

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-240-8-138-148>

Дисплазии соединительной ткани и парадокс TGF- β : новая концепция *H. pylori*-независимого каскада Correa (обзор, перспективы) и терапевтический таргетинг — Часть III

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. Дисплазии соединительной ткани и парадокс TGF- β : новая концепция *H. pylori*-независимого каскада Correa (обзор, перспективы) и терапевтический таргетинг — Часть III. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 138–148 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-138-148

✉ 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

Накопленные экспериментальные и клинко-морфологические данные позволяют предложить концепцию *H. pylori*-независимого варианта каскада Correa — альтернативного пути канцерогенеза желудка у пациентов с наследственными нарушениями и недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ННСТ/НДСТ). В третьей части обзора обобщены литературные сведения и собственные результаты, обосновывающие концепцию. Согласно предложенной модели, инициирующим звеном патологического процесса выступает хроническая гиперактивация сигнального пути TGF- β на фоне врожденной структурной неполноценности внеклеточного матрикса — феномен, обозначаемый как «парадокс TGF- β ». Данное состояние формирует *H. pylori*-независимый вариант предраковой трансформации слизистой оболочки желудка, характеризующийся стадийной эволюцией морфогенетических изменений от атрофии к кишечной метаплазии и дисплазии. Стромальные механизмы при ННСТ / НДСТ формируют протуморогенную микросреду и ускоряют неопластическую прогрессию. Предлагаемая концепция расширяет существующую этиопатогенетическую парадигму рака желудка, выделяя особую когорту пациентов с ННСТ/НДСТ, требующую раннего наблюдения и персонализированного ведения. Клинические следствия включают целевую эндоскопическую стратификацию риска (OLGA/OLGIM), прицельную биопсию и морфологическую верификацию очагов атрофии/метаплазии у пациентов с ННСТ/НДСТ, независимо от статуса *H. pylori*. Терапевтические импликации охватывают таргетирование TGF- β -оси (ингибиторы TGF- β RI, лиганд-ловушки, комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек), антифибротические стратегии (в том числе сартаны), а также подходы, направленные на раково-ассоциированные фибробласты, и ремоделирование внеклеточного матрикса. Обозначены приоритеты трансляционных исследований и необходимость оценки комбинированных схем терапии.

Ключевые слова: TGF- β ; парадокс TGF- β ; гиперактивация TGF- β -сигналинга; дисплазия соединительной ткани (ННСТ/НДСТ); синдром Марфана; марфаноподобные фенотипы; внеклеточный матрикс (ВКМ); фибриллин-1 (FBN1); рецепторы TGF- β (TGFBR1/2); раково-ассоциированные фибробласты (CAF); ремоделирование ВКМ; хронический гастрит; атрофия слизистой оболочки желудка; кишечная метаплазия; дисплазия; каскад Correa; *H. pylori*-независимый канцерогенез; рак желудка; иммуносупрессия; эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМТ); эндотелиально-мезенхимальный переход (ЭндоМТ); ось FAK/LOX; химиорезистентность; таргетная терапия; ингибиторы TGF- β ; сартаны как антифибротическая стратегия

EDN: LEZRYB



Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов



Connective tissue dysplasias and the TGF- β paradox: a new concept of the *H. pylori*-independent Correa cascade (review, perspectives) and therapeutic targeting — Part III

A. S. Rudoy

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

Citation: Rudoy A. S. Connective tissue dysplasias and the TGF- β paradox: a new concept of the *H. pylori*-independent Correa cascade (review, perspectives) and therapeutic targeting — Part III. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 138–148. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-138-148

✉ *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

Accumulating experimental and clinicopathological evidence supports the concept of an *H. pylori*-independent variant of the Correa cascade — an alternative pathway of gastric carcinogenesis observed in patients with heritable and undifferentiated connective tissue dysplasias (HCTD/UDCTD). Part III of the review summarizes both literature data and the author's own findings supporting this concept. According to the proposed model, the initiating event of the pathological process is the chronic hyperactivation of the transforming growth factor- β (TGF- β) signaling pathway against the background of congenital structural deficiency of the extracellular matrix (ECM) — a phenomenon referred to as the “TGF- β paradox.” This condition gives rise to an *H. pylori*-independent variant of precancerous transformation of the gastric mucosa, characterized by a stepwise morphogenetic evolution from atrophy to intestinal metaplasia and dysplasia. Stromal mechanisms in HCTD/UDCTD create a protumorigenic microenvironment and accelerate neoplastic progression. The proposed concept expands the current etiopathogenetic paradigm of gastric cancer, identifying a distinct cohort of patients with HCTD/UDCTD who require early surveillance and personalized management. Clinical implications include targeted endoscopic risk stratification (OLGA/OLGIM), site-specific biopsy, and morphological verification of atrophic and metaplastic foci in patients with HCTD/UDCTD, irrespective of *H. pylori* status. Therapeutic implications encompass targeting of the TGF- β axis (TGF- β RI inhibitors, ligand traps, and combinations with immune checkpoint inhibitors), antifibrotic strategies (including sartans), as well as approaches directed toward cancer-associated fibroblasts (CAFs) and the extracellular and extracellular matrix remodeling. Priorities for translational research and evaluation of combined treatment regimens are outlined.

Keyword: TGF- β ; TGF- β paradox; TGF- β signaling hyperactivation; connective tissue dysplasia (HCTD/UDCTD); Marfan syndrome; Marfan-like phenotypes; extracellular matrix (ECM); fibrillin-1 (FBN1); TGF- β receptors (TGFBR1/2); cancer-associated fibroblasts (CAF); ECM remodeling; chronic gastritis; gastric mucosal atrophy; intestinal metaplasia; gastric dysplasia; Correa cascade; *H. pylori*-independent carcinogenesis; gastric cancer; immunosuppression; epithelial-mesenchymal transition (EMT); endothelial-mesenchymal transition (EndoMT); FAK/LOX axis; chemoresistance; targeted therapy; TGF- β inhibitors; sartans as an antifibrotic strategy

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

ННСТ-зависимый путь канцерогенеза желудка (вариант «Correa-каскада»). Классический каскад Correa описывает поэтапное развитие аденокарциномы желудка через последовательность изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) — от хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита к атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и, наконец, инвазивному раку. Однако накопленные данные свидетельствуют, что аналогичный предраковый каскад может реализовываться и при отсутствии *H. pylori* — у пациентов с наследственными нарушениями и/или недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ННСТ/НДСТ). В данной когорте лиц инициирующим

является не инфекционный фактор [1–4], а хроническая сигнальная пути TGF- β на фоне структурной «неполноценности» внеклеточного матрикса (ВКМ) — «парадокс TGF- β » и/или патологический процесс, воспроизводящий ключевые эффекты инфекции, стимулирующий хроническое воспаление и фиброз [5]. В результате ННСТ/НДСТ создают патогенетический фон для ускоренного прохождения предраковых стадий (гастрит → атрофия → метаплазия → дисплазия) даже при *H. pylori*-негативном статусе. Собственные наблюдения показали, что у лиц молодого возраста с синдромом Марфана (СМ) и родственными “Marfan-like” фенотипами чаще выявлялся ранний атрофический

гастрит с кишечной метаплазией (до 30% против 5% в контроле) [1–4], что согласуется с рекомендациями повышенной онконастороженности и раннего скрининга, выдвигаемыми в популяционных исследованиях пациентов с СМ [6]. Структурно-морфологический фенотип и/или паттерн СОЖ при отсутствии *H. pylori* подтверждает реализацию альтернативного предракового каскада, задавая новую концепцию этиопатогенеза рака желудка и необходимость выделения особой группы пациентов повышенного риска и прицельного наблюдения.

