

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-240-8-128-137>

Молекулярный канцерогенез желудка: формирование протуморогенной среды при наследственных нарушениях (дисплазиях) соединительной ткани — Часть II *

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. Молекулярный канцерогенез желудка: формирование протуморогенной среды при наследственных нарушениях (дисплазиях) соединительной ткани — Часть II. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 128–137 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-128-137

✉ Для переписки:

Рудой Андрей Семёнович

andrewrudoj@gmail.com

Рудой Андрей Семёнович, доктор медицинских наук, профессор, врач-терапевт Республиканского центра легочной гипертензии отдела консультативной работы и профилактической кардиологии

Резюме

* Иллюстрации 2–5 к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. II–III).

Проведён обзор современной отечественной и зарубежной литературы (PubMed/eLibrary/Scopus) с интеграцией собственных наблюдений за последние 20 лет. Подробно рассмотрены молекулярные механизмы формирования протуморогенной стромы желудка, включая случаи наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), таких как синдром Марфана и марфаноподобные фенотипы (недифференцированные дисплазии соединительной ткани). Обсуждаются молекулярные механизмы сигнального пути TGF- β , сопровождаемые переключением его активности с супрессорных на проонкогенные эффекты: трансдифференцировка фибробластов и эндотелиальных клеток в опухоль-ассоциированные фибробласты (α -SMA⁺ миофибробласты), активация эпителиально- и эндотелиально-мезенхимального перехода, стимуляция ангио- и лимфангиогенеза, а также формирование иммуносупрессивного опухолевого микроокружения. Детально представлено ремоделирование стромы желудка в направлении ННСТ-протуморогенного фенотипа, включая результаты авторских исследований (иммуногистохимическая оценка экспрессии TGF- β 1, α -SMA и коллагена III), подтверждающие ключевую роль TGF- β –опосредованного фиброгенеза в формировании уникальной модели раннего этапа молекулярного ННСТ-канцерогенеза желудка. В *части II* представлены данные, подтверждающие, что конститутивная гиперактивация сигнального пути TGF- β при ННСТ сопровождается изменением функциональной активности основных стромальных клеточных популяций, приводя к нарушению эпителиальной реституции, патологическому ремоделированию внеклеточного матрикса и раннему формированию фиброзных изменений слизистой оболочки желудка. Гиперэкспрессия TGF- β 1 преимущественно в субэпителиальной строме ассоциировалась с увеличением α -SMA⁺ клеток ($r \approx 0,74$; $p < 0,05$) и накоплением коллагена III ($r \approx 0,3$; $p < 0,02$). Повышенная «ригидность» соединительнотканного матрикса, в свою очередь, усиливает механотрансдукцию и активацию TGF- β , замыкая самоподдерживающийся цикл стромальной активации. Рассматриваемые изменения формируют морфогенетический вариант хронического гастрита с признаками ранней неопластической трансформации слизистой — мультифокальной атрофией и кишечной метаплазией, характеризующийся у пациентов с ННСТ в молодом возрасте фиброзным перигландулярно-субэпителиальным паттерном, способствующим ускоренному развитию каскада Correa при *H. pylori*-негативном статусе. Отмечены приоритеты трансляционных исследований, подтверждающих необходимость валидации TGF- β и связанных биомаркеров как предикторов риска, что открывает перспективы для раннего скрининга, профилактики и разработки таргетной терапии.

Ключевые слова: рак желудка, молекулярный канцерогенез, наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ), недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), синдром Марфана, TGF- β , α -SMA, миофибробласты, опухоль-ассоциированные фибробласты (CAF), коллаген III, ремоделирование стромы и внеклеточного матрикса (ВКМ), микроокружение опухоли (ТМЕ), эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), эндотелиально-мезенхимальный переход (ЭндоМП), ангиогенез, лимфангиогенез, фиброз, атрофия слизистой оболочки желудка; кишечная метаплазия; дисплазия, иммуносупрессия, каскад Correa, *H. pylori*-негативный гастрит.

EDN: RVLVYY



Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов



Molecular gastric carcinogenesis: formation of a protumor microenvironment in heritable connective (dysplasia) tissue disorders — Part II*

A. S. Rudoy

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

For citation: Rudoy A. S. Molecular gastric carcinogenesis: formation of a protumor microenvironment in heritable connective (dysplasia) tissue disorders — Part II. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 128–137. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-128-137

✉ **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

* Illustrations 2–5 to the article are on the colored inset of the Journal (p. II–III).

A comprehensive review of contemporary Russian and international literature (PubMed, eLibrary, Scopus) is presented, integrating the author's own observations collected over the past 20 years. The molecular mechanisms underlying the formation of the protumor stroma of the stomach are examined, including cases of hereditary connective tissue disorders (HCTD) such as Marfan syndrome and Marfan-like phenotypes (undifferentiated connective tissue dysplasia).

The molecular mechanisms of the TGF- β signaling pathway are discussed, demonstrating a functional shift from tumor-suppressive to pro-oncogenic effects: transdifferentiation of fibroblasts and endothelial cells into tumor-associated fibroblasts (α -SMA⁺ myofibroblasts), activation of epithelial- and endothelial-to-mesenchymal transition, stimulation of angio- and lymphangiogenesis, and the formation of an immunosuppressive tumor microenvironment.

A detailed analysis of gastric stromal remodeling toward an HCTD-associated protumor phenotype is provided, including original data (immunohistochemical assessment of TGF- β 1, α -SMA, and type III collagen expression) confirming the key role of TGF- β -mediated fibrogenesis in establishing a unique model of the early stage of molecular HCTD-related gastric carcinogenesis. Part II presents evidence that constitutive hyperactivation of the TGF- β signaling pathway in HCTD is accompanied by altered functional activity of major stromal cell populations, leading to impaired epithelial restitution, pathological extracellular matrix remodeling, and early development of fibrotic changes in the gastric mucosa. Overexpression of TGF- β 1, predominantly in the subepithelial stroma, correlated with an increase in α -SMA⁺ cells ($r \approx 0.74$; $p < 0.05$) and accumulation of type III collagen ($r \approx 0.3$; $p < 0.02$). Increased stiffness of the connective tissue matrix enhances mechanotransduction and TGF- β activation, forming a self-perpetuating cycle of stromal activation.

The described changes define a morphogenetic variant of chronic gastritis with early signs of neoplastic transformation — multifocal atrophy and intestinal metaplasia — characterized in young HCTD patients by a fibrotic periglandular–subepithelial pattern that promotes accelerated progression along the Correa cascade under *H. pylori*-negative conditions.

Translational research priorities are outlined, emphasizing the need for validation of TGF- β and related biomarkers as risk predictors, which opens perspectives for early screening, prevention, and the development of targeted therapeutic strategies.

Keywords: gastric cancer, molecular carcinogenesis, heritable connective tissue disorders (HCTD), connective tissue dysplasia, Marfan syndrome, TGF- β , α -SMA, myofibroblasts, cancer-associated fibroblasts (CAF), type III collagen, stromal and extracellular matrix (ECM) remodeling, tumor microenvironment (TME), epithelial–mesenchymal transition (EMT), Endothelial-to-Mesenchymal Transition (EndMT), angiogenesis, lymphangiogenesis, fibrosis, gastric mucosal atrophy; intestinal metaplasia; gastric dysplasia; immunosuppression, Correa cascade, *H. pylori*-negative gastritis.

