



© Е.П. Куликов¹, С.А. Мерцалов^{1,2}, В.А. Григоренко^{1,2}, И.С. Пикушин^{1,2},
 А.А. Никифоров¹

Значение полиморфизма гена в развитии рака желудка

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер», г. Рязань, Российская Федерация

© Evgeny P. Kulikov¹, Sergey A. Mertsalov^{1,2}, Vladimir A. Grigorenko^{1,2}, Ilya S. Pikushin^{1,2},
 Alexander A. Nikiforov¹

The Significance of Gene Polymorphisms in Gastric Cancer Development

¹Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, the Russian Federation

²Regional Clinical Oncological Dispensary, Ryazan, the Russian Federation

Введение. Рак желудка остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний, однако его этиология и механизмы развития до конца не изучены. В последние годы особое внимание уделяется роли генетических факторов, таких как генетические полиморфизмы, в предрасположенности к данному заболеванию. Исследование направлено на определение связи вариантов генов (*CHEK2*, *MMP1*, *MTHFR*, *TNF*, *XPC*, *APE1*) с вероятностью развития рака желудка.

Материалы и методы. Проспективно проанализированы 180 образцов крови: 111 пациентов с раком желудка (основная группа) и 69 здоровых добровольцев (контрольная группа). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Полиморфизмы генов определялись методом ПЦР с электрофоретической детекцией. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0.

Результаты. Установлено, что генотип Lys/Lys гена *XPC* (Lys939Gln) ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка (OR = 7,3; 95 % ДИ: 2,1–25,4; p < 0,001). Для гена *CHEK2* (Ile157Thr) выявлены достоверные различия между группами (p = 0,03), однако количественная оценка эффекта требует дальнейшего изучения. Полиморфизмы генов *MTHFR*, *MMP1*, *TNF* и *APE1* не показали значимого влияния на риск заболевания.

Выводы. Варианты генов *XPC* и *CHEK2* играют значительную роль в развитии рака желудка, что подчеркивает важность генетических факторов в патогенезе заболевания. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейших исследований в области персонализированной медицины и ранней диагностики.

Ключевые слова: рак желудка; полиморфизмы генов; молекулярно-генетические маркеры

Для цитирования: Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Григоренко В.А., Пикушин И.С., Никифоров А.А. Значение полиморфизма гена в развитии рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 71-76.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2409

✉ Контакты: Пикушин Илья Сергеевич, pikushini@gmail.com

Введение

Рак желудка остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний

Introduction. Gastric cancer remains one of the most common malignancies worldwide, yet its etiology and mechanisms of development are not fully understood. In recent years, increasing attention has been paid to the role of genetic factors, particularly gene polymorphisms, in susceptibility to this disease. This study aimed to investigate the association between polymorphic variants of specific genes (*CHEK2*, *MMP1*, *MTHFR*, *TNF*, *XPC*, *APE1*) and the risk of gastric cancer development.

Materials and Methods. A prospective analysis was performed on 180 blood samples: 111 patients with gastric cancer (main group) and 69 healthy volunteers (control group). The groups were comparable in age and sex. Gene polymorphisms were determined using PCR with electrophoretic detection. Statistical analysis was conducted using StatTech v. 4.8.0 software.

Results. The Lys/Lys genotype of the *XPC* gene (Lys939Gln) was associated with a significantly increased risk of gastric cancer (OR = 7.3; 95 % CI: 2.1–25.4; p < 0.001). For the *CHEK2* gene (Ile157Thr), statistically significant differences were observed between the groups (p = 0.03), although further investigation is needed to quantify the effect size. Polymorphisms of the *MTHFR*, *MMP1*, *TNF*, and *APE1* genes showed no significant association with disease risk.

Conclusion. Genetic variants of *XPC* and *CHEK2* appear to play a significant role in gastric cancer development, underscoring the importance of genetic factors in disease pathogenesis. These findings provide a basis for future research in personalized medicine and early detection strategies.

