

УДК 616-092:616.345-006-052
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-17-22>

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta 1$ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

ЧЕТВЕРЯКОВ А.В.^{1*}, ЦЕПЕЛЕВ В.Л.¹

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

Резюме

Цель. Оценка уровня TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови, ткани опухоли и лимфатических узлов у пациентов с новообразованиями толстого кишечника.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», г. Чита, включало 44 пациента с колоректальным раком, а также 25 больных с доброкачественными новообразованиями толстой кишки, проходивших лечение в период с 2019 по 2020 гг. Контрольная группа включала 25 пациентов, проходивших лечение (пластика колостомы) в ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Чита. Концентрацию TGF- $\beta 1$ определяли в сыворотке крови, в супернатанте гомогената ткани опухоли и лимфатических узлов с помощью метода проточной цитофлуометрии на анализаторе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU (Immune Checkpoint, США).

Результаты. Установлено, что уровень TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови у пациентов с раком толстой кишки был меньше в 1,38 [1,38; 1,50] раза по сравнению с группой контроля. Концентрация TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови у

больных с раком толстой кишки ниже по отношению к группе пациентов с доброкачественными новообразованиями толстого кишечника в 1,58 [1,23; 2,01] раза. Показано, что уровень TGF- $\beta 1$ в опухолевой ткани у пациентов с раком толстой кишки больше в 5,91 [3,86; 7,81] раза, чем в группе контроля. При сравнении концентрации TGF- $\beta 1$ у пациентов с раком толстой кишки и больными с доброкачественными новообразованиями толстого кишечника, статистических различий выявлено не было.

Заключение. Полученные данные демонстрируют увеличение уровня TGF- $\beta 1$ в ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком. В то же время концентрация TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови у больных с раком толстой кишки ниже чем в контрольной группе.

Ключевые слова: колоректальный рак, TGF- $\beta 1$, иммунитет

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Патогенетическое значение трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у больных колоректальным раком. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022; 7(3): 17-22. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-17-22>

*Корреспонденцию адресовать:

Четверяков Андрей Валерьевич, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а, E-mail: yasnogorsk94@gmail.com
© Четверяков А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1 IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCERAndrey V. Chetveryakov¹ *, Viktor L. Tsepelev¹¹Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. We aimed to evaluate levels of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in the serum, lymph nodes, and primary tumour in patients with colorectal cancer.

Materials and Methods. Here we enrolled 44 patients with colorectal cancer and 25 patients with benign tumours of the colon admitted to Chita Regional Cancer Centre in 2019-2020. The control group included 25 patients with colon injury. The concentration of TGF- β 1 in the serum, lymph nodes, and tumour homogenate was measured by flow cytometry (CytoFlex LX analyzer and LEG-ENDDplex HU multiplex analysis kit).

Results. Serum level of TGF- β 1 in patients with colorectal cancer was 1.58-fold lower than in those

with benign colon tumours and 1.38-fold lower than in the control group. In contrast, TGF- β 1 level in tumor tissue was 5.91 (3.86; 7.81) fold higher than in the injured colonic tissue from the control group, although there were no statistically significant differences between the cancerous tissue and benign neoplasms.

Conclusion. TGF- β 1 is increased in tumour tissue but reduced in the serum of patients with colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, TGF- β 1, immunity

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Andrey V. Chetveryakov, Viktor L. Tsepelev. Pathogenetic significance of transforming growth factor β 1 in patients with colorectal cancer. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;2(3): 17-22. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-17-22>

***Corresponding author:**

Dr. Andrey V. Chetveryakov, 39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, E-mail: yasnogorsk94@gmail.com

© Andrey V. Chetveryakov, et al.

Введение

Исследования последних лет демонстрируют, что значимую роль в росте и развитии злокачественного новообразования играют не только контрольные иммунные точки, способствующие «ускользанию» опухоли от иммунного ответа, но и ряд белковых соединений, контролирующих процессы клеточного деления, дифференцировки клеток и апоптоза. К таким соединениям относится трансформирующий фактор роста- β 1 (Transforming growth factor β 1, TGF- β 1), который является основной изоформой TGF- β . Белок TGF- β 1 продуцируется активированными Т-лимфоцитами, макрофагами и тромбоцитами. По отношению к иммунной системе TGF- β 1 оказывает ингибирующее действие, в частности подавляет гемопоэз, синтез провос-