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

TGF- β и активация стромы: путь к протуморогенной среде

В предыдущей Части I обзора были рассмотрены молекулярные механизмы дуальной роли TGF- β : на ранних стадиях неопластической трансформации слизистой оболочки желудка (СОЖ) цитокин выполняет функцию опухолевого

супрессора, индуцируя цитостаз и апоптоз, тогда как по мере накопления мутаций и инактивации генов-супрессоров клетки утрачивают чувствительность к его антипролиферативным сигналам и TGF- β переключается на проинвазивные

и прометастатические программы. Данные изменения сопровождаются контекст-зависимой перестройкой микроокружения опухоли (tumor microenvironment, TME), включающей редактирование иммунного ответа, формирование иммуносупрессивной сети и ремоделирование стромы (далее внеклеточного матрикса, ВКМ). Ключевым звеном в данном процессе выступает TGF- β -индуцированная миграция фибробластов и их дифференцировка в α SMA⁺ миофибробласты — и их злокачественный фенотип опухоли-ассоциированные фибробласты (cancer-associated

fibroblasts, CAF) [1, 2]. В условиях двойственной роли TGF- β и, одновременно её конститутивной сверхэкспрессии на фоне наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) эти процессы приобретают ещё большую выраженность и непредсказуемость [3, 4]. В связи с этим особое значение приобретает изучение TME, биологии CAF и их взаимодействия с инфильтрирующими иммунными клетками на фоне ННСТ, остающееся на сегодняшний день недостаточно исследованным и имеющими принципиальное значение для понимания канцерогенеза.

Стромальные механизмы (активация миофибробластов α SMA⁺) и микроокружение опухоли как «медиаторы» эффекта TGF- β .

Возникновение, прогрессирование и исходы рака желудка (РЖ) зависят от окружающей среды, известной как TME. Последнее представляет собой динамическую систему, структурированную и/или формирующую преимущественно за счет активированных фибробластических клеток с миофибробластическим фенотипом (α SMA⁺ миофибробластов), эндотелиальных клеток высокой плотности, обеспечивающих формирование ангиогенных ниш, и ассоциированного воспалительного инфильтрата [5]. Последний включает как врождённые (макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки), так и адаптивные иммунные элементы (Т- и В-лимфоциты), однако их детальный разбор выходит за пределы данного обзора.

Ключевым регулятором этой системы является TGF- β , обладающий мощной хемотаксической и дифференцирующей активностью. В частности, TGF- β направленно модулирует поведение ключевых стромальных клеточных популяций и/или ВКМ — индуцирует трансформацию фибробластов в CAF, изменяет ангиогенные свойства эндотелия и поляризует иммунные клетки, тем самым перепрограммируя межклеточные сигнальные

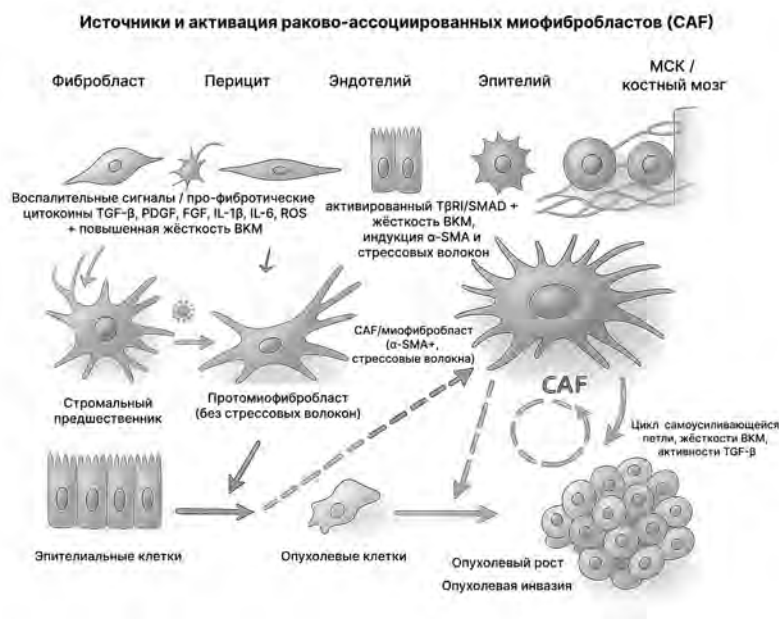
сети в сторону опухолестимулирующего фенотипа [6]. Фибробласты и их активированные формы — CAF, в свою очередь выступают ключевыми медиаторами TGF- β , формируя проонкогенное микроокружение [7]. При этом, активированные CAF, формируют положительную аутокринно-паракринную петлю, продуцируя TGF- β и широкий спектр проонкогенных медиаторов — цитокинов и факторов роста (TGF- α , FGF, HGF, PDGF, CTGF и пр.) [6, 8].

Таким образом, TGF- β в кооперации с CAF ремоделируют ВКМ, создавая условия для инвазии, ангиогенеза и метастатического каскада, способствуя формированию протуморогенной «ниши» [2, 6]. Kalluri R. с соавторами (2016) назвал CAF — «центральными оркестраторами» TME, чья активация индуцируется именно TGF- β » [7].

Интерес к биологии и иммунорегуляторной роли CAF, продолжает неуклонно возрастать. Для CAF характерны высокая гетерогенность происхождения и фенотипическая пластичность: их источниками могут быть резидентные фибробласты, мезенхимальные стволовые клетки (МСК), а также эпителиальные и эндотелиальные клетки СОЖ,

Рисунок 1

Дифференцировка раково-ассоциированных миофибробластов (CAF) и их роль в опухолевом росте и инвазии. **Пояснения.** CAF формируются из различных предшественников (фибробласты, перициты, эндотелий, эпителий, МСК) под действием TGF- β и ремоделирования ВКМ. Их активация сопровождается экспрессией α -SMA и формированием стрессовых волокон, что ведет к фиброзу, иммунной супрессии, поддержке опухолевого роста и инвазии. **Сокращения:** ВКМ — внеклеточный матрикс; КМ — костный мозг; МСК — мезенхимальные стромальные/стволовые клетки; α -SMA — α -гладкомышечный актин (*alpha-smooth muscle actin*); CAF — раково-ассоциированные фибробласты (*cancer-associated fibroblasts*); FGF — фактор роста фибробластов (*fibroblast growth factor*); IL-1 β — интерлейкин-1 β (*interleukin-1 beta*); IL-6 — интерлейкин-6 (*interleukin-6*); PDGF — тромбоцитарный фактор роста (*platelet-derived growth factor*); ROS — активные формы кислорода (*reactive oxygen species*); SMAD — медиаторы сигнального пути TGF- β (SMAD-белки); T β RI — рецептор TGF- β I типа (*TGF- β receptor type I; ALK5*); TGF- β — трансформирующий фактор роста β -1 (*transforming growth factor beta*).



вовлекаемые в обширную реципрокную сигнализацию (Рис. 1).

Не вдаваясь в классификацию функциональных подтипов CAF, следует подчеркнуть, что они выступают ключевыми медиаторами межклеточных взаимодействий, используя широкий спектр цитокинов, хемокинов и экзосом [9] для рекрутирования и модуляции иммунных клеток в ТМЕ. Через депонирование и ремоделирование ВКМ CAF изменяют его архитектуру, одновременно поляризуя макрофаги в M2-фенотип, усиливая дифференцировку Treg и привлечение миелоидных супрессорных клеток (MDSC). К примеру костномозговые МСК активно рекрутируются / «мигрируют» в зону повреждения СОЖ и под действием TGF- β 1, хемокинов (CCL2, CXCL12) проходят

трансдифференцировку в CAF, формируя функционально и фенотипически гетерогенную популяцию [1]. К числу молекулярных признаков неблагоприятной активности CAF, кроме экспрессии α -SMA относятся дополнительные маркеры активации — белок активации фибробластов (fibroblast activation protein, FAP) и рецептор β к тромбоцитарному фактору роста (platelet-derived growth factor, PDGFR β), усиливающие пролиферацию, миграцию клеток и ангиогенез. В условиях канцерогенеза их экспрессия коррелирует с агрессивным фенотипом опухоли и неблагоприятным прогнозом.

В совокупности это формирует иммуносупрессивный профиль ТМЕ, способствующий опухолевому росту, инвазии, метастазированию и развитию химиорезистентности.

