УДК 616.33-006.04-06:616-018.2-007.17-031.81-036.1

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА И ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА, АССОЦИИРОВАННОМ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л. А. Наумова, О. Н. Осипова

Цель – оценить особенности экспрессии трансформирующего фактора роста бета и изменений экстрацеллюлярного матрикса при раке желудка, ассоциированном с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Установлено, что экспрессия трансформирующего фактора роста бета в строме опухоли при раке желудка, ассоциированном (1-я группа) и нет (2-я группа) с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани, в обеих группах выше при диффузном раке желудка, чем при раке кишечного типа. Рак желудка кишечного типа в 1-й группе структурно сопровождается более выраженной деградацией экстрацеллюлярного матрикса. Накопление трансформирующего фактора роста бета, может свидетельствовать о неблагоприятном течении рака желудка кишечного типа, что подтверждается нередким обнаружением при нем диффузного компонента опухоли при исследовании слизистой оболочки из всех отделов удаленного желудка.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста бета, экстрацеллюлярный матрикс, рак желудка, системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

ВВЕДЕНИЕ

Существование различных тканей организма в норме и патологии базируется на сложных межклеточных и клеточно-матриксных отношениях, определяемых в свою очередь обменом между клетками и матриксом различными сигнальными молекулами, или цитокинами, к которым также относятся многочисленные факторы роста, их рецепторы и антагонисты [1–4].

Именно соединительная ткань (СТ), являющаяся комплексом производных мезенхимы клеток и большого количества экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), представляющего собой сложную сеть многочисленных структурных макромолекул (коллагена, эластина, различных протеогликанов и гликопротеинов), оказывается средой, в которой происходит обмен сигнальными молекулами. Это позволя-

EXPRESSION CHARACTERISTICS OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA AND EXTRACELLULAR MATRIX IN STOMACH CANCER ASSOCIATED WITH DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE

L. A. Naumova, O. N. Osipova

The purpose of the study is to evaluate expression characteristics of the transforming growth factor beta and changes of the extracellular matrix in a stomach cancer associated with the undifferentiated connective tissue dysplasia. It is established that expression of the transforming growth factor beta in a tumor stroma in stomach cancer associated (1st group) and not-associated (2nd group) with the undifferentiated connective tissue dysplasia in both groups is higher in diffuse gastric cancer than in bowel type cancer. The bowel type cancer in the 1st group is structurally accompanied by a more pronounced degradation of the extracellular matrix. The accumulation of the transforming growth factor beta may indicate an unfavorable course of stomach cancer of the bowel type, as evidenced by frequent findings of a diffuse tumor component while examining the mucous membrane from all parts of an excised stomach.

Keywords: transforming growth factor beta, extracellular matrix, gastric cancer, systemic not-differentiated dysplasia of connective tissue.

ет характеризовать СТ как информационную среду организма, обеспечивающую поддержание структурно-функционального гомеостаза тканей в норме и определяющую особенности развития патологических процессов [5–6].

Источником компонентов ЭЦМ являются фибробласты, сигнальные молекулы – различные клетки эпителиального (паренхиматозного) и стромального компартментов ткани. Взаимодействие сигнальных молекул, или цитокинов с ЭЦМ и клетками СТ определяет характер их разнообразных эффектов, в частности плейотропизм действия [5–6].

При дисплазии СТ, характеризующейся наследственно детерминированными или приобретенными нарушениями ферментов синтеза и распада ЭЦМ, дефектами многочисленных факторов роста, их рецепторов и антагонистов, как и при других вариантах нарушения гомеостаза системы СТ (сосудисто-стромальной дистрофии, различных морфогенетических вариантах склероза, инволюции), изменяется характер информационной среды и эффекты различных уровней межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий. Не случайно при ДСТ отмечаются особенности течения многих заболеваний и, в частности, органов желудочно-кишечного тракта. Это тенденция к частым и длительным рецидивам язвенной болезни, ранний исход в фиброз и атрофию при хроническом гастрите, нарушения местного иммунитета [6]. Особенности клинических проявлений рака желудка (РЖ), ассоциированного с ДСТ, были опубликованы нами ранее [7].