палительных цитокинов, ответ лимфоцитов на IL-2, IL-4 и IL-7, дифференцировку цитотоксических NK- и Т-клеток. В то же время данный цитокин усиливает синтез белков межклеточного матрикса [1]. Показано, что выключение гена TGF- β 1 приводит к развитию генерализованной воспалительной патологии, в основе которой лежат аутоиммунные процессы. Таким образом, TGF- β 1 является элементом обратной регуляции иммунного ответа [2]. В организме TGF- β 1 секретируется в инактивированной форме, после активации (Free active transforming growth factor β 1, FA TGF- β 1) способен запускать различные сигнальные пути (Smad, MAPK, PI3K, JNK и другие). Именно возможность принимать участие в нескольких сигнальных путях определяет двойную роль TGF- β 1 в канцерогенезе. С одной

стороны, TGF- β 1 может выступать как опухолевый супрессор, с другой – способствовать росту, инвазии и метастазированию злокачественных клеток путём подавления Т-клеточного иммунного ответа [3, 4].

Увеличение концентрации TGF- β 1 зарегистрировано у больных с колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого, раком предстательной железы [5, 6, 7]. Более того, повышенный уровень трансформирующего фактора роста- β 1 коррелировал с неблагоприятным прогнозом течения заболевания у пациентов с вышеуказанными локализациями. В то же время в исследовании Zivancevic-Simonovic (2016) показано, что у пациентов с раком щитовидной железы концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови была ниже, чем в контрольной группе [8]. Противоречивые данные требуют дальнейшего изучения роли TGF- β 1 в канцерогенезе.

Цель исследования

Изучение уровня активной формы TGF- β 1 в сыворотке крови, ткани опухоли и лимфатических узлов у больных с новообразованиями толстой кишки.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» г. Чита, включало 44 пациента с колоректальным раком, а также 25 больных с доброкачественными новообразованиями толстой кишки, проходившие лечение в период с 2019 по 2020 гг. Контрольная группа включала 25 пациентов, проходивших лечение (пластика колостомы, сформированной ранее по поводу травм толстой кишки), в ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Чита. Пациенты были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России [9]. Каждый больной выразил согласие на участие и подписал информированное добровольное согласие. Исследование выполнено согласно требованиям комиссии по этике ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии Минздрава России, а также в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (2013). Критерии включения в исследование: согласие пациента на участие в исследовании, наличие опухоли толстого кишечника. Критерии исключения: пациенты с положительным ВИЧ-статусом, аутоиммунными заболеваниями, вирусными и бактериальными

инфекциями, больные проходившие курс химиотерапевтического или лучевого лечения перед оперативным пособием.

При гистологическом исследовании в 39 случаях (88,6%) ткань опухоли была представлена умеренно дифференцированной аденокарциномой (G2). В 3 случаях (6,8%) – высокодифференцированной аденокарциномой (G1). В 2 случаях (4,6%) – низкодифференцированной аденокарциномой (G3). У 6 пациентов диагностирована I стадия процесса, у 24 – II стадия, у 8 – III стадия и у 6 – IV стадия рака.

Забор крови проводили за 2 часа до начала оперативного вмешательства. Биоптаты ткани опухоли и ткани лимфатических узлов массой до 1 грамма гомогенизировали при помощи гомогенизатора Ultra-Turrax T 10 basic (IKA, Германия) в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), далее центрифугировали при 5000 обр./мин в течении 10 минут и отбирали супернатант. Концентрацию TGF- β 1 в сыворотке крови и супернатанте тканей определяли методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU (Immune Checkpoint, США) в соответствии с инструкциями производителя.

При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [10, 11]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [12]. Нормальность распределения количественных признаков при численности исследуемых групп менее 50 человек оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q_1 ; Q_3]. Ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H) выполняли для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку. Затем, при на-

Таблица 1.
Уровень TGF-β1 у
больных с новообра-
зованиями толстого
кишечника.

Table 1.
TGF-β1 level in
patients with
colorectal cancer,
benign colon
tumours, and controls
with colon injury.