Ремоделирование опухолевой стромы, формирование «механической» ниши.

Важный вклад в канцерогенез вносит индуцированный TGF- β *эндотелиально-мезенхимальный переход* (*endothelial-mesenchymal transition*, ЭНДОМП), в ходе которого эндотелиальные клетки утрачивают межклеточные адгезивные контакты, приобретают мезенхимальные свойства (активируют мезенхимальные транскрипционные программы) и встраиваются в пул CAF [10], усиливая фибробластический компонент ТМЕ. Дополнительно TGF- β нарушает барьерную функцию эндотелия, повышая сосудистую проницаемость посредством дестабилизации межэндотелиальных соединений и индукции ангиопоэтин-подобного белка-4 (ANGPTL4). Последний не только способствует ангиогенезу и усилению доставки питательных веществ к опухоли, но и облегчает трансэндотелиальную миграцию опухолевых клеток, обеспечивая их выход в системный кровоток и метастатическую диссеминацию [11].

Параллельно TGF- β является центральным индуктором *эпителиально-мезенхимального перехода* (*epithelial-mesenchymal transition*, ЭМП) — ключевой онкогенной программы, трансформирующей эпителиальные клетки в подвижные, инвазивные фенотипы экспрессией мезенхимальных маркеров (N-cadherin, виментин, фибронектин) [12, 13, 14]. Повышение клеточной подвижности и инвазивного потенциала опосредуется утратой эпителиальной полярности и адгезии (снижением экспрессии белков межклеточной адгезии E-кадгерина, комплекса E-кадгерина / β -катенин) ведущей к активации миграционных каскадов и ремоделирование цитоскелета с жесткой архитектурой [15].

Физиологически ЭМП необходим для эмбрионального развития (тип 1 ЭМП) и репаративных процессов (тип 2 ЭМП), однако при опухолевой прогрессии (тип 3 ЭМП) он обеспечивает клеткам аденокарциномы способность к инвазии и диссеминации. При дисплазии СОЖ аберрантная экспрессия комплекса E-cadherin/ β -catenin выявляется в 36% случаев, а при аденокарциноме — в 46%, что отражает раннее вовлечение нарушений клеточной адгезии в онкогенезе [15].

TGF- β индуцированные эффекты ЭМП, подавляющие экспрессию эпителиальных белков (E-кадгерина и пр.), опосредуются транскрипционными регуляторами (SNAIL, ZEB, TWIST [12, 13]. Контекстуальная зависимость ЭМП, индуцированного TGF- β , определяет двойственность его эффектов: при ранней активации он может запустить «летальный ЭМП» (старение или апоптоз предраковых клеток), тогда как в прогрессирующих опухолях происходит функциональное разделение ЭМП и апоптотических сигналов. В этих условиях ЭМП используется исключительно как механизм инвазии, диссеминации и метастазирования, что иллюстрирует переход TGF- β от опухолевого супрессора к промотору метастатического фенотипа [13, 16].

Гиперактивация TGF- β -сигналинга в ТМЕ индуцирует не только провоспалительные, но и ангиогенные и лимфангиогенные программы, формируя сосудистый фенотип, благоприятный для опухолевой прогрессии. Под действием TGF- β фибробласты, эндотелиальные и опухолевые клетки начинают продуцировать сосудистые факторы роста, включая VEGF, а также VEGF-C — ключевой медиатор лимфангиогенеза [17, 18]. В моделях клеточных линий аденокарциномы желудка TGF- β 1 положительно коррелирует с гиперэкспрессией VEGF-C [18], тогда как ингибирование рецептора TGF- β RI (малая молекула T β RI/ALK5-ингибитора галунисертиб) приводит к снижению секреции VEGF-C и подавлению лимфангиогенеза *in vitro* [19]. В ксенотрансплантатах опухолей желудка нейтрализация TGF- β сопровождается уменьшением экспрессии VEGF/ MCP-1 и снижением сосудистой плотности [20].

Существенную роль в канцерогенезе играет прогрессирование иммуносупрессии с формированием оси/механизма уклонения от иммунного надзора за счет взаимодействия CAF с инфильтрирующими опухоль иммунными клетками и иммуносупрессивного действия TGF- β 1 [2].

Важной представляется *хемокиновая ось: MCP-1 (CCL2) и моноцитарный рекрутинг*. Исследование Mutoh и соавт. (2010) показало, что

TGF- β 1-индуцированная экспрессия хемокина MCP-1 (моноцитарного хемотаксисного белка-1, CCL2) в СОЖ, в условиях кишечной метаплазии и аденокарциномы желудка обеспечивает рекрутирование моноцитов независимо от персистенции *H. pylori*, формируя основу для последующей дифференцировки этих клеток в CAF и поддержания хронического воспаления и опухолевого микроокружения [21]. В трансгенной модели кишечной метаплазии (с экспрессией Cdx2) отмечено двукратное увеличение числа тканевых макрофагов в зоне метаплазии и шестикратное — на стадии аденокарциномы; повышение уровня транскрипта MCP-1 в эксперименте сопровождалось примерно в 13 раз [21]. Метаплазированные участки демонстрировали также повышение экспрессии TGF- β RI, причём оба белка — TGF- β 1 и его рецептор — локализовались в субэпителиальных миофибробластах, что подтверждается и результатами наших исследований [22, 23, 24].

Вторым компонентом иммуномодуляции считается ось *Treg/M2-макрофаг — NK/CTL*. TGF- β 1 поляризует макрофаги в M2-фенотип и нейтрофилы в N2-фенотип, формируя опухоль-ассоциированные субпопуляции TAM и TAN (т. е. индуцируя поляризацию миелоидных клеток (MDSC) в протуморогенные фенотипы). Одновременно TGF- β 1 усиливает дифференцировку CD4⁺ Т-клеток в регуляторные Treg, тогда как цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты (CTL) и NK-клетки подвергаются функциональному подавлению. На уровне опухолевых клеток TGF- β 1 снижает экспрессию молекул МНС класса I и лигандов NKG2D, что препятствует их распознаванию системой иммунитета. Совокупность этих эффектов облегчает уклонение опухоли от иммунного надзора и способствует её прогрессии.

Таким образом, CAF выступают в роли координаторов иммунной супрессии. Иммуносупрессивная петля в ТМЕ поддерживается как за счёт воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8 и др.),

выделяемых активированными иммунными клетками и трансформирующими резидентные фибробласты в провоспалительные CAF [10], так и благодаря самим CAF. Последние секретируют IL-6, CXCL12, PGE2, IDO, что рекрутирует Treg, M2-макрофаги, MDSC и одновременно подавляют активность NK-клеток [1]. Дополнительно CAF индуцируют экспрессию иммунных контрольных точек (PD-1/PD-L1, CTLA-4), ограничивая миграцию и индуцируя апоптоз цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов [25], что снижает эффективность опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL), усиливает иммунное ингибирование и облегчает уклонение опухоли от иммунного надзора [1]. Подробный обзор иммуносупрессивных механизмов TGF- β 1 представлен в работе D. Hinshaw с соавт. (2019) [26].

Таким образом, современные представления о патогенезе РЖ свидетельствуют, что его прогрессия определяется не только генетическими изменениями эпителиальных клеток, но и сложной сетью взаимодействий между стромой, иммунной системой, эндотелием и эпителием. Во ВКМ формируется динамическое перекрёстное сигнальное поле, которое задаёт направление канцерогенеза и модулирует инвазивный и метастатический потенциал опухоли, где центральным координатором выступает TGF- β 1, выполняющий контекст-зависимые функции. При переключении на проонкогенные программы, TGF- β 1 реализует широкий спектр проонкогенных эффектов, включая индукцию ЭМП, ЭндоМП, стимуляцию ангио- и лимфангиогенеза через CAF, иммуносупрессию и уклонение от иммунного надзора, а также поддержание опухолевого фенотипа МСК (данный аспект в настоящем обзоре не рассматривался), что в конечном итоге способствует агрессивному росту и диссеминации аденокарциномы желудка. Динамика эффектов TGF- β в последовательности Соггеа при канцерогенезе желудка представлена в таблице 1.