Keywords: gastric cancer; gene polymorphism; molecular genetic markers

For Citation: Evgeny P. Kulikov, Sergey A. Mertsalov, Vladimir A. Grigorenko, Ilya S. Pikushin, Alexander A. Nikiforov The significance of gene polymorphisms in gastric cancer development. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 71-76.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2409

в мире [1, 2, 3]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, этиология и механизмы развития данной патологии до конца не изучены. В последние годы все большее

внимание исследователей привлекает роль генетических факторов, в частности полиморфных вариантов генов, которые могут влиять на предрасположенность к раку желудка, его прогрессирование и ответ на терапию [3, 4, 5]. Полиморфизмы, представляющие собой естественные вариации в последовательности ДНК, способны модулировать активность генов, участвующих в ключевых процессах, таких как клеточный цикл, апоптоз, репарация ДНК и метаболизм канцерогенов [6, 7, 8]. Цель исследования — определить связь вариантов генов *CHEK2* (Ple157Thr), *MMP1* (1G/2G 1607), *MTHFR* (Ala222Val), *TNF* (G308A), *XPC* (Lys939Gln), *APE1* (Asp148Glu) с вероятностью развития рака желудка.

Материалы и методы

Перспективно проанализированы 180 образцов крови для определения вариантов генов *CHEK2* (Ple157Thr), *MMP1* (1G/2G 1607), *MTHFR* (Ala222Val), *TNF* (G308A), *XPC* (Lys939Gln), *APE1* (Asp148Glu). 111 пациентов с верифицированным раком желудка составили основную группу и 69 практически здоровых добровольцев — контрольную группу. Критериями исключения из основной группы стали первично-множественный характер опухолевого процесса, отсутствие морфологической верификации, иные опухоли желудка кроме карциномы (нейроэндокринные и гастроинтестинальные стромальные опухоли желудка). Критерием исключения из группы контроля стало наличие в анамнезе любого опухолевого заболевания. Полиморфизмы генов *XPC* (Lys939Gln) и *APE1* (Asp148Glu) определялись для всех представителей основной группы и 34 представителей группы контроля.

Идентификация вариантов генов проводилась в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Для этого использовали метод выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови с последующим проведением ПЦР и электрофоретической детекцией результатов с применением реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС» (производство НПФ «Литех», Россия).

Медиана возраста в основной группе составила 67 лет, в контрольной — 66 лет. Группы сравнения были сопоставимы ($p = 0,98$)

В основную группу вошли 75 мужчин (67,6 %) и 36 женщин (32,4 %). Группу контроля составляли 42 мужчины (60,9 %) и 27 женщин (39,1 %). По полу группы были сопоставимы ($p = 0,36$)

Выполнена оценка частоты встречаемости полиморфизмов генов в группе рака желудка и в группе контроля с последующим сравнением и анализом.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95 %-ным доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения проводились с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Результаты

При проведении анализа в отношении гена *XPC* (Lys939Gln) было установлено, что среди пациентов с раком желудка практически одинаково встречается генотип Lys/Lys — 46 (41,4 %) и генотип Lys/Gln — 47 (42,3 %). В 18 случаях (16,3 %) встречался вариант Gln/Gln.

Отличная от этого картина наблюдалась в группе здоровых добровольцев. Подавляющее большинство представителей оказалось носителем варианта Lys/Gln — 27 человек, что составило 79,4 %. На долю полиморфизмов Lys/Lys и Gln/Gln приходится три (8,8 %) и четыре (11,8 %) случая соответственно.

При сравнении групп различия в частоте встречаемости вариантов были статистически достоверны ($p < 0,001$). При носительстве генотипа Lys/Lys риск развития рака желудка в 7,3 раза выше, чем у носителей другого генотипа ($p < 0,001$; OR = 7,3; CI 2,1–25,4). Анализ частоты встречаемости вариантов гена *XPC* (Lys939Gln) в группах сравнения представлен в табл. 1 и на рис. 1.