Концентрация TGF-β1 (пг/мл) TGF-β1 level (pg/mL)	Группы исследуемых пациентов Patient groups			P
	Контрольная группа Colon injury n = 25	Доброкачественная опухоль Benign colon tumours n = 25	Колоректальный рак Colorectal cancer n = 44	
Сыворотка крови Serum	6,9 [6,8; 9,8]	7,9 [7,7; 10,1]	5,7 [5,7; 8,0]	< 0,001
Ткань опухоли Tumour tissue homogenate	5,7 [5,7; 8,0]	15,3 [14,5; 22,2]	25,7 [20,9; 44,5]	< 0,001

личии статистически значимых различий, с учетом поправки Бонферрони, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни [13]. Для определения фактической степени параллелизма между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока [14]. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

Результаты

Нами установлено, что уровень TGF-β1 в сыворотке крови у пациентов с раком толстой кишки был меньше в 1,38 [1,38; 1,50] раза по сравнению с группой контроля ($U=237,0$, $p=0,003$). Концентрация TGF-β1 в сыворотке крови у больных с раком толстой кишки ниже по отношению к группе пациентов с доброкачественными новообразованиями толстого кишечника в 1,58 [1,23; 2,01] раза ($U=192,5$, $p<0,001$), **таблица 1**.

Обратная динамика наблюдалась при исследовании данного белка в ткани новообразования. Так, концентрация TGF-β1 в опухолевой ткани у пациентов с раком толстой кишки выше в 5,91 [3,86; 7,81] раза по отношению к группе контроля ($U=99,5$, $p<0,001$). При сравнении значений уровня TGF-β1 в ткани между пациентами с раком толстой кишки и больными с доброкачественными новообразованиями толстого кишечника, статистически значимых различий выявлено не было ($U=336,5$, $p=0,13$). У пациентов с колоректальным раком дополнительно определяли концентрацию TGF-β1 в ткани регионарных лимфатических узлов, которая составила 157,8 [153,3; 236,9] пг/мл.

Обсуждение

Нами установлено, что у больных с раком толстой кишки значительно увеличивается кон-

центрация TGF-β1 в опухолевой ткани, причем отмечен рост уровня TGF-β1 не только в ткани злокачественного, но и доброкачественного новообразования. Аналогичные данные были получены в клеточных культурах у пациенток с раком шейки матки [15]. Также высокий уровень экспрессии TGF-β1 в ткани опухоли наблюдался у больных с раком предстательной железы, холангиокарциномой [16]. Значение трансформирующего фактора роста-β1 в канцерогенезе определяется способностью данного белка угнетать Т-клеточный иммунный ответ, подавлять цитотоксическую активность NK-клеток, стимулировать рост новых кровеносных и лимфатических сосудов. Показана корреляция высокого уровня TGF-β1 в ткани опухоли со стадией заболевания, поражением лимфатических узлов и наличием отдаленных метастазов [17].

В то же время на ранних стадиях заболевания TGF-β1 принимает участие в сдерживании пролиферации опухолевых клеток. Основными механизмами угнетения роста опухоли, в которых участвует TGF-β1, являются: активация апоптоза, снижение пролиферации клеток и ингибирование активности теломеразы [18, 19]. Индукция апоптоза эпителиальных и эндотелиальных клеток осуществляется при помощи транскрипционного фактора p53. Также возможно использование и p53-независимого пути, например, JNK (с-Jun-N-терминальные киназы) [20]. Остановка клеточного цикла осуществляется при взаимодействии TGF-β1 со своими рецепторами, что приводит к образованию комплексов Smad-белков. Перемещение этих белков из цитоплазмы в ядро активирует подавление пролиферации клеток. Ингибирование теломеразы осуществляется TGF-β1 путём воздействия на ген hTERT, уровень которого определяет активность теломеразы [21].

С другой стороны, доказано участие TGF-β1 в прогрессировании злокачественного новообразования. Так, показано, что TGF-β1 спо-

способствует экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который отвечает за регулирование роста новых кровеносных и лимфатических сосудов опухоли и способствует ее прогрессии [22, 23]. TGF- β 1 снижает продукцию интерлейкина-2, что приводит к ингибированию активности эффекторных Т-клеток [22]. Белок TGF- β 1 способен блокировать рецептор NKG2D на поверхности НК-клеток, что препятствует их цитотоксической функции и снижает противоопухолевый иммунный ответ [24, 25]. Описанные в литературе эффекты TGF- β 1 способствуют росту опухоли.