Иммуногистохимические данные: TGF- β 1, α -SMA и коллаген III при ННСТ (результаты собственных клинических наблюдений)

Для проверки нашей гипотезы и рабочей модели (Часть I) с учетом вышеописанных процессов был проведён ретроспективный анализ ранее выполненного исследования биопсий слизистой оболочки желудка у пациентов (17–41 года) с синдромом Марфана (СМ) и марфаноподобными фенотипами (МПФ), т. е. с наследственными нарушениями и/или недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ННСТ и/или НДСТ). Выполнялась гистологическая оценка и иммуногистохимический анализ (ИГА) экспрессии биомолекулярных маркеров, в частности антител к α -актину гладких миоцитов (α -SMA), коллагену III типа и TGF- β 1 (количественная морфометрия алгоритмом Positive Pixel Count (Aperio ImageScope) [23, 24].

До настоящего времени экспрессия TGF- β 1 в СОЖ рассматривалась исключительно в контексте инфекции *H. pylori* [27], тогда как в доступной

литературе изучение конститутивной гиперактивации пути TGF- β 1 в природной модели синдрома Марфана практически отсутствует. Этот факт представляет особый интерес в силу общности паттернов TGF- β -сигналинга при канцерогенезе и при ННСТ/НДСТ.

Экспрессия TGF- β 1 выявлялась во всех случаях у пациентов с признаками ННСТ / НДСТ тогда как в контрольной группе она была минимальной. Интенсивность сигнала TGF- β 1 варьировала от умеренной до высокой, достигая максимума у пациентов с СМ. Одновременно, ИГА показал универсальную цитоплазматическую экспрессию TGF- β 1 как в клетках поверхностного эпителия (в меньшей степени), так и в специализированных клетках железистого эпителия (преимущественно в области шейки желез субэпителиальной зоны, т. е. на границе эпителиального и субэпителиального компонента — lamina propria mucosae), отражая

Таблица 1
Эволюция
TGF-β-сигналинга
в прогрессии
каскада Corgea:
контекст-
зависимые
эффекты

Этап каскада	Основные эффекты TGF-β	Тип влияния
Нормальная слизистая	Поддержание гомеостаза, контроль пролиферации	Физиологический супрессор
Хронический гастрит	Индукция цитостаза и апоптоза через <i>CDKN2B/p15</i> , <i>CDKN1A/p21</i> , <i>CDKN1B/p27</i> , <i>TP53</i>	Супрессорные эффекты
Атрофия	Активация фибробластов и миофибробластов (α-SMA+), BKM-ремоделирование	Смешанные (супрессорные → фибротические)
Кишечная метаплазия	Усиление TGF-β1, TGFBR1, активация CAF, MCP-1/CCL2 — рекрутирование макрофагов и MDSC	Начало «TGF-β-парадокса»
Дисплазия	Подавление супрессорных каскадов (потеря SMAD3/4), активация RELA (NF-κB), ЭМП-индукция (SNAIL, ZEB, TWIST)	Проонкогенные эффекты
Аденокарцинома	ЭМП и ЭндоМП, иммуносупрессия (Treg↑, M2 TAM↑, TAN↑, MDSC↑), ангиогенез (VEGF-C), инвазия и метастазирование	Проонкогенный «драйвер»

Список сокращений: CAF — *Cancer-Associated Fibroblasts* (раково-ассоциированные фибробласты); *CDKN1A/p21*, *CDKN1B/p27*, *CDKN2B/p15* — гены, кодирующие ингибиторы циклин-зависимых киназ клеточного цикла; BKM — внеклеточный матрикс; ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход; ЭндоМП — эндотелиально-мезенхимальный переход; MCP-1/CCL2 — *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1); MDSC — *Myeloid-Derived Suppressor Cells* (миелоидные супрессорные клетки); RELA (p65) — субъединица транскрипционного фактора NF-κB; SMAD2/3, SMAD4, SMAD7 — медиаторы TGF-β-сигналинга; TAN — *Tumor-Associated Neutrophils* (опухоль-ассоциированные нейтрофилы); TAM — *Tumor-Associated Macrophages* (опухоль-ассоциированные макрофаги, чаще M2-фенотип); TGF-β — *Transforming Growth Factor Beta* (трансформирующий фактор роста β); TME — *Tumor Microenvironment* (микроокружение опухоли); TP53 — ген белка p53 (опухолевого супрессора); Tregs — *Regulatory T Cells* (регуляторные Т-клетки); VEGF-C — *Vascular Endothelial Growth Factor* (фактор роста сосудистого эндотелия — лимфангиогенный фактор)

вовлечённость стромального компартмента СОЖ [23, 24] (Рис. 2).

Параллельно оценивалась активность миофибробластов по иммунореактивности к α-SMA. В собственной пластинке слизистой пациентов с СМ /НДСТ обнаружено значимое увеличение числа α-SMA⁺ миофибробластов по сравнению с контролем (p=0,04). Особенно выраженная активация стромальных миофибробластов (площадь и интенсивность окрашивания α-SMA⁺ клеток) наблюдалась при СМ. Выявлена прямая корреляция между уровнем экспрессии TGF-β1 и количеством α-SMA⁺ клеток (r≈0,74), подтверждающая ведущую роль TGF-β в активации фибробластов и развитии фиброзно-дистрофических изменений СОЖ [22, 23, 24]. Другими словами, избыточная экспрессия TGF-β в СОЖ у пациентов с СМ инициировала каскад фиброгенеза, опосредованный активацией субэпителиальных миофибробластов собственной пластинки с их фенотипическим переключением в контрактильный фенотип (α-SMA-позитивные клетки, экспрессирующие α-SMA).

Следует подчеркнуть, что выявленная закономерность распределения преимущественно α-SMA⁺ клеток вблизи поверхностного эпителия и в субэпителиальной зоне (p=0,04), была сопоставима с наблюдениями Mutoh и соавт. (2010), показавших аналогичное распределение α-SMA-позитивных субэпителиальных миофибробластов в СОЖ [21]. (Рис. 3). Примечательно, что у пациентов с СМ клетки поверхностного эпителия также утрачивали присущие им эпителиальные характеристики, приобретая свойства мезенхимальных клеток, что подтверждалось экспрессией α-SMA и свидетельствовало о возможном развитии ранних процессов ЭМП [22, 24, 23].

TGF-β и выраженность фиброза стромального матрикса. Ключевым доказательством усиленной стромальной пролиферации и фиброза собственной пластинки СОЖ у пациентов с СМ являлась повышенная экспрессия коллагена III типа,

коррелирующая с увеличением числа субэпителиальных миофибробластов (α-SMA⁺) и усилением их синтетической активности. Накопление коллагена III происходило пропорционально количеству миофибробластов: максимальная экспрессия коллагена III зарегистрирована у пациентов с СМ, достоверно превышая показатели контрольной группы (p<0,05) [22, 23, 24] (Рис. 4). При этом экспрессия TGF-β1 преимущественно локализовалась в субэпителиальном слое, включая интерстициальные клетки BKM, что подтверждает его ключевую роль как патогенетического сигнала стромы. Таким образом, выраженность фиброза стромального матрикса была ассоциирована с гиперактивацией TGF-β и отражала ведущий механизм прогрессирования соединительнотканной перестройки.