Одним из многофункциональных цитокинов, контролирующих процессы пролиферации, дифференцировки клеток, иммунного гомеостаза, участвующих в развитии склерозирования и апоптоза, является трансформирующий фактор роста бета (TGFβ). TGFβ секретируется различными клетками тканей (эпителиальными, эндотелиальными, нервными, макрофагами, лимфоцитами) и является цитокином системного действия, так как рецепторы к нему обнаружены практически у всех типов клеток. В ЭЦМ латентные формы TGFβ, прикрепленные к микрофибриллам, легко активируются при его повреждении – изменении pH, воздействии различных металлопротеиназ, плазмина, тромбина, катепсина и других факторов [8].

TGFβ наиболее ярко отражает эпителио-стромальные отношения, с его накоплением в ткани ассоциируется эпителио-мезенхимальный переход (ЭМП) и нарастание инвазивных свойств опухолевых клеток. Эпителио-мезенхимальный, также как и эндотелио-мезенхимальный переход играет важную роль в эмбриогенезе, репаративной регенерации, динамике опухолевого процесса и характеризуется утратой межклеточной адгезии с приобретением эпителиальными или эндотелиальными клетками фибробластоидного подвижного фенотипа, что ассоциируется с падением экспрессии Е-кадгерина (трансмембранного кальций-зависимого гликопротеина, обеспечивающего межклеточные контакты через взаимодействие с актиновым цитоскелетом посредством β-, ɣ- и α-катенинов) и накоплением в ткани TGFβ [4, 9–10].

В процессе ЭМП эпителий утрачивает присущие ему апико-базилярную полярность клеток, плотные межклеточные контакты с участием адгезивных молекул (клаудинов, окклюдина, Е-кадгерина), которые обеспечивают формирование эпителиального пласта, расположенного на базальной мембране (коллаген IV типа, ламинин). При этом эпителий утрачивает экспрессию цитокератинов, являющихся эпителиальными маркерами, и приобретает фибробластоидный, или мезенхимальный фенотип вследствие утраты межклеточных контактов, изменения состава ЭЦМ (коллаген I и III типов, фибронектин, N-кадгерин) и полярности клеток. Изменившие фенотип, или подвергшиеся трансдифференцировке, эпителиальные клетки начинают экспрессировать мезенхимальные маркеры – виментин, фибробластспецифический белок-1 (FSP-1), α-гладкомышечный актин (α-SMA). Приобретенный подвижный мезенхимальный фенотип позволяет клеткам осуществлять инвазию через базальный слой с последующей миграцией вдоль секретируемого ими фибронектинового матрикса [10–11].

Наряду с Е-кадгерином процессы клеточной адгезии, миграции и пролиферации регулируют разнообразные молекулы ЭЦМ. К таким молекулам относится в частности тромбоспондин (THBS) – гликопротеин ЭЦМ, имеющий несколько изоформ с различными эффектами действия. THBS1 ингибирует ангиогенез и пролиферацию эндотелиальных клеток, что не исключает возможности его использования в качестве ингибитора ангиогенеза при лечении опухолей; THBS2 участвует в регуляции адгезии и миграции, моделирует поверхностные свойства мезенхимальных клеток, недостаток THBS2 в эксперименте ассоциируется с проявлениями соединительнотканной недостаточности (у мышей наблюдается ломкая кожа, необычно гибкий хвост, уплотнение стенок сосудов, нарушение свертывания крови – увеличение времени кровотечения). Особое значение для иммунного статуса имеет способность THBS активировать латентную форму TGFβ, обладающего широким спектром действия в отношении иммунокомпетентных клеток [12–13]. Усиление экспрессии THBS ассоциируется с пролиферацией клеток, а также наблюдается в ответ на действие гипоксии, интерлейкина-10, микробных стимулов, и таких факторов роста, как TGFβ, фактор роста фибробластов [13].

Нарушение экспрессии тромбоспондина, являющегося одним из активаторов TGFβ1 [13], имеет место как при тромбоспондинопатии – одной из дифференцированных форм ДСТ, обусловленной мутацией гена тромбоспондина THBS4 [14], так и РЖ, при котором THBS демонстрирует наибольшую корреляцию с гистотипом опухоли, в частности, экспрессируется фибробластами, стимулированными опухолевыми клетками, и определяется только при ДРЖ, патогенез которого связывают с изменениями в ЭЦМ и нарушениями клеточной адгезии [15].

