

## РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА В ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ

© Кукус В.Г.<sup>1,3</sup>, Прокофьев А.Б.<sup>1,3</sup>, Парфенова О.К.<sup>2</sup>, Александрова Т.В.<sup>1</sup>, Газданова А.А.<sup>3</sup>,  
Косенко В.В.<sup>1</sup>, Трапкова А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения (НЦЭСМП)

Россия, 127051, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (ИБМХ)

Россия, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский университет)

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Изучение и применение представителей семейства трансформирующего ростового фактора бета (TGF-β) в практической медицине остается актуальной задачей в настоящее время. Более подробное изучение свойств и активности белков, относящихся к TGF-β, открывает новые возможности в лечении и диагностике заболеваний, связанных со скелетной мускулатурой, женской репродуктивной системой, онкологией и сердечно-сосудистой системой, а также в разработке лекарственных средств на их основе. В данной работе рассмотрена роль TGF-β в развитии опухолей и потенциал этого белка в качестве терапевтической мишени, а также сигнальный путь, многообразные белки-маркеры и различные типы рецепторов, включенные в данный процесс. При развитии опухоли TGF-β использует два пути: классический SMAD-зависимый путь и не-SMAD-зависимый путь. На ранних стадиях онкогенеза TGF-β действует как опухолевый супрессор, вызывая цитостатический эффект и апоптоз в нормальных и предзлокачественных клетках. Однако после развития опухоли TGF-β функционирует как промотор опухоли, запускающий переход эпителия в мезенхиму, что приводит к повышенной инвазивности и развитию метастазов. Исследована роль TGF-β при онкогенезе в разных системах органов, в том числе при раке молочных желез, толстой кишки, желудка, гепатоцеллюлярной карциноме, раке щитовидной железы и др. Конкретно TGF-β1 вызывает широкий спектр разных физиологических реакций, регулирует развитие, дифференцировку, канцерогенез и опухолевую прогрессию эпителиальных клеток, оказывает множественное влияние на весь процесс кроветворения. Представлены направления для создания препаратов для лечения опухолей, нацеленные на TGF-β.

**Ключевые слова:** фиброз; TGF-β; онкология; рак; SMAD-белки; механизмы активации.

**Кукус Владимир Григорьевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель научного направления «Фармакология», НЦЭСМП, г. Москва; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-5112-6928. E-mail: [elmed@yandex.ru](mailto:elmed@yandex.ru)

**Прокофьев Алексей Борисович** – д-р мед. наук, директор Центра клинической фармакологии, НЦЭСМП, г. Москва; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-7024-5546. E-mail: [prokofiev@expmed.ru](mailto:prokofiev@expmed.ru)

**Парфенова Ольга Константиновна** – лаборант-исследователь, ИБМХ, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-0079-2832. E-mail: [oparfenova22@gmail.com](mailto:oparfenova22@gmail.com) (автор, ответственный за переписку)

**Александрова Татьяна Владимировна** – канд. мед. наук, ст. аналитик, НЦЭСМП, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-3855-5899. E-mail: [gkb23@yandex.ru](mailto:gkb23@yandex.ru)

**Газданова Альбина Амырхановна** – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-7099-4547. E-mail: [gaa71@bk.ru](mailto:gaa71@bk.ru)

**Косенко Валентина Владимировна** – канд. фарм. наук, генеральный директор, НЦЭСМП, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-8353-7863. E-mail: [kosenko@expmed.ru](mailto:kosenko@expmed.ru)

**Трапкова Алла Аркадьевна** – канд. биол. наук, зам. генерального директора, НЦЭСМП, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-4628-5139. E-mail: [trapkova@expmed.ru](mailto:trapkova@expmed.ru)

Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) представляет собой сложный полипептид, который оказывает существенное влияние на регуляцию клеточного цикла, рост и развитие, дифференцировку, синтез внеклеточного матрикса (ВКМ), кроветворение, хемотаксис и иммунный ответ [11, 41, 56]. TGF-β1 и рецептор 1 TGF-β (TGF-βR1) играют важную роль в семействе TGF-β и оказывают незаменимое влияние на репродуктивную способность клеток, рост, регенерацию ран, иммунологические реакции и эмбриональное развитие [24, 41]. TGF-β1 вызывает широкий спектр разных физиологических

реакций, и изменения в его передаче сигналов связаны со многими заболеваниями, включая процессы развития опухолей. В организме человека не только эпителии и лимфоциты, но также строма, клеточный иммунитет и эндотелиоциты связаны с возникновением и развитием злокачественных опухолей [25]. Кроме того, большинство опухолевых клеток экспрессируют TGF-β1 и TGF-βR1 (8-10) [41].

На ранних стадиях онкогенеза TGF-β действует как опухолевый супрессор, вызывая цитостатический эффект и апоптоз в нормальных и предзлокачественных клетках. Однако после

развития опухоли TGF- $\beta$  функционирует как промотор опухоли, запускающий переход эпителия в мезенхиму, что приводит к повышенной инвазивности и развитию метастазов [33]. TGF- $\beta$  также поддерживает прогрессирование опухоли, стимулируя фиброз, ангиогенез и подавление иммунитета [26, 33, 56]. Парадоксальное влияние передачи сигналов TGF- $\beta$  в различных опухолях вызывает опасения, что передача сигналов против TGF- $\beta$  может привести к плохому прогнозу из-за его роли супрессора опухолей. Эта проблема задерживает развитие ингибиторов TGF- $\beta$  в качестве терапевтических средств [29]. Эта дихотомия в функциях TGF- $\beta$  остается фундаментальным препятствием на пути эффективного воздействия на сигнальный путь TGF- $\beta$  для лечения рака человека [33].

