

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-41-50

УДК: 616.33-006.6:576.32/36:612.321.5

Для цитирования: Белковец А.В., Курилович С.А., Максимов В.Н., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В., Паруликова М.В., Воевода М.И. Полиморфизм гена *tp53* у пациентов с раком желудка в популяционном проспективном и клиническом исследованиях. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 41–50. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-41-50.

For citation: Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V., Cheremisina O.V., Cherdyntseva N.V., Parulikova M.V., Voevoda M.I. Polymorphism of the *tp53* gene in patients with gastric cancer in prospective and clinical case-control studies. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 41–50. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-41-50.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TP53 У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА В ПОПУЛЯЦИОННОМ ПРОСПЕКТИВНОМ И КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИЯХ

А.В. Белковец¹, С.А., Курилович^{1,2}, В.Н. Максимов^{1,2}, Ю.И. Рагино¹, Л.В. Щербакова¹, О.В. Черемисина³, Н.В. Чердынцева^{3,4}, М.В. Паруликова⁵, М.И. Воевода¹

НИИТПМ – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия¹

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1. E-mail: belkovets@gmx.de¹

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия²

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: kurilovich@yandex.ru²

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия³

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru³

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия⁴

634050, г. Томск, пр. Ленина, 36. E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru⁴

Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-главный» ОАО РЖД, г. Новосибирск, Россия⁵

630003, г. Новосибирск, Владимирский спуск, 2а. E-mail: natandrcard@mail.ru⁵

Аннотация

Актуальность. Функционально значимый полиморфизм Arg72Pro 4 экзона гена онкосупрессора TP53 может вносить вклад в развитие рака желудка (РЖ). **Цель исследования** – изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма Arg72Pro 4 экзона гена TP53 с РЖ и биомаркерами атрофии слизистой у пациентов с РЖ в популяционном проспективном и клиническом исследованиях «случай-контроль» в сибирской популяции. **Материал и методы.** В рамках эпидемиологического исследования были сопоставлены база международного многоцентрового проекта HAPIEE, сформированная в 2003–05 гг. на популяционной выборке жителей Новосибирска (образцы ДНК и сыворотки крови хранились при –70 °С), и данные популяционного регистра РЖ (2012 г). Для каждого случая РЖ в соотношении 1:2 был подобран соответствующий по возрасту и полу контроль из базы HAPIEE. 156 образцов сыворотки крови (РЖ – 52, контроль – 104) и 146 образцов ДНК (РЖ – 50, контроль – 96) оказались доступны для проспективного анализа. В клинической группе проанализирована серия случаев РЖ (45 мужчин и 35 женщин, средний возраст – 61,0 ± 13,4 годы) из 2 специализированных лечебных учреждений. В качестве «контроля» из базы HAPIEE были использованы образцы ДНК 87 человек, подобранных к «случаям» по полу и возрасту. Образцы ДНК из венозной крови генотипировали по стандартным методикам. Образцы сыворотки тестировали с помощью диагностикумов для иммуноферментного анализа с определением уровней пепсиногена I (ПГ I), ПГ II, соотношения ПГ I/ПГ II, гастрин-17 и IgG антител к *H. pylori*. **Результаты.** Частоты генотипов и аллелей гена TP53 у пациентов с РЖ в обоих исследованиях не различались, как и между группами «случай» и «контроль». Снижение частоты аллеля Pro у женщин с РЖ по сравнению с контролем дает основания рассматривать Pro аллель в качестве защитного в отношении формирования рака желудка. Для мужчин такой закономерности не отмечено. Не обнаружено связи генотипов TP53 с риском развития диффузного или интестинального

типов рака желудка, а также ассоциаций с возрастом и полом пациентов. Высокая частота генотипов с аллелем Pro у больных РЖ III–IV стадии свидетельствует о возможном влиянии генетического статуса TP53 по Arg/Pro полиморфизму на опухолевую прогрессию, в частности, вклад минорного аллеля Pro в неблагоприятный прогноз. В проспективном исследовании получены данные о высокой рисковой значимости снижения уровня пепсиногена для оценки предрасположенности к раку желудка. **Выводы.** В двух исследованиях «случай-контроль» (популяционном и клиническом) в регионе Западной Сибири не найдено связи полиморфизма Arg72Pro гена TP53 с риском развития рака желудка. Однако генотип TP53 с редким аллелем Pro ассоциирован с атрофическим гастритом, который является предраковым состоянием, а также с клиническим течением РЖ.

Ключевые слова: рак желудка, полиморфизм, апоптоз, TP53, пепсиногены, *H. pylori*.

Рак желудка (РЖ) относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям во всём мире. В России в 2012 г. заболеваемость РЖ у мужчин и женщин составила 26,1 случая на 100 000 населения со средним возрастом заболевших 67,2 года. Для рака желудка характерен высокий уровень поздней выявляемости, до 66 % случаев приходится на РЖ III–IV стадий, что связано с неспецифичностью или отсутствием ранних симптомов заболевания [1, 2]. Поэтому важным считается своевременное выявление предраковых изменений слизистой желудка: атрофического гастрита (АГ), кишечной метаплазии и дисплазии, к которым приводит длительное хроническое воспаление, вызванное *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [3]. Этот многостадийный процесс занимает десятилетия с укорочением временных промежутков между последующими стадиями и приводит в конечном итоге к развитию интестинального РЖ. Для неинвазивной диагностики АГ широко используют тест на снижение в сыворотке крови уровня пепсиногенов I, II (ПГ I, ПГ II), их соотношения (ПГ I/ПГ II), а также гастрин-17 [4]. У больных РЖ при наличии атрофии слизистой желудка также выявляются низкие показатели пепсиногенов [5]. Однако методики по определению сывороточных пепсиногенов не подходят для скрининга РЖ, что подтвердили данные метаанализа с оценкой более 40 исследований с включением 300 000 человек [6].

Рак желудка является мультифакториальным заболеванием. Факторы внешней среды, особенности питания, инфекция, ассоциированная с *H. pylori*, которая признана канцерогеном I класса Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer-IARC), вносят свой вклад в развитие этого заболевания [7].