Обсуждение парадоксальной роли TGF-β в строме СОЖ и канцерогенезе на фоне ННСТ / НДСТ. TGF-β является классическим примером цитокина с дуальными эффектами. На ранних этапах неопластической трансформации СОЖ TGF-β активирует супрессорные механизмы — цитостаз и апоптоз, подавляет пролиферацию эпителиальных клеток. Однако в условиях хронической системной дисрегуляции TGF-β-сигналинга на фоне НДСТ TGF-β переключается с супрессорных на проонкогенные программы, включая активацию фиброза, воспалительных и иммуномодулирующих каскадов. Этот парадокс TGF-β особенно значим в СОЖ, где морфологический фон ННСТ — выраженные нарушения архитектоники ВКМ, дефицит фибриллина, дефекты коллагена и эластина, а также повышенная активность миофибробластов — создаёт основу для предраковых изменений.

Стромальные клетки, прежде всего фибробласты и их активированный вариант — раково-ассоциированные фибробласты (CAF), превращаются в центральные «медиаторы» действия TGF-β, формируя и модулируя опухолевое микроокружение [7]. Современные данные показывают, что CAF играют системообразующую роль в иммунной супрессии, ремоделировании ВКМ и устойчивости опухоли к терапии. Перенос этих знаний в гастроэнтерологический контекст позволяет рассматривать TGF-β-опосредованные стромальные механизмы как ключ к пониманию прогрессии метаплазии и/или дисплазии СОЖ при ННСТ.

Источники и избыточная активация миофибробластов при ННСТ. Физиологическая роль резидентных фибробластов СОЖ заключается в поддержании гомеостаза ВКМ, регуляции регенерации и репарации. Под влиянием TGF-β, окислительного стресса и гипоксии фибробласты переходят в активированный контрактильный фенотип с экспрессией α-SMA [2–4, 9]. При НДСТ развитию гипоксических условий способствует сосудистая дисрегуляция, детально описанная в работах Омской школы под руководством Г. И. Нечаевой [8]. Описанный процесс отражает универсальный механизм «wound healing-like response» [10]. На ранних этапах данный ответ реализуется через феномен эпителиальной реституции — быструю миграцию интактных эпителиоцитов по краю дефекта без их пролиферации, что обеспечивает немедленное восстановление целостности слизистой. При ННСТ данный компенсаторный механизм оказывается чрезмерно активным, обеспечивая поверхностное заживление эрозий без перехода в язвенный дефект. Так наши ранние наблюдения клинико-эндоскопических

и морфологических особенностей эрозивных поражений СОЖ показали отсутствие случаев язвообразования в желудке и двенадцатиперстной кишки при СМ и “Marfan-like” фенотипах, [1, 11], что объясняется активацией указанного «ранозаживляющего» механизма. Тем не менее при хронизации воспаления «wound healing-like response» становится персистирующим, что может трансформировать временную регенераторную программу в устойчивый источник фиброза, протуморогенных сигналов и иммуносупрессивной среды.

Эпителиальные и эндотелиальные клетки слизистой также могут под действием TGF-β приобретать фибробластоподобный фенотип посредством эпителиально-мезенхимального перехода (epithelial–mesenchymal transition, ЭМП) и/или эндотелиально-мезенхимального перехода (endothelial–mesenchymal transition, ЭндМП) и становиться источником CAF. На фоне ННСТ/НДСТ-ассоциированного хронического гастрита с предрасположенностью к метапластической перестройке слизистой [15] это создает увеличение пула миофибробластов [3, 4], усиливающих фиброз и нарушающих барьерные функции СОЖ.

ВКМ-ремоделирование и механотрансдукция при ННСТ: роль TGF-β в матриксных изменениях. CAF и/или активированные миофибробласты (α-SMA+ клетки) активно секретируют коллагены I [12] и III типов [2–4], фибронектин, протеогликаны и матриксные металлопротеиназы (ММП), что приводит к уплотнению и повышению жёсткости ВКМ — феномену, непропорционально выраженному при ННСТ. Физиологически это можно объяснить конститутивной гиперэкспрессией TGF-β в тканях, которая стимулирует экспрессию α-SMA и миозиновых белков, придавая клеткам-предшественникам CAF свойства «миофибробластов» с высокой контрактильностью [3, 4, 9]. Повышение механической «жёсткости» соединительнотканного матрикса, в свою очередь, усиливает механотрансдукцию и активацию TGF-β, замыкая самоподдерживающийся цикл стромальной активации.

Фиброз и сосудистая компрессия. Избыточное накопление компонентов ВКМ приводит к формированию плотного фиброза вокруг очагов кишечной метаплазии и/или дисплазии, нарушению тканевой перфузии и оксигенации, что способствует развитию гипоксии СОЖ. Последняя в свою очередь стабилизирует гипоксия-индуцируемый фактор-1α (HIF-1α) — транскрипционный регулятор клеточного ответа на дефицит кислорода, кофактор TGF-β-сигналинга, активирующий экспрессию генов ангиогенеза (VEGF), ремоделирования ВКМ и эпителиально-мезенхимального перехода, формируя самоподдерживающийся порочный круг «фиброз — гипоксия — TGF-β» [13] и формирует «мост» к дисплазии СОЖ и раку желудка. Кроме того, CAF при кишечной метаплазии и аденокарциноме желудка ремоделируют ВКМ, создавая условия, приближающие слизистую к кишечному фенотипу, что сопровождается перестройкой сигнальных путей TGF-β (Wnt/β-катенин, Notch) и повышает риск малигнизации [14].

Механотрансдукция и опухолевая прогрессия. Жёсткая строма при ННСТ/НДСТ сама по себе

выступает независимым фактором, усиливающим механотрансдукцию и опухолевую прогрессию. Повышенная жёсткость ВКМ, независимо от наличия ННСТ, активирует сигнальный каскад $\text{integrin-FAK-YAP/TAZ}$, что ведёт к повышенной пролиферации эпителия и снижению чувствительности клеток к апоптозу. Таким образом, механические свойства ВКМ при ННСТ приобретают самостоятельное патогенетическое значение, выступая не только следствием стромального ремоделирования, но и активным фактором канцерогенеза.