Предыдущие исследования показали, что раковые клетки создают среду, которая препятствует иммунному ответу, производя факторы, такие как TGF- $\beta$ 1, чтобы избежать реакции Т-клеток [30, 41]. TGF- $\beta$ 1 способствует дифференцировке Т-клеток. TGF- $\beta$ 1 также важен для генерации провоспалительных Т-хелперных клеток, экспрессирующих интерлейкин (IL) -17 вместе с IL-6 и -21. Таким образом, TGF- $\beta$ 1 может индуцировать как регуляторные/ингибирующие, так и провоспалительные Т-клетки, в зависимости от того, присутствуют ли провоспалительные цитокины, такие как IL-6 [15]. Другие исследования показали, что TGF- $\beta$ 1 может вызывать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), что приводит к увеличению мигра-

ции раковых клеток [28]. TGF- $\beta$ R1 – незаменимый рецептор TGF- $\beta$ 1, который участвует во всем жизненном цикле клеток, включая перемещение, дифференцировку, адсорбцию, деление и смерть клеток [40, 45]. Кроме того, активация или сверхэкспрессия TGF- $\beta$ R1 наблюдается при различных типах опухолей и может играть важную роль в пролиферации и миграции опухолевых клеток в другие ткани, принимая участие в ЭМП, например, в толстой кишке и раке желудка [41, 12, 16].

TGF- $\beta$  в основном выполняет множество биологических функций в организме посредством двух путей: классический SMAD-зависимый путь (Аббревиатура относится к гомологиям генов *Caenorhabditis elegans* SMA («маленький» фенотип червя) и семейства MAD («Mothers Against Decapentaplegic») генов у дрозофилы) и не-SMAD-зависимый путь. В SMAD-зависимом классическом пути присутствуют два трансмембранных рецептора киназы Ser/Thr в клеточной мембране, а именно TGF- $\beta$ R1 и рецептор TGF- $\beta$ R2. Комбинация TGF- $\beta$  и TGF- $\beta$ R2 может активировать киназную активность TGF- $\beta$ R1 и индуцировать фосфорилирование TGF- $\beta$ R1. Впоследствии активированный TGF- $\beta$ R1 может рекрутировать и фосфорилировать нижестоящие белки SMAD, SMAD2 и SMAD3. После фосфорилирования SMAD2 и SMAD3 связываются с шаперонным белком SMAD4 и ко-транспортируются в ядро, где они могут регулировать экспрессию генов-мишеней TGF- $\beta$  (рис. 1) [16, 39, 43, 47].

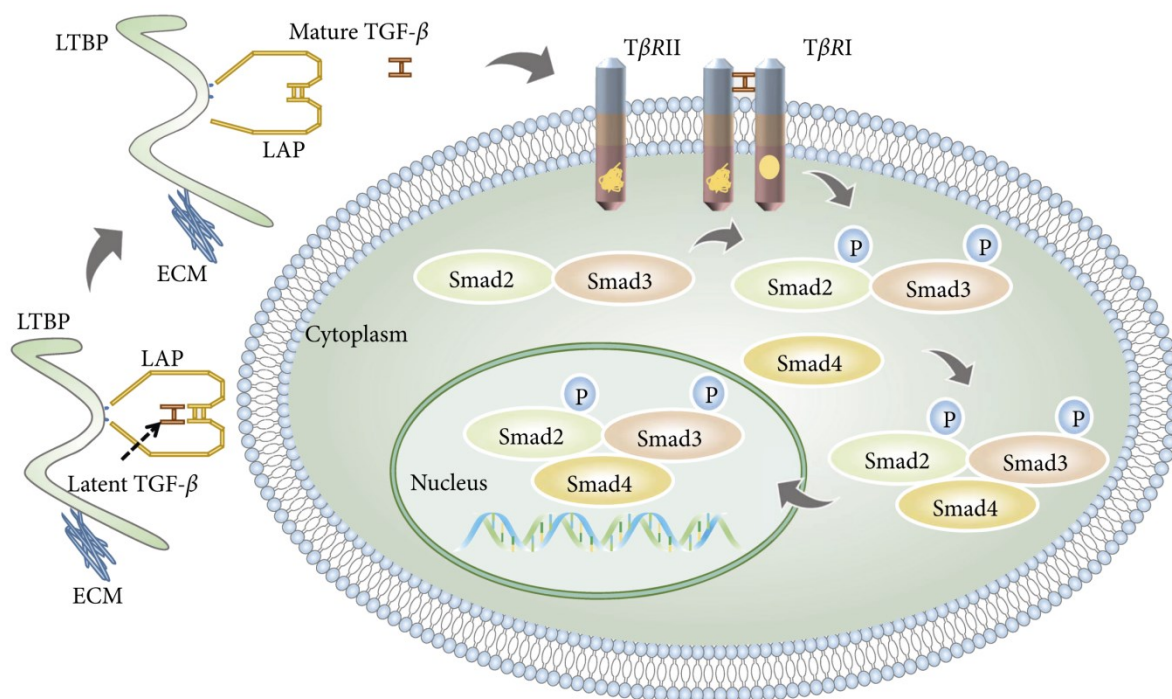


Рис. 1. Схема сигнального пути TGF- $\beta$  [47].

Fig. 1. TGF- $\beta$  signaling pathway [47].

TGF- $\beta$  стабилизирует клеточный цикл эпителиальных клеток, регулируя множественные циклин-зависимые киназы: p15, p21 и p27 каноническим путем. Кроме того, через Smad-зависимый путь TGF- $\beta$  подавляет гены, связанные с пролиферацией клеток, такие как c-Мус. Напротив, неканонические пути могут опосредовать апоптотический эффект TGF- $\beta$ , индуцируя экспрессию каспазы-8. Различия в передаче сигналов апоптоза, опосредованного TGF- $\beta$ , указывает на то, что клеточный контекст важен для контроля основного пути, подавляющего опухолевые эффекты TGF- $\beta$  [12, 40, 47].

