

# Полиморфизм генов маркеров апоптоза в крови у коренных жителей с раком желудка в Республике Тыва

В.В. Цуканов<sup>1✉</sup>, gastro@impn.ru, А.В. Васютин<sup>1</sup>, М.В. Смольникова<sup>1</sup>, С.Х. Хирлиг-оол<sup>2</sup>, Э.В. Каспаров<sup>1</sup>, Ю.Л. Тонких<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

<sup>2</sup> Республиканский онкологический диспансер; 667007, Россия, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 161

## Резюме

**Введение.** Россия находится среди лидеров по заболеваемости и смертности от рака желудка (РЖ). Особенно аномально высокой является заболеваемость РЖ в Республике Тыва. В настоящее время наблюдается интерес к исследованиям генетических факторов при различных видах онкологических заболеваний. Но для РЖ таких исследований недостаточно.

**Цель.** Исследовать полиморфизм генов маркеров апоптоза *CASP9* (rs1052576), *TP53* (rs1042522), *FAS/APO-1* (rs2234767) в крови у коренных жителей с РЖ в Республике Тыва.

**Материалы и методы.** Было обследовано 107 тувинцев (47 человек с РЖ и 60 человек контрольной группы). Диагноз «РЖ» устанавливался на основании комплексного лабораторного, инструментального и морфологического обследования специалистами-онкологами на базе Республиканского онкологического диспансера. Генотипирование полиморфизмов rs1052576 гена *CASP9*, rs2234767 гена *FAS/APO-1*, rs1042522 гена *TP53* произведено у всех 47 пациентов с РЖ и у 60 человек контрольной группы методом полимеразной цепной реакции из образцов ДНК, выделенных из венозной крови.

**Результаты.** У больных РЖ в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы чаще регистрировался мутантный аллель G (44,7% против 27,5%;  $p = 0,01$ ) и гомозиготный генотип GG (23,4% против 6,7%;  $p = 0,03$ ) полиморфизма rs1042522 *TP53*, а также мутантный аллель A (57,4% против 32,5%;  $p < 0,001$ ) и гомозиготный генотип AA (31,9% против 15,0%;  $p = 0,05$ ) полиморфизма rs2234767 *FAS/APO-1*. Частота различных генотипов и аллелей полиморфизма rs1052576 *CASP9* не имела достоверных отличий у больных РЖ и здоровых лиц.

**Выводы.** На основании этих результатов можно предположить, что аллель A rs2234767 *FAS/APO-1* и нарушение антионкогенной функции белка p53, продуцируемого аллелем G rs1042522 гена *TP53*, ассоциированы с РЖ и могут быть использованы в качестве маркеров для определения повышенного риска в популяции коренных жителей Республики Тыва.

**Ключевые слова:** однонуклеотидный полиморфизм, *TP53*, *FAS/APO-1*, *CASP9*, ПЦР, генотипирование

**Для цитирования:** Цуканов ВВ, Васютин АВ, Смольникова МВ, Хирлиг-оол СХ, Каспаров ЭВ, Тонких ЮЛ. Полиморфизм генов маркеров апоптоза в крови у коренных жителей с раком желудка в республике Тыва. *Медицинский совет.* 2024;18(8):170–175. <https://doi.org/10.21518/ms2024-198>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Polymorphism of apoptosis marker genes in the blood of indigenous people with gastric cancer in the Republic of Tyva

Vladislav V. Tsukanov<sup>1✉</sup>, Alexander V. Vasyutin<sup>1</sup>, Marina V. Smolnikova<sup>1</sup>, Salbak Kh. Hirlig-ool<sup>2</sup>, Edward V. Kasparov<sup>1</sup>, Julia L. Tonkikh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Republican Oncology Dispensary; 161, Oyun Kursedi St., Kyzyl, 667007, Russia

## Abstract

**Introduction.** Russia is among the leaders in incidence and mortality from gastric cancer (GC). The incidence of gastric cancer in the Republic of Tyva is especially abnormally high. Currently, there is interest in studying genetic factors in various types of cancer. But for GC, such research is not enough.