В условиях ННСТ/НДСТ данный процесс усугубляется: врождённый дефицит структурных компонентов ВКМ (прежде всего фибриллина) повышает потребность в компенсаторной активности стромы. Повышенная механическая жёсткость ВКМ является характерной особенностью ННСТ, что подтверждается не только результатами собственных исследований СОЖ [2, 3, 4], но и многочисленными наблюдениями «синдрома жёсткого миокарда» при СМ [15], синдроме Элерса–Данлоса [16], синдроме Лоэйса–Дитца [17], а также данными о перестройке экстрацеллюлярного матрикса сердца, представленными «Петербургской школой под руководством Э. Земцовского» [18, 19].

Сигнальная ось FAK/LOX как ключевой механизм механотрансдукции и критический фактор агрессивного фенотипа рака желудка (РЖ). Сигнальная ось FAK/LOX интегрирует процессы ремоделирования и повышения механической жёсткости с активацией TGF- β , способствуя инвазии и метастазированию. Фокальная адгезионная киназа (FAK) регулирует клеточную адгезию и миграцию [20], тогда как лизилоксидаза (LOX) катализирует сшивку коллагеновых волокон, повышая жёсткость стромы и поддерживая персистирующую активацию TGF- β [21]. Показано, что FAK обеспечивает передачу механических сигналов к ядру клетки, поддерживая клеточные ответы на механостимулы и/или механическое напряжение [20], тогда как избыточная экспрессия LOX усиливает FAK-эффекты в клетках РЖ (через активацию пути FAK/Src [22]), способствуя прогрессии опухолей *in vitro* и *in vivo* [23]. Семейство LOX играет критическую роль в стимуляции и ремоделировании ВКМ с прогрессией солидных опухолей [24]. Так, САФ-секретируемые LOX и опухолевый TGF- β формируют самоподдерживающийся цикл активации, способствуя метастазированию РЖ и формирования «метастатической ниши» [21]. В целом высокая экспрессия LOX в тканях РЖ коррелирует с неблагоприятным прогнозом, активацией сигнальных путей TGF- β , JAK-STAT и Wnt [25]. В условиях ННСТ, характеризующихся врождёнными нарушениями структурно-функциональных свойств коллагена и эластина, FAK/LOX-опосредованное ремоделирование ВКМ приобретает особое значение, усиливая фиброз и формируя агрессивное микроокружение, благоприятное для опухолевой прогрессии.

Иммуноторможающая, «иммунный барьер» СОЖ, уклонение от иммунного надзора при ННСТ. В строме СОЖ САФ формируют плотные перичеселлюлярные сети из фибронектина и коллагена I и III типов, количество которых исходно повышено при ННСТ [3, 4], что физически препятствует миграции

CD8+ Т-лимфоцитов [13] и объясняет феномен «иммунного барьера» при предраковых изменениях СОЖ. Как следствие усиленная экспрессия TGF- β в функциональной кооперации с САФ действует как взаимно усиливающий механизм иммунной супрессии. Локальное ограничение инфильтрации и функциональной активности цитотоксических Т-лимфоцитов в сочетании с компенсаторной стромальной активацией и повышенной механической жёсткостью ВКМ формирует высокий порог противоопухолевого иммунного ответа, способствуя иммунному уклонению и «экранированию» опухолевых клеток для системы иммунного надзора. Таким образом, САФ и TGF- β выступают центральными звеньями формирования иммунорезистентного микроокружения, способствуя персистенции предраковых очагов и ранних опухолей в условиях ослабленного иммунного контроля.

Роль микровоспаления, H. pylori и аутоиммунных механизмов. Канцерогенез при хроническом атрофическом гастрите (ХАГ) инициируется как универсальными воспалительными механизмами (окислительным стрессом, гипоксией, ремоделированием ВКМ), активацией миофибробластов, так и специфическими, обусловленными вирулентными факторами *H. pylori* [26]. *H. pylori* является постоянным источником IL-1 β , TNF- α и ROS (реактивные формы кислорода), которые активируют фибробласты в САФ. TGF- β выступает ключевым усилителем этого процесса, фиксируя миофибробластный фенотип и поддерживая хроническое воспаление. При ННСТ/НДСТ хроническая системная дисрегуляция TGF- β -сигналинга трансформирует воспалительный ответ в самоподдерживающийся каскад фиброза и иммуносупрессии. Одновременно САФ индуцируют поляризацию инфильтрирующих нейтрофилов и макрофагов в TGF- β -зависимые N2- и M2-фенотипы, усиливая иммунную толерантность и поддерживая хроническое воспаление в СОЖ.

Экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что при мультифокальном ХАГ пилорическая метаплазия чаще трансформируется в неполный тип кишечной метаплазии, ассоциированный с более высоким риском малигнизации, тогда как при аутоиммунном гастрите преимущественно формируется полный тип метаплазии [26].

У пациентов с ННСТ/НДСТ специальные исследования, посвящённые характеристике кишечной метаплазии СОЖ, в настоящее время отсутствуют. Однако повышенная механическая жёсткость ВКМ, дефекты фибриллина — ключевого структурного белка микрофибрилл, регулирующего пространственно-временную активацию TGF- β , — функциональные нарушения рецепторов TGF- β и дефекты эпителиальной реституции позволяют предположить возможную предрасположенность именно к неполному типу кишечной метаплазии. Именно этот вариант ассоциирован с наиболее высоким риском малигнизации, что согласуется с повышенной частотой рака желудка у пациентов с ННСТ [6].

Дисплазия соединительной ткани как предраковый фон. С учётом роли «парадокса TGF- β » можно с достаточной степенью уверенности констатировать, что при ННСТ ускоряется прогрессирование

структурных изменений как в соединительнотканых компонентах, так и в СОЖ. Первоначально выполняя опухолесупрессорные функции, TGF- β на фоне врожденных нарушений архитектоники ВКМ и повышенной активности миофибробластов смещает баланс процессов регенерации в сторону хронического фиброзно-пролиферативного ответа. В результате формируются предпосылки для ускоренного перехода хронического воспаления в атрофические и метапластические процессы, создающие морфологическую основу предраковых изменений СОЖ.

В последующем «TGF- β -парадокс» при ННСТ/НДСТ выражается в том, что сигналинг TGF- β , традиционно ассоциируемый с антипролиферативными и проапоптотическими эффектами, в условиях дефектного ВКМ (дефект фибриллина, аномалии коллагеновых и эластических волокон) и жесткой механической среды сравнительно рано приобретает проонкогенные свойства. Результаты исследований нашей школы показали, что у пациентов с СМ и *marfan-like* фенотипом в СОЖ отмечается ранняя активация α -SMA+ миофибробластов [2, 3, 4] и, вероятно, сопровождается усилением транскрипции профибротических и иммуномодулирующих генов со стойкой перестройкой межклеточных взаимодействий. Таким образом, у пациентов с ННСТ реализуется ускоренный вариант каскада Correa, характеризующийся ранним развитием атрофии, метаплазии и дисплазии, что может объяснять повышенную уязвимость данной когорты к предраковым трансформациям СОЖ.

Схематическое сравнение классического каскада Correa и его ускоренного варианта при ННСТ/НДСТ представлено на рисунке 1.