Некоторые исследования показали, что экспрессия TGF- $\beta$ 1 повышена при раке простаты, раке яичников, гепатоцеллюлярной карциноме, раке мочевого пузыря, раке груди и холангиокарциноме, что позволяет предположить, что аномальная экспрессия TGF- $\beta$ 1 может влиять на инвазивность опухоли и приводить к плохому прогнозу [1, 8, 30, 34, 41, 49, 54]. Что касается TGF- $\beta$ R1, предыдущее исследование показало, что он способствует ангиогенезу опухоли за счет активации матриксной металлопротеиназы 9 в метастатических клетках меланомы человека [29]. Более того, изменения в TGF- $\beta$ R наблюдались во многих типах опухолей человека, таких как опухоли груди, толстой кишки и рака желудка, и характеризуются генными мутациями, пониженными уровнями или инактивацией TGF- $\beta$ R. Мутации TGF- $\beta$ R1 были зарегистрированы при злокачественных опухолях яичников, молочной железы и поджелудочной железы, а также при раке толстой кишки [41].

Хорошо известно, что TGF- $\beta$ 1 регулирует развитие, дифференцировку, канцерогенез и опухолевую прогрессию эпителиальных клеток молочной железы [8, 49]. Было продемонстрировано, что микроРНК (miRNA) являются ключевыми факторами роста и метастазирования многочисленных инвазивных опухолей, а передача сигналов TGF- $\beta$ 1 связана с miRNA [8, 18, 49]. Экспрессия miRNA-21 значительно повышается при раке груди [8]. По сравнению с доброкачественными пролиферативными заболеваниями груди, TGF- $\beta$ 1 усиливает экспрессию miRNA-21, но подавляет экспрессию miRNA-196A-3p [6]. Ряд шагов, способствующих развитию опухоли с помощью miRNA-21, осуществляется посредством взаимного взаимодействия с генами-супрессорами опухолей, такими как PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) [8]. Таким образом, процесс активации TGF- $\beta$ 1 экспрессии miR-21 и взаимодействия miR-21 с генами-супрессорами опухолей способствует прогрессированию и устойчивости к терапии ЭМП [8]. Подавление miRNA-196A-3p с помощью TGF- $\beta$ 1 связано с прогресси-

рованием ЭМП и является биомаркером для прогнозирования метастазов ЭМП и выживаемости пациентов [6]. Высвобождение активного TGF- $\beta$  способствует онкогенезу и иммунной толерантности при раке груди. Ингибирование интегринов  $\alpha$ v $\beta$ 8 усиливает ответ цитотоксических Т-клеток и привлечение иммунных клеток к опухолевым центрам. Раковые клетки могут уклоняться от иммунитета хозяина за счет мобилизации активного TGF- $\beta$ 1 через интегрины  $\alpha$ v $\beta$ 8. Таким образом, TGF- $\beta$  действует как значительный супрессор иммунных ответов во время прогрессирования опухоли [40]. Предыдущие исследования показали, что TGF- $\beta$ 1 способствует метастазированию рака молочной железы, способствуя ЭМП в опухолевых клетках. Эти клетки теряют эпителиальные характеристики во время ЭМП, а также клеточную полярность и адгезию, развивая миграционные и инвазивные способности [41].

Рак толстой кишки – распространенный тип рака пищеварительной системы [2]. Некоторые исследования показали, что TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ R1 в значительной степени связаны с риском развития колоректального рака человека и могут иметь большое значение в метастазировании опухолей [41]. Считается, что TGF- $\beta$ 1 может сдерживать пролиферацию опухолевых клеток, поскольку он подавляет пролиферацию эпителиальных клеток *in vitro*. Кроме того, TGF- $\beta$ 1 способствует ремоделированию ВКМ, что может регулировать взаимное влияние опухолевых клеток и дифференцировку матрикса [5]. Считается, что, регулируя функцию иммунных клеток, TGF- $\beta$ 1 снижает выработку местных факторов роста и уменьшает повреждение тканей, вызванное свободными радикалами. Следовательно, контроль над пролиферацией и дифференцировкой эпителиальных клеток и взаимных эффектов клеточного матрикса, а также удержание организмов от генетических повреждений, вызванных воспалительными клетками, может играть большую роль в возникновении, ускорении или образовании рака толстой кишки [2, 5, 41].

Рак желудка – это злокачественное новообразование пищеварительного тракта, происходящее из эпителия слизистой оболочки желудка [23]. Нарушения в любой части сигнального пути TGF- $\beta$  / Smad могут приводить к нарушениям передачи сигнала, которые приводят к развитию и прогрессированию рака желудка [41]. Некоторые исследования показали, что TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ R1 высоко экспрессируются при раке желудка и связаны с инициацией, развитием и метастазированием при развитии рака желудка [12]. TGF- $\beta$ 1 может регулировать метастатическую способность злокачественных клеток при раке

желудка, облегчая разрушение и проникновение через барьер базальной мембраны, а также адгезию и активность таких клеток. Следовательно, блокирование сигнального пути TGF- $\beta$ 1 может ингибировать инвазию и миграцию клеток при раке желудка. Кроме того, иммуносупрессия, опосредованная регуляторными Т-клетками, является важным механизмом иммунного ускользания от опухоли, а также основным препятствием на пути к успеху иммунотерапии опухоли [23, 36, 41].