**Aim.** To study the polymorphism of the apoptosis marker genes *CASP9* (rs1052576), *TP53* (rs1042522), *FAS/APO-1* (rs2234767) in the blood of indigenous people with GC in the Republic of Tyva.

**Materials and methods.** 107 Tuvinians were examined (47 people with GC and 60 persons in the control group). The diagnosis of GC was established on the basis of a comprehensive laboratory, instrumental and morphological examination by oncologists at the Republican Oncology Dispensary. Genotyping of polymorphisms rs1052576 *CASP9*, rs2234767 *FAS/APO-1* and rs1042522 *TP53* was carried out in all 47 patients with GC and in 60 people in the control group using the polymerase chain reaction method from DNA samples isolated from venous blood.

**Results.** In patients with GC, compared with healthy individuals, the mutant allele G (44.7% versus 27.5%;  $p = 0.01$ ) and the homozygous genotype GG (23.4% versus 6.7%;  $p = 0.03$ ) of polymorphism rs1042522 *TP53*, as well as mutant allele A (57.4% versus 32.5%;  $p < 0.001$ ) and homozygous genotype AA (31.9% versus 15.0%;  $p = 0.05$ ) of polymorphism rs2234767 *FAS/APO-1* were more often registered among indigenous inhabitants of the Republic of Tyva. The frequency of various genotypes and alleles of the polymorphism rs1052576 *CASP9* did not differ significantly between patients with GC and healthy individuals.

**Conclusion.** Based on these results, it can be assumed that the A allele of rs2234767 *FAS/APO-1* and the disruption of the anti-oncogenic function of the p53 protein produced by the G allele of rs1042522 *TP53* are associated with GC and can be used as markers to determine increased risk in the population of indigenous residents of the Republic of Tyva.

**Keywords:** single nucleotide polymorphism, *TP53*, *FAS/APO-1*, *CASP9*, PCR, genotyping

**For citation:** Tsukanov VV, Vasyutin AV, Smolnikova MV, Hirlig-ool SKh, Kasparov EV, Tonkikh Ju.L. Polymorphism of apoptosis marker genes in the blood of indigenous people with gastric cancer in the Republic of Tyva. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):170–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-198>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности населения. Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место по распространенности и 4-е – по смертности среди онкологических заболеваний в мире [1]. По итогам изучения статистических показателей в 36 странах, заболеваемость РЖ у мужчин в Восточной Европе колеблется от 14,4 до 17,9 на 100 тыс. населения, у женщин – от 7,3 до 9,5 на 100 тыс. населения. Смертность от РЖ в России является высокой и составляет в настоящее время 6,8 на 100 тыс. населения [2]. В работе, опубликованной известными авторами из США в 2023 г., заболеваемость РЖ для мужчин и женщин в Восточной Европе, России и Восточной Азии превышает 12,8 на 100 тыс. населения, а смертность населения в Восточной Европе и России колеблется от 7,2 до 10,1 на 100 тыс. населения [3]. В Республике Тыва заболеваемость РЖ, по данным на 2022 г., является аномально высокой и составляет 24,6 на 100 000 населения [4, 5].

В настоящее время наблюдается интерес к исследованиям генетических факторов при различных видах онкологических заболеваний, поскольку их можно использовать для выделения групп риска и разработки таргетной терапии. Имеются убедительные работы по изучению генетических аспектов в развитии рака молочной железы и гепатоцеллюлярной карциномы [6, 7]. Для рака желудка таких исследований недостаточно. Метаанализ, опубликованный в 2022 г. и включавший 65 исследований, показал высокую частоту мутаций в гене *TP53*, значимую частоту мутаций в генах *APC*, *KRAS* и *PIK3CA* при РЖ, а также наличие гиперэкспрессии *TP53* и *HER2/ERBB2* при кишечном типе РЖ [8]. Другой метаанализ показал ассоциацию мутаций в генах *TP53*, *PIK3CA*, *APC* и *ARID1A* с повышенным риском метастазирования РЖ [9]. Все вышеперечисленное обуславливает актуальность и высокую значимость исследований влияния генетических факторов на развитие РЖ в Республике Тыва.

