общепопуляционных факторов РЖ риска в последние годы выявляются и новые специфические группы риска. С конца 2010-х годов появились крупномасштабные популяционные исследования, указывающие, что ННСТ — синдром Марфана (СМ, *Marfan syndrome*), Лойса–Дитца (ЛДС, *Loeys–Dietz syndrome*), Элерса–Данлоса (ЭДС, *Ehlers–Danlos syndrome*) — и родственные недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ), включающие фенотипические признаки, схожие с СМ — «*Marfan-like*» состояния, ассоциируются с повышенным риском злокачественных опухолей, включая РЖ, хотя причинно-следственная связь остаётся неясной [2].

Эпидемиология: риск развития злокачественных новообразований у пациентов с СМ. Синдром Марфана традиционно не относился к наследственным заболеваниям с доказанной онкогенной предрасположенностью и рассматривался преимущественно в контексте риска аневризматической трансформации грудной аорты с её диссекцией и разрывом.

Ключевым источником, свидетельствующем о повышенном риске ряда злокачественных новообразований у данной категории пациентов явилось масштабное 13-летнее популяционное исследование в Тайване (nested case–control, более 1,15 млн случаев злокачественных опухолей), показавшее почти четырёхкратное увеличение суммарного риска малигнизаций у пациентов с СМ ~3,99 (95% ДИ 1,73–9,23; $p=0,002$). Наиболее выраженное увеличение заболеваемости отмечено для опухолей полости рта и гортани, а также мочевыводящих путей [2]. Особое значение имеет ассоциация с раком желудка: *скорректированное отношение шансов (OR) аденокарциномы желудка при СМ составило ~4,6 (95% ДИ 1,7–12,3; $p=0,002$)* [2].

Возраст манифестации и онкосмертность. Как показали данные анализа, у пациентов с синдромом Марфана злокачественные новообразования манифестируют в более молодом возрасте, чем в общей популяции. При этом уровень онкологической летальности в данной когорте оказывается выше, несмотря на ограниченный объём выборки [2]. За последние годы в литературе описаны казуистические онкопедиатрические случаи раннего развития отдельных редких форм рака при СМ,

таких как папиллярная карцинома щитовидной железы особого типа [3,4], нейробластомы [5].

Спектр новообразований (солидные опухоли). Современные «клинические сигналы» (case-based clinical signals) на основе эпидемиологических наблюдений указывают, что при СМ среди подтипов самых разных злокачественных новообразований лидирующие позиции занимают опухоли пищевода, головы и шеи, новообразования мочевыводящих путей, в целом с увеличением риска опухолей толстой кишки, печени, поджелудочной железы, рак яичка, меланомы и других органов мезенхимального происхождения, например мезотелиома [2, 6]. Особый интерес представляют данные о саркомах: остеосаркома костей и ангиосаркома мягких тканей отмечаются у пациентов с СМ чаще, чем можно было бы объяснить случайным распределением в общей популяции» [7], что подкрепляет идею о связи ННСТ с онкогенезом. В частности, получены первые доказательства о клеточной линии остеосаркомы (PSU-OS-M), ассоциированной с мутантным геном фибриллина *FBNI*; что закономерно ставит вопросы участия BMP-регуляции (костных морфогенетических белков, Bone Morphogenetic Proteins) — вопрос, подлежащий отдельному обсуждению.

Онкогематологические заболевания. По данным отдельных исследований и наблюдений, СМ может ассоциироваться также со злокачественными новообразованиями кроветворной и лимфоидной тканей, хотя встречаемость их существенно ниже, чем солидных опухолей [8]. Описаны единичные случаи острых лейкозов (в т. ч. острого монобластного лейкоза), неходжкинских лимфом, а также сочетания СМ с множественной миеломой [8]. Как следствие, СМ потенциально способен predispose не только к опухолям эпителиального и мезенхимального происхождения, но и, хотя значительно реже, к гематологическим неоплазиям.

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о достоверно повышенном общем и специфическом онкориске при СМ, особенно в отношении аденокарциномы желудка; при этом, клинические наблюдения ранних и редких онкослучаев усиливают настороженность и оправдывают целенаправленный гастроэнтерологический мониторинг у пациентов с ННСТ.

ННСТ/НДСТ как «системный фон» хронической активации сигнального пути TGF- β : «первый парадокс»

Синдром Марфана. Известно, что ННСТ/НДСТ характеризуются дефектами компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) и системной дисрегуляцией цитокиновой сети [9, 10]. Центральным звеном признана гиперактивация сигнального пути TGF- β (Transforming Growth Factor β) [11, 12] со стойкой системной гиперэкспрессией данного цитокина в тканях, несмотря на различные мутации, приводящие к функциональной дисрегуляции TGF- β сигналинга и/или других компонентов его пути [13].

Проблема онкогенной восприимчивости при СМ сфокусировала внимание на связи между дефектом фибриллина-1 и дисрегуляцией TGF- β -сигналинга [2]. Как оказалось, при СМ мутации в гене *FBNI*, кодирующем коллагеноподобный белок фибриллин-1, нарушают способность ВКМ секвестрировать латентные комплексы TGF- β , что приводит к накоплению активного цитокина во внеклеточной среде и к избыточной активации сигнала — феномен, известный как «парадокс TGF- β » [14, 15].