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) связана более чем с половиной случаев первичного рака печени. В последние годы некоторые исследования начали уделять внимание сигнальному пути TGF- $\beta$  при ГЦК [4, 31, 35]. Исследования показали, что повышенные уровни экспрессии TGF- $\beta$ 1 способствовали плохому прогнозу у пациентов с ГЦК [30]. Экспрессия TGF- $\beta$ 1 значительно повышается в тканях и регулирует микроокружение опухоли путем стимуляции ангиогенеза, увеличения адгезии опухолевых клеток и иммуносупрессии или индукции продукции Т-регуляторных клеток, способствующих инвазии и метастазированию опухоли [37, 51, 57]. TGF- $\beta$ 1 индуцирует ЭМП и способствует метастазированию клеток HepG2 и вторжению в другие ткани посредством передачи сигнала JAK (Janus kinase)/STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)/Twist (class A basic helix-loop-helix protein) [35]. Кроме того, TGF- $\beta$ 1 влияет на взаимодействие между происходящими из ГЦК стромальными клетками и происходящими из печени эндотелиальными клетками микрососудов, подавляя уровни экспрессии молекулы адгезии нервных клеток, тем самым способствуя сосудистым изменениям, вызванным ГЦК. В другом исследовании сообщается, что TGF- $\beta$ 1 активирует miRNA-135a-5p, подавляя регуляцию Круппель-подобного фактора 4 (KLF4), способствуя пролиферации и метастазированию клеток ГЦК [48]. Zhang et al. подтвердили TGF- $\beta$ R1 как новый ген-мишень для miR-4458 и выявили, что miRNA-4458 ингибирует ЭМП в клетках рака печени, нацеливаясь на TGF- $\beta$ R1 для подавления передачи сигналов пути TGF- $\beta$  [58].

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) является основной причиной смерти среди всех злокачественных опухолей щитовидной железы. Было продемонстрировано, что высокие уровни экспрессии TGF- $\beta$ 1 тесно влияют на развитие АРЩЖ [22, 55]. TGF- $\beta$ 1 способствует апоптозу клеток щитовидной железы посредством передачи сигналов TGF- $\beta$ /ERK1 (extracellular signal-regulated kinase)/2/NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)/PUMA (p53 upregulated

modulator of apoptosis) [50]. Zhang et al. обнаружили, что miR-483-3p индуцирует TGF- $\beta$ 1, способствуя миграции клеток АРЩЖ, инвазии и ЭМП [55]. Примечательно, что в других исследованиях констатируется, что галлат эпигаллокатехина значительно ингибирует инвазию и миграцию клеток АРЩЖ *in vitro*, опосредуя ЭМП и путь передачи сигналов TGF- $\beta$ /Smad [21].

Лейкоз – это злокачественное клональное заболевание кроветворных стволовых клеток. Белок TGF- $\beta$ 1 оказывает множественное влияние на весь процесс кроветворения; со временем он может оказывать пролиферативное или антипролиферативное действие на разные типы клеток [10, 13]. TGF- $\beta$ 1 экспрессируется во многих клеточных линиях острого миелоидного лейкоза человека, и TGF- $\beta$ 1 влияет на их пролиферацию и дифференцировку как аутокринными, так и паракринными путями [41]. Опухолевые клетки могут разрушать естественные клетки-киллеры, регулируя их поверхностные рецепторы и высвобождая растворимые иммунодепрессанты, включая IL-10 и TGF- $\beta$  [27]. Rouse et al. обнаружили, что фибробласты острого лимфобластного лейкоза вызывают изменения естественных клеток-киллеров, чтобы помочь им избежать наблюдения врожденной иммунной системы, опосредуя сигнальный путь TGF- $\beta$ /Smad [32].

Мелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является основной причиной смерти, связанной с раком, во всем мире. TGF- $\beta$ 1 тесно связан с ЭМП при эпителиальном раке, включая НМРЛ. Li et al. обнаружили, что взаимодействие между гетерогенным рибонуклеопротеином К (HnRNP K) и ассоциированным с микротрубочками белком 1В-легкой цепи 1 способствует трансформации клеток рака легких из эпителиальных в мезенхимные клетки, опосредованной TGF- $\beta$ 1 [19]. Предыдущие исследования показали, что miRNA имеют решающее влияние на раннюю диагностику и лечение НМРЛ. Было продемонстрировано, что сверхэкспрессия miR-29c ингибирует ось Sp1/TGF- $\beta$ , которая вызывает метастазирование эндотелиальных клеток рака легких [52]. miRNA-144-3p подавляет метастазирование и адгезию клеток карциномы легких, индуцированные TGF- $\beta$ 1, путем медиации сигнального пути Src (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase)-Akt (Protein kinase B alpha)-Erk [17].

Патогенез рака шейки матки сложен, и вирус папилломы человека (ВПЧ) считается одним из основных факторов риска. TGF- $\beta$ 1 может регулировать развитие ЭМП и считается движущей силой ЭМП при раке шейки матки [20]. Yang et al. сообщили, что подавление семафорина 4С ингибирует ЭМП, инвазию и метастазиро-

вание клеток рака шейки матки, возможно, путем ингибирования индуцированной TGF- $\beta$ 1 активации p38 MAPK в клетках HeLa [46]. Однако Li et al. обнаружили, что p68 способствует ЭМП в клетках рака шейки матки посредством активации транскрипции сигнального пути TGF- $\beta$ 1 [20]. Cheng et al. показали, что miR-106b высоко экспрессируется в тканях рака шейки матки человека, а miR-106b усиливает индуцированную TGF- $\beta$ 1 миграцию клеток HeLa и способствует прогрессированию рака шейки матки [7]. Более того, TGF- $\beta$ 1 способствует экспрессии белка маспина в клетках рака шейки матки через сигнальные пути Smad и не-Smad [42]. Cheng et al. продемонстрировали, что высокие уровни miR-106b способствуют метастазированию клеток карциномы шейки матки, индуцируя TGF- $\beta$ 1 [7]. Fang et al. показали, что miR-27a выполняет противораковую роль при карциноме шейки матки, особенно аденокарциноме, подавляя путь передачи сигналов TGF- $\beta$ R1 [9]. Следовательно, усиление экспрессии и функции miR-27a можно рассматривать как новый терапевтический метод лечения рака шейки матки.