Анализ полиморфизма гена *CHEK2* (Ple157Thr) показал, что в группе рака желудка на долю генотипа Ple/Ple приходится 90,1 %, генотипа Ple/Thr — 9,9 %. В группе сравнения подавляющее большинство пациентов обладали вариантом Ple/Ple — 98,6 %, и только один представитель был носителем генотипа Ple/Thr (1,4 %). Полиморфизм Thr/Thr не встречался в обеих группах. Различия в группах были достоверные ($p = 0,03$),

у носителей варианта Ile/Thr шанс развития рака желудка, вероятно, выше, однако различия шансов (OR) были статистически недостоверны (CI 0,944–59,288). Анализ частоты встречаемости полиморфизма гена *CHEK2* (Ile157Thr) в группах сравнения представлен в табл. 2 и на рис. 2.

При анализе частот встречаемости вариантов генов *MTHFR* (ala222Val), *MMP1* (C.-1607

IG > 2G), *TNF* (G308A), *XRCC1/1* (Arg194Trp), *EGFR* (A2073T), *APE1* (asp148Glu), *XPB* (lys751Gln) нам не удалось установить статистически значимых различий между группами ($p = 0,479$, $p = 0,054$, $p = 0,624$, $p = 0,818$, $p = 0,799$, $p = 0,382$, $p = 0,997$ соответственно). Анализ частоты встречаемости вариантов оставшихся генов представлен в табл. 3.

Таблица 1. Анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена XPC (Lys939Gln)

Показатель	Категории	XPC (Lys939Gln)			p
		Lys / Lys	Lys / Gln	Gln / Gln	
Группа	Группа контроля	3 (8,8)	27 (79,4)	4 (11,8)	< 0,001 $P_{Lys/Lys - Lys/Gln} < 0,001$
	Основная группа	46 (41,4)	47 (42,3)	18 (16,3)	

Table 1. Frequency of XPC gene (Lys939Gln) variants in the study groups

Parameter	Categories	XPC (Lys939Gln)			p-value
		Lys/Lys n (%)	Lys/Gln n (%)	Gln/Gln n (%)	
Group	Control group	3 (8.8)	27 (79.4)	4 (11.8)	< 0.001 $p (Lys/Lys \text{ vs } Lys/Gln) < 0.001$
	Main group	46 (41.4)	47 (42.3)	18 (16.3)	

Таблица 2. Анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена CHEK2 (Ile157Thr)

Показатель	Категории	CHEK2 (Ile157Thr)		p-value
		Ile / Ile	Ile / Thr	
Группа	Группа контроля	68 (98,6)	1 (1,4 %)	0,031*
	Основная группа	100 (90,1)	11 (9,9)	

Table 2. Analysis of frequency of CHEK2 gene variants

Parameter	Categories	CHEK2 (Ile157Thr)		p
		Ile/Ile	Ile/Thr	
Group	Control group	68 (98.6)	1 (1.4 %)	0.031*
	Main group	100 (90.1)	11 (9.9)	