Классическая триада клинических проявлений СМ (с вовлечением зрительной (эктопия хрусталика), костно-суставной (высокий рост и аномалия скелета) и сердечно-сосудистой систем (аневризма и диссекция грудной аорты) (рис. 1) напрямую связаны со стойкой гиперэкспрессией TGF- β 1 в соединительной ткани [14]. Исследования трансгенной мышшиной модели с мутацией *Fbn1*, нарушающей синтез фибриллина-1, убедительно продемонстрировали гиперактивацию TGF- β 1-сигналинга в патогенезе СМ. Данный вывод подтверждается ослаблением фенотипических проявлений при введении нейтрализующих антител к TGF- β либо при применении антагониста AT1-рецептора ангиотензина II (лозартана), блокирующих передачу сигнала и/или активность TGF- β [16].

Синдром Лоеса–Дитца. Другим родственным заболеванием СМ является ЛДС, обусловленный герминальными мутациями в генах *TGFBR1* и/или *TGFBR2*, кодирующих рецепторы TGF- β , и характеризуется схожими скелетными аномалиями, более агрессивным течением и ранним разрывом аневризм (рис. 1) [17]. Эпидемиология онкориска при родственных генетических синдромах (Шпринтцена–Гольдберга и др.) и «Marfan-like» состояниях ограничена, но с учётом гиперактивации пути TGF- β возможны сходные эффекты на канцерогенную восприимчивость [6, 18, 19]. Так известно, что соматические мутации *TGFBR2* — мощные онтогенетические регуляторы клеточной пролиферации и дифференцировки — хорошо документированы при колоректальном раке, особенно при MSI (с микросателлитной нестабильностью — молекулярный феномен и важным биомаркер в онкологии при колоректальном и РЖ); это подчёркивает универсальность нарушений TGF- β -оси и роль *TGFBR2* как гена-супрессора при спорадическом раке [20].

В целом, отдельные клинические наблюдения (в т. ч. Hsu et al., 2017) служат «клиническими сигналами», указывающими на критическую роль хронической активации TGF- β -оси и дефектов ВКМ в формировании опухолевого фенотипа в молодом возрасте. При этом, совокупные данные подтверждают, что структурные дефекты соединительной ткани при НДСТ и нарушение регуляции TGF- β при СМ/ЛДС демонстрируют значимость этой оси в тканевом гомеостазе и её вовлечённость в канцерогенез, включая рак желудка [2].

TGF- β как общий знаменатель фиброза и канцерогенеза: «второй парадокс». Известно, что

нарушение регуляции TGF- β считается одним из ключевых факторов канцерогенеза и генетические изменения сигнального пути TGF- β широко распространены при опухолях ЖКТ, включая наследственный неполипозный рак толстой кишки и рак поджелудочной железы [20].

TGF- β — мультифункциональный ключевой регулятор клеточного цикла, апоптоза, а также иммунного и тканевого гомеостаза [21]. Традиционно TGF- β рассматривается как иммуносупрессивный и противовоспалительный фактор: ингибирует активацию и пролиферацию ряда иммунных клеток, усиливает дифференцировку регуляторных Т-лимфоцитов и ограничивает воспалительные реакции. Однако в определённых условиях TGF- β запускает провоспалительные и фибротические каскады — ещё один парадокс цитокина, демонстрируя крайне широкий спектр клеточных реакций с контекст-зависимой активностью [22]. В частности, данная дуальность эффектов особенно значима в контексте канцерогенеза. В нормальных тканях и/или на ранних стадиях неопластической трансформации TGF- β реализует супрессорные функции (т. е. действует как супрессор воспаления и индуктор иммунологической толерантности), ограничивая рост и инициируя апоптоз повреждённых клеток. Напротив, на поздних стадиях РЖ, стимулирует определённые провоспалительные или фиброзные процессы, TGF- β переключается на проонкогенные программы и становится промотором опухолевой прогрессии, стимулируя эпителиально- и эндотелиально-мезенхимальные переходы (epithelial-, endothelial transition, ЭМП/ЭндоМП), ремоделирование ВКМ, ангиогенез и иммуносупрессию [23]. Таким образом, TGF- β воплощает в себе молекулярный парадокс: супрессор в доброкачественных клетках и стимулятор в злокачественных.

Цель обзора — актуализировать представления о взаимосвязи нарушений тканевого гомеостаза, молекулярных механизмов при СМ, сигнального пути TGF- β и процессов опухолевой трансформации / прогрессии слизистой оболочки желудка (СОЖ), с формулировкой рабочей гипотезы ННСТ-зависимого канцерогенеза. **Гипотеза:** при ННСТ/НДСТ формируется фон хронической гиперактивации TGF- β , потенциально релевантный для канцерогенеза, — TGF- β запускает стромальную активацию с последующей атрофией и/или кишечной метаплазией, создавая условия для предраковых изменений СОЖ.