К важнейшим адгезивным молекулам ЭЦМ относится также галектин – плейотропный димерный белок, представитель семейства лектинов, связывающих бета-галактозидазу. Лектины участвуют во многих клеточных процессах – росте, адгезии клеток, воспалении, процессинге микроРНК и апоптозе. Галектин, в частности, индуцирует апоптоз активированных Т-лимфоцитов, накапливается вокруг опухолевых клеток и действует, вероятно, как иммунологический щит, защищающий опухолевые клетки от Т-клеточного иммунного ответа. Гиперэкспрессия галектина ассоциируется с прогрессированием опухоли и формированием инвазивного фенотипа [10].

Цель работы – оценить особенности экспрессии трансформирующего фактора роста бета и изменений

экстрацеллюлярного матрикса при раке желудка, ассоциированном с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое исследование и патоморфологическое изучение операционного материала у 110 (70 мужчин и 40 женщин в возрасте от 29 до 79 лет) больных РЖ, находившихся на обследовании и лечении в Сургутской окружной клинической больнице в 2012–2016 гг. Из их числа 63 пациента с РЖ и висцеральными признаками ДСТ, подтвержденными данными инструментальных методов исследования (УЗИ внутренних органов, эзофагогастродуоденоскопия, эхокардиография, компьютерная томография), составили первую группу, 47 больных РЖ без признаков ДСТ – вторую группу. Во всех случаях получено добровольное информированное согласие больных на использование в работе результатов их обследования в клинике. Группы не различались по структуре гистотипов опухоли – в обеих преобладал кишечный рак желудка (КРЖ) – 47,6 % (n = 30) и 40,4 % (n = 19) случаев соответственно, диффузный (ДРЖ) диагностирован в 34,9 % (n = 25) и 34,0 % (n = 16) и смешанный рак (СРЖ) – в 17,5 % (n = 11) и 25,5 % (n = 12) случаев. В целом частота встречаемости висцеральных признаков ДСТ при КРЖ составила 61,9 % (n = 39), при ДРЖ и СРЖ соответственно – 57,9 % (n = 36) и 48,9 % (n = 23) случаев и не имела статистически значимых различий.

Для морфологического исследования использовали операционный материал с вырезкой ткани из всех отделов удаленного желудка. Материал подвергался стандартной проводке, серийные парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, альциановым синим, по Ван Гизону, ставили ШИК-реакцию. Иммуногистохимическое исследование (54 образца слизистой оболочки желудка) выполнялось стрептавидин-биотиновым иммунопероксидазным методом на серийных парафиновых срезах с использованием моноклональных антител к TGFβ и тромбоспондину в разведении 1:40, к галектину – 1:100, к виментину – готовых к использованию, RTU («Novocastra», Великобритания). Исследование проводилось по протоколу фирмы «Novocastra» (Великобритания). Во всех случаях предварительно выполнялась высокотемпературная демаскировка антигенов – кипячение в 0,01 М цитратном буфере в микроволновой печи при мощности 800 Вт с переходом на средние мощности после кипячения в течение 5 минут, общее время демаскировки 40 мин. Для выявления первичных антител использовали биотинилированные вторичные антитела и стрептавидин, меченый пероксидазой, для визуализации реакции – раствор диаминобензидина (DAB), ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера («Novocastra», Великобритания). Для отрицательного контроля первичные антитела заменяли неиммунной сывороткой. Световая микроскопия проводилась на микроскопе Nikon Eclipse Ni M570E (Япония).

Результаты иммуногистохимического исследования описывались в каждом случае как среднее значение и ошибка средней (M ± m) оценки интенсивности и площади окрашивания по условной 6-балльной шкале: 1 балл – реакция отсутствует или позитивных клеток не более 2 %; 2 балла – слабо позитивная (окрашивание единичных клеток или их мелких фокусов общей площадью не более 15 % площади исследуемого компартмента); 3 балла – умеренно позитивная реакция (окрашивание до 30 % клеток или площади); 4 балла – умеренно выраженная (окрашивание до 50 % площади); 5 баллов – выраженная позитивная реакция (окрашивание до 75 %); 6 баллов – сверхэкспрессия, или сильная позитивная реакция (окрашивание более 75 % площади). Морфометрическое исследование проводили с использованием компьютерного программного обеспечения NIS-Elements BR.