Рак яичников занял 8-е место по смертности среди всех случаев рака у женщин в 2018 году [3]. Исследования показали, что TGF- $\beta$ 1 обладает канцерогенной активностью при различных типах рака, включая рак яичников [41, 44, 54]. Сообщалось, что убиквитин-специфическая пептидаза 22 (USP22) способствует пролиферации опухолевых клеток и развитию эпителиального рака яичников, взаимодействуя с TGF- $\beta$ 1 [14]. USP22 выполняет роль онкогена и, следовательно, может представлять новую стратегию лечения для индивидуальной терапии эпителиального рака яичников. Кроме того, сообщалось, что ID-1, член семейства белков-ингибиторов дифференцировки, способствует стимулированию ЭМП, индуцированную TGF- $\beta$ 1 [38]. Примечательно, что TGF- $\beta$ 1 индуцирует CD8 и Т-регуляторные клетки при раке яичников через сигнальный путь p38 MAPK; Т-регуляторные клетки сильно обогащены в микросреде опухоли и способствуют прогрессированию рака и ускользанию от иммунитета [41]. Более того, стимуляция TGF- $\beta$ 1 увеличивает уровни экспрессии miR-520h в клетках эпителиального рака яичников за счет усиления его фактора транскрипции c-Myc (ДНК-связывающий фактор транскрипции), а miR-520h способствует прогрессированию эпителиального рака яичников путем подавления Smad7 и последующей активации сигнального пути TGF- $\beta$  [53].

Однако появилось несколько потенциальных подходов к регулированию передачи сигналов для предотвращения продукции TGF- $\beta$  и

блокирования его сигнального пути. Таким образом, были изучены лекарственные средства, ингибирующие TGF- $\beta$ . Существующие исследования можно разделить на 3 группы [29]:

- 1) прямая блокировка синтеза лиганда TGF- $\beta$  антисмысловыми молекулами;
- 2) ингибирование взаимодействия лиганд-рецептор TGF- $\beta$  с использованием моноклональных антител или растворимых рецепторов-ловушек TGF- $\beta$ ;
- 3) подавление сигнального пути TGF- $\beta$  ингибиторами тирозинкиназы, которые нарушают передачу сигналов нижестоящих белков, связанных с TGF- $\beta$ .

Предыдущие исследования показали, что TGF- $\beta$ R1 наблюдается в различных типах опухолей и играет важную роль в метастазировании опухолей, участвуя в развитии рака, миграции клеток и регенерации кровеносных сосудов, что приводит к неудовлетворительным ответам на лечение [41].

Его роль в подавлении опухолей и его обширная роль в прогрессировании рака за счет прямого воздействия на сами раковые клетки, а также на микросреду являются предметом множества исследований.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Кукес В.Г. – проверка рукописи, Прокофьев А.Б. – критический пересмотр содержания, Парфенова О.К. – написание рукописи, Александрова Т.В. – обзор литературы, Газданова А.А. – обзор литературы, Косенко В.В. – утверждение рукописи, Трапкова А.А. – проверка рукописи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Al Shareef Z., Kardooni H., Murillo-Garzón V., Domenici G., Stylianakis E., Steel J.H., Rabano M., Gorrño-Etxebarria I. et al. Protective effect of stromal Dickkopf-3 in prostate cancer: opposing roles for TGFBI and ECM-1. *Oncogene*. 2018;37(39):5305–5324. DOI: 10.1038/s41388-018-0294-0
2. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M., Cederquist L., Chen Y.J., Ciombor K.K., Cohen S., Cooper H.S. et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(4):359–369. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0021
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world-