Рабочая модель: ННСТ-вариант каскада Correa

Предложена концепция ННСТ-зависимого пути канцерогенеза СОЖ. Согласно модели, врождённые дефекты ВКМ при ННСТ/НДСТ делают стромальную ткань более восприимчивой к «расторможенной» активности TGF- β . В отличие от классического *H. pylori*-зависимого каскада Correa, инициирующим звеном выступает «парадокс TGF- β » — «расконсервация» и стойкая гиперэкспрессия TGF- β 1 в соединительной ткани.

Персистирующая (конститутивная) активация пути TGF- β формирует протофиброгенное и онкотрансформирующее микроокружение соединительной ткани, ускоряя последовательность «атрофия → кишечная метаплазия → дисплазия → рак». Таким образом, можно выделить Нр-независимый ННСТ-вариант пути Correa, впервые описанный нами ранее [10] и подтверждённый последующими исследованиями [24–26] (рис. 2).

Рисунок 2



Концептуальная каузальная DAG-модель путей канцерогенеза желудка (авторская схема, иллюстрирующая гипотезу обзора): классический *Hr*-зависимый каскад Correa (черный) и HDCT-вариант через «TGF- β -парадокс» (светло-серый); общие этапы (серый): атрофия → дисплазия → аденокарцинома. Пояснения (см. в тексте): дефект *FBN1* (высвобождение латентного TGF- β)/мутации *TGFBR1/2* → α -SMA+ миофибробласты → ECM-ремоделирование → атрофия с фиброзом → CAF-активация/дуализм TGF- β → кишечная метаплазия/дисплазия → рак желудка. Сокращения: DAG — directed acyclic graph (ориентированный ациклический граф причинно-следственных связей); ECM — внеклеточный матрикс (Extracellular Matrix); CAF — cancer-associated fibroblasts (канцер-ассоциированный фибробласт).

Альтернативная теория: TGF- β и дефекты ответа на повреждения ДНК

Наша модель подкрепляется альтернативной теорией, согласно которой конститутивная активация пути TGF- β при CM формирует протофиброзную и протуморогенную микросреду и изменяет клеточные ответы на повреждение ДНК. Недавнее первое молекулярно-клеточное исследование (2024) показало, что CM-фибробласты характеризуются радиочувствительностью, высоким уровнем микронуклеированных клеток и нарушенным распознаванием двуниевых разрывов ДНК, что связано с дефектом ядерно-цитоплазматической миграции киназы ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*) [27]. Феномен обусловлен сочетанием мутации гена *FBN1* и гиперэкспрессии TGF- β , которые удерживают ATM в цитоплазме (киназный «захват») и препятствуют

ядерным функциям. Таким образом, устойчиво высокий уровень TGF- β при CM способен нарушать систему ответа на повреждения ДНК.

Следовательно, ремоделирование ВКМ — включая фиброз, эпителио- и эндотелиально-мезенхимальный переход, ангиогенез и иммуносупрессию (TGF- β /CAF-ось) — наряду с альтернативными молекулярно-генетическими механизмами, такими как дефект репарации ДНК (TGF- β /ATM-ось), взаимодополняют друг друга и формируют протофиброзное и онкотрансформирующее микроокружение соединительной ткани при CM. Данное положение подчёркивает целесообразность более тщательного мониторинга пациентов с ННСТ для раннего выявления специфических новообразований.

Нормальная физиология TGF- β и биология «TGF- β -парадокса».

TGF- β относится к семейству многофункциональных цитокинов, включающего три изоформы (β 1, β 2, β 3) и регулирующих широкий спектр процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и продукцию компонентов ВКМ.

TGF- β синтезируется в виде латентного предшественника: пропептид (латентно-ассоциированный пептид, LAP), который остаётся нековалентно связанным со зрелым фактором роста. Латентный TGF- β хранится в ВКМ, часто связанный с латентными белками, связывающими TGF- β (LTBP), и фибрилином-1 в микрофибриллах, или представлен на поверхности клеток гликопротеином GARP 11 [28, 29]. Активация TGF- β происходит при удалении LAP или изменении конформации, например, внеклеточными протеазами или механической силой, прилагаемой через интегрины, которые тянут LAP, освобождая активный димер TGF- β [3]. В контексте гипотезы обзора, ключевым остаётся фибриллин-1 — самый крупный в организме коллагеноподобный белок, врождённые дефекты которого при CM ведут к «расконсервации» TGF- β персистирующей активацией сигналинга.

Каноническая SMAD-сигнализация. Сигналинг TGF- β инициируется при связывании лиганда с трансмембранным серин/треонин-киназным рецептором II типа (T β RII), который рекрутирует/фосфорилирует рецептор I типа (T β RI/ALK5). Сформированный гетеротетрамерный комплекс активирует рецептор-регулируемые SMAD-белки (R-SMAD: SMAD2, SMAD3), которые комплексируются с ко-SMAD (SMAD4) и транслицируются в ядро, регулируя транскрипцию генов-мишеней в кооперации с другими факторами [2,3]. Механизмы отрицательной обратной связи (например, индукция SMAD7) ограничивают активность каскада за счёт привлечения убиквитинлигаз SMURF1/2, индуцирующие деградацию рецепторов, тем самым «настраивая» силу сигналинга [30]. Конечным эффектом процесса является контекстно-зависимые эффекты на пролиферацию, дифференцировку, миграцию клеток и продукцию компонентов ВКМ.