Индивидуальная генетическая чувствительность к заболеванию, в основе которой лежит полиморфизм ключевых генов, ответственных за защиту организма от возникновения опухолевых клеток, также влияет на развитие РЖ. В процессах канцерогенеза важная роль отводится гену опухолевой супрессии TP53, локализованному на коротком плече 17 хромосомы и содержащему 11 экзонов. Ген TP53 кодирует белок p53, играющий критическую роль в регуляции транскрипции ДНК и клеточного цикла и запускающий программируемую гибель клеток при генетических нарушениях,

вызывающих злокачественную трансформацию, тем самым предотвращая возникновение опухоли [8]. Нарушения гена TP53, такие как потеря гетерозиготности и соматические мутации (чаще всего в экзонах 5–8), приводят к дисфункции белка p53 с утратой супрессорной функции. В настоящее время известно более 20 000 мутаций в гене TP53 [9]. Наиболее частыми типами мутаций в клетках опухоли, приводящими к аминокислотным заменам с изменением функции белка, являются точечные мутации в ДНК, или миссенс-мутации [8]. В октябре 2006 г. в базе данных Международного агентства по изучению рака (IARC) было отмечено, что в 31,2 % случаев РЖ имеется точечная мутация гена TP53 [10]. В результате полиморфизма кодона 72 в экзоне 4 гена TP53 белок синтезируется в нескольких вариантах в зависимости от аминокислотного состава (Arg – аргинин или Pro – пролин), с нарушением его супрессорной функции, что связано с риском развития некоторых видов рака. Считается, что Pro вариант молекулы p53 функционально менее активен в апоптозе, чем Arg вариант, поэтому носители этого аллеля могут быть более предрасположенными к раку [8, 11]. Частота встречаемости Pro аллеля зависит от географического региона, популяционной и расовой принадлежности. В частности, в Японии отмечается самая высокая частота встречаемости этого аллеля в мире.

Необходимо отметить, что на функциональную активность p53 оказывают влияние другие факторы, такие как распространённые в популяции и способные инактивировать своими белками белок p53 инфекционные агенты, а также неблагоприятное сочетание с аллелотипами других функционально связанных генов [12, 13]. Более того, мутантный p53 может инактивировать «дикий» тип p53 и нарушать его взаимодействие с другими белками.

Одним из этиологических факторов РЖ признана инфекция, ассоциированная с *H. pylori*. Показано, что в ходе своей жизнедеятельности цитотоксический CagA+ штамм *H. pylori* вырабатывает в эпителиальных клетках слизистой желудка различные эндогенные метаболиты (оксид азота, активные формы кислорода и др.), повышающие вероятность возникновения генетических мутаций [14]. В нормальных клетках экспрессия гена

TP53 находится на низком уровне, обеспечивая участие во многих клеточных функциях, включая регуляцию апоптоза, пролиферацию клеток, ангиогенез и клеточный цикл [15]. Роль связи *H. pylori* инфекции и мутации гена TP53 при РЖ широко обсуждается. Некоторыми исследователями показано, что *H. pylori* инфекция индуцирует мутацию гена TP53 при желудочном канцерогенезе [16, 17], другие данные этой связи не подтверждают [14, 18]. Однако инфекция *H. pylori* создает условия для соматического мутагенеза TP53, а также для регуляции его экспрессии под влиянием многих стимулов, включая провоспалительные цитокины, вырабатываемые в ответ на *H. pylori* инфекцию [19]. Судя по литературным данным, при РЖ часто определяются соматические мутации в гене TP53. При этом гиперэкспрессия гена TP53 чаще встречается на ранних стадиях интестинального типа РЖ и редко обнаруживается на ранних стадиях диффузного типа РЖ, с тенденцией к повышению при прогрессировании заболевания [20]. В литературе практически нет сведений о вкладе функционально значимого полиморфизма гена онкосупрессора TP53 в риск рака желудка в сибирской популяции.

Цель исследования – изучить ассоциации генотипов и аллелей Arg72Pro полиморфизма 4 экзона гена TP53 с РЖ и биомаркерами атрофии слизистой у пациентов с РЖ в популяционном проспективном и клиническом исследованиях «случай-контроль» в сибирской популяции.

Материал и методы

Эпидемиологический фрагмент работы выполнен в рамках многоцентровой программы НАРПЕЕ (Health, Alcohol and Psychosocial Factors In Eastern Europe – «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование»), проведен с 2003 по 2005 г. с обследованием выборки населения обоего пола ($n=9360$), в возрасте 45–69 лет из общей популяции в двух типичных районах г. Новосибирска. Был создан банк биоматериалов, образцы сыворотки и ДНК хранились при -70°C . В 2012 г. был проведен перекрёстный анализ базы данных НАРПЕЕ с данными популяционного регистра рака НИИ терапии СО РАМН, фиксирующего все случаи злокачественных новообразований (ЗНО), зарегистрированных впервые в текущем году на территории тех же двух административных районов, с выявлением новых случаев РЖ. К каждому случаю РЖ методом случайных чисел из базы данных НАРПЕЕ был подобран соппадающий по полу и возрасту, а также району жительства контроль в соотношении 1:2. В итоге доступных для анализа образцов сыворотки крови оказалось 156 (основная группа – 52, контрольная группа – 104), мужчины составили 61,7 и 60,3 % в этих группах соответственно.

В клиническое исследование вошли 80 человек, больных раком желудка: 45 мужчин и 35 женщин, обратившихся в онкологические клиники Западной Сибири, преимущественно европеоиды, средней возраст составил $61,0 \pm 13,4$ года. Кроме стандартных исследований, необходимых для установления диагноза, все пациенты ответили на вопросы анкеты о курении, потреблении алкоголя и наличии гастроинтестинальных жалоб. Была составлена родословная. После центрифугирования венозной крови сыворотку и сгусток крови замораживали и хранили при температуре -20°C . К каждому случаю был подобран контроль (образцы ДНК 87 человек были подобраны по полу и возрасту из базы НАРПЕЕ).

Исследование уровня биомаркеров проводилось в группах «случай» и «контроль» в проспективном исследовании. Все образцы сыворотки тестировали с помощью набора диагностикомов «ГастроПанель» компании Biohit Plc (Helsinki, Finland) для иммуноферментного анализа (ПГИ, ПГII, гастрин-17 и антител класса IgG к *H. pylori*). Фундальную атрофию определяли как выраженную, если уровень ПГИ был ниже 30 мкг/л и/или соотношение ПГИ/ПГII менее 3, концентрация ПГII ниже 3 мкг/л также оценивалась как низкая. Выраженную антральную атрофию предполагали при уровне гастрин-17 ниже 1 пмоль/л. Тест на наличие IgG антител к *H. pylori* считали положительным при уровне >42 ЕIU.

Выделение ДНК из венозной крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции [21]. Прогенотипировано 146 образцов ДНК (50 пациентов с РЖ и 96 – контроль) из популяционного исследования и 167 образцов ДНК (80 пациентов с РЖ и 87 – контроль) из клинической группы. Генотипирование для оценки полиморфизма Arg72Pro в 4 экзоне TP53 осуществлялось методом ПЦР с последующим ПДРФ анализом [22].