Сравнительный статистический анализ балльных оценок (M ± m) выполняли с использованием критерия Стъюдента, при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вне зоны опухоли выраженная экспрессия TGFβ при КРЖ определялась в покровно-ямочном и железистом эпителии, в том числе в очагах его инвертированного роста, достигая 5 и более баллов, в очагах кишечной метаплазии она ослабевала до 4–3 баллов.

В строме слизистой оболочки желудка вне опухоли экспрессия TGFβ определялась в отдельных макрофагах (накопление окрашенных гранул в цитоплазме), фибробластах, клетках лимфоидных фолликулов собственной пластинки. При кистозной дегенерации стромы накопление продукта реакции выявлялось по контуру всех образовавшихся мелких кист в ЭЦМ (рис.1, 2).

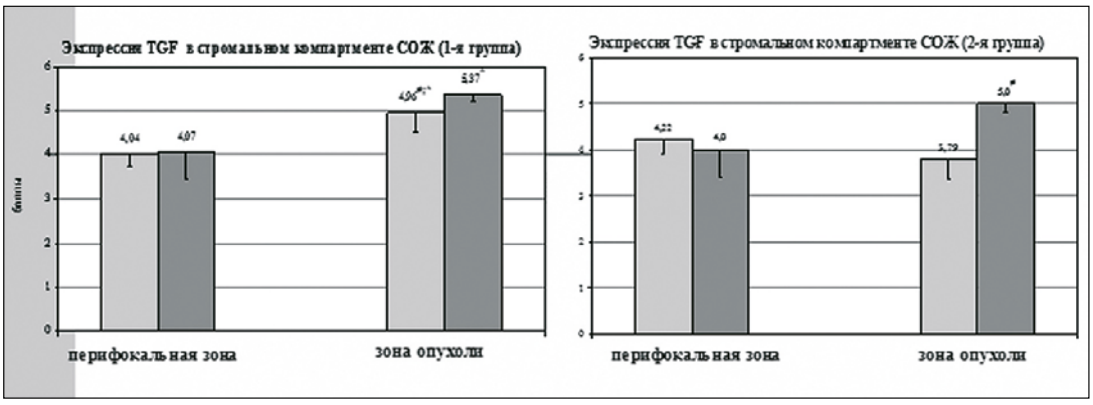


Рис. 1. Экспрессия трансформирующего фактора роста бета в стромальном компартменте слизистой оболочки желудка

Примечание: СОЖ – слизистая оболочка желудка; * – различия достоверны при сравнении перифокальной и зоны опухоли при одном гистотипе РЖ внутри группы; # – различия достоверны при сравнении КРЖ и ДРЖ внутри группы; ^ – различия достоверны при сравнении соответствующих гистотипов РЖ между группами, p < 0,05.