Диагностика и скрининг ранней патологии. Ранняя диагностика предраковых и ранних неопластических изменений СОЖ у пациентов с ННСТ имеет особое значение ввиду потенциально повышенного риска малигнизации.

Поскольку ННСТ/НДСТ не сопровождаются специфическими онкомаркерами, основой диагностики

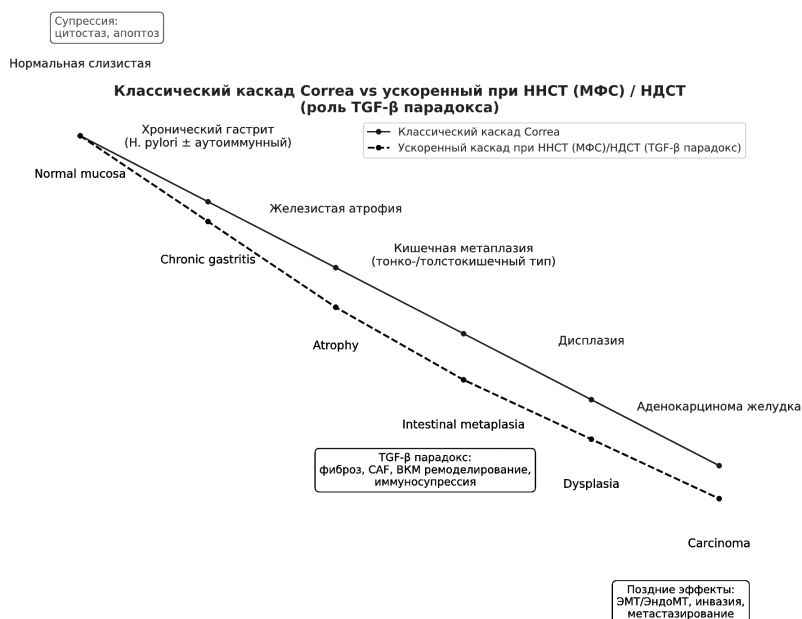
служат эндоскопия с прицельной биопсией и гистологический мониторинг динамики изменений СОЖ. Учитывая, что у пациентов с ННСТ часто выявляется хронический гастрит с выраженной атрофией желез и метапластической перестройкой СОЖ даже при отсутствии инфекции *H. Pylori* [1–4] таким пациентам целесообразно проводить эндоскопическое обследование желудка в более раннем возрасте, чем общепринято. При выявлении атрофии/метаплазии стандартно рекомендуется эндоскопическое наблюдение согласно международным протоколам (OLGA/OLGIM-стадирование, контроль через 3 года при высокой III–IV степени, а при сочетании с семейным анамнезом рака желудка возможно через 1–2 года [27]. Хотя прямых указаний нет, по аналогии с группой повышенного риска (отягощенный семейный анамнез рака желудка, наследственные синдромы) и с учетом роли «TGF- β -парадокса» в ускоренной прогрессии соединительнотканых и слизистых изменений при НДСТ может обсуждаться сокращение интервала наблюдения до 1–2 года при OLGA/OLGIM III–IV. Наличие дисплазии СОЖ требует эндоскопической резекции или усиленного мониторинга, как и у общей популяции, но у лиц с НДСТ такое поражение потенциально может встречаться в более молодом возрасте. При отсутствии эндоскопически визуализируемого очага после морфологической верификации дисплазии рекомендуется контрольная высококачественная гастроскопия в сроки, соответствующие рекомендациям MAPS III:

- через 6 месяцев — при дисплазии высокой степени (интраэпителиальная неоплазия высокой степени);
- через 12 месяцев — при дисплазии низкой степени или при заключении «неопределенно для дисплазии» (indefinite for dysplasia).

Особое внимание следует уделять морфологическим и молекулярным маркерам прогрессии. При исследовании биоптатов СОЖ у пациентов с ННСТ/НДСТ патоморфологу целесообразно учитывать признаки TGF- β -опосредованного стромального ремоделирования: диффузное накопление

Рисунок 1

Сравнение классического каскада Correa и ускоренного варианта при ННСТ/НДСТ. У пациентов с НДСТ исходная слабость и структурная неполноценность коллагеново-эластинового каркаса предопределяет повышенную восприимчивость ВКМ к ремоделирующим стимулам TGF- β . Это делает СОЖ уязвимой гиперактивным фиброзным и иммунопатологическим ответам, которые ускоряют переходы от супрессорной роли TGF- β к проонкогенной («TGF- β -парадокс»), способствуя хронизации воспаления и развитию предраковых изменений. *Примечание:* серый блок — ранние супрессорные эффекты TGF- β (цитостаз, апоптоз); сплошная линия — отражает фазу переключения сигнала; черные блоки и пунктирная линия — проонкогенные эффекты (фиброз, CAF-активация, ECM-ремоделирование, иммуносупрессия, ЭМТ/ЭндоМТ, метастазирование). Список сокращений: CAF — Cancer-Associated Fibroblasts (раково-ассоциированные фибробласты); ЭМТ — эпителиально-мезенхимальный переход; ЭндоМПТ — эндотелиально-мезенхимальный переход.



веретеновидных фибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки, повышенное отложение коллагена (окраска пикрофуксином), усиленный ангиогенез, а также очаги кишечной метоплазии.

Иммуногистохимическое окрашивание на α -SMA и TGF- β 1 может использоваться для оценки активности стромального ремоделирования [3, 4], однако рутинно эти маркеры не применяются. Практическое значение сохраняют p53-иммуногистохимия и FISH и/или ПЦР-исследование статуса HER2/neu — для верификации дисплазии, аденокарциномы и подбора таргетной терапии. В перспективе, по мере накопления данных, молекулярный профиль TGF- β -сигналинга (например, снижение экспрессии SMAD4 или гиперэкспрессия SMAD7) может использоваться для прогностической стратификации РЖ у пациентов с СМ/ННСТ, поскольку ассоциируется с более агрессивным фенотипом опухоли [28].

С учётом повышенных онкорисков диспансерное наблюдение должно включать регулярные осмотры гастроэнтеролога и проведение профилактической ЭГДС в более молодом возрасте, даже при отсутствии диспептических симптомов [29]. Такой подход согласуется с данными популяционных исследований, подтверждающих необходимость повышенной онконастороженности при СМ [6, 30]. Следует подчеркнуть, что рекомендация более частого контроля (1–2 года) при OLGA/OLGIM III–IV основана на нашей экспертной оценке (обоснованная экспертная адаптация под «усиленный риск») и не является официальной позицией ESGE/EHMSG/ESP [27].

Ранняя эндоскопическая диагностика и малоинвазивное лечение неинвазивных неоплазий СОЖ (эндоскопическая резекция) потенциально способны улучшить прогноз у пациентов с ННСТ/НДСТ.

Лечение рака желудка при ННСТ/НДСТ: особенности терапии, стратификация и таргетные подходы.

Стандартное лечение РЖ у пациентов с ННСТ в целом может соответствовать общепринятым подходам (хирургическая резекция опухоли при резектабельных стадиях, периоперационная химиотерапия, таргетная терапия трастузумабом при HER2-позитивных формах и др.). Тем не менее, ряд аспектов требует особого внимания.