Вместе с тем, TGF-β является ключевым индуктором дифференцировки фибробластов в миофибробласты — клетки с высокой α-SMA-экспрессией, сочетающие контрактильные свойства с активным синтезом компонентов BKM (в нашем случае коллагена III). В этом отношении пациенты с СМ/НДСТ представляют собой природную модель хронической дисрегуляции TGF-β и TGF-β-опосредованной миофибробластной дифференцировки. Выявленное у них диффузное усиление отложения коллагена III в строме, соответствующее значимому фиброзу, представляет собой ключевой морфологический субстрат формирования характерного фенотипа СОЖ. В частности, речь идёт о формировании специфического перигландулярно-субэпителиального паттерна, соответствующего модели *H. pylori*-независимого Corgea-каскада при ННСТ /НДСТ.

По данным Carthy J. M. (2018), для полной миофибробластной дифференцировки необходима комбинация сигналов: наличие активного TGF-β, механическое напряжение матрикса, (что косвенно согласуется с выявленным нами морфологическим паттерном у пациентов с СМ) и матриксные кофакторы (например, ED-A фибронектин). Сигналинг

реализуется как через канонический путь ($T\beta R1/II \rightarrow SMAD2/3 \rightarrow SMAD4$), так и через неканонические ветви (MAPK, PI3K/AKT, Rho/ROCK). Длительная и/или неконтролируемая активация этих путей, характерная для пациентов с СМ и подтверждаемая результатами наших исследований, во многом определяет выявленные морфологические изменения, способствуя персистенции миофибробластов и развитию хронического воспаления, фиброза и стромального ремоделирования [28]. В физиологических условиях миофибробласты обеспечивают процессы репарации тканей, однако их длительная или избыточная активация приводит к формированию хронического фиброзирующего воспаления.

Выявленные изменения интерпретируются как проявление хронической гиперактивации сигнального пути $TGF-\beta$ на фоне врождённых дефектов ВКМ при СМ/НДСТ, приводящей к стромальной активации и профибротическому ответу. Данный гистопатологический паттерн формирует особый морфогенетический вариант гастрита, не укладывающийся полностью в рамки классических классификаций и тесно ассоциированный с ускоренной предраковой перестройкой СОЖ.

В контексте обсуждения полученных результатов следует отметить, что в нормальной СОЖ *транскрипты коллагена I (COL I)* локализуются преимущественно в строме (фибробластах/миофибробластах), а не в эпителии; при опухолевом процессе сигнал экспрессии COL I значительно усиливается [29]. При «фиброзных» вариантах гастрита (коллагенозный гастрит) [30, 31], существует валидированная количественная метрика отложения фибриллярного коллагена в СОЖ, т. н. объективный маркер — субэпителиальная коллагеновая полоса > 10 мкм [32], что в нашем исследовании не оценивалось. По мере прогрессии «гастрит — метаплазия/дисплазия — рак» возрастает не только количество, но и реорганизация коллагеновых

волокон (ширина, выравнивание, анизотропия); при этом усиление и «упорядочивание» коллагенового матрикса отражают активированную стромальную нишу (CAFs/миофибробласты) и сопряжены с предраковой перестройкой СОЖ [33, 34].

Обобщая полученные гистологические данные у пациентов с проявлениями ННСТ / НДСТ можно утверждать, что избыточный коллагеновый матрикс и активированные фибробласты способствуют патологической регенерации. Одним из следствий такого стромального ремоделирования является воспалительный фиброз и нарушение нормальной регенерации слизистой, ассоциированных с повышенным риском не- и метапластической атрофии. При прогрессировании процесса на фоне атрофического гастрита могут возникать участки неполной кишечной метаплазии и дисплазии эпителия. По результатам собственных исследований хронический гастрит у пациентов с СМ/МФП/НДСТ характеризовался ранним развитием антральной атрофии слизистой оболочки (до 39% против 7,4% в контроле) и высокой частотой кишечной метаплазии (до 30% против 5%), причём выраженность атрофии тесно коррелировала со степенью выраженности кишечной метаплазии ($r = 0,7$) (Рис. 5) [22, 23, 24]. Полученные результаты согласуются с нашим более ранними наблюдениями (2010), согласно которым у пациентов с СМ частота хронического атрофического гастрита достигала ~40% при меньшей распространённости кишечной метаплазии (~9%), что, вероятно, было обусловлено различиями в критериях отбора пациентов с диспластическими фенотипами НДСТ [35]. В целом полученные результаты подтверждают воспроизводимость выявленного неблагоприятного варианта прогрессирования хронического гастрита.

Инфекция H. pylori. Учитывая предлагаемый H. pylori-независимый паттерн гистопатологических

Таблица 2

Активность $TGF-\beta$ сигнального пути и патогенетические изменения в прогрессии Correa-каскада» (обобщённые данные исследований)

Стадия	$TGF-\beta 1$ и рецепторы	SMAD-медиаторы	Миофибробласты и ВКМ	Клинические особенности
Хронический гастрит, метапластическая атрофия	$TGF-\beta 1$: уже повышен [22, 23, 24, 37, 38]. TGFBRI/2: базовые [37]	SMAD2/3, SMAD4: сохранены (фоновые) [37].	Множественные $\alpha SMA+$ миофибробласты; коллаген I и III $\uparrow$ (фиброз) [23, 24]	Мультифокальная атрофия, кишечная метаплазия; риск РЖ [35, 22, 23, 24].
Дисплазия (предрак)	$TGF-\beta 1$: значительный рост [37]; TGFBRI/2: $\uparrow\uparrow$ [39].	SMAD2/3, SMAD4: максимальная экспрессия (пик супрессии); $\uparrow$ SMAD7 [40].	Активированные CAFs продолжают продуцировать ВКМ; $TGF-\beta$ стимулирует ЭМП и ангиогенез (VEGF)	Высокий риск малигнизации. Частичная чувствительность к $TGF-\beta$ сохранена (торможение пролиферации).
Инвазивный рак желудка	$TGF-\beta 1$: гиперэкспрессия опухолью [37]; TGFBRI: $\uparrow$; TGFBRII: стабильно $\uparrow$ [37]	SMAD4/3: $\downarrow$ или потеря (утрата ингибирующих сигналов) [37]; SMAD7: высоко-негативная обратная связь [40]	Строма опухоли десмопластична: избыток миофибробластов/макрофагов; $\uparrow$ $TGF-\beta$ / MCP-1, VEGF $\uparrow$ (иммуносупрессия, неоангиогенез) [21, 17]	Инвазия в подслизистый слой, метастазы; $TGF-\beta$ работает про-онкогенно [37].

Примечание: $\uparrow$ — повышено по сравнению с нормой; $\downarrow$ — снижено;

Список сокращений: αSMA — α -гладкомышечный актин; CAF — раково-ассоциированные фибробласты; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; РЖ — рак желудка; SMAD2/3/4/7 — медиаторы $TGF-\beta$ -сигналинга; $TGF-\beta$ — трансформирующий фактор роста β ; TGFBRI/2 — рецепторы $TGF-\beta$ I/II типа; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; ВКМ — внеклеточный матрикс; ЭМП — эпителиально-мезенхимный переход.

дескрипторов и особый морфогенетический вариант гастрита, не полностью укладывающийся в рамки существующих классификаций, следует отдельно рассмотреть роль инфекционного фактора. Согласно литературным данным TGF- β 1 выступает ключевым медиатором, связывающим инфекцию *H. pylori* с прогрессией атрофии, воспалением и канцерогенезом желудка. Так, экспрессия TGF- β 1 возрастает пропорционально тяжести *H. pylori*-ассоциированного неметапластического атрофического гастрита, сопровождаясь накоплением CD68⁺ макрофагов и α -SMA⁺ миофибробластов. Доказано, что TGF- β 1 усиливает адгезию *H. pylori* к эпителию и способствует его колонизации, одновременно опосредуя воспалительный ответ и фибробластическую перестройку СОЖ [27].