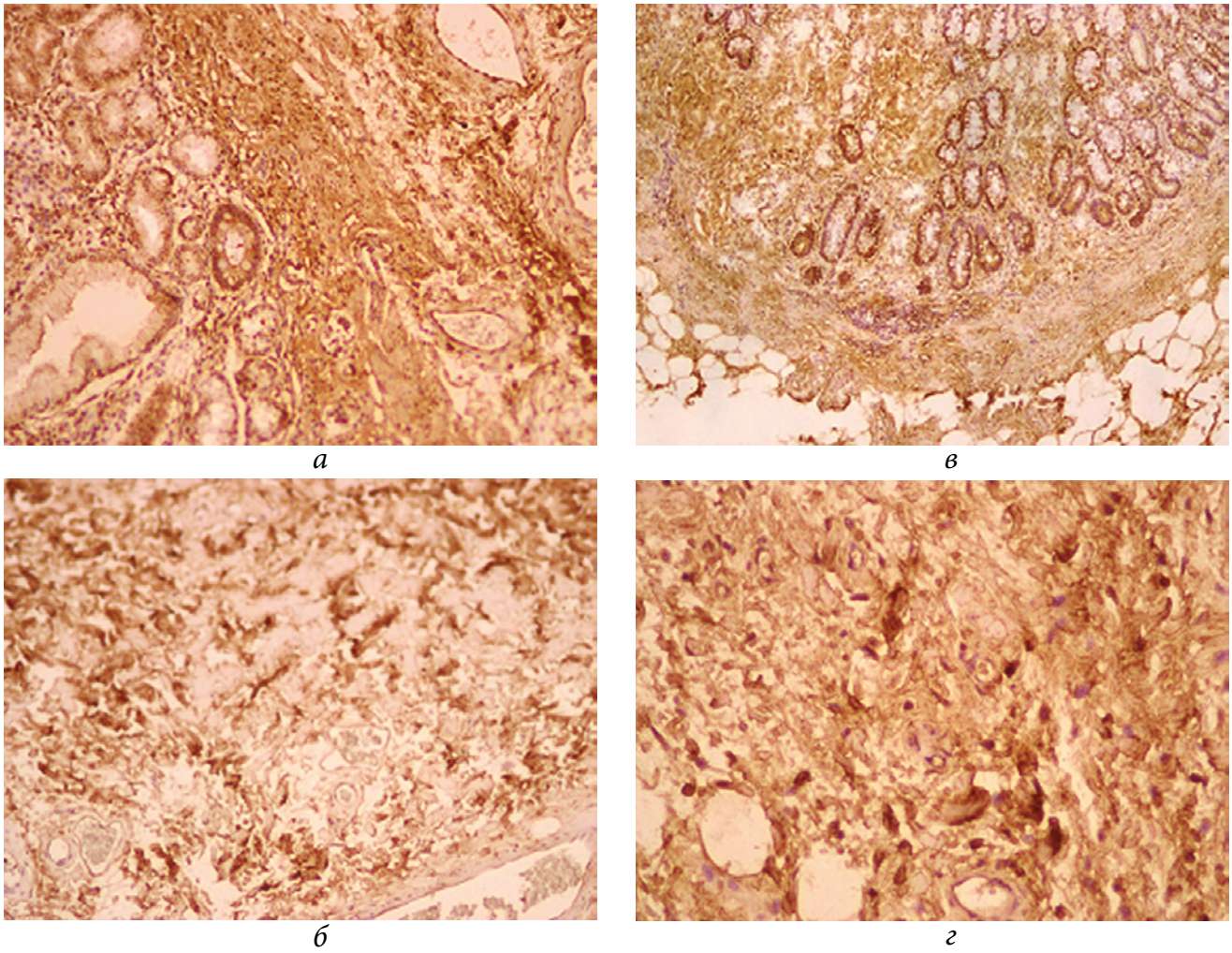


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция с антителами к TGFβ в стромальном компартменте слизистой оболочки желудка:
***а** –1-я группа, КРЖ, перифокальная зона. х 100; **б** – 1-я группа, КРЖ, зона дезорганизации стромы. х 200;*
***в** – 2-я группа, КРЖ. х 40; **г** – 1-я группа, СРЖ, зона кистозной трансформации стромы. х 200;*
***а, б, в, г** – окраска ДАБ-гематоксилином Майера*

Экспрессия в опухолевом эпителии при КРЖ не определялась – цитоплазма опухолевых эпителиоцитов окрашивалась слабо и имела серый оттенок, что соответствовало 1–2 баллам по условной оценочной шкале. Интенсивность окрашивания ЭЦМ в зоне опухоли варьировала от 2-х до 5-ти баллов и была выше в очагах липоматоза, продукт реакции также накапливался в паравазальной соединительной ткани, очагах мононуклеарной инфильтрации.

Закономерности экспрессии TGFβ в эпителиальном компартменте слизистой оболочки желудка при ДРЖ соответствовали описанным при КРЖ, но если экспрессия TGFβ в опухолевых эпителиоцитах при КРЖ не определялась, то при ДРЖ накопление продукта реакции выявлялось по периферии перстневидных клеток.