Системные проявления ННСТ — кардиоваскулярные, респираторные, скелетные нарушения — могут ухудшать переносимость обширных операций и агрессивной химиотерапии. Поэтому необходим индивидуализированный подбор схем лечения, мониторинг токсичности, и участие мультидисциплинарной команды специалистов, включая кардиолога, медицинского генетика и других профильных специалистов..

Обзор терапевтических стратегий, направленных на TGF- β -сигналинг при опухолях ЖКТ. Согласно данным The Cancer Genome Atlas (TCGA), гиперэкспрессия TGF- β статистически значимо ассоциирована с неблагоприятной общей выживаемостью при РЖ. Это подчёркивает интерес к таргетированному воздействию на сигнальный путь TGF- β [31, 32], как потенциальную терапевтическую мишень в опухолях ЖКТ [33], включая

потенциально пациентов с ННСТ/НДСТ, для которых хроническая системная дисрегуляция TGF- β -сигналинга рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов опухолевой прогрессии.

Современные исследования демонстрируют, что блокада сигнального пути TGF- β способна восстанавливать противоопухолевый иммунный ответ и повышать эффективность иммунотерапии, прежде всего ингибиторов иммунных контрольных точек (*immune checkpoint inhibitors, ICIs*) [34].

Фундаментальный обзор Katz и соавт. (2013) обобщил двойственную роль TGF- β как супрессора на ранних стадиях и промотора опухолевого роста на поздних, а также проанализировал возможности его фармакологического таргетирования: лигандные ловушки, рецепторные ингибиторы, нейтрализующие моноклональные антитела. Авторы обозначили ключевую проблему того времени — необходимость разграничения противоопухолевых и протуморогенных эффектов TGF- β , что на тот момент представляло серьёзную трудность для клинической реализации [35].

Современный обзор Kim и соавт. (2021) представил спектр новейших стратегий: ингибиторы рецепторных киназ малых молекул (Vactosertib), антисмысловые олигонуклеотиды и вакцинные платформы. При этом подчёркивается необходимость селективного подавления протуморогенной активности TGF- β при сохранении его супрессорных функций, что остаётся ключевым вызовом терапии [31].

В настоящее время особое внимание уделяется комбинированным терапевтическим стратегиям, основанным на одновременном ингибировании TGF- β -сигналинга и иммунных контрольных точек. Так называемые бифункциональные ловушки, объединяющие анти-TGF- β и анти-PD-L1-активность, демонстрируют перспективные результаты (торможение прогрессии РЖ). Bintrafusp alfa — первый в своём классе бифункциональный белок, сочетающий внеклеточный домен рецептора TGF- β RII («лигандную ловушку» для TGF- β) с моноклональным антителом к PD-L1. В исследовании I фазы у пациентов с РЖ и гастроэзофагеальной аденокарциномой Bintrafusp alfa продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и клиническую активность (объективный ответ около 16%), подтверждая перспективность стратегии двойного блокирования иммуносупрессивных сигналов [36]. Такая конструкция обеспечивает одновременную нейтрализацию TGF- β -зависимой иммуносупрессии и блокады PD-L1, что усиливает цитотоксический ответ Т-клеток.

Ингибирование TGF- β -сигналинга как подход к преодолению радиорезистентности опухоли. Одним из перспективных направлений исследований является преодоление радиорезистентности опухолевых клеток посредством модуляции TGF- β -сигналинга. Экспериментальные данные показывают, что путь TGF- β /SMAD4 активируется как в радиорезистентных клетках РЖ, так и у пациентов с радиорезистентным фенотипом, что позволяет предположить потенциальную релевантность данного механизма и для пациентов

Таблица 1
Современные
стратегии
таргетирования
TGF-β-сигналинга
при опухолях ЖКТ

Агент / Стратегия	Модель / Стадия разработки	Цель / Ключевой результат	Механизм
<i>Ингибиторы TGF-β-рецепторной киназы (малых молекул)</i>			
LY2109761	РЖ, пред-клинические модели (клетки, ксено-трансплантаты); in vivo	Ингибирует TGF-βRI и TGF-β/Smad4; повышает радиочувствительность	Ингибирует ЭМП и активацию TGF-β/Smad4, усиливает апоптоз, подавляет пролиферацию, рост опухоли, метастазы в моделях РЖ [37]
Vactosertib (EW-7197)	Фаза Ib/IIa, комбинация с паклитакселом (метастатический РЖ) NCT03698825	Активность при опухолях ЖКТ, приемлемая безопасность	Ингибитор TGF-βRI (ALK5), снижает фосфорилирование Smad2 [31, 32]
Galunisertib (LY2157299) (ингибитор TGF-βRI)	Фаза II, НР ПР + ГЦК (NCT01373164) Фаза II, ГЦК после/непригодные для сорафениба (NCT01246986)	Улучшение ОВ — (10,9 vs 7,2 мес) и выживаемости без прогрессирования; хорошая переносимость	АТФ-конкурентный ингибитор ALK5 (TGF-βRI), блокируют Smad-фосфорилирование [42, 43]
<i>Лигандные ловушки</i>			
Bintrafusp alfa Бифункциональные «ловушки» (PD-L1/ TGF-βRII)	Фаза I, метастатический РЖ/ГЭП	Управляемая токсичность, объективный ответ ~16%, медиана ответа ~ 8,7 мес.	Бифункциональный белок, блокирующий PD-L1 и нейтритизирующий лиганд TGF-β [36]
<i>Ингибиторы активации TGF-β («up-stream»-модуляторы)</i>			
TEW-7197 + ramucirumab	Предклиническая модель диффузного РЖ (in vitro/ex vivo) (клеточные линии + PDCs)	Подавление инвазивности и ЭМП, снижение ангиогенеза в spheroid-on-a-chip модели	Комбинированная блокада TGF-β и VEGFR2 [38]
<i>Другие предклинические примеры</i>			
Baicalein (флавоноид из Scutellaria baicalensis)	Предклинические in vitro данные, клетки диффузного РЖ	Снижение миграции и инвазии клеток РЖ	Ингибирует TGF-β/Smad4, снижает экспрессию ЭМП-маркеров (N-кадгерин, виментин, ZEB1/2) [39]
Isoliensinine (ISO) (бисбензилизохинолиновый алкалоид из Nelumbo nucifera)	РЖ, пред-клинические модели (in vitro, молекулярный докинг, био-информатика)	Подавление пролиферации, миграции и инвазии клеток РЖ	Селективный ингибитор TGFβR1 (прямое связывание); блокада TGF-β/Smad и ЭМП; подтверждена мишенная зависимость (нокаут TGFβR1 устранял эффект) [45]

Сокращения: РЖ — рак желудка; ГЭП — гастроэзофагеальный переход; ОВ — общая выживаемость; НР ПР — нерезектабельный панкреатический рак; ГЦК — гепатоцелюлярная аденокарцинома; PDCs, patient-derived cells — опухолевые клетки, полученные от пациентов; ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход; PD-L1 — programmed death-ligand 1.