В ранних работах нами было продемонстрировано существование у пациентов с СМ и МПФ дополнительных патогенетических механизмов атрофии СОЖ, независимых от *H. pylori*, которые, вероятно, формируют вторичное «искажение» клинических проявлений и определяют минимальную выраженность симптомов функциональной диспепсии [36]. Кроме того, еще ранее при изучении *H. pylori*-ассоциированных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) нами было установлено, что при НДСТ риск развития атрофии СОЖ значительно возрастает при высокой продукции IFN γ и низких концентрациях IL-10. При этом прогностическая значимость НДСТ как независимого фактора риска почти в два раза превышала таковую для инфекции *H. pylori* [35]. Одновременно, повышенные уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке (IL-1 β , IL-6, IL-8,

TNF α) патогенетически ассоциировались со снижением концентрации свободного оксипролина и отражали адаптационно-компенсаторные процессы, направленные на усиление обмена коллагена в условиях снижения метаболизма коллагенсодержащих структур при НДСТ [35].

Таким образом, конститутивная TGF- β — опосредованная активация фиброгенеза у пациентов с СМ, затрагивая как мезенхимальный, так и эпителиальный компоненты, приводит к ранним морфологическим перестройкам СОЖ. Хроническая активация сигнального пути TGF- β моделирует (воспроизводит) стромально-фибротические механизмы Сомега-каскада независимо от инфекции *H. pylori* и способствует ускоренному формированию атрофии и/или кишечной метаплазии уже в молодом возрасте. Вместе с тем, данные процессы закономерно ослабляют защитные механизмы СОЖ и повышают риск малигнизации под действием классических факторов риска, таких как инфекция *H. pylori*, диетарные канцерогены и др.

В целом результаты наших наблюдений не только поддерживают причинно-следственную цепочку «ННСТ/НДСТ — $\uparrow$ TGF- β — стромальная активация — атрофия/метаплазия — предраковые изменения СОЖ», но и задают рамку для дальнейшего анализа молекулярных основ как фиброзных, так и потенциально опухолевых процессов, для изучения формирования особого морфогенетического варианта гастрита, не укладывающегося в классические классификации. Как результат, в таблице 2 представлена тепловая карта экспрессии TGF- β и молекулярных предикторов предраковых состояний и/или изменений СОЖ.

Заключение и перспективы

Подводя итог, можно сказать, что ННСТ, такие как СМ и синдром Лосеса-Дитца, представляют собой уникальную природную модель системной дисрегуляции TGF- β -сигналинга, на фоне которой конститутивная гиперэксперсия TGF- β в СОЖ формирует уникальную модель раннего этапа молекулярного канцерогенеза желудка. Данный процесс сопровождается формированием фиброзно-ремоделированного протуморогенного микроокружения и ранним развитием морфологических перестроек СОЖ, соответствующими последовательным стадиям каскада Сомега, что создает предпосылки для ускоренного прогрессирования хронического гастрита к предраковым изменениям и, потенциально, к развитию рака желудка.

Полученные ИГХ данные (TGF- β 1, α -SMA, коллаген III) подтверждают ключевую роль TGF- β — опосредованного фиброгенеза как патогенетического «узла» канцерогенеза.

Полученные результаты задают создают концептуальную основу для разработки новых стратегий раннего скрининга, стратификации риска и таргетной терапии, ориентированных на TGF- β -сигналинг и его стромальные мишени. Очевидно, что TGF- β занимает центральное место на стыке молекулярной биологии соединительной ткани,

иммунологии и биологии рака, а выводы, полученные в ходе изучения редких генетических заболеваний и современных трансляционных исследований, уже используются для разработки новых терапевтических стратегий борьбы с раком.

В Части III будет представлена концепция *H. pylori*-независимого каскада Сомега и обсуждены её клинические следствия, включая возможности раннего скрининга, профилактики и разработки новых терапевтических мишеней.

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 № M13У-001, 2013–2015 гг.) и «Оценка слизистой оболочки желудка у мужчин призывного возраста с хроническим гастритом, ассоциированным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани» (проект № M13М-048, 2013–2015 гг.). Исследование также выполнено при поддержке Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» (2021–2025 гг.), № государственной регистрации 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

- Jogendra Singh P., et al. Cancer-associated fibroblasts: immunosuppressive crosstalk with tumor-infiltrating immune cells and implications for therapeutic resistance. *Cancers*. 2025;17(15):2484. doi: 10.3390/cancers17152484.
- Tauriello DVF, Sancho E, Batlle E. Overcoming TGF- β -mediated immune evasion in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(1):25–44. doi: 10.1038/s41568-021-00413-6.
- Oleinik EK, Shibaev MI, Ignatiev KS, Oleinik VM, Zhulai GA. Tumor microenvironment: the formation of the immune profile. *Medical Immunology*. (Russia). 2020;22(2):207–220. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-TMT-1909.
Олейник Е. К., Шибаев М. И., Игнатьев К. С., Олейник В. М., Жулай Г. А. Микроокружение опухоли: формирование иммунного профиля. Медицинская иммунология. 2020;22(2):207–220. doi: 10.15789/1563-0625-TMT-1909.
- Achyut BR, Yang L. Transforming growth factor-beta in the gastrointestinal and hepatic tumor microenvironment. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1167–1178.
- Otranto M, Sarrazy V, Bonté F, Hinz B, Gabbiani G, Desmoulière A. The role of the myofibroblast in tumor stroma remodeling. *Cell Adhes Migr*. 2012;6(3):203–219. doi: 10.4161/cam.20377.
- Veen LM, Skrabanja TLP, Derks S, de Gruijl TD, Bijlsma MF, van Laarhoven HWM. The role of transforming growth factor β in upper gastrointestinal cancers: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2021;99:102285. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102285.
- Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(9):582–598. doi: 10.1038/nrc.2016.73.
- Hasegawa T, Yashiro M, Nishii T, Matsuoka J, Fuyuhiko Y, Morisaki T, et al. Cancer-associated fibroblasts might sustain the stemness of scirrhous gastric cancer cells via transforming growth factor- β signaling. *Int J Cancer*. 2014;134(8):1785–1795. doi: 10.1002/ijc.28515.
- Rudoy AS, Moskalev AV. Exosomes of stem cells in the pathophysiology of cardiovascular diseases. *Vestn Ross Voenn-Med Akad*. 2024;26(1):113–128. (In Russ.)
Рудой А. С., Москалёв А. В. Экзосомы стволовых клеток в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2024;26(1):113–128.
- Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, Zeisberg M, Kalluri R. Discovery of endothelial-to-mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts. *Cancer Res*. 2007;67(21):10123–10128. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3127.
- Padua D, et al. TGF- β primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4. *Cell*. 2008;133(1):66–77. doi: 10.1016/j.cell.2008.01.046.
- Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178–196. doi: 10.1038/nrm3758.
- Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell*. 2016;166(1):21–45. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.028.
- Abelev GI, Eraiser TL. Epithelial–mesenchymal transition and tumor progression. *Oncology*. 2014;16(3):10–21. (In Russ.)
Абелев Г. И., Эрайзер Т. Л. Эпителиально-мезенхимальный переход и опухолевая прогрессия. Онкология. 2014;16(3):10–21.
- Zhou YN, Xu CP, Han B, Li M, Qiao L, Fang DC, et al. Expression of E-cadherin and β -catenin in gastric carcinoma and correlation with clinicopathological features and survival. *World J Gastroenterol*. 2002;8(6):987–993. doi: 10.3748/wjg.v8.i6.987.
- Velapasamy S, Dawson K, Candido-Bento L, Lai K, Tan B, Khoo BY, et al. TGF- β 1 promotes tumour progression by inducing EMT, migration, invasion, metastasis, angiogenesis and immune suppression. *Cancers (Basel)*. 2018;10(8):247. doi: 10.3390/cancers10080247.
- He Y, Rajantie I, Pajusola K, Jeltsch M, Holopainen T, Yla-Herttuala S, et al. VEGFR-3-mediated lymphatic endothelium activation is crucial for tumor entry and lymphatic spread. *Cancer Res*. 2005;65(11):4739–4746. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4576.
- Pak KH, Park KC, Cheong JH. VEGF-C induced by TGF- β 1 signaling in gastric cancer enhances tumor-induced lymphangiogenesis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):799. doi: 10.1186/s12885-019-5972-y.
- Rodón J, Carducci MA, Sepulveda-Sánchez JM, Azaro A, Calvo E, Seoane J, et al. PK/PD and biomarker evaluation of TGF- β receptor I kinase inhibitor galunisertib: phase 1 in advanced cancer. *Invest New Drugs*. 2015;33(2):357–370. doi: 10.1007/s10637-015-0192-4.
- Wilson TJ, et al. Cathepsin G-mediated enhanced TGF- β signaling promotes angiogenesis via upregulation of VEGF and MCP-1. *Cancer Lett*. 2010;288(2):162–169. doi: 10.1016/j.canlet.2009.07.020.
- Mutoh H, Sashikawa M, Hayakawa H, Sugano K. Monocyte chemoattractant protein-1 is generated via TGF- β by myofibroblasts in gastric intestinal metaplasia and carcinoma without *H. pylori* infection. *Cancer Sci*. 2010;101(8):1783–1789. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01609.x.
- Uryvaev A. M. [Clinical and morphological features of chronic gastritis in young patients with Marfan syndrome and Marfan-like phenotype]. Diss... Med Science. Minsk; 2017. 22 p. (In Russ.)
Урываев А. М. Клинико-морфологические особенности хронического гастрита у молодых пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом: автореф. дис. Минск; 2017. 22 с.
- 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(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 при синдроме Марфана и марфаноподобных