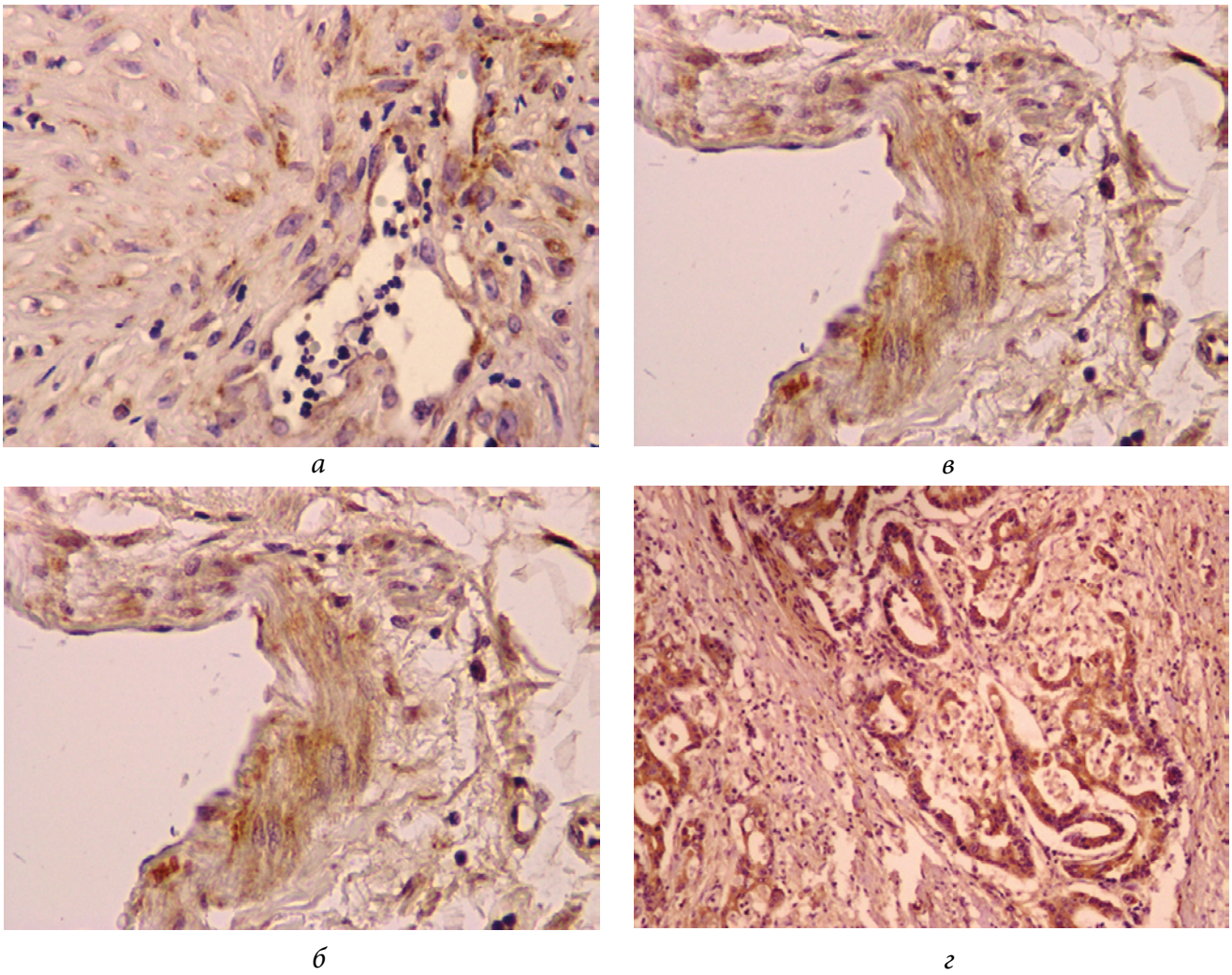
Экспрессия TGFβ в стромальном компартменте опухоли при ДРЖ в обеих группах была значительно выше (5–6 баллов), чем в ЭЦМ вне зоны опухоли (2–3 балла), при КРЖ увеличение накопления продукта реакции в стромальном компартменте зоны опухоли было характерно только для 1-й группы. Активно продукт реакции накапливался в очагах дезорганизации соединительной ткани, хорошо окрашивались по контуру короткие толстые коллагеновые волокна зон разволокнения соединительной ткани и волокна в зонах кистозной трансформации стромы. Как известно разволокнение стромы, или очаги повреждения ЭЦМ ассоциируются с активацией связанного с микрофибриллами латентного TGFβ.