с CM [37] и, возможно, родственными ННСТ. Ингибитор рецептора TGF-β LY2109761 продемонстрировал радиосенсибилизирующие свойства *in vitro* и *in vivo*: усиливал противоопухолевый эффект облучения за счёт подавления пролиферации, снижения клоногенности и индукции апоптоза. Кроме того, LY2109761 ингибировал радиационно-индуцированные миграцию и инвазию опухолевых клеток, подавлял ЭМП, экспрессию провоспалительных факторов и формирование признаков раковых стволовых клеток. В ксенотрансплантатной модели рака желудка LY2109761 снижал темпы роста опухоли, ингибировал активацию сигнального пути TGF-β/SMAD4 и предотвращал радиационно-индуцированный ЭМП. Таким образом, LY2109761 повышает радиочувствительность клеток РЖ посредством прямой регуляции сигнального пути TGF-β/SMAD4, открывая перспективы для оптимизации лучевой терапии и комбинированных протоколов лечения в том числе потенциально у пациентов с ННСТ [37].

Перспективы таргетной терапии. В целом, на современном этапе активно исследуются различные стратегии селективной модуляции TGF-β-сигналинга: ингибиторы активации TGF-β (upstream-модуляторы), малые молекулы-репрограммировщики, антисмысловые олигонуклеотиды, а также клеточные технологии, основанные на снижении экспрессии TGF-β2-мРНК в опухолевых клетках [31, 35, 36, 38, 39,40]. Комбинация ингибитора рецептора TGF-β TEW-7197 с ингибитором VEGFR2 *рамуцирумаб* (ramucirumab) в модели диффузного РЖ «сфероид-на-чипе», включавшей как клеточные линии, так и опухолевые клетки пациентов (*patient-derived cells*, PDCs), достоверно снижала инвазивность опухоли, подавляла ЭМП и ангиогенез, подтверждая перспективность одновременной блокады сигнальных путей VEGFR2 и TGF-β [38].
Baicalein — флавоноидное фитохимическое соединение, выделенное из *Scutellaria baicalensis*, — подавлял миграцию и инвазию клеток РЖ за счёт ингибирования сигнального пути TGF-β/Smad4 и снижения экспрессии генов ЭМП (*N-кадгерин*,

виментин, *ZEB1/2*), демонстрируя потенциальный вспомогательный аниметастатический эффект природных веществ [39].

Galunisertib — селективный ингибитор рецептора TGF- β RI — в клеточных и животных моделях снижал инвазивность опухоли, уменьшал продукцию VEGF-C и подавлял лимфангиогенез [41]. В клинических исследованиях I–II фаз препарат продемонстрировал удовлетворительную переносимость и умеренную противоопухолевую активность при опухолях ЖКТ. В комбинации с гемцитабином галунисертиб повышал общую выживаемость у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы (10,9 против 7,2 мес; NCT01373164) [42, 43], а также показал пользу у подгруппы пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) сопровождавшуюся снижением уровня TGF- β 1 (NCT01246986). В доклинических исследованиях комбинация галунисертиба с блокадой PD-L1 усиливала ингибирование роста иммуногенной («горячей») модели опухоли 4T1-LP [44].

Основные стратегии таргетирования TGF- β в онкопатологии ЖКТ с указанием модели, механизма и стадии клинической разработки представлены в таблице 1.

Основные современные подходы к таргетированию TGF- β -сигналинга условно подразделяются на три направления: (1) нейтрализация лиганда TGF- β , (2) блокада взаимодействия лиганда с рецептором и (3) ингибирование внутриклеточной передачи сигнала. В рамках этих стратегий разрабатываются нейтрализующие моноклональные антитела, лигандные ловушки, низкомолекулярные ингибиторы рецепторов, антисмысловые олигонуклеотиды, вакцинные платформы и пр. Однако до настоящего времени ни один TGF- β -таргетный агент не одобрен FDA для терапии рака ЖКТ. Хотя концепция двойной блокады (ICIs + анти-TGF- β) признана перспективной, остаются нерешённые проблемы, связанные с контекст-зависимыми эффектами TGF- β , отсутствием валидированных биомаркеров чувствительности и необходимостью оптимизации режимов дозирования и комбинированной терапии [31].

Природные ингибиторы и новые молекулы. Современное исследование Ну и соавт. (2024) выявило новый молекулярный механизм действия бисбензилизохинолинового алкалоида изолиенсина (ISO), выделенного из *Nelumbo nucifera*, в модели РЖ. Комплексный подход, включавший биоинформатический анализ, молекулярный докинг и *in vitro* эксперименты, позволил идентифицировать рецептор TGFBR1 в качестве основной мишени ISO. Показано, что связывание ISO с TGFBR1 приводит к подавлению пролиферации, миграции и инвазии клеток рака желудка, ингибированию TGF- β /Smad-сигналинга и ЭМП. Нокаут TGFBR1 практически полностью устранял противоопухолевые эффекты ISO, подтверждая прямую мишень-зависимость его действия. Таким образом, ISO рассматривается как перспективный селективный ингибитор TGFBR1 с потенциалом клинического применения при агрессивных формах РЖ [45].

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Для пациентов с СМ особого внимания

заслуживают препараты из группы РАС. Лозартан — антагонист рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1R) — широко применяется для замедления дилатации аорты при синдроме Марфана благодаря способности снижать активность TGF- β -сигналинга [46]. В экспериментальных моделях РЖ лозартан продемонстрировал и противоопухолевые свойства, улучшая внутритуморальную доставку химиопрепаратов за счёт уменьшения выраженности фиброза и снижения интерстициального давления [47]. Препарат снижал экспрессию фиброзного фактора SERPINE1 и маркера коллагенообразования COL13A1, а главное — уровень активного TGF- β 1 в опухолевой ткани. Это сопровождалось деструкцией коллагенового каркаса опухоли и и повышением проникновения антител (в т. ч. трастузумаба) к раковым клеткам [47]. Таким образом, концептуально формируется новая ниша канцеропревентивной фармакологии — исследование *off-target* эффектов сартанов как антифиброзных, противовоспалительных и антиангиогенных агентов, способных снижать долгосрочные риски опухолевого роста [48]. Особую ценность представляет тот факт, что лозартан является одним из немногих широко применяемых клинических препаратов, способных косвенно модулировать TGF- β -сигналинг, что делает его потенциально привлекательным кандидатом для репозиционирования (drug repurposing) в онкологии.

Молекулярные барьеры терапии при ННСТ/НДСТ: от ремоделирования ВКМ к химиорезистентности. При ННСТ/НДСТ хроническая системная дисрегуляция TGF- β -сигналинга сопровождается тесной интеграцией сигнальных путей TGF- β /SMAD, NF- κ B, JAK/STAT3 и Wnt/ β -катенина, формирующих единый узел молекулярного сигналинга, поддерживающий фиброз, хроническое воспаление и опухолевую прогрессию. В совокупности эти процессы создают предпосылки для формирования терапевтических барьеров, снижения чувствительности к противоопухолевому лечению и развития химиорезистентности, особенно на поздних стадиях РЖ.