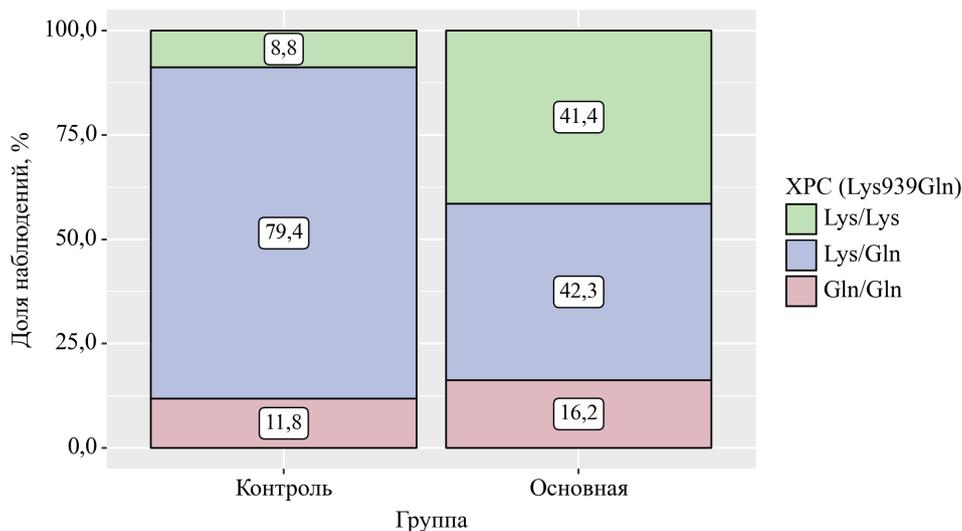


Рис. 1. Анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена XPC (Lys939Gln)
Fig. 1. Frequency analysis of XPC (Lys939Gln) gene variants

Таблица 3. Анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов генов, статистически не влияющих на риск развития рака желудка

Показатель	Категории	Группа		p
		группа контроля	основная группа	
MTHFR (Ala222Val)	Ala / Ala	31 (44,9)	52 (46,8)	0,479
	Ala / Val	27 (39,1)	48 (43,2)	
	Val / Val	11 (15,9)	11 (9,9)	
MMP1 (C.-1607 1G>2G)	1G / 2G	21 (30,4)	24 (21,6)	0,054
	1G / 1G	27 (39,1)	64 (57,7)	
	2G / 2G	21 (30,4)	23 (20,7)	
TNF (G308A)	G / G	61 (88,4)	94 (84,7)	0,624
	G / A	8 (11,6)	16 (14,4)	
	A / A	0 (0,0)	1 (0,9)	
APE1 (Asp148Glu)	Asp / Asp	10 (29,4)	34 (30,6)	0,382
	Asp / Gln	21 (61,8)	57 (51,4)	
	Gln / Gln	3 (8,8)	20 (18,0)	

Table 3. Analysis of frequency of gene variants that do not statistically affect the risk of gastric cancer development

Parameter	Categories	Group		p
		Control group	Main group	
MTHFR (Ala222Val)	Ala/Ala	31 (44.9)	52 (46.8)	0.479
	Ala/Val	27 (39.1)	48 (43.2)	
	Val/Val	11 (15.9)	11 (9.9)	
MMP1 (C.-1607 1G>2G)	1G/2G	21 (30.4)	24 (21.6)	0.054
	1G/1G	27 (39.1)	64 (57.7)	
	2G/2G	21 (30.4)	23 (20.7)	
TNF (G308A)	G/G	61 (88.4)	94 (84.7)	0.624
	G/A	8 (11.6)	16 (14.4)	
	A/A	0 (0.0)	1 (0.9)	
APE1 (Asp148Glu)	Asp/Asp	10 (29.4)	34 (30.6)	0.382
	Asp/Gln	21 (61.8)	57 (51.4)	
	Gln/Gln	3 (8.8)	20 (18.0)	