В связи с вышесказанным возникает вопрос: в какой же момент TGF- β 1 становится опухолевым промотером? Мы считаем, что наличие

мутации в гене, кодирующем TGF- β 1, может являться одной из причин высокой способности опухоли к инвазии и метастазированию. Также мы полагаем, что определение уровня данного белка в ткани новообразования может быть использовано как прогностический маркер для определения тактики лечения пациента и выбора линии химиотерапевтического лечения.

Заключение

Результаты наших исследований показывают увеличение уровня TGF- β 1 в ткани опухоли у больных с новообразованиями толстого кишечника в сравнении с контрольной группой. В то же время уровень TGF- β 1 в сыворотке крови у пациентов со злокачественной опухолью ниже, чем в контрольной группе.

Литература:

- Pawlak J, Blobe C. TGF- β superfamily co-receptors in cancer. *Dev Dyn*. 2022;251(1):137-163. <https://doi.org/10.1002/dvdy.338>
- Yadav ML, Bhaskera AN, Kumar B, Mohapatra B. Identification and characterization of genetic variants of TGFBI in patients with congenital heart disease. *Meta Gene*. 2022;31:100987. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100987>
- Sulaiman A, McGarry S, Chilumula SC, Kandunuri R, Vinod V. Clinically Translatable Approaches of Inhibiting TGF- β to Target Cancer Stem Cells in TNBC. *Biomedicine*. 2021;9(10):1386. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9101386>
- Zhang C, Xu X, Trotter TN, Gowda PS, Lu Y, Suto MJ, Javed A, Murphy-Ullrich JE, Li J, Yang Y. Deficiency in osteoblasts promotes myeloma resistance to bortezomib by increasing tsp-1-dependent TGF- β 1 activation and suppressing immunity in bone marrow. *Mol Cancer Ther*. 2022;21(2):347-358. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0310>
- Liu Y, Cao J, Zhu Y-N, Ma Y, Murtaza G, Li Y, Wang JH, Pu YS. C1222c deletion in exon 8 of abl1 is involved in carcinogenesis and cell cycle control of colorectal cancer through irs1/pi3k/akt pathway. *Front Oncol*. 2020;10:1385. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01385>
- Sun CP, Bai Y, Jiang JQ, Wu JL. Effects of laparoscopic radical surgery in the treatment of colorectal cancer and correlations of VEGF and TGF- β 1 with prognosis. *Am J Transl Res*. 2021;13(11):12887-12896.
- Jakubowska K, Naumnik W, Niklińska W, Chyczewska E. Clinical Significance of HMGB-1 and TGF- β Level in Serum and BALF of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2015;852:49-58. https://doi.org/10.1007/5584_2015_115
- Zivancevic-Simonovic S, Mihaljevic O, Mihaljevic D, Milosevic-Djordjevic O, Jovanovic Z, Mijatovic-Teodorovic L, Colic M. Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) in Thyroid Cancer Patients: a View from the Peripheral Blood. *Ann Clin Lab Sci*. 2016;46(4):401-406.
- Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Клинические рекомендации. 2020. Ссылка активна на 27.07.2022. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno_obodochnoj_kishki.pdf
- Alshogran OY, Al-Delaimy WK. Understanding of international committee of medical journal editor's authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2018;13(3):276-284. <https://doi.org/10.1177/1556264618764575>
- Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: Statistical analyses and methods in the published literature or the SAMPL guidelines. *Int J Nurs Stud*. 2015;52(1):5-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006>
- Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:140-150. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_140
- Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:151-163. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_151
- Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;2:169-176. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_2_169
- Kayukova EV, Sholokhov LF, Belokrinskaya TE, Tereshkov PP. Checkpoint proteins in patients with precancer and cervical cancer. *BioRxiv*. 2021;02.09.430409;preprint. <https://doi.org/10.1101/2021.02.09.430409>
- Al Shareef Z, Kardooni H, Murillo-Garzon V, Domenici G, Stylianakis E, Steel JH, Rabano M, Gorroño-Etxebarria I, Zabalza I, Vivanco MD, Waxman J, Kypta RM. Protective effect of stromal Dickkopf-3 in prostate cancer: opposing roles for TGFBI and ECM-1. *Oncogene*. 2018;37(39):5305-5324. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0294-0>
- Gough NR, Xiang X, Mishra L. TGF- β signaling in liver, pancreas, and gastrointestinal diseases and cancer. *Gastroenterology*. 2021;161(2):434-452. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.064>
- Serna IM. Estudio del papel del péptido antagonista de TGF-B1 en el desarrollo de estenosis traqueal en un modelo animal. *Blood*. 2021;16(7):4-8.
- Ungefroren H. Autocrine TGF- β in cancer: review of the literature and caveats in experimental analysis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):977. <https://doi.org/10.3390/ijms22020977>
- Yang C, Merlin D. Lipid-based drug delivery nanoplatforms for colorectal cancer therapy. *Nanomaterials*. 2020;10(7):1424. <https://doi.org/10.3390/nano10071424>
- Gungor MZ, Uysal M, Senturk S. The bright and the dark side of TGF- β signaling in hepatocellular carcinoma: mechanisms, dysregulation, and therapeutic implications. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):940. <https://doi.org/10.3390/cancers14040940>
- Takano S, Uchida K, Shoji S, Itakura M, Iwase D, Aikawa J, Mukai M, Sekiguchi H, Inoue G, Takaso M. Vascular Endothelial Growth Factor Is Regulated by the Canonical and Noncanonical Transforming Growth Factor- β Pathway in Synovial Fibroblasts Derived from Osteoarthritis Patients. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6959056. <https://doi.org/10.1155/2019/6959056>
- Yeoh Y, Low TY, Abu N, Lee PY. Regulation of signal transduction pathways in colorectal cancer: implications for therapeutic resistance. *Peer J*. 2021;22(9):e12338. <https://doi.org/10.7717/peerj.12338>
- Kim BG, Malek E, Choi SH, Ignatz-Hoover JJ, Driscoll JJ. Novel therapies emerging in oncology to target the TGF- β pathway. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01053-x>
- Tauriello DVF, Sancho E, Batlle E. Overcoming TGF β -mediated immune evasion in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(1):25-44. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00413-6>