Неканонические ветви SMAD-сигнализации и «двуликое» действие TGF- β . Помимо SMAD-пути, TGF- β активирует неканонические каскады (MAPK/ERK, PI3K/AKT, NF- κ B и др.), играющие значимую

роль в онкогенезе. Чтобы понять природу функциональной двойственности, ниже подробно будут рассмотрены механизмы, определяющие переход TGF- β от супрессорных к проонкогенным эффектам в ходе неопластической трансформации СОЖ. На ранних стадиях неповреждённый сигнальный каскад TGF- β выполняет супрессорные функции, индуцируя остановку клеточного цикла и апоптоз

трансформирующихся клеток (через активацию экспрессии ингибиторов циклин-зависимых киназ p15/p21/p27 и проапоптотических факторов). Однако на поздних стадиях проявляется «двуликая»/двойственная природа TGF- β : цитокин переключается с супрессорных программ на проонкогенные, инициируя неконтролируемую пролиферацию и ремоделирование ВКМ, выступая как промотор неоплазии.

Парадокс биологии TGF- β при дисплазиях соединительной ткани

Природная модель СМ позволила пролить свет не только на биологию и «парадокс TGF- β », но и стала ключом к пониманию патогенеза родственных «Marfan-like» синдромов с другими отличными мутациями, затрагивающими сигнальный путь TGF- β . Например, при ЛДС, мутации TGFBR1/2 вызывают aberrантную и парадоксально усиленную сигнализацию из-за нарушения обратной связи [31, 32]. Несмотря на утрату функции рецепторов (loss-of-function), сопровождающуюся нарушением рецептор-опосредованной передачи сигнала, *in vivo* отмечают маркеры усиленной TGF- β -сигнализации (активация pSMAD2/3, ERK). Этот феномен получил название «TGF- β -парадокс» и объясняется нарушением механизмов обратной связи, компенсаторной гиперпродукцией лигандов и активацией неканонических сигнальных ветвей, что в итоге вызывает хроническую гиперактивацию пути TGF- β и ремоделирование ВКМ [31, 32].

При отдельных формах ЭДС мутации в гене *THBS1*, приводящие к дисфункции белка тромбоспондин-1 (TSP-1) — матриксного гликопротеина и критического медиатора аномальной модуляции TGF- β (высвобождение из комплекса LAP/LTBP) [33]. В результате развивается нарушение

контроля и хроническая гиперактивация TGF- β -сигналинга, ВКМ-ремоделирование, патологический ангиогенез (сосудистая хрупкость), фиброз и усугубление фенотипа дисплазии соединительной ткани. Таким образом, TSP-1 представляет собой ключевой регулятор межклеточного взаимодействия и ремоделирования ВКМ.

Совокупность современных данных по молекулярной биологии дисплазий соединительной ткани указывает на то, что хроническая активация / дисрегуляция пути TGF- β может служить молекулярной основой для формирования микросреды, благоприятной для фиброза и потенциально — опухолевых процессов. Полученные знания уже повлияли на подходы к терапии рака. Так, упоминаемый ранее гипотензивный препарат лозартан, изначально применявшийся для снижения активности TGF- β при аортопатии при СМ [16], был перепрофилирован в клинических исследованиях для модуляции опухолевой стромы и улучшения доставки химиотерапии [34]. Более того, открытие роли TSP1, как ключевого активатора латентного TGF- β , позволило определить новые терапевтические мишени: пептиды, имитирующие последовательность связывания TSP1, способны блокировать активацию TGF- β [35].

Молекулярные механизмы канцерогенеза желудка

Хроническая активация сигнального пути TGF- β и опухолевая прогрессия. Исторически интерес к TGF- β определялся его ролью опухолевого супрессора: инициируя остановку клеточного цикла и апоптоз в эпителиальных клетках, цитокин реализовывает мощный антипролиферативный эффект. Систематические исследования при РЖ показали, что дисрегуляция TGF- β -сигналинга и активация TP53 манифестируют уже на ранних предраковых стадиях и служат ключевыми инициирующими событиями с накопительным эффектом, формируя молекулярный фундамент неопластической трансформации СОЖ [36].

Как уже было отмечено, TGF- β — плеiotропный цитокин, играющий двойственную роль в опухолевом процессе [23, 28, 37]. Связывание TGF- β 1/2 с комплексом T β RII/T β RI (ALK5) активирует внутриклеточные эффекторные белки SMAD2/3 на разных стадиях аденокарциномы [36]. Их регуляция в комплексе с SMAD4 транскрипции генов-мишеней циклин-зависимых киназных ингибиторов клеточного цикла (*CDKN2B* (p15^{INK4b}), *CDKN1A* (p21^{CIP1}), *CDKN1B* (p27^{KIP1}), *TP53*, *RELA* (p65NF-kB) и др.) как результат, задерживают

клетки в G1-фазе, что препятствует их малигнизации [36, 38].