Экспрессия виментина в перифокальной зоне определялась преимущественно в эндотелии и гладкомышечных клетках стенок сосудов, среди паравазальных клеток – преимущественно в фибробластах. При КРЖ она не превышала 1 балла, но при ДРЖ была значительно выше (особенно в 1-й группе) как в перифокальной зоне, так и зоне опухолевого роста (по данным морфометрии почти в 10 раз), преимущественно за счет более высокой экспрессии в сосудистом эндотелии (до 2-х баллов) и увеличения плотности сосудов, экспрессии в опухоль-ассоциированных фибробластах и самих опухолевых (перстневидных) клетках.

При анализе уровня экспрессии тромбоспондина (рис. 3) в перифокальной зоне накопление продукта реакции в виде мембранного окрашивания определялось на поверхности эритроцитов, тромбоцитов, формирующих пристеночные агрегаты в просветах сосудов, в клетках лимфоидных фолликулов и инфильтратов в собственной пластинке слизистой оболочки желудка; мембранное окрашивание и накопление гранулярного продукта реакции в цитоплазме очагово имела место в эндотелиальных клетках, гладкомышеч-

ных клетках сосудистой стенки и мышечной оболочки, уровень экспрессии не превышал 1–2 баллов. В целом уровень экспрессии тромбоспондина коррелировал с плотностью сосудов, так как основным источником его экспрессии были эндотелиоциты, продукт реакции накапливался также в отдельных фибробластах и макрофагах. При ДРЖ экспрессия определялась в большинстве опухолевых клеток, в отдельных случаях – в низкодифференцированном компоненте опухоли при СРЖ, достигая в очагах опухолевого роста 3–3,5 баллов. При КРЖ экспрессия в опухолевых клетках отсутствовала.

Перифокально экспрессия галектина определялась в ЭЦМ собственной пластинки, фибробластах, базальных мембранах кистозно-трансформированных желез, в отдельных гладкомышечных клетках мышечной пластинки, в соединительнотканных прослойках очагов липоматоза, клетках нервных окончаний. В целом экспрессия галектина была выражена неравномерно и не превышала 2,5–3 баллов. В очагах опухолевого роста она значительно возрастала, но также сохранялась выраженная неравномерность экспрессии, экспрессия была отчетливо выше в зоне стромального компартмента низкодифференцированного компонента опухоли (более 4-х баллов), но отсутствовала в опухолевом эпителии при ДРЖ и почти не определялась в низкодифференцированном компоненте опухоли при СРЖ.



а *в* *б* *г*

Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция с антителами к адгезивным молекулам в слизистой оболочке желудка:
***а, б** – иммуногистохимическая реакция с антителами к тромбоспондину, 2-я группа, СРЖ. х 400:*
***а** – паравазальная строма, **б** – диффузный компонент опухоли;*
***в, г** – иммуногистохимическая реакция с антителами к галектину, 1-я группа, КРЖ:*
***в** – продукт реакции в клетках сосудистой стенки. х 400,*
***г** – продукт реакции в опухолевых эпителиоцитах. х 100;*
***а, б, в, г** – окраска ДАБ-гематоксилином Майера*

Вместе с тем в 1-й группе при КРЖ экспрессия галектина была отчетливо выше, чем в перифокальной зоне, достигая 4,5–5 баллов, а также выше, чем при КРЖ во второй группе (3–4 балла). Интенсивность накопления продукта реакции в зоне опухоли возрастала за счет усиления экспрессии в клетках лимфоидного инфильтрата, в фибробластах, макрофагах и самих опухолевых клетках. При ДРЖ в обеих группах экспрессия галектина в стромальном компартменте (по группам соответственно 3,40 и 3,65 баллов), в зоне опухолевого роста была статистически значимо выше, чем в перифокальной зоне (по группам – 2,0 и 2,06 баллов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экспрессия TGFβ в строме опухоли при РЖ, ассоциированном (1-я группа) и нет (2-я группа) с дисплазией соединительной ткани, в обеих группах при ДРЖ была выше, чем при КРЖ. При КРЖ в 1-й группе она была выше, чем при этом же гистотипе во второй, приближаясь по уровню экспрессии к ДРЖ, и структурно сочеталась с более выраженной деградацией экстрацеллюлярного матрикса. Накопление TGFβ, ассоциирующееся, как известно, с эпителио-мезенхимальным переходом и нарастанием инвазивных свойств опухоли, может свидетельствовать о более неблагоприятном течении КРЖ при ДСТ, что подтверждается нередким (6,7 %) обнаружением при КРЖ диффузного компонента опухоли при исследовании операционного материала с вырезкой из всех отделов желудка.