**Цель** – исследовать полиморфизм генов маркеров апоптоза *CASP9* (rs1052576), *TP53* (rs1042522), *FAS/APO-1* (rs2234767) в крови у коренных жителей с раком желудка в Республике Тыва.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнялись среди коренных жителей Республики Тыва. На базе ГБУЗ Республики Тыва «Республиканский онкологический диспансер» и ГБУЗ Республики Тыва «Кызылская ЦКБ» г. Кызыла осуществлен отбор пациентов с верифицированным диагнозом «Рак желудка» (РЖ), а также лиц контрольной группы, проходящих ежегодный профилактический осмотр и проживающих в г. Кызыл. Национальность населения определяли на основании списков, утвержденных местными органами правления. Всего обследовано 107 тувинцев, из них 47 человек с РЖ (34 мужчины, 13 женщин, средний возраст – 69,4 года) и 60 человек контрольной группы (39 мужчин, 21 женщина, средний возраст – 68,2 года).

**Критерии включения:** пациенты тувинской национальности в возрасте 18–60 лет, подписавшие информированное согласие на обследование, верифицирующее их добровольное участие в исследовании, которые обращались для диспансерного осмотра, либо им объективно был диагностирован РЖ. **Критерии исключения из исследования:** возраст моложе 18 лет и старше 60 лет, пациенты с ВИЧ-инфекцией, пациенты с другими онкологическими заболеваниями, кроме РЖ, пациенты с туберкулезом, пациентки с беременностью, пациенты с острыми или выраженными обострениями хронических заболеваний различных органов и систем тяжелой степени, пациенты, отказавшиеся принять участие в научном исследовании, принадлежность к нетувинскому этносу.

Диагноз «РЖ» устанавливался на основании комплексного лабораторного, инструментального и морфологического обследования специалистами-онкологами на базе Республиканского онкологического диспансера.

Генетическое исследование было проведено у всех 47 пациентов с РЖ и у 60 человек контрольной группы. В качестве материала для исследования были использованы образцы ДНК, выделенные из венозной крови с помощью сорбентного метода. Генотипирование полиморфизмов rs1052576 гена *CASP9*, rs2234767 гена *FAS/APO-1*, rs1042522 гена *TP53* произведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием специфических олигонуклеотидных

- **Таблица 1.** Характеристика исследуемых полиморфизмов  
 ● **Table 1.** Characteristics of the studied polymorphisms

Полиморфизм и его локализация	Продукты амплификации	
	Дикий аллель	Мутантный аллель
rs1052576 (экзон) <i>CASP9</i>	C	T
rs2234767 (промотор) <i>FAS/APO-1</i>	G	A
rs1042522 (экзон) <i>TP53</i>	C	G

- **Таблица 2.** Частота генотипов полиморфизма rs1052576 гена *CASP9* у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы  
 ● **Table 2.** Frequency of rs1052576 *CASP9* polymorphism genotypes in patients with gastric cancer in comparison with healthy individuals among indigenous residents of the Republic of Tyva

Группы лиц, генотипы		Больные раком желудка, (n = 47)	Здоровые лица, (n = 60)	ОШ (ДИ); р
ТТ	Абс.,	17	17	1,43 (0,63–3,25); =0,51
	%	36,2	28,3	
СТ	Абс.,	25	28	1,30 (0,60–2,79); =0,63
	%	53,2	46,7	
СС	Абс.,	5	15	0,36 (0,12–1,07); =0,1
	%	10,6	25,0	
Частота аллеля Т, %		62,8	51,7	1,58 (0,91–2,73); =0,14
Частота аллеля С, %		37,2	48,3	0,63 (0,37–1,10); =0,14

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

- **Таблица 3.** Частота генотипов полиморфизма rs2234767 гена *FAS/APO-1* у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы  
 ● **Table 3.** Frequency of rs2234767 *FAS/APO-1* polymorphism genotypes in patients with gastric cancer in comparison with healthy individuals among indigenous residents of the Republic of Tyva