- состояниях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(6):14–18.
24. Rudoy AS, Uryvaev AM. Patogenetic mechanisms of development of precancerous changes in the stomach in patients with Marfan syndrome. *Terapiya*. 2020;(6):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):71–81. doi: 10.18565/therapy.2020.6.71-81.
25. Lakins MA, Ghorani E, Munir H, Martins CP, Shields JD. Cancer-associated fibroblasts induce antigen-specific deletion of CD8+ T cells to protect tumour cells. *Nat Commun*. 2018;9(1):948. doi: 10.1038/s41467-018-03347-0.
26. Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Res*. 2019;79(18):4557–4566. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
27. Sun Y, Liu YQ, Feng GS, Li JY. [Role of transforming growth factor beta1 in the development of atrophic gastritis]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009;41(6):635–639. Chinese. PMID:20019772.
28. Carthy JM. TGFβ signaling and control of myofibroblast differentiation: implications for chronic inflammatory disorders. *J Cell Physiol*. 2018;233(1):98–106. doi: 10.1002/jcp.25879.
29. Su C-Q, Qiu H, Zhang Y. Localization of keratin mRNA and collagen I mRNA in gastric cancer by in situ hybridization and hybridization electron microscopy. *World J Gastroenterol*. 1999;5(6):527–530. doi: 10.3748/wjg.v5.i6.527.
30. Arnason T, Brown I, Goldsmith JD, et al. Collagenous gastritis: a morphologic and immunohistochemical study of 40 patients. *Mod Pathol*. 2015;28(4):533–544. doi: 10.1038/modpathol.2014.119.
31. Mandaliya R, DiMarino AJ, Abraham S, Burkart A, Cohen S. Collagenous gastritis: a rare disorder in search of a disease. *Gastroenterol Res*. 2013;6(4):139–144. doi: 10.4021/gr564w.
32. Kamimura K, Kobayashi M, Sato Y, Aoyagi Y. Collagenous gastritis: review. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(3):265–273. doi: 10.4253/wjge.v7.i3.265.
33. Zhou Z-H, Ji C-D, Xiao H-L, Zhao H-B, Cui Y-H, Bian X-W. Reorganized collagen in the tumor microenvironment of gastric cancer and its association with prognosis. *J Cancer*. 2017;8(8):1466–1476. doi: 10.7150/jca.18466.
34. Almici E, Arshakyan M, Carrasco J-L, et al. Quantitative image analysis of fibrillar collagens reveals novel diagnostic and prognostic biomarkers and histotype-dependent aberrant mechanobiology in lung cancer. *Mod Pathol*. 2023;36(7):100155. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100155.
35. Rudoy A. S. [Diseases of the upper gastrointestinal tract]. Diss... med Science. Saint Petersburg: S. M. Kirov Military Medical Academy; 2009. 49 p. (In Russ.)
Рудой А. С. Заболевания верхних отделов ЖКТ у молодых взрослых с ННСТ: автореферат диссертации. Санкт-Петербург: ВМА им. С. М. Кирова; 2009. 49 с.
36. Rudoy A. S., Uryvaev A. M. Functional dyspepsia... *Pediatr (St Petersburg)*. 2016;7(3):76–83. (In Russ.)
Рудой А. С., Урываев А. М. Функциональная диспепсия... *Педиатр*. 2016;7(3):76–83.
37. Kim S-H, Lee S-H, Choi Y-L. et al. Extensive alteration in TGF-β pathway and TP53 along gastric dysplasia-carcinoma sequence. *Histol Histopathol*. 2008;23(11):1439–1452. doi: 10.14670/HH-23.1439.
38. Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel VYa. Molecular mechanisms... *Vestn Ross Voenno-Med Akad*. 2015;(3):83–88. (In Russ.)
Москалёв А. В., Рудой А. С., Апчел В. Я. Молекулярные механизмы... *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015;(3):83–88.
39. Guo W, Dong Z, Guo Y, Kuang G, Yang Z, Shan B. Concordant repression... *Mol Biol Rep*. 2012;39(10):9453–9462. doi: 10.1007/s11033-012-1810-x.
40. 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.

К статье

Молекулярный канцерогенез желудка: формирование протуморогенной среды при наследственных нарушениях (дисплазиях) соединительной ткани — Часть II (стр. 128–137)

To article

Molecular gastric carcinogenesis: formation of a protumor microenvironment in heritable connective (dysplasia) tissue disorders — Part II (p. 128–137)

Рисунок 2

Эпителий и субэпителиальный слой слизистой оболочки желудка пациента с синдромом Марфана. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к TGF- β 1. Хромоген ДАБ, контрокрашивание гематоксилином Майера; общ. увел. $\times 400$ (ок. $\times 10$, об. $\times 40$). Экспрессия ТФР β 1 различной интенсивности (положительное окрашивание от светло- до темно-коричневого цвета) в эпителии и интерстициальной ткани: в виде гомогенного или мелкогранулярного (преимущественно умеренного) цитоплазматического окрашивания в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка (преимущественно в области шейных желез), фибробластах и/или миофибробластах, эндотелиальных (адвентициальных) клеток.

Figure 2

Epithelium and subepithelial layer of the gastric mucosa in a patient with Marfan syndrome. IHC for TGF- β 1 (DAB). Chromogen: DAB; counterstained with Mayer's hematoxylin; total magnification $\times 400$ (obj. $\times 40$, ocular $\times 10$). TGF- β 1 expression of varying intensity (positive staining from light to dark brown) is observed in both the epithelium and interstitial tissue, appearing as homogeneous or finely granular (predominantly moderate) cytoplasmic staining in epithelial cells of the gastric mucosa (mainly in the neck gland region), as well as in fibroblasts and/or myofibroblasts and endothelial (adventitial) cells.