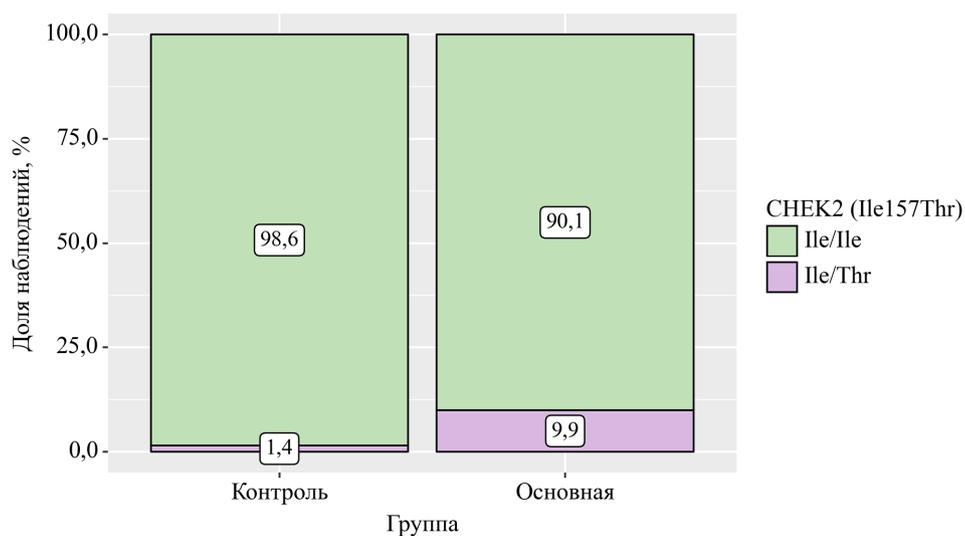


Рис. 2. Анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена CHEK2 (Ile157Thr)
Fig. 2. Frequency analysis of CHEK2 (Ile157Thr) gene variants

Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает значимую роль полиморфизмов генов в развитии рака желудка. Установлено, что носительство определенных вариантов *XPC* (Lys939Gln) и *CHEK2* (Ple157Thr) ассоциировано с повышенным или пониженным риском развития данного заболевания. В частности, генотип Lys/Lys гена *XPC* увеличивает риск развития рака желудка в 7,3 раза, что связано с нарушением способности белка XPC устранять повреждения ДНК [9, 10].

Статистически достоверные различия в частоте встречаемости вариантов гена *CHEK2* (Ple157Thr) также указывают на его потенциальную роль в патогенезе рака желудка, хотя количественная оценка эффекта требует дальнейшего изучения [11].

В то же время полиморфизмы *MTHFR*, *MMP1*, *TNF*, *APE1* не продемонстрировали значимого влияния на риск развития заболевания.

Заключение

Генетические полиморфизмы играют ключевую роль в развитии рака желудка, особенно варианты генов *XPC* (Lys939Gln) и *CHEK2* (Ple157Thr), которые достоверно влияют на риск заболевания.

Наибольший риск связан с вариантом Lys/Lys гена *XPC*, увеличивающим вероятность рака желудка в 7,3 раза из-за нарушения репарации ДНК.

Роль *CHEK2* (Ple157Thr) требует дальнейшего изучения, однако его ассоциация с заболеванием подтверждается статистически.

Полиморфизмы генов *MTHFR*, *MMP1*, *TNF*, *APE1* не показали значимого влияния, что сужает круг наиболее релевантных маркеров.

Полученные результаты подчеркивают важность генетических факторов в развитии рака желудка и открывают перспективы для дальнейших исследований в области персонализированной медицины. Выявление генетических маркеров риска может способствовать ранней диагностике и разработке таргетной терапии, направленной на коррекцию нарушений, вызванных специфическими полиморфизмами.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа была проведена на средства внутривузовского гранта поддержки научно-исследовательских работ молодых ученых ФГБОУ ВО РязГМУ им. ак. И.П. Павлова.

Funding

This work was supported by the university grant for young scientists from Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov.

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ГБУ РО ОКОД (протокол № 13 от 15.12.22).