Группы лиц, генотипы		Больные раком желудка, (n = 47)	Здоровые лица, (n = 60)	ОШ (ДИ); р
GG	Абс.,	8	30	0,21 (0,08–0,51); <0,001
	%	17,0	50,0	
AG	Абс.,	24	21	1,94 (0,89–4,23); =0,14
	%	51,1	35,0	
AA	Абс.,	15	9	2,66 (1,04–6,78); =0,05
	%	31,9	15,0	
Частота аллеля G, %		42,6	67,5	0,36 (0,20–0,62); <0,001
Частота аллеля A, %		57,4	32,5	2,80 (1,60–4,91); <0,001

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

праймеров и флуоресцентно-меченых зондов TagMan (ООО «ДНК-синтез», Россия) на амплификаторе Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия). Характеристика исследуемых полиморфизмов показана в *табл. 1*.

Из расчета генотипирования 1 образца была приготовлена реакционная смесь объемом 25 мкл для каждого образца. Для полиморфизма rs1052576 гена *CASP9* использовался ПЦР-микс («Синтол», Россия), для полиморфизма rs2234767 гена *FAS/APO-1* и rs1042522 гена *TP53* использовалась реакционная смесь 5X qPCRmix-HS («Евроген», Россия). Последовательность используемых праймеров для rs1052576 *CASP9* была F: CCACCACGCAGCAGTCC, R: CCGTGCTTCTGGCTACC; для rs2234767 *FAS/APO-1* F: CCATCCTCCTTATCCCACTTC, R: GCTTGTCTCTGTTCCACCTTT; для rs1042522 *TP53* F: GAAGCTCCCAGAATGCCA, R: CGGTGTAGGAGCTGCTGG. «Разгорание» только зонда FAM в канале FAM свидетельствует о наличии гомозиготы дикого типа, «разгорание» только зонда VIC в канале HEX/VIC – о наличии гомозиготы мутантного типа, «разгорание» зондов одновременно в двух каналах свидетельствует о наличии гетерозиготы.

Исследование осуществляли с разрешения этического комитета ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол №6 от 15.12.2021). Все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследованиях в соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией о проведении научных исследований.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc.) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft). Для определения достоверности различий качественных показателей применяли вычисление ОШ и 95% ДИ для ОШ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы изучили частоту полиморфизмов генов *CASP9* (rs1052576), *FAS/APO-1* (rs2234767), *TP53* (rs1042522) в крови у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы.

Частота как различных генотипов, так и аллелей Т и С полиморфизма rs1052576 *CASP9* не имела достоверных отличий у больных раком желудка и здоровых лиц (*табл. 2*). По всей видимости, целесообразно увеличить группу обследованных пациентов для суждения об ассоциации гена *CASP9* с раком желудка.

Исследуемый полиморфизм rs2234767 *FAS/APO-1* показал более высокую частоту мутантного аллеля А (57,4% против 32,5%;  $p < 0,001$ ) и гомозигот АА (31,9% против 15,0%;  $p = 0,05$ ), более низкую частоту дикого аллеля G (42,6% против 67,5%;  $p < 0,001$ ) и гомозигот GG (17,0% против 50,0%;  $p < 0,001$ ) у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами (*табл. 3*). Полученные данные позволяют предположить, что мутантный аллель А rs2234767 *FAS/APO-1* кодирует вариант FasR

с измененной функцией, что может увеличивать риск развития рака желудка.

У больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы чаще регистрировался мутантный аллель G (44,7% против 27,5%;  $p=0,01$ ) и гомозиготный генотип GG (23,4% против 6,7%;  $p = 0,03$ ) полиморфизма rs1042522 *TP53* (табл. 4). На основании этих результатов можно предположить нарушение антионкогенной функции белка p53, продуцируемого мутантным аллелем G rs1042522 *TP53*, в результате чего может повышаться риск развития рака желудка.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *TP53* расположен на хромосоме 17 (17p13.1) и кодирует белок p53. p53 – это транскрипционный фактор, который может активировать экспрессию множества генов-мишеней и играет решающую роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза и стабильности генетического аппарата. Накопленные данные показали, что p53 также регулирует клеточный метаболизм, ферроптоз, микроокружение опухоли, аутофагию и другие процессы, в результате чего подавляет канцерогенез. Зачастую его называют «стражем генома» [10]. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Активация состоит в приобретении способности связываться с ДНК и активировать транскрипцию определенных генов. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза. Таким образом, функция белка p53 состоит в удалении из пула реплицирующихся клеток тех клеток, которые являются потенциально онкогенными [11].

- **Таблица 4.** Частота генотипов полиморфизма rs1042522 гена *TP53* у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы
- **Table 4.** Frequency of rs1042522 *TP53* polymorphism genotypes in patients with gastric cancer in comparison with healthy individuals among indigenous residents of the Republic of Tyva

Группы лиц, генотипы		Больные раком желудка, (n = 47)	Здоровые лица, (n = 60)	ОШ (ДИ); p
CC	Абс.,	16	31	0,48 (0,22–1,06); =0,1
	%	34,0	51,7	
CG	Абс.,	20	25	1,04 (0,48–2,25); >0,9
	%	42,6	41,7	
GG	Абс.,	11	4	4,28 (1,26–14,47); =0,03
	%	23,4	6,7	
Частота аллеля C, %		55,3	72,5	0,47 (0,27–0,83); =0,01
Частота аллеля G, %		44,7	27,5	2,13 (1,20–3,77); =0,01

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

Экспериментальная работа на мышах показала, что делеция гена *TP53* способствовала развитию дисплазии на фоне пищевых канцерогенов [12]. В метаанализе 21 исследования (4 330 пациентов) сверхэкспрессия p53 в тканях у пациентов с раком желудка была связана с плохим прогнозом с точки зрения общей выживаемости ( $p < 0,001$ ) [13]. В обзоре китайских авторов было показано, что инфекция *Helicobacter pylori* может вызывать мутацию гена *TP53*, приводящую к деградации протеасом и посттранскрипционной модификации, что вместе с ингибированием экспрессии транскрипционных мишеней p53 приводит к чрезмерной пролиферации и нарушению апоптоза и в итоге увеличивает риск развития РЖ [14]. В то же время в бразильском исследовании было обнаружено, что полиморфизм rs368771578 гена *TP53* не был связан с риском развития РЖ [15]. Это свидетельствует об актуальности исследования влияния полиморфизмов гена *TP53* на канцерогенез в желудке в различных популяциях населения.

Ген *FAS/APO-1*, расположенный на длинном плече 10-й хромосомы (10q23.31) человека, кодирует Fas-рецептор (FasR), также известный как апоптозный антиген 1 (APO-1 или APT). FasR представляет собой т. н. рецептор смерти, расположенный на поверхности клеток, активация которого приводит к инициации апоптоза по рецептор-опосредованному пути [16]. Метаанализ 2012 г. заключил, что полиморфизмы *FAS* -1377G > A (rs2234767 *FAS/APO-1*) и *FASL* -844T > C могут быть связаны с риском развития рака желудка [17]. Однако китайское исследование 2010 г. показало, что полиморфизмы *FAS* -1377 G/A и *FASL* -844 T/C не были ассоциированы с риском развития кардиальной карциномы желудка, а полиморфизм *FAS* -670 A/G может снизить риск данного рака у курильщиков [18]. Недавнее исследование в Корее обнаружило ассоциацию генотипа AA полиморфизма rs6586161 гена *FAS/APO-1* с риском развития рака желудка (по сравнению с генотипом TT, ОШ = 1,95, 95% ДИ = 1,13–3,39) [19].