Микросреда CSC (cancer stem cells) как формирование ниши химиорезистентности. Фиброзно-ремоделированный ВКМ, обогащённый TGF- β и секреторными продуктами CAF, формирует специализированную нишу опухолевых стволовых клеток (CSC), поддерживая их самообновление, устойчивость к апоптозу и лекарственной терапии [13]. Дополнительный вклад в химиорезистентность вносит индуцируемая CAF гиперэкспрессия белков множественной лекарственной устойчивости (MDR), а также снижение проникновения противоопухолевых препаратов вследствие выраженного уплотнения ВКМ.

FAK/LOX-ось и химиорезистентность. Повышенная механическая жёсткость ВКМ при ННСТ ограничивает диффузию противоопухолевых препаратов, инфильтрацию иммунокомпетентных клеток и эффективность иммунотерапии, что делает сигнальную ось FAK/LOX одним из ключевых механизмов формирования терапевтической резистентности [49]. Подавление активности LOX сопровождается повышением проницаемости

стромы, снижением активности сигнального пути FAK/Src, уменьшением экспрессии MMP-2 и MMP-9 и, как следствие, повышением чувствительности опухоли к химиотерапии [25, 50]. Аналогично ингибирование FAK эффективно подавляет пролиферацию, инвазию и метастазирование клеток РЖ как *in vitro*, так и *in vivo* [23, 51].

Таким образом, терапевтическая резистентность при ННСТ/НДСТ определяется не только молекулярными особенностями опухолевых клеток, но и глубокой перестройкой опухолевого микроокружения. Это позволяет рассматривать стромальное ремоделирование как самостоятельную терапевтическую мишень, потенциально не менее значимую, чем генетические нарушения самой опухоли.

Заключение и перспективы. Можно заключить, что ННСТ/НДСТ формируют *H. pylori*-независимый, TGF- β -опосредованный путь предраковой эволюции СОЖ, что обосновывает необходимость раннего эндоскопического мониторинга даже при отсутствии инфекции *H. pylori*.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются: проспективная валидация предложенной причинно-следственной DAG-модели «ННСТ $\rightarrow$ хроническая системная дисрегуляция TGF- β -сигналинга $\rightarrow$ стромальная активация $\rightarrow$ атрофия/метаплазия $\rightarrow$ рак желудка», разработка панелей биомаркеров TGF- β -сигналинга и ЕСМ-механобиологии, клинические испытания комбинированных режимов (анти-TGF- β $\pm$ ICIs/антифибротики), а также персонализация интервалов эндоскопического наблюдения на основе систем OLGA/OLGIM.

Стромально-эпителиальные взаимодействия при ННСТ/НДСТ следует рассматривать как один из центральных механизмов реализации «парадокса TGF- β », обеспечивающего переход от физиологической регенерации к хроническому фиброзу, метапластической перестройке и канцерогенезу слизистой оболочки желудка [2–4]. Важно, что большинство этих процессов потенциально поддаются терапевтической модификации. Их таргетирование — через ингибиторы TGF- β RI, лигандные ловушки, антифиброзные агенты (в т. ч. сартаны), блокаду FAK/LOX, CAF-таргетинг и радиосенсибилизаторы — может стать основой превентивной и лечебной стратегии при ННСТ-ассоциированных атипиях СОЖ.

Накопленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что снижение патологически повышенной активности TGF- β может оказывать двойной эффект: смягчать фенотипические проявления соединительнотканых нарушений [52] и снижать долгосрочный риск развития рака.

Предлагаемая концепция рассматривает СМ не только как ННСТ, но и как уникальную природную модель хронической системной дисрегуляции TGF- β -сигналинга, открывающую новые возможности для изучения ранних механизмов канцерогенеза желудка, при этом таргетирование последствий «парадокса TGF- β » при ННСТ/НДСТ представляется реалистичной стратегией снижения риска и улучшения исходов при РЖ, требующей дальнейшего мультидисциплинарного и трансляционного подтверждения.

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.), № 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

1. Rudoy A. S. [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 желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани: автореферат диссертации. Санкт-Петербург: ВМА им. С. М. Кирова; 2009. 49 с.
2. 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 лиц молодого возраста с синдромом Марфана и марфаноподобным фенотипом: автореферат диссертации. Минск; 2017. 22 с.
3. Rudoy A. S., Letkovskaya T. A., Uryvaev A. M., Reutsky I. P. 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.
4. Rudoy A. S., Uryvaev A. M. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(9):582–598. doi: 10.1038/nrc.2016.73.
 8. [Clinical guidelines. Undifferentiated connective tissue dysplasias]. *Terapiya*. 2024;10(5S, suppl):1–43. (In Russ.)
Клинические рекомендации. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. *Терапия*. 2024;10(5S, приложение):1–43.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Rudoy A. S., Gorokhov S. S., Lapitskiy D. V., Reutskiy I. P. Analysis of the relationship between esophagogastroduodenal diseases and hereditary connective tissue disorders. *Voennaya Meditsina*. 2010;(4):59–62. (In Russ.)
Рудой А. С. и соавт. Анализ связи ЭГДС-патологии с наследственными нарушениями соединительной ткани. *Военная медицина*. 2010;(4):59–62.
 12. Naef M, Ishiwata T, Friess H, Büchler MW, Gold LI, Korc M. Differential localization of TGF- β isoforms in human gastric mucosa and overexpression in gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 1997;71(1):131–137. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970328)71:1<131::AID-IJC21>3.0.CO;2-W.
 13. 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.
 14. Hasegawa T, Yashiro M, Nishii T, Matsuoka J, Fuyuhiko Y, Morisaki T, et al. Cancer-associated fibroblasts sustain stemness of scirrhous gastric cancer via TGF- β signaling. *Int J Cancer*. 2014;134(8):1785–1795. doi: 10.1002/ijc.28515.
 15. Kiotsekoglou A, Saha S, Moggridge JC, et al. Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome. *Echocardiography*. 2011;28(4):416–430. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01374.x.
 16. McDonnell NB, Gorman BL, Mandel KW, et al. Echocardiographic findings in Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet A*. 2006;140(2):129–136. doi: 10.1002/ajmg.a.31037.
 17. Eckman PM, Hsieh E, Rodriguez ER, et al. Impaired systolic function in Loeys–Dietz syndrome. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):707–708. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.860692.
 18. Zemtsovsky EV. Systemic connective tissue involvement and heart involvement: revised Ghent nosology. *Russ J Cardiol*. 2013;1(99):7–13. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2013-1-7-13.
Земцовский Э. В. Системное вовлечение соединительной ткани и «вовлечение сердца». *Российский кардиологический журнал*. 2013;1(99):7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2013-1-7-13.
 19. Zemtsovsky E. V., Malev E. G., Reeva S. V. et al. Diagnosis of hereditary connective tissue disorders. *Transl Med*. 2015;2(5):73–82. (In Russ.) doi: 10.18705/2311-4495-2015-2-73-82.
Земцовский Э. В. и соавт. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. *Трансляционная медицина*. 2015;2(5):73–82. doi: 10.18705/2311-4495-2015-2-73-82.
 20. Kong DB, Chen F, Sima N. FAK regulates TGF- β -induced EMT and invasion. *Oncol Lett*. 2017;14(6):7611–7618. doi: 10.3892/ol.2017.7144.
 21. Li Q, Gong C, Zhang S, et al. Lysyl oxidase promotes liver metastasis of gastric cancer. *Cancer Lett*. 2019;449:71–83. doi: 10.1016/j.canlet.2019.02.044.
 22. Mardasi FG, Eskandari S, Taslimi R, et al. LINC01270/miR-29c-3p/LOX axis in gastric cancer. *Biochem Biophys Rep*. 2025;43:102107. doi: 10.1016/j.bbrep.2025.102107.
 23. Chen X, et al. LOX upregulates FAK phosphorylation to promote tumor progression. *Gendis Transl Med*. 2022;1:1–12. PMID: 36548047.
 24. Setargew YFI, Wyllie K, Grant JL, et al. Targeting LOX-mediated matrix cross-linking. *Front Oncol*. 2021;11:698145. doi: 10.3389/fonc.2021.698145.
 25. Zhu J, Luo C, Zhao J, et al. Expression of LOX suggests poor prognosis in gastric cancer. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:718986. doi: 10.3389/fmed.2021.718986.
 26. Galagudza MM, Uspenskiy YuP, Fominykh YuA, et al. Chronic atrophic gastritis: molecular pathogenesis and therapeutic targets. *Exp Clin Gastroenterol*. 2025;(2):4–14. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-4-14.
Галагудза М. М. и соавт. Хронический атрофический гастрит: мишени терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025;(2):4–14. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-4-14.
 27. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. MAPS II guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365–388. doi: 10.1055/a-0859-1883.
 28. Kim S-H, Lee S-H, Choi Y-L, et al. Alterations of TGF- β pathway and TP53 along gastric dysplasia–carcinoma sequence. *Histol Histopathol*. 2008;23(11):1439–1452. doi: 10.14670/HH-23.1439.
 29. Rudoy AS, Uryvaev AM. Functional dyspepsia through the prism of chronic gastritis in Marfan syndrome. *Pediatr (St Petersburg)*. 2016;7(3):76–83. (In Russ.)
Рудой А. С., Урываев А. М. Функциональная диспепсия при СМ. *Педиатр*. 2016;7(3):76–83.
 30. Lendoye W, Moujrid S, Radhi H, et al. Marfan syndrome with papillary thyroid carcinoma. *Open J Pathol*