Статистическая обработка проведена с помощью программы SPSS (версия 11.0). Анализировалось распределение признаков и их числовых характеристик (средние, стандартные отклонения). Значимость различий для средних величин оценивали по критериям Фишера (F) и Стьюдента (t). Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов включала расчет частот генотипов, аллелей и тестирование их распределения на соответствие равновесию Харди – Вайнберга (РХВ) с использованием критерия Х-квадрат. Отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (95 % ДИ) рассчитывали по таблице сопряженности.

Программа исследования рассмотрена и одобрена комитетом по этике НИИ терапии СО РАМН (протокол № 41 от 30.10.12), каждый пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Всего в исследование вошло 130 пациентов с РЖ и 183 человека из контрольной группы. По полиморфизму Arg72Pro 4 экзона гена TP53 в контрольной группе частота генотипов соответствовала равновесию Харди – Вайберга ($\chi^2=0,09$). Частота аллеля Pro составила 33,3 %, а аллеля Arg 66,7 %. Не выявлено разницы между частотами генотипов у пациентов с РЖ из эпидемиологического и клинического исследований. Распределение частот генотипов и аллелей гена TP53 в группе с РЖ и в контроле статистически значимо не различалось (табл. 1).

В клиническом исследовании выявлены различия в частоте встречаемости аллеля Pro у женщин с раком желудка по сравнению с контролем и мужчинами с раком желудка. Частота объединённого варианта с редким аллелем Pro составила 37,1 %, тогда как у мужчин с раком желудка и у женщин в контроле – более 60 %. Частоты генотипов гена TP53 были проанализированы у пациентов с РЖ в клиническом исследовании в двух возрастных группах (27–50 лет и старше 50 лет), различий по распределению частот генотипов в зависимости от возраста не выявлено.

В табл. 2 представлены средние показатели сывороточного пепсиногена ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II при разных генотипах гена TP53 в группе с РЖ и в контрольной группе (проспективное исследование). Средний показатель соотношения ПГ I/ПГ II оказался достоверно ниже в группе с РЖ, чем в контрольной группе, независимо от варианта генотипа TP53, наиболее выражены различия при гомозиготном варианте pro/pro – $1,8 \pm 1,7$ vs $5,4 \pm 2,6$ ($p=0,025$).

В проспективном исследовании в группе «случай» средний показатель ПГ I у носителей генотипа pro/pro оказался в 2 раза меньше ($33,1 \pm 40,3$ мкг/л), чем у носителей гомозиготного варианта arg/arg ($70,9 \pm 77,1$ мкг/л), однако из-за малочисленности группы (pro/pro), разница оказалась статистически незначимой.

Гетерозиготный генотип связан с тяжестью клинического течения процесса: среди больных РЖ III–IV стадии он выявлен у 66,7 % больных, в то время как у пациентов с РЖ ранних стадий он встречался в 25 % случаев (табл. 3). У носителей объединённого варианта генотипа TP53 (pro/pro+pro/arg) диагноз РЖ установлен на поздних

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма Arg72Pro гена TP53 в группах «случай» и «контроль» (проспективное и клиническое исследование)

Генотипы TP53	РЖ (n=50)	Контроль (n=96)	ОШ (95 % ДИ)	p
Проспективное исследование				
pro/pro	4 (8,0 %)	10 (10,4 %)	0,75 (0,22–2,52)	0,638
pro/arg	20 (40,0 %)	44 (45,8 %)	0,79 (0,39–1,58)	0,500
arg/arg	26 (52,0 %)	42 (43,8 %)	1,39 (0,70–2,77)	0,343
Arg аллель	72 (72,0 %)	128 (66,7 %)	1,29 (0,76–2,18)	0,352
Pro аллель	28 (28,0 %)	64 (33,3 %)	0,78 (0,46–1,32)	
Клиническое исследование				
Генотипы TP53	РЖ (n=80)	Контроль (n=87)	ОШ (95 % ДИ)	p
pro/pro	4 (5,0 %)	10 (10,5 %)	0,45 (0,14–1,49)	0,179
pro/arg	36 (45,0 %)	46 (48,4 %)	0,87 (0,48–1,58)	0,651
arg/arg	40 (47,1 %)	39 (41,1 %)	1,44 (0,79–2,62)	0,236
Arg аллель	116 (72,5 %)	124 (65,3 %)	1,40 (0,89–2,22)	0,146
Pro аллель	44 (27,5 %)	66 (34,7 %)	0,71 (0,45–1,13)	

Таблица 2

Средние показатели пепсиногена ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II при разных генотипах гена TP53 у больных раком желудка и в контрольной группе (проспективное исследование)

Генотипы TP53	РЖ (n=50)	Контроль (n=96)	p
Средние значения ПГ I, мкг/л			
pro/pro	$33,1 \pm 40,3$	$99,7 \pm 104,5$	0,248
pro/arg	$68,9 \pm 46,3$	$90,1 \pm 49,6$	0,110
arg/arg	$70,9 \pm 77,1$	$98,5 \pm 51,5$	0,081
Средние значения соотношения ПГ I/ПГ II			
pro/pro	$1,8 \pm 1,7$	$5,4 \pm 2,6$	0,025
pro/arg	$4,6 \pm 3,1$	$6,3 \pm 3,2$	0,048
arg/arg	$3,3 \pm 2,1$	$6,8 \pm 3,0$	<0,001

Таблица 3

Распределение генотипов гена TP53 у больных раком желудка с разными стадиями заболевания и гистологическими типами опухоли

Генотипы TP53	pro/pro (1)	pro/arg (2)	arg/arg (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Стадия заболевания						
I–II	1 (6,3 %)	4 (25,0 %)	11 (68,7 %)	0,2	0,001	0,2
III–IV	1 (3,0 %)	22 (66,7 %)	10 (30,3 %)	<0,001	0,004	0,004
Гистотип опухоли						
Интестинальный РЖ	4 (6,9 %)	25 (43,1 %)	29 (50,0 %)	<0,001	<0,001	0,5
Диффузный РЖ	-	11 (50,0 %)	11 (50,0 %)	<0,001	<0,001	1,0

стадиях заболевания (III–IV) в 82,1 % случаев и в 17,9 % при РЖ I–II стадии ($p < 0,001$). У пациентов с РЖ III–IV стадий заболевания в два раза чаще встречался вариант (pro/pro + pro/arg), чем гомозиготный arg/arg генотип (69,7 % против 30,3 %, $p = 0,002$). У пациентов с I–II стадиями РЖ, напротив, в 68,7 % выявлен arg/arg генотип и в 31,3 % объединённый вариант с редким аллелем Pro ($p = 0,04$) (табл. 3).