*CASP9* – ген, локализованный на коротком плече (p-плече) 1-й хромосомы, который кодирует каспазу 9. Каспаза 9 играет важную роль в митохондриальном пути апоптоза, представляя узел протеазного каскада этой цепи после сборки апоптосомы. После активации апоптосомой каспаза 9 стимулирует ряд других молекул (каспазы 3, 6, 7), что в конечном счете приводит к разрушению ядерной мембраны, фрагментации ДНК и апоптозу. Ее неапоптотические функции включают регуляцию клеточной дифференцировки и созревания, модулируют врожденный иммунитет, митохондриальный гомеостаз и аутофагию [20]. Несмотря на важные функции каспазы 9, в литературе не обнаружено работ по влиянию полиморфизма *CASP9* на канцерогенез в желудке.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, мы впервые изучили частоту полиморфизмов генов *TP53* (rs1042522), *FAS/APO-1* (rs2234767), *CASP9* (rs1052576) в крови у больных раком желудка

в сравнении со здоровыми лицами среди коренного населения (тувинцев) в Республике Тыва. Полиморфизмы генов rs2234767 *FAS/APO-1* и rs1042522 *TP53* показали более высокую частоту мутантных аллелей (А и G соответственно) и гомозиготных генотипов по данным аллелям у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами. На основании этих результатов можно предположить, что аллель А rs2234767 *FAS/APO-1* и нарушение

антионкогенной функции белка p53, продуцируемого аллелем G rs1042522 *TP53*, ассоциированы с патологией и могут быть использованы в качестве маркеров для определения повышенного риска в популяции коренных жителей Республики Тывы.



Поступила / Received 15.03.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2024  
Принята в печать / Accepted 30.04.2024

## Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Collatuzzo G, Santucci C, Malvezzi M, La Vecchia C, Boffetta P, Negri E. Trends in gastric cancer mortality 1990–2019 in 36 countries worldwide, with predictions to 2025, and incidence, overall and by subtype. *Cancer Med*. 2023;12(8):9912–9925. <https://doi.org/10.1002/cam4.5685>.
- Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(5):338–349. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00747-0>.
- Tsukanov VV, Butorin NN, Maady AS, Shtygashva OV, Amelchugova OS, Tonkikh JL et al. Helicobacter pylori Infection, Intestinal Metaplasia, and Gastric Cancer Risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*. 2011;16(2):107–112. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, Лисичникова ИВ (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 275 с. Режим доступа: [https://oms66.ru/upload/iblock/52d/6u9u06ajmjooxfl8m738lck2qz0g7lza/zno\\_2022.pdf](https://oms66.ru/upload/iblock/52d/6u9u06ajmjooxfl8m738lck2qz0g7lza/zno_2022.pdf).
- Rooney MM, Miller KN, Plichta JK. Genetics of Breast Cancer: Risk Models, Who to Test, and Management Options. *Surg Clin North Am*. 2023;103(1):35–47. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.08.016>.
- Toh MR, Wong EYT, Wong SH, Ng AWT, Loo LH, Chow PK, Ngeow J. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2023;164(5):766–782. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.01.033>.
- Ghojzadeh M, Somi MH, Naseri A, Salehi-Pourmehr H, Hassannezhad S, Hajikamanaj Olia A et al. Systematic Review and Meta-analysis of TP53, HER2/ERBB2, KRAS, APC, and PIK3CA Genes Expression Pattern in Gastric Cancer. *Middle East J Dig Dis*. 2022;14(3):335–345. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2022.292>.
- Wang J, Shao X, Liu Y, Shi R, Yang B, Xiao J et al. Mutations of key driver genes in gastric cancer metastasis risk: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;21(9):963–972. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1946394>.
- Wang H, Guo M, Wei H, Chen Y. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1>.
- Huang Y, Jiao Z, Fu Y, Hou Y, Sun J, Hu F et al. An overview of the functions of p53 and drugs acting either on wild- or mutant-type p53. *Eur J Med Chem*. 2024;265:116121. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116121>.
- Sethi NS, Kikuchi O, Duronio GN, Stachler MD, McFarland JM, Ferrer-Luna R et al. Early TP53 alterations engage environmental exposures to promote gastric premalignancy in an integrative mouse model. *Nat Genet*. 2020;52(2):219–230. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0574-9>.
- Yildirim M, Kaya V, Demirpence O, Gunduz S, Bozcuk H. Prognostic significance of p53 in gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(1):327–332. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.1.327>.
- Li N, Xie C, Lu NH. p53, a potential predictor of Helicobacter pylori infection-associated gastric carcinogenesis? *Oncotarget*. 2016;7(40):66276–66286. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11414>.
- Dantas RN, Souza AM, Herrero SST, Kassab P, Malheiros CA, Lima EM. Association between PSCA, TNF- $\alpha$ , PARP1 and TP53 Gene Polymorphisms and Gastric Cancer Susceptibility in the Brazilian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(1):43–48. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.43>.
- Haymour L, Jean M, Smulski C, Legembre P. CD95 (Fas) and CD95L (FasL)-mediated non-canonical signaling pathways. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2023;1878(6):189004. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.189004>.
- Tian J, Pan F, Li J, Ma Y, Cen H, Pan HF et al. Association between the FAS/FASL polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(3):945–951. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.3.945>.
- Zhou RM, Wang N, Chen ZF, Duan YN, Sun DL, Li Y. Polymorphisms in promoter region of FAS and FASL gene and risk of cardia gastric adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(3):555–561. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06116.x>.
- Kim HK, Kim SY, Kwak JH, Kim HJ. Glycemic Index, Glycemic Load, and FAS rs6586161 Polymorphism in Relation to Gastric Cancer Risk: A Case-Control Study in Korea. *Nutrients*. 2023;15(14):3238. <https://doi.org/10.3390/nu15143238>.
- Avrutsky MI, Troy CM. Caspase-9: A Multimodal Therapeutic Target With Diverse Cellular Expression in Human Disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:701301. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.701301>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Цуканов