Compliance with the rules of bioethics

The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Regional Clinical Oncology Dispensary (Protocol No. 13, dated 15 December 2022).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2022. 252 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology. 2022; 252 (In Rus)].
- Куликов Е.П., Судаков А.И., Григорьев А.В., et al. Влияние эпидемии COVID-19 на заболеваемость и смертность онкологических больных в Рязанской области. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2024; 32(2): 203-212.-DOI: <https://doi.org/10.17816/pavlovj456450>. [Kulikov E.P., Sudakov A.I., Grigoriev A.V., et al. The impact of the COVID-19 epidemic on the morbidity and mortality of cancer patients in the Ryazan region. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024; 32(2): 203-212.-DOI: <https://doi.org/10.17816/pavlovj456450> (In Rus)].
- Есауленко И.Э., Петрова Т.Н., Толбин А.А., Саурина О.С. Оптимизация системы раннего выявления онкологических заболеваний в медицинских организациях амбулаторно-поликлинического звена. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2023; 31(4): 635-642.-DOI: <https://doi.org/10.17816/pavlovj609568>. [Esaulenko I.E., Petrova T.N., Tolbin A.A., Saurina O.S. Optimization of the early detection system for oncological diseases in outpatient medical organizations. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023; 31(4): 635-642.-DOI: <https://doi.org/10.17816/pavlovj609568> (In Rus)].
- Юсупова Л.Ф., Нурғалиева А.Х., Хусаинова Р.И., et al. Роль генетических факторов в развитии рака желудка. *Медицинская генетика*. 2018; 17(4): 3-15.-URL: https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/427?locale=ru_RU. [Yusupova L.F., Nurgalieva A.K., Khusainova R.I., et al. The role of genetic factors in gastric cancer development. *Medical Genetics*. 2018; 17(4): 3-15.-URL: https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/427?locale=ru_RU (In Rus)].

5. Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Никифоров А.А., et al. Полиморфизм гена XPD при колоректальном раке. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(3): 340-348.-DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201973340-348>. [Kulikov E.P., Mertsalov S.A., Nikiforov A.A., Grigorenko V.A., Pikushin I.S. XPD gene polymorphism in colorectal cancer. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(3): 340-348.-DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201973340-348> (In Rus)].
6. Рубцов В.А., Парыгина М.Н., Мозговой С.И., et al. ARID1A как маркер предраковых изменений слизистой оболочки желудка. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2025; 13(1): 5-14.-DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ20251315-14>. [Rubtsov V.A., Parygina M.N., Mozgovoy S.I., et al. ARID1A as a marker of precancerous changes in gastric mucosa. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2025; 13(1): 5-14.-DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ20251315-14> (In Rus)].
7. Tian J., Liu G., Zuo C., et al. Genetic polymorphisms and gastric cancer risk: a comprehensive review synopsis from meta-analysis and genome-wide association studies. *Cancer Biol Med*. 2019; 16(2): 361-389.-DOI: <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0290>.
8. Chen Y., Pan Y., Cheng Y., et al. The role of m6A RNA methylation in cancer: A novel target for therapeutic intervention. *Front Mol Biosci*. 2021; 8: 690665.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108613>.
9. Gao L., Nieters A., Brenner H. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(12): 1658-1667.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.99>.
10. Jiang X., Zhou L.T., Zhang S.C., Chen K. XPC polymorphism increases risk of digestive system cancers: Current evidence from a meta-analysis. *Chin J Cancer Res*. 2012; 24(3): 181-189.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11670-012-0181-0>.
11. Teodorczyk U., Cybulski C., Wokołorczyk D., et al. The risk of gastric cancer in carriers of CHEK2 mutations. *Fam Cancer*. 2013; 12(3): 473-478.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-012-9599-2>.

Поступила в редакцию / Received / 15.06.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 20.08.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Евгений Петрович Куликов / Evgeny P. Kulikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4926-6646>, eLibrary SPIN: 8925-0210.

Сергей Александрович Мерцалов / Sergey A. Mertsalov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8804-3034>, eLibrary SPIN: 3925-4546.

Владимир Андреевич Григоренко / Vladimir A. Grigorenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4664-5723>, eLibrary SPIN: 7174-5611.

Илья Сергеевич Пикушин / Ilya S. Pikushin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2628-0288>, eLibrary SPIN: 9790-3052.

Александр Алексеевич Никифоров / Alexander A. Nikiforov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9742-4528>, eLibrary SPIN: 8366-5282.