Так как диффузный тип РЖ, который не всегда ассоциирован с фундальной атрофией, обычно представлен недифференцированной карциномой и перстневидно-клеточным раком, по результатам морфологического исследования было выделено 2 группы: 1-я группа (58 человек) – интестинальный РЖ (аденокарциномы разной степени дифференцировки) и 2-я группа (22 человека) – диффузный РЖ (низкодифференцированная опухоль с перстневидными клетками, перстневидноклеточный рак и недифференцированная опухоль). Различий по частотам генотипов и аллелей между пациентами с разными гистотипами рака не обнаружено (табл. 3).

Обсуждение

Представленная в литературе частота мутаций гена TP53 при злокачественных новообразованиях, включая РЖ, широко варьирует между исследованиями, и данные по ассоциации связи Arg72Pro полиморфизма с риском развития рака остаются достаточно противоречивыми [23, 24]. Это объясняется не только популяционными различиями, но и различиями в дизайне определения мутаций TP53. Например, при прогрессировании колоректального рака возрастает частота мутаций гена TP53 [25]. По мнению Visutti et al., такая закономерность наблюдается и для рака желудка [26]. Метаанализ результатов 19 международных исследований, посвящённых изучению ассоциации полиморфизма Arg72Pro гена TP53 с риском развития РЖ с включением 5496 случаев РЖ и 6990 контроля, выявил большую вариабельность в частоте редкого аллеля 72 Pro в контрольных группах: от 0,25 в итальянской популяции до 0,54 в популяции Тайваня [28–30]. В Европе средняя частота Pro аллеля составила 0,30, а в смешанных популяци-

ях – 0,33, без статистически значимой разницы при сравнении. Что касается частоты Pro аллеля в Азии, то она оказалась статистически выше (0,43), чем в европейских популяциях ($p = 0,01$). Повышенный риск развития РЖ был выявлен в азиатских популяциях у носителей Pro аллеля [28]. Pro/Pro генотип был определён как значимый фактор риска для развития РЖ и в США [31]. По результатам настоящего исследования частота аллеля Pro в контрольной группе в популяционном и клиническом исследовании составила 0,33 и 0,35, что сопоставимо с европейскими популяциями. В группе «случай» частота редкого аллеля Pro составила 0,28 (проспективное и клиническое исследование). Не выявлено связи риска развития РЖ с полиморфизмом TP53 Arg72Pro как в эпидемиологическом, так и в клиническом исследованиях.

В ранее выполненных исследованиях на популяции Сибирского региона была показана протективная роль гетерозиготного варианта pro/arg в отношении формирования РЖ при одновременном анализе соматических мутаций и полиморфизма 72 кодона гена TP53 [32]. Более того, доля носителей гетерозиготного варианта гена TP53 оказалась выше среди долгожителей, подтверждая защитную роль данного варианта для региона [33]. Было высказано мнение, что ген p53 является одним из генов предрасположенности к долгожительству, а носительство менее распространённого аллеля Pro гена p53 предпочтительно для организма после достижения человеком определённого возрастного рубежа [34]. В настоящем исследовании частота гетерозиготного варианта pro/arg не различалась у пациентов с РЖ и в контроле, независимо от пола.

У женщин с РЖ частота объединённого варианта генотипов с редким аллелем Pro оказалась меньше (37,1 %), чем в «контроле» (37,1 % vs 64,3, $p = 0,02$). Это даёт основания рассматривать Pro аллель в качестве защитного в отношении формирования рака желудка у женщин. Для мужчин такой закономерности не отмечено. В литературе описаны ассоциации изучаемого полиморфизма гена TP53 с разными морфологическими вариантами РЖ. Gao et al. показали, что носительство аллеля 72Pro гена TP53 ассоциировано с повышенным риском

формирования диффузного типа РЖ среди азиатов, но пониженным риском развития интестинального типа РЖ среди европеоидов [35], что подтверждается метаанализом, проведенным В. Xiang et al. [28]. В настоящей работе не обнаружено связи генотипов TP53 с риском развития диффузного или интестинального типов рака желудка.

В нашем исследовании проводился анализ серологических показателей, отражающих атрофические изменения слизистой оболочки желудка, которые являются основными предраковыми изменениями, у пациентов с РЖ. Снижение уровней пепсиногенов, гастрин-17 в крови рассматривается как маркер индивидуального повышенного риска развития РЖ, значимость которого обоснована на высоком уровне доказательности и согласованности [36]. Средний показатель соотношения ПГ1/ПГ2 оказался достоверно ниже в группе с РЖ, чем в контрольной группе (проспективное исследование) при всех вариантах генотипа TP53, особенно при гомозиготном варианте *pro/pro* ($1,8 \pm 1,7$ vs $5,4 \pm 2,6$, $p=0,025$). В проспективном исследовании в группе «случай» средний показатель ПГ1 у носителей генотипа *pro/pro* оказался в 2 раза ниже ($33,1 \pm 40,3$ мкг/л), чем у носителей гомозиготного варианта *arg/arg* ($70,9 \pm 77,1$ мкг/л), однако из-за малочисленности группы (*pro/pro*) разница оказалась статистически не достоверной. Следует отметить, что формирование группы больных с раком желудка при проспективном исследовании производилось на основе выявления заболевших в период с 2003 по 2012 г. лиц, рекрутированных в популяционную выборку в 2003–05 гг. (с формированием банка сыворотки). Кровь у них бралась до манифестации заболевания, и серологические маркеры определялись фактически у лиц с высо-

ким риском РЖ. Наши результаты подтверждают высокую рисковую значимость снижения уровня пепсиногена для оценки предрасположенности к раку желудка.

Ген TP53 в силу широкого спектра своей функциональности и регуляторной активности играет важную роль не только в возникновении, но и в прогрессировании опухолевого процесса, в частности, есть сведения о лучшем прогнозе и большей продолжительности жизни у пациентов с РЖ при нормальном статусе гена *p53* [37, 38]. Считается, что частота мутаций гена TP53 коррелирует с прогрессированием неопластических изменений [26]. Другими авторами не найдено связи экспрессии TP53 с показателями выживаемости и клинико-патологическими параметрами [39]. У пациентов с РЖ III–IV стадии объединенный вариант с редким аллелем *Pro* встречался в 2 раза чаще, чем у больных РЖ I–II стадии. Это свидетельствует о возможном влиянии генетического статуса TP53 по *Arg/Pro* полиморфизму на опухолевую прогрессию, в частности, вклад минорного аллеля *Pro* в неблагоприятный прогноз.