- wide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
4. Cascione M., Leporatti S., Dituri F., Giannelli G. Transforming Growth Factor- $\beta$  Promotes Morphomechanical Effects Involved in Epithelial to Mesenchymal Transition in Living Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2018;20(1):108. DOI: 10.3390/ijms20010108
5. Chen K., Wei H., Ling S., Yi C. Expression and significance of transforming growth factor- $\beta$ 1 in epithelial ovarian cancer and its extracellular matrix. *Oncol Lett.* 2014;8(5):2171–2174. DOI: 10.3892/ol.2014.2448
6. Chen Y., Huang S., Wu B., Fang J., Zhu M., Sun L., Zhang L., Zhang Y. et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 promotes breast cancer metastasis by down-regulating miR-196a-3p expression. *Oncotarget.* 2017;8(30):49110–49122. DOI: 10.18632/oncotarget.16308
7. Cheng Y., Guo Y., Zhang Y., You K., Li Z., Geng L. MicroRNA-106b is involved in transforming growth factor  $\beta$ 1-induced cell migration by targeting disabled homolog 2 in cervical carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;(35):11. DOI: 10.1186/s13046-016-0290-6
8. Dai X., Fang M., Li S., Yan Y., Zhong Y., Du B. miR-21 is involved in transforming growth factor  $\beta$ 1-induced chemoresistance and invasion by targeting PTEN in breast cancer. *Oncol Lett.* 2017;14(6):6929–6936. DOI: 10.3892/ol.2017.7007
9. Fang F., Huang B., Sun S., Xiao M., Guo J., Yi X., Cai J., Wang Z. miR-27a inhibits cervical adenocarcinoma progression by downregulating the TGF- $\beta$ RI signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2018;9(3):395. DOI: 10.1038/s41419-018-0431-2
10. Geyh S., Rodríguez-Paredes M., Jäger P., Koch A., Bormann F., Gutekunst J., Zilkens C., Germing U. et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1-mediated functional inhibition of mesenchymal stromal cells in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2018;103(9):1462–1471. DOI: 10.3324/haematol.2017.186734
11. Hata A., Chen Y.G. TGF- $\beta$  Signaling from Receptors to Smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(9):a022061. DOI: 10.1101/cshperspect.a022061
12. He B., Xu T., Pan B., Pan Y., Wang X., Dong J., Sun H., Xu X. et al. Polymorphisms of TGFBR1, TLR4 are associated with prognosis of gastric cancer in a Chinese population. *Cancer Cell Int.* 2018;(18):191. DOI: 10.1186/s12935-018-0682-0
13. Huang F., Wan J., Hu W., Hao S. Enhancement of Anti-Leukemia Immunity by Leukemia-Derived Exosomes Via Downregulation of TGF- $\beta$ 1 Expression. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(1):240–254. DOI: 10.1159/000484677
14. Ji M., Shi H., Xie Y., Zhao Z., Li S., Chang C., Cheng X., Li Y. Ubiquitin specific protease 22 promotes cell proliferation and tumor growth of epithelial ovarian cancer through synergy with transforming growth factor  $\beta$ 1. *Oncol Rep.* 2015;33(1):133–140. DOI: 10.3892/or.2014.3580
15. Jiang F., Mu J., Wang X., Ye X., Si L., Ning S., Li Z., Li Y. The repressive effect of miR-148a on TGF beta-SMADs signal pathway is involved in the glabridin-induced inhibition of the cancer stem cells-like properties in hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One.* 2014;9(5):e96698. DOI: 10.1371/journal.pone.0096698
16. Jiang F., Yu Q., Chu Y., Zhu X., Lu W., Liu Q., Wang Q. MicroRNA-98-5p inhibits proliferation and metastasis in non-small cell lung cancer by targeting TGFBR1. *Int J Oncol.* 2019;54(1):128–138. DOI: 10.3892/ijo.2018.4610
17. Jiang W., Xu Z., Yu L., Che J., Zhang J., Yang J. MicroRNA-144-3p suppressed TGF- $\beta$ 1-induced lung cancer cell invasion and adhesion by regulating the Src-Akt-Erk pathway. *Cell Biol Int.* 2019. DOI: 10.1002/cbin.11158
18. Li C., Zhou D., Hong H., Yang S., Zhang L., Li S., Hu P., Ren H. et al. TGF $\beta$ 1- miR-140-5p axis mediated up-regulation of Flap Endonuclease 1 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY).* 2019;11(15):5593–5612. DOI: 10.18632/aging.102140
19. Li L., Yan S., Zhang H., Zhang M., Huang G., Chen M. Interaction of hnRNP K with MAP 1B-LC1 promotes TGF- $\beta$ 1-mediated epithelial to mesenchymal transition in lung cancer cells. *BMC Cancer.* 2019;19(1):894. DOI: 10.1186/s12885-019-6119-x
20. Li M.Y., Liu J.Q., Chen D.P., Li Z.Y., Qi B., Yin W.J., He L. p68 prompts the epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer cells by transcriptionally activating the TGF- $\beta$ 1 signaling pathway. *Oncol Lett.* 2018;15(2):2111–2116. DOI: 10.3892/ol.2017.7552
21. Li T., Zhao N., Lu J., Zhu Q., Liu X., Hao F., Jiao X. Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses epithelial-Mesenchymal transition (EMT) and invasion in anaplastic thyroid carcinoma cells through blocking of TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathways. *Bioengineered.* 2019;10(1):282–291. DOI: 10.1080/21655979.2019.1632669
22. Li Y., Chen D., Hao F.Y., Zhang K.J. Targeting TGF- $\beta$ 1 and AKT signal on growth and metastasis of anaplastic thyroid cancer cell in vivo. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(13):7208. DOI: 10.26355/eurev\_202007\_21859
23. Luyimbazi D., Nelson R.A., Choi A.H., Li L., Chao J., Sun V., Hamner J.B., Kim J. Estimates of conditional survival in gastric cancer reveal a reduction of racial disparities with long-term follow-up. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(2):251–257. DOI: 10.1007/s11605-014-2688-9
24. Ma W., Qin Y., Chapuy B., Lu C. LRRC33 is a novel binding and potential regulating protein of TGF- $\beta$ 1 function in human acute myeloid leukemia cells. *PLoS One.* 2019;14(10):e0213482. DOI: 10.1371/journal.pone.0213482
25. Maishi N., Hida K. Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis. *Cancer Sci.* 2017;108(10):1921–1926. DOI: 10.1111/cas.13336
26. Meng X.M., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(6):325–338. DOI: 10.1038/nrneph.2016.48
27. Nursal A.F., Pehlivan M., Sahin H.H., Pehlivan S. The Associations of IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, and TGF- $\beta$ 1 Functional Variants with Acute Myeloid Leukemia in Turkish Patients. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016;20(9):544–551. DOI: 10.1089/gtmb.2016.0036