References:

1. Pawlak J, Blobe C. TGF- β superfamily co-receptors in cancer. *Dev Dyn*. 2022;251(1):137-163. <https://doi.org/10.1002/dvdy.338>
2. Yadav ML, Bhaskera AN, Kumarb A, Mohapatra B. Identification and characterization of genetic variants of TGFB1 in patients with congenital heart disease. *Meta Gene*. 2022;31:100987. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100987>
3. Sulaiman A, McGarry S, Chilumula SC, Kandunuri R, Vinod V. Clinically Translatable Approaches of Inhibiting TGF- β to Target Cancer Stem Cells in TNBC. *Biomedicine*. 2021;9(10):1386. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9101386>
4. Zhang C, Xu X, Trotter TN, Gowda PS, Lu Y, Suto MJ, Javed A, Murphy-Ullrich JE, Li J, Yang Y. Deficiency in osteoblasts promotes myeloma resistance to bortezomib by increasing tsp-1-dependent TGF- β 1 activation and suppressing immunity in bone marrow. *Mol Cancer Ther*. 2022;21(2):347-358. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0310>
5. Liu Y, Cao J, Zhu Y-N, Ma Y, Murtaga G, Li Y, Wang JH, Pu YS. C1222c deletion in exon 8 of abl1 is involved in carcinogenesis and cell cycle control of colorectal cancer through irs1/pi3k/akt pathway. *Front Oncol*. 2020;10:1385. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01385>
6. Sun CP, Bai Y, Jiang JQ, Wu JL. Effects of laparoscopic radical surgery in the treatment of colorectal cancer and correlations of VEGF and TGF- β 1 with prognosis. *Am J Transl Res*. 2021;13(11):12887-12896.
7. Jakubowska K, Naumnik W, Niklińska W, Chyczewska E. Clinical Significance of HMGB-1 and TGF- β Level in Serum and BALF of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2015;852:49-58. https://doi.org/10.1007/5584_2015_115
8. Zivancevic-Simonovic S, Mihaljevic O, Mihajlovic D, Milosevic-Djordjevic O, Jovanovic Z, Mijatovic-Teodorovic L, Colic M. Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) in Thyroid Cancer Patients: a View from the Peripheral Blood. *Ann Clin Lab Sci*. 2016;46(4):401-406.
9. Zlokachestvennye novoobrazovaniya obodochnoy kishki i rektosigmoidnogo otdela. Klinicheskie rekomendatsii. 2020. (In Russ). Available from: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno_obodochnoj_kishki.pdf Accessed: 27 July 2020.
10. Alshogran OY, Al-Delaimy WK. Understanding of international committee of medical journal editor's authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2018;13(3):276-284. <https://doi.org/10.1177/1556264618764575>
11. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: Statistical analyses and methods in the published literature or the SAMPL guidelines. *Int J Nurs Stud*. 2015;52(1):5-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006>
12. Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the spss software package. *Transbaikal medical bulletin*. 2020;1:140-150. (In Russ). https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_140
13. Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaijalskij medicinskij vestnik*. 2020;1:151-163. (In Russ). https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_151
14. Mudrov VA. Algorithms for performing data correlation analysis in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikal medical bulletin*. 2020;2:169-176. (In Russ). https://doi.org/10.52485/19986173_2020_2_169
15. Kayukova EV, Sholokhov LF, Belokrinitskaya TE, Tereshkov PP. Checkpoint proteins in patients with precancer and cervical cancer. *BioRxiv*. 2021;02.09.430409:preprint. <https://doi.org/10.1101/2021.02.09.430409>