Таким образом, в двух исследованиях «случай – контроль» (популяционном и клиническом) в регионе Западной Сибири не найдено связи полиморфизма *Arg72Pro* гена TP53 с риском развития рака желудка. Однако генотип TP53 с редким аллелем *Pro* ассоциирован с атрофическим гастритом, который является предраковым состоянием, и тяжестью клинического течения РЖ.

Исследование выполнено в рамках ГЗ № 0324-2018-0002. Частично работа поддержана в рамках программы конкурентоспособности Томского государственного университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М., 2014. 226.
2. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. Сибирский онкологический журнал. 2013; 3: 40–43.
3. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, Tannenbaum S, Collazos T, Ruiz B. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res.* 1990; 50: 4737–40.
4. Agréus L, Kuipers E.J, Kupcinskas L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, Mahachai V, Yaron N, van Oijen M, Perez Perez G, Rugge M, Ronkainen J, Salaspuro M, Sipponen P, Sugano K, Sung J. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol.* 2012 Feb; 47(2): 13647. doi: 10.3109/00365521.2011.645501.
5. Bornschein J, Selgrad M, Wex T, Kuester D, Malfertheiner P. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. *BMC Gastroenterol.* 2012 Jan 31; 12: 10. doi: 10.1186/1471-230X-12-10.
6. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer.* 2006; 9 (4): 245–53.
7. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y, Borchard F, Cooper H.S., Dawsey S.M., Dixon M.F., Fenoglio-Preiser C.M., Fléjou J.F., Geboes K., Hattori T., Hirota T., Itabashi M., Iwafuchi M., Iwashita A., Kim Y.I., Kirchner T., Klimpfinger M., Koike M., Lauwers G.Y., Lewin K.J., Oberhuber G., Offner F., Price A.B., Rubio C.A., Shimizu M., Shimoda T., Sipponen P., Solcia E., Stolte M., Watanabe H., Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* 2000; 47 (2): 251–5.

8. Levine A.J., Hu W., Feng Z. The h53 pathway: what questions remain to be explored? *Cell Death Differ.* 2006; 13: 1027–36.
9. Soussi T, Asselain B, Hamroun D, Kato S, Ishioka C, Claustres M, Bérout C. Meta-analysis of the p53 Mutation Database for Mutant p53 Biological Activity Reveals a Methodologic Bias in Mutation Detection. *Clinical Cancer Research.* 2006; 12: 62–69. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0413.
10. Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavtigian S.V, Hainaut P, Olivier M. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat.* 2007; 28: 622–9. doi: 10.1002/humu.20495.
11. Алмазов В.П., Кочетков Д.В., Чумаков П.М. p53 – инструмент для терапии злокачественных заболеваний человека. Молекулярная биология. 2007; 41 (6): 947–964.
12. Bond G.L., Levine A.J. A single nucleotide polymorphism in the p53 pathway interacts with gender, environmental stresses and tumor genetics to influence cancer in humans. *Oncogene.* 2007 Feb 26; 26 (9): 1317–23. doi: 10.1038/sj.onc.1210199.
13. Hay S., Kannourakis G. A time to kill: viral manipulation of the cell death program. *J Gen Virol.* 2002; 83: 154–164. doi: 10.1099/0022-1317-83-7-1547.
14. Lima V.P., de Lima M.A., André A.R., Ferreira M.V., Barros M.A., Rabenhorst S.H. H pylori (CagA) and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinomas: correlation with p53 mutation and c-Myc, Bcl-2 and Bax expression. *World J Gastroenterol.* 2008 Feb 14; 14 (6): 884–91.
15. Kamp W.M., Wang P.Y., Hwang P.M. TP53 mutation, mitochondria and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2016 Jun; 38: 16–22. doi: 10.1016/j.gde.2016.02.007.