28. Papageorgis P. TGF $\beta$  Signaling in Tumor Initiation, Epithelial-to-Mesenchymal Transition, and Metastasis. *J Oncol.* 2015;(2015):587193. DOI: 10.1155/2015/587193
29. Parichatikanond W., Luangmonkong T., Mangmool S., Kurose H. Therapeutic Targets for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Cancer: Focusing on TGF- $\beta$  Signaling. *Front Cardiovasc Med.* 2020;(7):34. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00034
30. Peng L., Yuan X.Q., Zhang C.Y., Ye F., Zhou H.F., Li W.L., Liu Z.Y., Zhang Y.Q. et al. High TGF- $\beta$ 1 expression predicts poor disease prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget.* 2017;8(21):34387–34397. DOI: 10.18632/oncotarget.16166
31. Qu Z., Feng J., Pan H., Jiang Y., Duan Y., Fa Z. Exosomes derived from HCC cells with different invasion characteristics mediated EMT through TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway. *Onco Targets Ther.* 2019;(12):6897–6905. DOI: 10.2147/OTT.S209413
32. Rouce R.H., Shaim H., Sekine T., Weber G., Ballard B., Ku S., Barese C., Murali V. et al. The TGF- $\beta$ /SMAD pathway is an important mechanism for NK cell immune evasion in childhood B-acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2016;30(4):800–811. DOI: 10.1038/leu.2015.327
33. Sabbadini F., Bertolini M., De Matteis S., Mangiameli D., Contarelli S., Pietrobono S., Melisi D. The Multifaceted Role of TGF- $\beta$  in Gastrointestinal Tumors. *Cancers (Basel).* 2021;13(16):3960. DOI: 10.3390/cancers13163960
34. Shuang Z.Y., Wu W.C., Xu J., Lin G., Liu Y.C., Lao X.M., Zheng L., Li S. Transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition generates ALDH-positive cells with stem cell properties in cholangiocarcinoma. *Cancer Lett.* 2014;354(2):320–328. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.08.030
35. Sun S.L., Wang X.Y. TGF- $\beta$ 1 promotes proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cell line HepG2 by activating GLI-1 signaling. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(22):7688–7695. DOI: 10.26355/eurev\_201811\_16389
36. Takeuchi Y., Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *Int Immunol.* 2016;28(8):401–419. DOI: 10.1093/intimm/dxw025
37. Tang Y.H., He G.L., Huang S.Z., Zhong K.B., Liao H., Cai L., Gao Y., Peng Z.W. et al. The long noncoding RNA AK002107 negatively modulates miR-140-5p and targets TGFBR1 to induce epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol.* 2019;13(5):1296–1310. DOI: 10.1002/1878-0261.12487
38. Teng Y., Zhao L., Zhang Y., Chen W., Li X. Id-1, a protein repressed by miR-29b, facilitates the TGF $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in human ovarian cancer cells. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(3):717–730. DOI: 10.1159/000358647
39. Tu S., Huang W., Huang C., Luo Z., Yan X. Contextual Regulation of TGF- $\beta$  Signaling in Liver Cancer. *Cells.* 2019;8(10):1235. DOI: 10.3390/cells8101235
40. Vander Ark A., Cao J., Li X. TGF- $\beta$  receptors: In and beyond TGF- $\beta$  signaling. *Cell Signal.* 2018;(52):112–120. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.09.002
41. Wang J., Xiang H., Lu Y., Wu T. Role and clinical significance of TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ R1 in malignant tumors (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(4):55. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4888
42. Wongnoppavich A., Dukaew N., Choonate S., Chairatvit K. Upregulation of maspin expression in human cervical carcinoma cells by transforming growth factor  $\beta$ 1 through the convergence of Smad and non-Smad signaling pathways. *Oncol Lett.* 2017;13(5):3646–3652. DOI: 10.3892/ol.2017.5939
43. Wrana J.L. Signaling by the TGF $\beta$  superfamily. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(10):a011197. DOI: 10.1101/cshperspect.a011197
44. Wu M., Chen X., Lou J., Zhang S., Zhang X., Huang L., Sun R., Huang P. et al. TGF- $\beta$ 1 contributes to CD8+ Treg induction through p38 MAPK signaling in ovarian cancer microenvironment. *Oncotarget.* 2016;7(28):44534–44544. DOI: 10.18632/oncotarget.10003
45. Wu M.Y., Hill C.S. Tgf-beta superfamily signaling in embryonic development and homeostasis. *Dev Cell.* 2009;16(3):329–343. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.02.012
46. Yang L., Yu Y., Xiong Z., Chen H., Tan B., Hu H. Downregulation of SEMA4C Inhibit Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and the Invasion and Metastasis of Cervical Cancer Cells via Inhibiting Transforming Growth Factor-beta 1 (TGF- $\beta$ 1)-Induced Hela cells p38 Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Activation. *Med Sci Monit.* 2020;(26):e918123. DOI: 10.12659/MSM.918123
47. Yang Y., Ye W.L., Zhang R.N., He X.S., Wang J.R., Liu Y.X., Wang Y., Yang X.M. et al. The Role of TGF- $\beta$  Signaling Pathways in Cancer and Its Potential as a Therapeutic Target. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;(2021):6675208. DOI: 10.1155/2021/6675208
48. Yao S., Tian C., Ding Y., Ye Q., Gao Y., Yang N., Li Q. Down-regulation of Krüppel-like factor-4 by microRNA-135a-5p promotes proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma by transforming growth factor- $\beta$ 1. *Oncotarget.* 2016;7(27):42566–42578. DOI: 10.18632/oncotarget.9934
49. Ye Z., Zhao L., Li J., Chen W., Li X. miR-30d Blocked Transforming Growth Factor  $\beta$ 1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition by Targeting Snail in Ovarian Cancer Cells. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(9):1574–1581. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000546
50. Yin Q., Liu S., Dong A., Mi X., Hao F., Zhang K. Targeting Transforming Growth Factor-Beta1 (TGF- $\beta$ 1) Inhibits Tumorigenesis of Anaplastic Thyroid Carcinoma Cells Through ERK1/2-NF $\kappa$ B-PUMA Signaling. *Med Sci Monit.* 2016;(22):2267–2277. DOI: 10.12659/msm.898702
51. Zhang C., Chen B., Jiao A., Li F., Sun N., Zhang G., Zhang J. miR-663a inhibits tumor growth and invasion by regulating TGF- $\beta$ 1 in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1179. DOI: 10.1186/s12885-018-5016-z
52. Zhang H.W., Wang E.W., Li L.X., Yi S.H., Li L.C., Xu F.L., Wang D.L., Wu Y.Z. et al. A regulatory loop involving miR-29c and Sp1 elevates the TGF- $\beta$ 1 mediated epithelial-to-mesenchymal transition in lung