Выявленные особенности экспрессии адгезивных молекул ЭЦМ отражают, вероятно, как патогенетические особенности различных гистотипов РЖ (кишечного и диффузного), так и особенности состояния ЭЦМ при наличии ДСТ, в частности, более высокий уровень экспрессии галектина в 1-й группе при КРЖ может свидетельствовать о высоком потенциале к трансдифференцировке особенно в сочетании с высоким уровнем экспрессии TGFβ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шехтер А. Б., Серов В. В. Воспаление, адаптивная реакция и регенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // Арх. патол. 1991. № 7. С. 7–14.
2. Пальцев М. А., Иванов А. А. Межклеточные взаимодействия. М. : Медицина, 1995. 224 с.
3. Fuller G. M., Shields D. Molecular basis of medical cell biology. Stamford, Conn. : Appleton & Lange, 1998. 231 p.
4. Ye X., Weinberg R. A. Epithelial-mesenchymal plasticity: a central regulator of cancer progression // Trends Cell Biol. 2015. Vol. 25(11). P. 675–686. doi:10.1016/j.tcb.2015.07.012.
5. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань. М. : Медицина, 1981. 312 с.
6. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка: особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. М. : Высшее Образование и Наука, 2013. 176 с.
7. Наумова Л. А., Осипова О. Н., Шаталов В. Г. Рак желудка у пациентов с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани: особенности клиники и морфологии // Вестн. СурГУ. Медицина. 2015. № 3. С. 26–31.
8. Поплавец Е. В., Немцов Л. М. Значение трансформирующего фактора при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Вестн. ВГМУ : электрон. науч. журн. 2010. Т. 9, № 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/v/znachenie-transformiruyuschego-faktora-rosta-pri-zabolevaniyah-zheludochno-kishechnogo-trakta (дата обращения: 07.01.2018).
9. Maeda M., Jonson K. R., Wheelock M. J. Cadherin switching: essential for behavioral but not morphological changes during an epithelium – to – mesenchyme transition // J Cell Sci. 2005. Vol. 118(5). P. 873–887. doi:10.1242/jcs.01634.
10. Gonzalez D. M., Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition // Sci Signal. 2014. Vol. 7(344). doi:10.1126/scisignal.2005189.
11. Semba S., KodamaY., Ohnuma K., Mizuuchi E., Masuda R., Yashiro M., Hirakavwa K., Yokozaki H. Direct cancer-stromal interaction increases fibroblast proliferation and enhances invasive properties of scirrhous-type gastric carcinoma cells // Br J Cancer. 2009. Vol. 101(8). P. 1365–1373. doi:10.1038/sj.bjc.6605309.
12. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб. : Элби, 2009. 703 с.
13. Кузнецова С. А., Крылов А. В., Киселева Е. П. Иммунорегуляторные свойства тромбоспондина-1, компонента внеклеточного матрикса и ингибитора ангиогенеза // Медицинская иммунология. 2008. № 6. С 499–506.
14. Демура Т. А., Коган Е. А., Донников А. Е., Кан Н. Е., Кесова М. И., Мартынов А. И., Болотова О. В., Сухих Г. Т. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика миометрия при несостоятельности рубца матки после кесарева сечения у женщин с признаками недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани // Арх. патол. 2012. № 3. С. 18–21.
15. Förster S., Gretschel S., Jöns T., Yashiro M., Kemmner W. THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling // Modern Pathology. 2011. Vol. 24(10). P. 1390–1403. doi: 10.1038/modpathol.2011.99.