В нормальных клетках эпителия TGF- β обычно подавляет пролиферацию. По мере прогрессии опухоли клетки приобретают резистентность к противопролиферативному эффекту TGF- β и утрачивают чувствительность — часто через инактивацию рецепторов (мутации/ метилирование TGFBR2/TGFBR1) или утрату медиаторов сигналинга SMAD4 [36, 39, 40, 41]. В результате опухолевые клетки «уходят» из-под супрессирующего влияния TGF- β и парадоксально начинают использовать этот путь для повышения инвазивного потенциала/ метастазирования [42]. Дуальный эффект TGF- β в карциногенезе подтверждён множеством *in vitro*/ *in vivo* исследований [42]. Ключ к данному «переключателю» — дисбаланс SMAD/не-SMAD ветвей; «даун»-регуляция SMAD3/SMAD4 и активация ERK-каскада сдвигают сигнал к проонкогенному [23, 36, 42]. Данный переход обычно происходит на границе «дисплазия — инвазивный рак» [36].

Подводя итог, молекулярный механизм смены фенотипического «биполярного» эффекта TGF- β связан с дисбалансом его сигнальных путей.

Рисунок 3

Последовательность каскада Correa и ранние молекулярные события TGF- β -сигналинга, формирующие молекулярный фундамент неопластической трансформации в слизистой оболочке желудка.



Пояснения. В интактном эпителии и на ранних этапах неопластической трансформации (атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия) TGF- β функционирует как опухолевый супрессор: активация канонического SMAD-каскада индуцирует транскрипцию ингибиторов клеточного цикла (CDKN2B/p15, CDKN1A/p21, CDKN1B/p27) и TP53-зависимых генов — события связанные с цитостатическим и апоптотическим эффектом (ограничение пролиферации / репаративной дифференцировки и элиминация повреждённых клеток). Механизм индукции RELA (p65 NF- κ B) на ранних этапах скорее отражает воспалительный фибротический ответ и межкаскадные взаимодействия. Поздние стадии (аденокарцинома): накопление мутаций (TGFBR2, TGFBR1, SMAD4 loss, TP53 inactivation) приводит к утрате чувствительности к TGF- β супрессорным сигналам. Транскрипция p15/p21/p27 либо подавляется, либо утрачивает функциональное значение. Формируется функциональный «переключатель»/oncogenic shift: супрессорный сигналинг ослабевает, начинают доминировать неканонические каскады (MAPK/ERK, PI3K/AKT, NF- κ B), обеспечивая инвазивный и метастатический фенотип опухоли.

Функциональное переключение в сторону неопластического сигналинга (*signaling switch*) реализуется в сторону неопластического сигналинга реализуется, как правило, через альтернативные неканонические каскады (MAPK/ERK, PI3K/AKT, NF- κ B и др.), которые обеспечивают формирование инвазивно-метастатического и проонкогенного фенотипа опухоли [23, 36, 42]. Примером может служить дифференциальная активация ERK-каскада в доброкачественных и злокачественных клетках. Этот эффект обусловлен селективным рекрутированием регуляторного комплекса протеинфосфатазы 2A (PP2A-B56a) к активированному TGFBR1 и последующим угнетением рецепторного сигналинга TGF- β в опухолевых клетках [23].

Динамика компонентов сигнального пути TGF- β в последовательности «дисплазия–рак» желудка. Иммуногистохимический анализ гастробиоптатов продемонстрировал гетерогенный профиль экспрессии компонентов сигнального пути TGF- β на различных стадиях неопластического процесса [36]. По мере прогрессирования морфологических изменений СОЖ от нормального эпителия через стадии атрофического гастрита и дисплазии к аденокарциноме выявляются три воспроизводимых паттерна молекулярного ответа: «нарастающий», «инвертированный V-тип» и «сигмоидный» тип экспрессии компонентов TGF- β -сигналинга [36]:

1) «Нарастающий» — прогрессивная экспрессия TGF- β 1/2, TGFBR1, MYC и TP53 по мере перехода слизистой от морфологически интактного состояния к дисплазии и инвазивному раку (аденокарциноме).

2) «Инвертированный V» — транзитная SMAD-активация в переходе нормальный эпителий — метаплазия с пиком на стадии дисплазии с последующим угнетением/полной утратой при инвазивном РЖ: цитоплазматические эффектор-ные SMAD-белки (SMAD2/3, SMAD1/5/8), SMAD4, SKI-белки, ингибирующие цикл клеточного деления (p21/p27). Данный профиль интерпретируется как попытка предраковых клеток ограничить

прогрессию через активацию SMAD-зависимых генов-супрессоров, которая на поздних стадиях блокируется вследствие мутаций [36].