- cancer. *Oncotarget*. 2016;7(52):85905–85916. DOI: 10.18632/oncotarget.13137
53. Zhang J., Liu W., Shen F., Ma X., Liu X., Tian F., Zeng W., Xi X. et al. The activation of microRNA-520h-associated TGF- $\beta$ 1/c-Myb/Smad7 axis promotes epithelial ovarian cancer progression. *Cell Death Dis*. 2018;9(9):884. DOI: 10.1038/s41419-018-0946-6
  54. Zhang N., Bi X., Zeng Y., Zhu Y., Zhang Z., Liu Y., Wang J., Li X. et al. TGF- $\beta$ 1 promotes the migration and invasion of bladder carcinoma cells by increasing fascin1 expression. *Oncol Rep*. 2016;36(2):977–983. DOI: 10.3892/or.2016.4889
  55. Zhang X., Liu L., Deng X., Li D., Cai H., Ma Y., Jia C., Wu B. et al. MicroRNA 483-3p targets Pard3 to potentiate TGF- $\beta$ 1-induced cell migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. *Oncogene*. 2019;38(5):699–715. DOI: 10.1038/s41388-018-0447-1
  56. Zhang Y., Alexander P.B., Wang X.F. TGF- $\beta$  Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(4):a022145. DOI: 10.1101/cshperspect.a022145
  57. Zhang Y., Li B., Li X., Tan H., Cheng D., Shi H. An imaging target TGF- $\beta$ 1 for hepatocellular carcinoma in mice. *Hell J Nucl Med*. 2017;20(1):76–78. DOI: 10.1967/s002449910510
  58. Zhang Y., Shi K., Liu H., Chen W., Luo Y., Wei X., Wu Z. miR-4458 inhibits the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by suppressing the TGF- $\beta$  signaling pathway via targeting TGFBR1. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2020;52(5):554–562. DOI: 10.1093/abbs/gmaa029

Поступила в редакцию 03.11.2021

Подписана в печать 22.11.2021

**Для цитирования:** Кукуес В.Г., Прокофьев А.Б., Парфенова О.К., Александрова Т.В., Газданова А.А., Косенко В.В., Трапкова А.А. Роль трансформирующего фактора роста бета в опухолевом процессе. *Человек и его здоровье*. 2021;24(3):61–69. DOI: 10.21626/vestnik/2021-3/07

## ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA IN TUMOR PROCESS

© Kukes V.G.<sup>1,3</sup>, Prokofiev A.B.<sup>1,3</sup>, Parfenova O.K.<sup>2</sup>, Aleksandrova T.V.<sup>1</sup>, Gazdanova A.A.<sup>3</sup>, Kosenko V.V.<sup>1</sup>, Trapkova A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> **Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP)**

8, bldg. 2, Petrovsky boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> **Institute of Biomedical Chemistry (IBMC)**

10, Pogodinskaya Str., Moscow, 119121, Russian Federation

<sup>3</sup> **I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)**

8/2, Malaya Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation

The study and application of representatives of the transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) family in practical medicine remains an urgent task at the present time. A more detailed study of the properties and activity of proteins related to TGF- $\beta$  opens up new possibilities in the treatment and diagnosis of diseases associated with skeletal muscles, female reproductive system, oncology and the cardiovascular system, as well as in the development of drugs based on them. This work examines the role of TGF- $\beta$  in tumor development and the potential of this protein as a therapeutic target, as well as the signaling pathway, various marker proteins, and various types of receptors involved in this process. During tumor development, TGF- $\beta$  uses two pathways: the classic SMAD-dependent pathway and the non-SMAD-dependent pathway. In the early stages of tumorigenesis, TGF- $\beta$  acts as a tumor suppressor, causing a cytostatic effect and apoptosis in normal and pre-malignant cells. However, after tumor development, TGF- $\beta$  functions as a tumor promoter, triggering the transition of the epithelium to the mesenchyme, which leads to increased invasiveness and the development of metastases. The role of TGF- $\beta$  in oncogenesis in various organ systems has been studied, including in breast, colon, stomach, hepatocellular carcinoma, thyroid cancer, etc. Specifically, TGF- $\beta$ 1 causes a wide range of different physiological reactions, regulates development, differentiation, carcinogenesis and tumor progression of epithelial cells, has multiple effects on the entire process of hematopoiesis. Directions for the creation of drugs for the treatment of tumors targeting TGF- $\beta$  are presented.

**Keywords:** fibrosis; TGF- $\beta$ ; oncology; cancer; SMAD proteins; activation mechanisms.

**Kukes Vladimir G.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Direction "Pharmacology", SCEEMP, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5112-6928. E-mail: [elmed@yandex.ru](mailto:elmed@yandex.ru)

**Prokofiev Alexey B.** – Dr. Sci. (Med.), Director of the Clinical Pharmacology Center, SCEEMP, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7024-5546. E-mail: [prokofiev@expmed.ru](mailto:prokofiev@expmed.ru)

**Parfenova Olga K.** – Research Laboratory Assistant, IBMC, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0079-2832. E-mail: [oparfenova22@gmail.com](mailto:oparfenova22@gmail.com) (correspondence author)



**Aleksandrova Tatyana V.** – Cand. Sci. (Med.), Senior Analyst, SCEEMP, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3855-5899. E-mail: [gkb23@yandex.ru](mailto:gkb23@yandex.ru)

**Gazdanova Albina A.** – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7099-4547. E-mail: [gaa71@bk.ru](mailto:gaa71@bk.ru)

**Kosenko Valentina V.** – Cand. Sci. (Pharm.). Sciences, General Director, SCEEMP, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8353-7863. E-mail: [kosenko@expmed.ru](mailto:kosenko@expmed.ru)

**Trapkova Alla A.** – Cand. Sci. (Biol.), Deputy General Director, SCEEMP, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4628-5139. E-mail: [trapkova@expmed.ru](mailto:trapkova@expmed.ru)

---

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

#### AUTHORS CONTRIBUTION

Kukes V.G. – checking the manuscript; Prokofiev A.B. – critical revision of the content; Parfenova O.K. – writing a manuscript; Aleksandrova T.V. – literature review; Gazdanova A.A. – literature review; Kosenko V.V. – approval of the manuscript; Trapkova A.A. – checking the manuscript.

Received 03.11.2021

Accepted 22.11.2021

---

**For citation:** Kukes V.G., Prokofiev A.B., Parfenova O.K., Aleksandrova T.V., Gazdanova A.A., Kosenko V.V., Trapkova A.A. Role of transforming growth factor beta in tumor process. *Humans and their health. 2021;24(3):61–69*. DOI: 10.21626/vestnik/2021-3/07