Концепция и дизайн исследования – В.В. Цуканов

Написание текста – В.В. Цуканов, А.В. Васютин, М.В. Смольникова

Сбор и обработка материала – М.В. Смольникова, С.Х. Хирлиг-оол, Ю.Л. Тонких

Обзор литературы – А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

Анализ материала – Э.В. Каспаров

Статистическая обработка – А.В. Васютин

Редактирование – В.В. Цуканов, М.В. Смольникова, Э.В. Каспаров

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Цуканов

## Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Tsukanov

Study concept and design – Vladislav V. Tsukanov

Text development – Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin, Marina V. Smolnikova

Collection and processing of material – Marina V. Smolnikova, Salbak Kh. Hirliig-ool, Julia L. Tonkikh

Literature review – Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh

Material analysis – Edward V. Kasparov

Statistical processing – Alexander V. Vasyutin

Editing – Vladislav V. Tsukanov, Marina V. Smolnikova, Edward V. Kasparov

Approval of the final version of the article – Vladislav V. Tsukanov

**Информация об авторах:**

**Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru)

**Васютин Александр Викторович**, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

**Смольникова Марина Викторовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>; [smariniv@yandex.ru](mailto:smariniv@yandex.ru)

**Хирлиг-оол Салбак Хомушкуевна**, врач-онколог, Республиканский онкологический диспансер; 667007, Россия, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 161; [salbak.hirlig-ool@yandex.ru](mailto:salbak.hirlig-ool@yandex.ru)

**Каспаров Эдуард Вильямович**, д.м.н., профессор, директор, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; [clinic@impn.ru](mailto:clinic@impn.ru)

**Тонких Юлия Леонгардовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

**Information about the authors:**

**Vladislav V. Tsukanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru)

**Alexander V. Vasyutin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

**Marina V. Smolnikova**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>; [smariniv@yandex.ru](mailto:smariniv@yandex.ru)

**Salbak Kh. Hirlig-ool**, Oncologist, Republican Oncology Dispensary; 161, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, 667007, Russia; [salbak.hirlig-ool@yandex.ru](mailto:salbak.hirlig-ool@yandex.ru)

**Edward V. Kasparov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; [clinic@impn.ru](mailto:clinic@impn.ru)

**Julia L. Tonkikh**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)