16. Murakami K., Fujioka T., Okimoto T., Mitsuishi Y., Oda T., Nishizono A., Nasu M. Analysis of p53 gene mutations in Helicobacter pylori-associated gastritis mucosa in endoscopic biopsy specimens. *Scand J Gastroenterol.* 1999 May; 34 (5): 474–7.
17. Wang J., Chi D.S., Kalin G.B., Sosinski C., Miller L.E., Burja I., Thomas E. Helicobacter pylori infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Dig Dis Sci.* 2002; 47: 107–13.
18. Hongyo T., Buzard G.S., Palli D., Weghorst C.M., Amorosi A., Galli M., Caporaso N.E., Fraumeni J.F. Jr., Rice J.M. Mutations of the K-ras and p53 genes in gastric adenocarcinomas from a high-incidence region around Florence, Italy. *Cancer Res.* 1995; 55: 2665–72.
19. Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D., Katsinelos P. New Aspects of Helicobacter pylori Infection Involvement in Gastric Oncogenesis. *J Surg Res.* 2008; 146: 149–158. doi: 10.1016/j.jss.2007.06.011.
20. Liu X.P., Tsushimi K., Tsushimi M., Oga A., Kawauchi S., Furuya T., Sasaki K. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma. *Pathol Int.* 2001; 51: 440–444.
21. Manniatis T., Fritsch E.F., Sambrook J. Molecular cloning: A laboratory manual. Cold spring harbor, New York. 1982.
22. Вороняева Е.Н., Березина О.В., Овчинников В.С., Воевода М.И., Поспелова Т.И. Прогностическое значение тестирования полиморфного локуса ARG72PRO 4 экзона антионкогена TP53 у пациентов с неходжкинскими лимфомами. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2013; 33 (1): 28–33.
23. Gleeson C.M., Sloan J.M., McManus D.T., Maxwell P., Arthur K., McGuigan J.A., Ritchie A.J., Russell S.E. Comparison of p53 and DNA content abnormalities in adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Br J Cancer.* 1998; 77 (2): 277–286.
24. Tolbert D., Fenoglio-Preiser C., Noffsinger A., De Voe G., MacDonald J., Benedetti J., Stemmermann G.N. The relation of p53 gene mutations to gastric cancer subsite and phenotype. *Cancer Causes Control.* 1999 Jun; 10 (3): 227–31.
25. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990; 61 (5): 759–767.
26. Busuttill R.A., Zapparoli G.V., Haupt S., Fennell C., Wong S.Q., Pang J.M., Takeno E.A., Mitchell C., Di Costanzo N., Fox S., Haupt Y., Dobrovic A., Boussioutas A. Role of p53 in the progression of gastric cancer. *Oncotarget.* 2014 Dec 15; 5 (23): 12016–26.
27. Wade M., Li Y.C., Wahl G.M. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2013 Feb; 13 (2): 83–96. doi: 10.1038/nrc3430.
28. Xiang B., Mi Y., Li T.F., Liu P.F. Updated Meta-analysis of the TP53 Arg72Pro Polymorphism and Gastric Cancer Risk. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13 (5): 1787–91.
29. De Feo E., Persiani R., La Greca A., Amore R., Arzani D., Rausei S., D'Ugo D., Magistrelli P., van Duijn C.M., Ricciardi G., Boccia S. A case-control study on the effect of p53 and p73 gene polymorphisms on gastric cancer risk and progression. *Mutat Res.* 2009 Apr 30; 675 (1–2): 60–5. doi: 10.1016/j.mrgentox.2009.02.009.
30. Wu M.T., Chen M.C., Wu D.C. Influences of lifestyle habits and p53 codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms on gastric cancer risk in Taiwan. *Cancer Lett.* 2004 Mar 8; 205 (1): 61–8. doi: 10.1016/j.canlet.2003.11.026.
31. Sul J., Yu G.P., Lu Q.Y., Lu M.L., Setiawan V.W., Wang M.R., Guo C.H., Yu S.Z., Mu L., Cai L., Kurtz R.C., Zhang Z.F. P53 Codon 72 polymorphisms: a case-control study of gastric cancer and potential interactions. *Cancer Lett.* 2006 Jul 18; 238 (2): 210–23. doi: 10.1016/j.canlet.2005.07.004.
32. Белявская В.А., Вардосанидзе В.К., Смирнова О.Ю., Каракин Е.И., Савкин И.В., Гервас П.А., Воевода М.И. Генетический статус p53 при раке желудка: соматические мутации и полиморфизм 72 кодона. *БЭБиМ.* 2006; 141 (2): 205–209.
33. Белявская В.А., Сметанникова Н.А., Сметанникова М.А. Поиск генов «прочности» и «бренности»: роль полиморфизма некоторых ключевых генов иммунологического гомеостаза в развитии патологий, сокращающих продолжительность жизни. *Молекулярная медицина.* 2005; 3: 55–60.
34. Иванюк Д.Е., Михайлова С.В., Куликов И.В., Максимов В.Н., Воевода М.И., Ромащенко А.Г. Полиморфизм генов ccr5, ccr2, arpe, p53, itgb3 и hfe у долгожителей Западной Сибири. *Успехи геронтологии.* 2012; 25 (3): 394–397.
35. Pérez-Pérez G.I., Bosques-Padilla F.J., Crosatti M.L., Tijerina-Menchaca R., Garza-González E. Role of p53 codon 72 polymorphism in the risk of development of distal gastric cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2005 Jan; 40 (1): 56–60.
36. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015; 64 (9): 1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
37. Begnami M.D., Fregnani J.H., Nonogaki S., Soares F.A. Evaluation of cell cycle protein expression in gastric cancer: cyclin B1 expression and its prognostic implication. *Hum Pathol.* 2010 Aug; 41 (8): 1120–7. doi: 10.1016/j.humpath.2010.01.007.
38. Gonçalves A.R., Carneiro A.J., Martins I., de Faria P.A., Ferreira M.A., de Mello E.L., Fogaça H.S., Elia C.C., de Souza H.S. Prognostic significance of p53 protein expression in early gastric cancer. *Pathol Oncol Res.* 2011 Jun; 17 (2): 349–55. doi: 10.1007/s12253-010-9333-z.
39. Lazăr D., Tăban S., Sporea I., Dema A., Cornianu M., Lazăr E., Goldiș A., Rațiu I., Vernic C. The immunohistochemical expression of the p53-protein in gastric carcinomas. Correlation with clinicopathological factors and survival of patients. *Rom J Morphol Embryol.* 2010; 51: 249–57.

Поступила 31.03.18

Принята в печать 15.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белковец Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, заведующая клиникой, заведующая гастроэнтерологическим отделением клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: belkovets@gmx.de.

Курилович Светлана Арсентьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией гастроэнтерологии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, заведующая курсом гастроэнтерологии кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск, Россия). E-mail: kurilovich@yandex.ru.

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: medik11@mail.ru.

Рагино Юлия Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: ragino@mail.ru.

Щербакова Лилия Валерьевна, ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: 9584792@mail.ru.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691. AuthorID (РИНЦ): 562287. ResearcherID: C-9259-2012. ORCID: 0000-0001-7234-4708. AuthorID (Scopus): 6602197938.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. (г. Томск, Россия). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5344-0990. AuthorID (РИНЦ): 81344. ResearcherID: C-7943-2012. ORCID: 0000-0003-1526-9013. AuthorID (Scopus): 6603911744.

Паруликова Марина Владимировна, заведующая гастроэнтерологическим отделением негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-главный» ОАО РЖД (г. Новосибирск, Россия). E-mail: natandrcard@mail.ru.

Воевода Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: mvovoda@ya.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

POLYMORPHISM OF THE TP53 GENE IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER IN PROSPECTIVE AND CLINICAL CASE-CONTROL STUDIES

A.V. Belkovets¹, S.A. Kurilovich^{1,2}, V.N. Maksimov^{1,2}, Yu.I. Ragino, L.V. Scherbakova¹, O.V. Cheremisina³, N.V. Cherdyntseva³, M.V. Parulikova⁵, M.I. Voevoda¹

IIPM – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia¹

175/1, B. Bogatkov Street, 630089-Novosibirsk, Russia. E-mail: belkovets@gmx.de¹

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia²

52, Krasny prospect, 630091-Novosibirsk, Russia. E-mail: kurilovich@yandex.ru²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia³

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru³

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia⁴

36, Lenin Avenue, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru⁴

Non-governmental health care institution «Road Clinical Hospital at Novosibirsk-Main Station» JSC Russian Railways, Novosibirsk, Russia⁵

2a, Vladimirovsky descent, 630003-Novosibirsk, Russia. E-mail: natandrcard@mail.ru⁵