3) «Сигмоидный» — резкая активация TGF- β -сигналинга на этапе дисплазии с последующим формированием «плато» при аденокарциноме: TBR11, ингибиторный белок SMAD7, транскрипционный фактор NF- κ B (p65/RELA) и проонкогенный регулятор клеточного цикла CDC25A [15]. В нормальной СОЖ их экспрессия остаётся минимальной, однако уже в премалигнанных очагах фиксируется значительное повышение [36]. Предполагается, что при злокачественной трансформации часть опухолевых клеток теряет функциональную чувствительность к TGF- β вследствие мутаций гена TGFBR2, часто встречающихся в опухолях с микросателлитной нестабильностью (MSI). В то же время клетки опухолевой микросреды, (стромальные, эндотелиальные и иммунные), а также часть CSC (*cancer stem cells*), сохраняющих экспрессию рецепторов TGF- β , продолжают отвечать на действие цитокина. SMAD7, как индуцибельный ингибитор, включается в ответ на усиление сигнала и достигает максимальной экспрессии уже при дисплазии, обеспечивая негативную регуляцию (препятствуя избыточной SMAD-активности в опухолевых клетках), формируя баланс между активацией и супрессией TGF- β -сигнала [36].

В конечном итоге суммарный анализ, демонстрирующий парадоксальную функцию TGF- β -сигналинга в онкогенезе: супрессия неопластического роста на ранних стадиях и проонкогенная активность при прогрессии опухоли [28, 43, 44], представлен в авторской схеме на рисунке 3.

Таким образом, TGF- β утрачивает функцию «сторожа генома» и превращается в «подстрекателя» опухолевого роста:

- на ранних стадиях → цитостатический и апоптотический эффект;
- на поздних стадиях → стимуляция ЭМП / ЭндоМП, ремоделирование стромы, ангиогенез, иммуносупрессия.

Заключение и перспективы

Наследственные нарушения и недифференцированные дисплазии соединительной ткани, ярко демонстрируют мощное системное влияние TGF- β сигналинга. При синдроме Марфана и родственных фенотипах (ЛДС и др.) дефект фибриллина-1 и рецепторов TGFBR1/2 приводит к высвобождению активного цитокина и развитию протофибротической микросреды. Этот «первый парадокс» сочетается с «вторым» — контекст-зависимым переходом TGF- β от супрессора к промотору неоплазии. Иммуногистохимические данные подтверждают фазовую перестройку SMAD/не-SMAD каскадов, при этом вклад классического SMAD-пути и молекулярных детерминант неканонических ветвей в аденокарциноме желудка на фоне ННСТ остаётся недостаточно изученным. Во II части обзора будут подробно описаны TGF- β -контекстно-зависимая индукция ЭМП / ЭндоМП, α -SMA+-активация миофибробластов в слизистой оболочке желудка, ремоделирование опухолевой стромы, подавление иммунного надзора и формирование её проинвазивного фенотипа.

Учитывая четырёхкратное повышение риска рака желудка при СМ, целесообразен ранний гастроэнтерологический мониторинг и изучение анти-TGF- β -терапии (антагонисты AT1-рецепторов, TSP-ингибиторы, SMAD-модуляторы).

Благодарности, источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований в рамках двух научно-исследовательских проектов: «Молекулярные механизмы прогрессирования хронического атрофического гастрита у лиц молодого возраста с марфаноподобным фенотипом» (проект № M13Y-001, 2013–2015 гг.) и «Оценка слизистой оболочки желудка у мужчин призывного возраста с хроническим гастритом, ассоциированным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани» (проект № M13M-048, 2013–2015 гг.). Исследование также выполнено при поддержке Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» (2021–2025 гг.), № ГР 20 132 073.

Funding source

This work was supported by the Belarusian Foundation for Basic Research through two research projects: “Molecular Mechanisms of Chronic Atrophic Gastritis Progression in Young Individuals with Marfanoid Phenotype” (Project No. M13U-001, 2013–2015) and “Assessment of the Gastric Mucosa in Military-Age Men with Chronic Gastritis Associated with Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia” (Project No. M13M-048, 2013–2015). The study was also supported by the State Scientific and Technical Program “Scientific and Technical Support for the Quality and Availability of Medical Services” (2021–2025), State Registration No. GR 20 132 073.