16. Al Shareef Z, Kardooni H, Murillo-Garzon V, Domenici G, Stylianakis E, Steel JH, Rabano M, Gorroño-Etxebarria I, Zabalza I, Vivanco MD, Waxman J, Kypta RM. Protective effect of stromal Dickkopf-3 in prostate cancer: opposing roles for TGFBI and ECM-1. *Oncogene*. 2018;37(39):5305-5324. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0294-0>
17. Gough NR, Xiang X, Mishra L. TGF- β signaling in liver, pancreas, and gastrointestinal diseases and cancer. *Gastroenterology*. 2021;161(2):434-452. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.064>
18. Serna IM. Estudio del papel del péptido antagonista de TGF- β 1 en el desarrollo de estenosis traqueal en un modelo animal. *Blood*. 2021;16(7):4-8.
19. Ungefroren H. Autocrine TGF- β in cancer: review of the literature and caveats in experimental analysis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):977. <https://doi.org/10.3390/ijms22020977>
20. Yang C, Merlin D. Lipid-based drug delivery nanoplateforms for colorectal cancer therapy. *Nanomaterials*. 2020;10(7):1424. <https://doi.org/10.3390/nano10071424>
21. Gungor MZ, Uysal M, Senturk S. The bright and the dark side of TGF- β signaling in hepatocellular carcinoma: mechanisms, dysregulation, and therapeutic implications. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):940. <https://doi.org/10.3390/cancers14040940>
22. Takano S, Uchida K, Shoji S, Itakura M, Iwase D, Aikawa J, Mukai M, Sekiguchi H, Inoue G, Takaso M. Vascular Endothelial Growth Factor Is Regulated by the Canonical and Noncanonical Transforming Growth Factor- β Pathway in Synovial Fibroblasts Derived from Osteoarthritis Patients. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6959056. <https://doi.org/10.1155/2019/6959056>
23. Yeoh Y, Low TY, Abu N, Lee PY. Regulation of signal transduction pathways in colorectal cancer: implications for therapeutic resistance. *Peer J*. 2021;22(9):e12338. <https://doi.org/10.7717/peerj.12338>
24. Kim BG, Malek E, Choi SH, Ignatz-Hoover JJ, Driscoll JJ. Novel therapies emerging in oncology to target the TGF- β pathway. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01053-x>
25. Tauriello DVF, Sancho E, Batlle E. Overcoming TGF β -mediated immune evasion in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(1):25-44. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00413-6>

Сведения об авторах

Четверяков Андрей Валерьевич, аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а), врач-хирург торако-абдоминального хирургического отделения ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер» (Забайкальский край, 672027, г. Чита, ул. Ленинградская, д. 104).

Вклад в статью: концепция дизайна исследования; сбор материала; анализ и интерпретация данных; статистическая обработка данных; написание текста; обсуждение окончательной версии статьи.
ORCID: 0000-0002-8472-107X

Цепелев Виктор Львович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: концепция дизайна исследования; редактирование текста; обсуждение окончательной версии статьи.
ORCID: 0000-0002-2166-5154

Статья поступила: 13.06.2022г.

Принята в печать: 31.08.2022г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Andrey V. Chetveryakov, MD, PhD Student, Department of Hospital Surgery, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation); Surgeon, Surgery Unit, Chita Regional Cancer Centre (104, Leningradskaya Street, Chita, 672027, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-8472-107X

Prof. Victor L. Tsepelev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-2166-5154

Received: 13.06.2022

Accepted: 31.08.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.