- Toxicol Res.* 2021;1(2): Article 000507. doi: 10.33552/OJPTR.2021.01.000507.
31. Kim BG, et al. Novel therapies targeting the TGF- β pathway. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):55. doi: 10.1186/s13045-021-01053-x.
 32. Lu J, Chen XQ, Li P. The role of TGF- β and its receptors in gastrointestinal cancers. *Transl Oncol.* 2019;12(3):475–484. doi: 10.1016/j.tranon.2018.11.010.
 33. Matsuoka T, Yashiro M. TGF- β signalling pathway in gastrointestinal cancers. *Biomolecules.* 2023;13(10):1551. doi: 10.3390/biom13101551.
 34. 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.
 35. Katz LH, Li Y, Chen JS, et al. Targeting TGF- β signaling in cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2013;17(7):743–760. doi: 10.1517/14728222.2013.791274.
 36. Kang YK, et al. Bintrafusp alfa (anti-TGF β /PD-L1) in Asian patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(13):3202–3210. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3900.
 37. Jakubowska D, Al-Choboq J, Sonzogni L, et al. ATM nucleo-shuttling and response to ionizing radiation in Marfan fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2024;25(22):12313. doi: 10.3390/ijms252212313.
 38. Yang T, et al. LY2109761 enhances radiosensitivity by inactivating TGF- β /SMAD4. *Aging (Albany NY).* 2019;11(20):8892–8909. doi: 10.18632/aging.102329.
 39. Lee SY, et al. Ramucirumab + TGF- β receptor kinase inhibitor reduces invasiveness in diffuse-type gastric cancer cells. *Cancer Med.* 2021;10(20):7253–7262. doi: 10.1002/cam4.4259.
 40. Chen F, et al. Baicalein inhibits migration and invasion via TGF- β suppression in gastric cancer. *Mol Med Rep.* 2014;10(4):1999–2003. doi: 10.3892/mmr.2014.2452.
 41. He Y, Rajantie I, Pajusola K, et al. VEGFR-3-mediated activation of lymphatic endothelium enables tumor spread via lymphatics. *Cancer Res.* 2005;65(11):4739–4746. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4576.
 42. Melisi D, Garcia-Carbonero R, Macarulla T, et al. Galunisertib + gemcitabine vs gemcitabine + placebo in unresectable pancreatic cancer: phase II. *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):1208–1214. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1208.
 43. Parente P, Parcesepe P, Covelli C, et al. TME-immune crosstalk in PDAC: targets for therapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:7530619. doi: 10.1155/2018/7530619.
 44. Holmgaard RB, Schaer DA, Li Y, et al. Galunisertib promotes anti-tumor immunity; durable responses alone and with checkpoint blockade. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):47. doi: 10.1186/s40425-018-0356-6.
 45. Hu J, Dai S, Yuan M, et al. Isoliquinoline targets TGFBR1 and TGF- β /Smad in gastric cancer. *Front Pharmacol.* 2024;15:1438161. doi: 10.3389/fphar.2024.1438161.
 46. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan prevents aortic aneurysm in Marfan mice. *Science.* 2006;312(5770):117–121. doi: 10.1126/science.1124287.
 47. Zaheer J, et al. SERPINE1 modulation of TME increases radioimmunotherapy efficacy in murine gastric cancer. *Sci Rep.* 2025;15(1):16449. doi: 10.1038/s41598-025-63634-y.
 48. Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, et al. Olmesartan inhibits pancreatic cancer growth by targeting stellate cells in mice. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(5):602–609. doi: 10.3109/00365521.2013.777776.
 49. Mai Z, Lin Y, Lin P, Zhao X, Cui L. Modulating ECM stiffness to boost cancer immunotherapy. *Cell Death Dis.* 2024;15:307. doi: 10.1038/s41419-024-06697-4.
 50. Saatci O, Kaymak A, Raza U, et al. Targeting LOX overcomes chemoresistance in TNBC. *Nat Commun.* 2020;11(1):2416. doi: 10.1038/s41467-020-16199-4.
 51. Guo Q, Qin W, Jiang B, et al. FAK interference suppresses proliferation, invasion and metastasis of SGC7901 gastric cancer cells. *Oncol Rep.* 2015;33(2):767–774. doi: 10.3892/or.2014.3641.
 52. Trindade PT. Losartan treatment in Marfan syndrome: can we finally COMPARE? *Eur Heart J.* 2013;34(45):3469–3471.