Abstract

Background. A functionally significant TP53Arg72Pro polymorphism can contribute to the development of gastric cancer (GC). **The aim:** to study the associations of genotypes and alleles of the TP53Arg72Pro 4 polymorphism with GC and biomarkers of gastric mucosal atrophy in population-based prospective and case-control clinical trials among the population of Siberia. **Material and methods.** As a part of the epidemiological study, data of the international multicenter HAPIEE project for 2003–05, based on a population sample of residents of Novosibirsk city (serum and DNA samples) and data of the population-based registry of GC (2012) were compared. Gastric cancer patients were matched by age and sex to HAPIEE population controls. A total of 156 serum samples (GC – 52, control – 104) and 146 DNA samples (GC – 50, control – 96) were available for prospective analysis. DNA samples from 80 gastric cancer patients (45 men and 35 women, mean age 61.0 ± 13.4 years) and from 87 age- and sex-matched controls were analyzed. DNA samples from venous blood were genotyped according to standard methods. Serum samples were tested using diagnostic kit for enzyme-linked immunosorbent assays to determine the levels of pepsinogen I (PGI), PGII, PGI/PGII ratio, gastrin-17 and IgG antibodies to *H. pylori*. **Results.** No differences in genotype and allele frequencies of the TP53 gene between the case group and the control group were found. A decreased frequency of the Pro allele in female gastric cancer patients compared with controls indicated that the Pro allele is protective against the development of gastric cancer, but this effect was not observed in male patients. No associations of TP53 genotypes with the risk of diffuse or intestinal gastric cancer, as well as with the age and sex of patients were found. A high frequency of genotypes with the Pro allele in patients with stage III–IV gastric cancer indicated the relationship between Arg/Pro TR53 and tumor progression, in particular, the contribution of the minor Pro allele to the unfavorable prognosis. A prospective study showed high risk of reducing the level of pepsinogen for assessing predisposition to gastric cancer. **Conclusion.** Two case-control studies (population and clinical) conducted in the Western Siberia found no relationship between the TP53Arg72Pro polymorphism and the risk of gastric cancer. However, the TP53 genotype with a rare Pro allele was associated with atrophic gastritis and severity of gastric cancer.

Key words: gastric cancer, polymorphism, apoptosis, TP53, pepsinogenes, *H. pylori*.