Литература | References

- Ajani JA, D’Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(2): 167–192.
- Hsu C-W, Wang J-C, Liao W-I, Chien W-C, Chung C-H, Tsao C-H, et al. Association between malignancies and Marfan syndrome: a population-based, nested case-control study in Taiwan. *BMJ Open*. 2017;7(10): e017243. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017243.
- Winer DA, Winer S, Rotstein L, et al. Villous papillary thyroid carcinoma: a variant associated with Marfan syndrome. *Endocr Pathol*. 2012;23(4):254–259. doi: 10.1007/s12022-012-9219-6.
- Lendoye W, Moujrid S, Radhi H, Abada R, Mahtar M. A rare association of Marfan syndrome with papillary carcinoma of thyroid. *Open J Pathol Toxicol Res*. 2021;1(2): Article ID 000507. doi: 10.33552/OJPTR.2021.01.000507.
- Maya-González C, Delgado-Vega AM, Taylan F, et al. Occurrence of cancer in Marfan syndrome: report of two patients with neuroblastoma and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2024;194(12): e63812. doi: 10.1002/ajmg.a.63812.
- Bisconti M, Bisetti A, Bidoli P. Malignant mesothelioma in subjects with Marfan’s syndrome and Ehlers-Danlos syndrome: only an apparent association? *Respiration*. 2000;67(2):223–228. doi: 10.1159/000029493.
- Roopnariane A, Freed RJ, Price S, et al. Osteosarcoma in a Marfan patient with a novel premature termination codon in the FBN1 gene. *Connect Tissue Res*. 2011;52(2):157–165. doi: 10.3109/03008207.2010.500430.
- Turgutkaya A. Marfan syndrome and multiple myeloma: a coincidence or tendency? *J Clin Images Med Case Rep*. 2024;5:3293. doi: 10.52768/2766-7820/3293.
- Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective Tissue Dysplasia: A Guide for Physicians. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2009. 704 p. (in Russ.) ISBN: 978–5–93979–215–8.
- Rudoy AS. [Diseases of the upper gastrointestinal tract in young adults associated with hereditary connective tissue disorders (features of clinical presentation, etiology, pathomorphogenesis and prognosis of clinical course)]. Diss... Med. Science. Saint Petersburg: S. M. Kirov Military Medical Academy; 2009. 49 p. (In Russ.)
- Рудой А. С. Заболевания верхних отделов ЖКТ у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург: ВМА им. С. М. Кирова; 2009. 49 с.
- Rudoy A. S. TGF-beta-dependent mechanisms of pathogenesis of Marfan syndrome and related connective tissue disorders. *Arterial Hypertens*. 2009;15(2):224–226. doi: 10.17816/PED8161-66. (In Russ.) doi: 10.17816/PED8161-66.
- Рудой А. С. TGF- β -зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных нарушений соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2009;15(2): 224–226. doi: 10.17816/PED8161-66.
- Rudoy AS, Uryvaev AM. Serologic level of transforming growth factor- β as a prognostic biomarker of aortic dilatation in Marfan syndrome. *Pediatr (St Petersburg)*. 2017;8(1):61–66. (In Russ.)
- Рудой А. С., Урываев А. М. Серологический уровень TGF- β как прогностический биомаркер расширения аорты при синдроме Марфана. Педиатр. 2017;8(1):61–66.
- Van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JM, et al. Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome. *J Med Genet*. 2012;49(1):47–57. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100382.

14. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2003;33(3):407–411. doi: 10.1038/ng1116.
15. Akhurst RJ. The paradoxical TGF- β vasculopathies. *Nat Genet.* 2012;44(8):923–924. doi: 10.1038/ng.2388.
16. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006;312(5770):117–121. doi: 10.1126/science.1124287.
17. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med.* 2006;355(8):788–798. doi: 10.1056/NEJMoa055695.
18. Togashi Y, Sakoda H, Sugahara H, et al. Loeys-Dietz syndrome with acute myeloid leukemia. *Rinsho Ketsueki.* 2008;49:664–667. doi: 10.11406/rinketsu.49.664.
19. Wang JC, Chien WC, Chung CH, Liao WI, Tsao CH, Wu YF, Tsai SH. Increased risk of malignancy in patients with an aortic aneurysm: a nationwide population-based retrospective study. *Oncotarget.* 2018;9:2829–2837. doi: 10.18632/oncotarget.20181.
20. Matsuoka T, Yashiro M. The role of the transforming growth factor- β signalling pathway in gastrointestinal cancers. *Biomolecules.* 2023;13(10):1551. doi: 10.3390/biom13101551.
21. Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the immune response by TGF- β : from conception to autoimmunity and infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(6):a022236. doi: 10.1101/cshperspect.a022236.
22. Katz LH, Li Y, Chen JS, Munoz NM, Majumdar A, Chen J, et al. Targeting TGF- β signaling in cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2013;17(7):743–760. doi: 10.1517/14728222.2013.791274.
23. Zhang Q, Yu N, Lee C. Mysteries of TGF- β paradox in benign and malignant cells. *Front Oncol.* 2014;4:94. doi: 10.3389/fonc.2014.00094.
24. Uryvaev A. M. Clinical and morphological features of chronic gastritis in young patients with Marfan syndrome and Marfan-like phenotype: dissertation abstract. Minsk; 2017. 22 p. (In Russ.)
Урываев А. М. Клинико-морфологические особенности хронического гастрита у лиц молодого возраста с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом: автореф. дис. Минск; 2017. 22 с.
25. Rudoy AS, Letkovskaya TA, Uryvaev AM, Reutsky IP. Role of TGF- β induction and gastrointestinal myofibroblasts in the pathomorphogenesis of chronic gastritis in patients with Marfan syndrome and Marfan-like states. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2016;(6):14–18. (In Russ.)
Рудой А. С., Летковская Т. А., Урываев А. М., Реуцкий И. П. 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.
26. Rudoy AS, Uryvaev AM. Pathogenetic mechanisms of precancerous gastric changes in Marfan syndrome. *Terapiya.* 2020;(6):71–81. 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):71–81. doi: 10.18565/therapy.2020.6.71-81.
27. Jakubowska D, Al-Choboj J, Sonzogni L, Bourguignon M, Slonina D, Foray N. Influence of the nucleo-shuttling of the ATM protein on the response of skin fibroblasts from Marfan syndrome to ionizing radiation. *Int J Mol Sci.* 2024;25(22):12313. doi: 10.3390/ijms252212313.
- Якубовска Д., Аль-Шобок Ж., Сонцоньи Л., Буржюньон М., Слонина Д., Форей Н. Влияние нуклео-шаттлинга белка АТМ на ответ кожных фибробластов при синдроме Марфана на ионизирующее излучение. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(22):12313. doi: 10.3390/ijms252212313.
28. Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity.* 2019;50(4):924–940. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.024.
29. Massagué J. TGF β signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(10):616–630. doi: 10.1038/nrm3434.
30. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling. *Nature.* 2003;425(6958):577–584. doi: 10.1038/nature02006.
31. Dietz HC. A healthy tension in translational research. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1425–1429. doi: 10.1172/JCI75723.
32. Takeda N, Morita H, Fujita D, Inuzuka R, Taniguchi Y, Nawata K, et al. TGF- β signaling-related genes and thoracic aortic aneurysms and dissections. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):2125. doi: 10.3390/ijms19072125.
33. Murphy-Ullrich JE, Suto MJ. Thrombospondin-1 regulation of latent TGF- β activation: a therapeutic target for fibrotic disease. *Matrix Biol.* 2018;68–69:28–43. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.008.
34. Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, Satoh K, Satoh A, Shimosegawa T. The angiotensin II type I receptor blocker olmesartan inhibits the growth of pancreatic cancer by targeting stellate cell activities in mice. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(5):602–609. doi: 10.3109/00365521.2013.777776.
35. Schultz-Cherry S, Murphy-Ullrich JE. Thrombospondin causes activation of latent transforming growth factor- β secreted by endothelial cells by a novel mechanism. *J Cell Biol.* 1993;122(4):923–932. doi: 10.1083/jcb.122.4.923.
36. Kim S-H., Lee S-H., Choi Y-L., Wang L-H., Park C. K., Shin Y. K. Extensive alteration in the expression profiles of TGF- β pathway signaling components and TP53 is observed along the gastric dysplasia–carcinoma sequence. *Histol Histopathol.* 2008;23(11):1439–1452. doi: 10.14670/HH-23.1439.
37. Deng Z, Chen C, Yang L, Peng C, Deng X, Peng Y, et al. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):61. doi: 10.1038/s41392-024-01681-5.
38. Chen CR, Kang Y, Massagué J. Defective repression of c-myc in breast cancer cells: a loss at the core of the TGF- β growth arrest program. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(3):992–999. doi: 10.1073/pnas.98.3.992.
39. Pasche B, Pennison MJ, Jimenez H, Wang M. TGFBR1 and cancer susceptibility. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2014;125:300–312.
40. Guo RF, Zang SZ, Zhang L, Li WM, Hu FL, Lü YY. [Relations of transforming growth factor-beta1 expression to differentiation and prognosis of advanced gastric cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2007;29(1):51–53. Chinese. PMID: 17313802.
41. Guo W, Dong Z, Guo Y, Kuang G, Yang Z, Shan B. Concordant repression and aberrant methylation of TGF- β pathway genes occurs early in gastric cardia adenocarcinoma. *Mol Biol Rep.* 2012;39(10):9453–9462. doi: 10.1007/s11033-012-1810-x.
42. Roberts AB, Wakefield LM. The two faces of transforming growth factor- β in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(15):8621–8623. doi: 10.1073/pnas.1633291100.
43. Ikushima H, Miyazono K. TGF- β signalling: a complex web in cancer progression. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(6):415–424. doi: 10.1038/nrc2853.
44. Pickup M, Novitskiy S, Moses HL. The roles of TGF- β in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):788–799. doi: 10.1038/nrc3603.

К статье

Клинические и эпидемиологические сигналы онкориска при наследственных нарушениях (дисплазиях) соединительной ткани: роль дуального парадокса TGF- β в молекулярном канцерогенезе желудка — Часть I (стр. 119–127)

To article

Clinical and epidemiological oncosignals in heritable connective tissue disorders: the role of the dual TGF- β paradox in gastric molecular carcinogenesis — Part I (p. 119–127)

Рисунок 1

Фенотипические проявления у пациентов с синдромами Марфана (Marfan syndrome) и Лойса–Дитца (Loeys–Dietz syndrome). Отмечаются множественные признаки системного вовлечения соединительной ткани: выраженная долихостеномелия, деформации грудной клетки и позвоночника, а также камптодактилия (нижний угол, справа); из собственного архива автора.



Figure 1

Phenotypic features of patients with Marfan syndrome and Loeys–Dietz syndrome showing multiple signs of systemic connective tissue involvement, including pronounced dolichostenomelia, chest and spinal deformities, and camptodactyly (lower left). From the author's own archive.