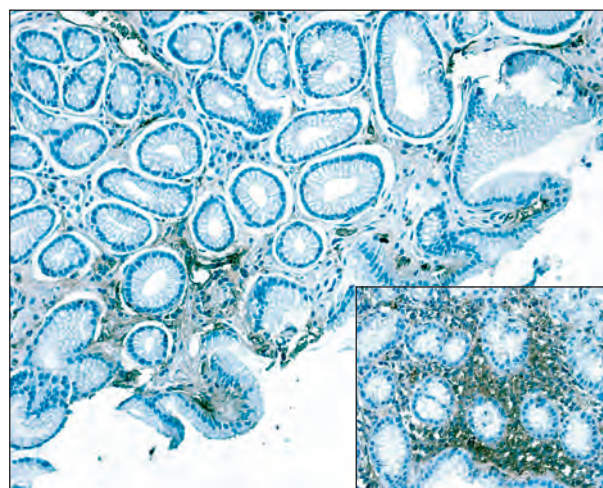


Рисунок 3

Эпителий и субэпителиальный слой слизистой оболочки желудка у пациента с синдромом Марфана. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами на α -SMA; контрокрашивание гематоксилином Майера; общ. увел. $\times 400$ (ок. $\times 10$, об. $\times 40$). Экспрессия α -SMA в виде четкого (гомогенного или мелкогранулярного) цитоплазматического окрашивания интерстициальных миофибробластов и отдельных клеток желудочного эпителия (преимущественно негативен) в коричневый цвет различной интенсивности; эпителий преимущественно негативен. На увеличенном фрагменте (вставка) плотные скопления α -SMA-клеток по периферии желез и непосредственно под поверхностным эпителием (миофибробласты собственной пластинки, формирующие перигландулярные и субэпителиальные пучки).

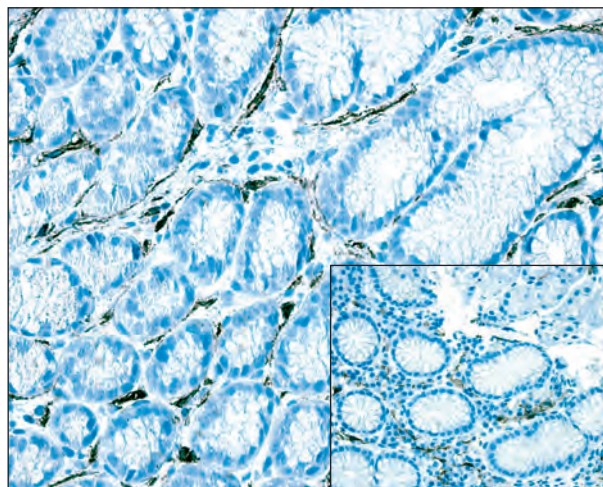


Figure 3

Epithelium and subepithelial layer of the gastric mucosa in a patient with Marfan syndrome. IHC for α -SMA (DAB), counterstained with Mayer's hematoxylin; total magnification $\times 400$ (obj. $\times 40$, ocular $\times 10$). α -SMA expression is observed as distinct (homogeneous or finely granular) cytoplasmic staining of interstitial myofibroblasts and occasional gastric epithelial cells (mostly negative), in brown color of varying intensity; the epithelium is predominantly negative. In the magnified inset, dense clusters of α -SMA-positive cells are seen around the glands and directly beneath the surface epithelium (lamina propria myofibroblasts forming periglandular and subepithelial bundles).

Рисунок 4

Эпителий слизистой оболочки желудка пациента с синдромом Марфана. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к Col III. Хромоген ДАБ, контрокрашивание гематоксилином Майера; общ. увел. $\times 400$ (ок. $\times 10$, об. $\times 40$). Поверхностный эпителий (сверху, сине-голубой тон) и собственная пластинка слизистой (ниже). В строме — интенсивное коричневое ДАБ-окрашивание по ходу субэпителиальных, перигландулярных и периваскулярных коллагеновых волокон, формирующих густую сетчатую и пучковую структуру вокруг желез и между ними. Эпителиальные клетки в целом негативны по Col III, что подчёркивает стромальное накопление белка. На увеличенном фрагменте (вставка) отчетливо видны утолщённые перигландулярные пучки и периваскулярные кольца из коллагена III (перигландулярно-субэпителиальный паттерн); местами — субэпителиальная «полоса» уплотнённого матрикса.

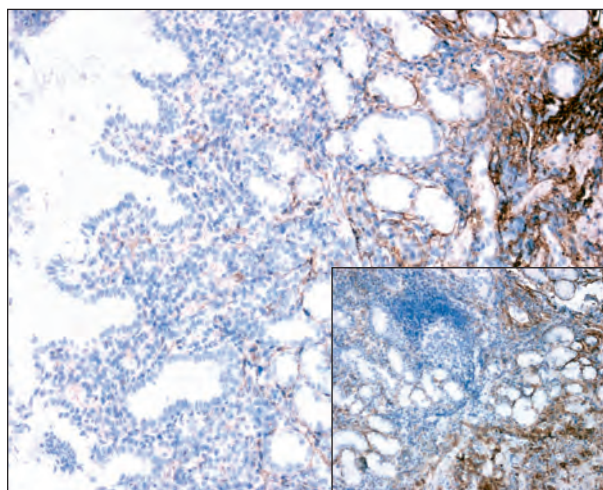


Figure 4

Epithelium of the gastric mucosa in a patient with Marfan syndrome. IHC for Col III antibody. Chromogen: DAB; counterstained with Mayer's hematoxylin; total magnification $\times 400$ (obj. $\times 40$, ocular $\times 10$). The superficial epithelium (upper, blue–cyan hue) and the lamina propria of the mucosa (below) are shown. In the stroma, intense brown DAB staining is observed along subepithelial, periglandular, and perivascular collagen fibers, forming a dense reticular and bundled network around and between the glands. Epithelial cells are generally negative for Col III, emphasizing stromal protein accumulation. In the magnified inset, thickened periglandular bundles and perivascular rings of type III collagen are clearly visible (periglandular–subepithelial pattern); in some areas, a subepithelial “band” of condensed matrix is evident.

Рисунок 5

Слизистая оболочка антрального отдела желудка пациента с марфаноподобным фенотипом с хроническим *H. pylori*-негативным гастритом с легкой активностью. (Г-Э; общ. увел. $\times 400$: ок. $\times 10$, об. $\times 40$) Слайды 1 и 2: Отмечается кишечная метаплазия поверхностно-ямочного эпителия полного (тонкокишечного, тип I) типа: видны бокаловидные клетки и призматические клетки с признаками абсорбтивной дифференцировки (вставка — увеличение зоны, обозначенной стрелкой). Определяется атрофия антральных желез (редукция железистых структур) и выраженная хроническая (лимфоплазматическая) инфильтрация собственной пластинки; признаки активности лёгкой степени (скудные нейтрофилы).

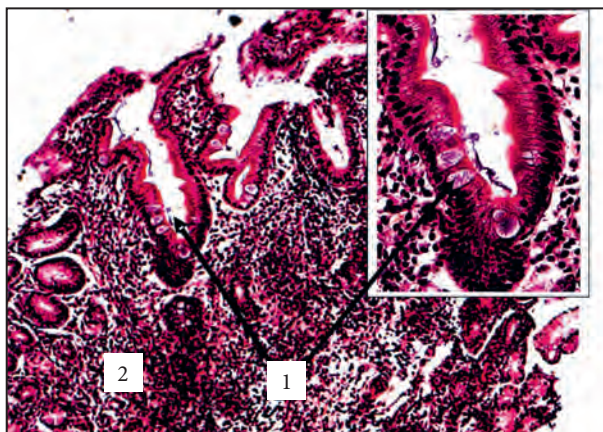


Figure 5

Gastric antral mucosa of a patient with a Marfan-like phenotype and chronic *H. pylori*-negative gastritis with mild activity. (H&E stain; total magnification $\times 400$: ocular $\times 10$, objective $\times 40$) Slides 1 and 2: Intestinal metaplasia of the surface–foveolar epithelium of the complete (small intestinal, type I) type is observed: goblet cells and columnar cells with features of absorptive differentiation are visible (inset — enlarged view of the area indicated by the arrow). Atrophy of the antral glands (reduction of glandular structures) and marked chronic (lymphoplasmacytic) infiltration of the lamina propria are noted; mild activity is present (few neutrophils).