REFERENCES

- Davydov M.I., Akseľ' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. M., 2014. 226. [in Russian]
- Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M. Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 6: 40–43. [in Russian]
- Correa P., Haenszel W., Cuello C., Zavala D., Fontham E., Zarama G., Tannenbaum S., Collazos T., Ruiz B. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res.* 1990; 50: 4737–40.
- Agréus L., Kuipers E.J., Kupcinskas L., Malfertheiner P., Di Mario F., Leja M., Mahachai V., Yaron N., van Oijen M., Perez Perez G., Ruge M., Ronkainen J., Salaspuuro M., Sipponen P., Sugano K., Sung J. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Feb; 47(2): 13647. doi: 10.3109/00365521.2011.645501.
- Bornschein J., Selgrad M., Wex T., Kuester D., Malfertheiner P. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2012 Jan 31; 12: 10.1186/1471-230X-12-10.
- Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer*. 2006; 9 (4): 245–53.
- Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y., Borchard F., Cooper H.S., Dawsey S.M., Dixon M.F., Fenoglio-Preiser C.M., Fléjou J.F., Geboes K., Hattori T., Hirota T., Itabashi M., Iwashita A., Kim Y.I., Kirchner T., Klimpfinger M., Koike M., Lauwers G.Y., Lewin K.J., Oberhuber G., Offner F., Price A.B., Rubio C.A., Shimizu M., Shimoda T., Sipponen P., Solcia E., Stolte M., Watanabe H., Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000; 47 (2): 251–5.
- Levine A.J., Hu W., Feng Z. The h53 pathway: what questions remain to be explored? *Cell Death Differ*. 2006; 13: 1027–36.
- Soussi T., Asselain B., Hamroun D., Kato S., Ishioka C., Claustres M., Bérout C. Meta-analysis of the p53 Mutation Database for Mutant p53 Biological Activity Reveals a Methodological Bias in Mutation Detection. *Clinical Cancer Research*. 2006; 12: 62–69. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0413.
- Petitjean A., Mathe E., Kato S., Ishioka C., Tavtigian S.V., Hainaut P., Olivier M. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat*. 2007; 28: 622–9. doi: 10.1002/humu.20495.
- Almazov V.P., Kochetkov D.V., Chumakov P.M. p53 – tool for the therapy of malignant human diseases. *Molecular Biology*. 2007; 41 (6): 947–964. [in Russian]
- Bond G.L., Levine A.J. A single nucleotide polymorphism in the p53 pathway interacts with gender, environmental stresses and tumor genetics to influence cancer in humans. *Oncogene*. 2007 Feb 26; 26 (9): 1317–23. doi: 10.1038/sj.onc.1210199.
- Hay S., Kannourakis G. A time to kill: viral manipulation of the cell death program. *J Gen Virol*. 2002; 83: 154–164. doi: 10.1099/0022-1317-83-7-1547.
- Lima V.P., de Lima M.A., André A.R., Ferreira M.V., Barros M.A., Rabenhorst S.H. H pylori (CagA) and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinomas: correlation with p53 mutation and c-Myc, Bcl-2 and Bax expression. *World J Gastroenterol*. 2008 Feb 14; 14 (6): 884–91.
- Kamp W.M., Wang P.Y., Hwang P.M. TP53 mutation, mitochondria and cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2016 Jun; 38: 16–22. doi: 10.1016/j.gde.2016.02.007.
- Murakami K., Fujioka T., Okimoto T., Mitsuishi Y., Oda T., Nishizono A., Nasu M. Analysis of p53 gene mutations in Helicobacter pylori-associated gastritis mucosa in endoscopic biopsy specimens. *Scand J Gastroenterol*. 1999 May; 34 (5): 474–7.
- Wang J., Chi D.S., Kalin G.B., Sosinski C., Miller L.E., Burja I., Thomas E. Helicobacter pylori infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Dig Dis Sci*. 2002; 47: 107–13.
- Hongvo T., Buzard G.S., Palli D., Weghorst C.M., Amorosi A., Galli M., Caporaso N.E., Fraumeni J.F. Jr., Rice J.M. Mutations of the K-ras and p53 genes in gastric adenocarcinomas from a high-incidence region around Florence, Italy. *Cancer Res*. 1995; 55: 2665–72.
- Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D., Katsinelos P. New Aspects of Helicobacter pylori Infection Involvement in Gastric Oncogenesis. *J Surg Res*. 2008; 146: 149–158. doi: 10.1016/j.jss.2007.06.011.
- Liu X.P., Tsushimi K., Tsushimi M., Oga A., Kawauchi S., Furuya T., Sasaki K. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma. *Pathol Int*. 2001; 51: 440–444.
- Manniatis T., Fritsch E.F., Sambrook J. *Molecular cloning: A laboratory manual*. Cold spring harbor, New York. 1982.
- Voropaeva E.N., Berezina O.V., Ovchinnikov V.S., Voevoda M.I., Pospelova T.I. Predictive value of testing the polymorphic locus ARG72-PRO 4 of the exon of the anti-oncogene TR53 in patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2013; 33 (1): 28–33. [in Russian]
- Gleeson C.M., Sloan J.M., McManus D.T., Maxwell P., Arthur K., McGuigan J.A., Ritchie A.J., Russell S.E. Comparison of p53 and DNA content abnormalities in adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Br J Cancer*. 1998; 77 (2): 277–286.
- Tolbert D., Fenoglio-Preiser C., Noffsinger A., De Voe G., MacDonald J., Benedetti J., Stemmermann G.N. The relation of p53 gene mutations to gastric cancer subsite and phenotype. *Cancer Causes Control*. 1999 Jun; 10 (3): 227–31.
- Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61 (5): 759–767.
- Busutil R.A., Zapparoli G.V., Haupt S., Fennell C., Wong S.Q., Pang J.M., Takeno E.A., Mitchell C., Di Costanzo N., Fox S., Haupt Y., Dobrovic A., Boussioutas A. Role of p53 in the progression of gastric cancer. *Oncotarget*. 2014 Dec 15; 5 (23): 12016–26.
- Wade M., Li Y.C., Wahl G.M. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2013 Feb; 13 (2): 83–96. doi: 10.1038/nrc3430.
- Xiang B., Mi Y., Li T.F., Liu P.F. Updated Meta-analysis of the TP53 Arg72Pro Polymorphism and Gastric Cancer Risk. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13 (5): 1787–91.
- De Feo E., Persiani R., La Greca A., Amore R., Arzani D., Rausei S., D'Ugo D., Magistrelli P., van Duijn C.M., Ricciardi G., Boccia S. A case-control study on the effect of p53 and p73 gene polymorphisms on gastric cancer risk and progression. *Mutat Res*. 2009 Apr 30; 675 (1–2): 60–5. doi: 10.1016/j.mrgentox.2009.02.009.
- Wu M.T., Chen M.C., Wu D.C. Influences of lifestyle habits and p53 codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms on gastric cancer risk in Taiwan. *Cancer Lett*. 2004 Mar 8; 205 (1): 61–8. doi: 10.1016/j.canlet.2003.11.026.
- Sul J., Yu G.P., Lu Q.Y., Lu M.L., Setiawan V.W., Wang M.R., Guo C.H., Yu S.Z., Mu L., Cai L., Kurtz R.C., Zhang Z.F. P53 Codon 72 polymorphisms: a case-control study of gastric cancer and potential interactions. *Cancer Lett*. 2006 Jul 18; 238 (2): 210–23. doi: 10.1016/j.canlet.2005.07.004.
- Belyavskaya V.A., Vardosanidze V.K., Smirnova O.Yu. Genetic status of p53 in stomach cancer: somatic mutations and polymorphism of the 72 codon. *BABiM*. 2006; 141 (2): 205–209. [in Russian]
- Belyavskaya V.A., Smetannikova N.A., Smetannikova M.A. Finding the genes of «strength» and «frailty»: the role of polymorphism of some key genes of immunological homeostasis in the development of pathologies that reduce the duration of life. *Molecular medicine*. 2005; 3: 55–60. [in Russian]
- Ivanoshchuk D.E., Mikhaylova S.V., Kulikov I.V., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Romashchenko A.G. Polymorphism of the genes ccr5, ccr2, apoe, p53, itgb3 and hfe in long-livers Western Siberia. *Successes gerontology*. 2012; 25 (3): 394–397. [in Russian]
- Pérez-Pérez G.I., Bosques-Padilla F.J., Crosatti M.L., Tijerina-Menchaca R., Garza-González E. Role of p53 codon 72 polymorphism in the risk of development of distal gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Jan; 40 (1): 56–60.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015; 64 (9): 1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Begnami M.D., Fregnani J.H., Nonogaki S., Soares F.A. Evaluation of cell cycle protein expression in gastric cancer: cyclin B1 expression and its prognostic implication. *Hum Pathol*. 2010 Aug; 41 (8): 1120–7. doi: 10.1016/j.humpath.2010.01.007.
- Gonçalves A.R., Carneiro A.J., Martins I., de Faria P.A., Ferreira M.A., de Mello E.L., Fogaça H.S., Elia C.C., de Souza H.S. Prognostic significance of p53 protein expression in early gastric cancer. *Pathol Oncol Res*. 2011 Jun; 17 (2): 349–55. doi: 10.1007/s12253-010-9333-z.
- Lazăr D., Tăban S., Sporea I., Demă A., Cornianu M., Lazăr E., Goldiș A., Rațiu I., Vernic C. The immunohistochemical expression of the p53-protein in gastric carcinomas. Correlation with clinicopathological factors and survival of patients. *Rom J Morphol Embryol*. 2010; 51: 249–57.

Received 31.03.18

Accepted 15.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Belkovets, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Gastroenterology, Head of Clinic of IIPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: belkovets@gmx.de.

Svetlana A. Kurilovich, MD, Professor, Head of Gastroenterology Laboratory of IIPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: kurilovich@yandex.ru.

Vladimir N. Maksimov, MD, DSc, Head of Laboratory of Molecular and Genetic Researches of Therapeutic Diseases, IIPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: medik11@mail.ru.

Yulia I. Ragino, MD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Head of the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Researches, IIPM Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: ragino@mail.ru.

Lilia V. Scherbakova, Leading Researcher, Laboratory of Population, Preventive Researches of Therapeutic and Endocrine Diseases, IIPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: 9584792@mail.ru.

Olga V. Cheremisina, MD, DSc, Head of the Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. ResearcherID: C-9259-2012. ORCID: 0000-0001-7234-4708. AuthorID (Scopus): 6602197938.

Nadezhda V. Cherdyntseva, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Deputy Director for Science, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. ResearcherID: C-7943-2012. ORCID: 0000-0003-1526-9013. AuthorID (Scopus): 6603911744.

Marina V. Parulikova, MD, Head of Gastroenterological Department, Railroad Clinical Hospital (Novosibirsk, Russia). E-mail: natandrcard@mail.ru.

Michail I. Voevoda, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of IIPM – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia). E-mail: mvoevoda@ya.ru.

The authors declare that they have no conflict of interest

The study was carried out in the framework of the State Program № 0324-2018-0002. Part of the work is supported within the framework of the program of competitiveness of Tomsk State University.