

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-3-313-336

УДК 616-092.18:616-006.04



Обзорная статья

ПАНОРАМА ЖЕЛУДОЧНОГО И КИШЕЧНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева, Ю.И. Шрамко

Цель. Провести анализ данных, опубликованных в современной литературе, о молекулярных механизмах канцерогенеза желудка и кишечника, который может стать основой для управления процессом снижения популяционных и индивидуальных рисков преждевременной смерти от злокачественных новообразований желудка и кишечника.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных исследований, опубликованных в электронных библиографических базах данных Pubmed, Cyberleninka, Elibrary за последние 10 лет.

Результаты. Приводится анализ данных, посвященных роли семейства генов *Wnt* и β -катенине – ключевых модуляторах пролиферации и выживания опухолевых клеток – в патогенезе злокачественных опухолей желудка и толстой кишки и канцерогенному потенциалу *Helicobacter pylori* при раке желудка, а также и бактериям-драйверам, способствующим развитию рака толстой кишки.

Заключение. Рак желудка и рак толстой кишки – гетерогенные заболевания с разнообразными молекулярными и гистологическими подтипами, имеющие как сходства, так и различия паттернов канцерной промоции. Прогресс в достижении транспарентности генеза данных заболеваний ассоциируется с пониманием механизмов цитотоксического и генотоксического влияния, окислительного стресса и хронического воспаления.

Ключевые слова: обзор; *Wnt* / β -катенин сигнальный пути; *Helicobacter pylori*; канцерогенез

Для цитирования. Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Шрамко Ю.И. Панорама желудочного и кишечного канцерогенеза: обзор литературы // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2023. Т. 15, №3. С. 313-336. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-3-313-336

Scientific review

PANORAMA OF GASTRIC AND INTESTINAL CARCINOGENESIS: LITERATURE REVIEW

E.S. Ageeva, O.V. Shtygasheva, Iu.I. Sharmko

Purpose. *The aim of the review is to analyze the modern data on the molecular mechanisms of stomach and intestinal carcinogenesis, which can be the basis for managing of malignant stomach and intestine neoplasms mortality risks' reduction.*

Materials and methods. *The review includes data from foreign and domestic studies published in the electronic bibliographic databases PubMed, Cyberleninka, Elibrary over the past 10 years.*

Results. *It is given the analysis of Wnt and β -catenin gene family role in the pathogenesis of stomach and colon malignant tumors and the carcinogenic potential of Helicobacter pylori in gastric cancer, as well as the driver bacteria contributing to the development of colon cancer.*

Conclusion. *Stomach cancer and colon cancer are heterogeneous diseases with diverse molecular and histological subtypes, having both similarities and differences in the patterns of cancer promotion. Progress in transparency genesis of these diseases is associated with an understanding of cytotoxic and genotoxic effects, oxidative stress and chronic inflammation mechanisms.*

Keywords: *review; Wnt/ β -catenin signaling pathway; Helicobacter pylori; carcinogenesis*

For citation. *Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Sharmko Iu.I. Panorama of Gastric and Intestinal Carcinogenesis: Literature Review. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2023, vol. 15, no. 3, pp. 313-336. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-3-313-336*

Введение

Рак желудка (РЖ) и рак толстой кишки (РТК) сохраняют актуальность в рейтинге ведущих клинических проблем: входят в первую десятку по заболеваемости и удерживают лидирующее положение по смертности в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) [18]. Спорадические формы, связанные с фоновой патологией, преобладают среди ЗНО желудка и толстой кишки [6]. Онкогенез в этом контексте, результат длительного накопления генных мутаций и функциональных изменений микроокружения опухоли [2,9]. Формирование метастатического фенотипа контролируется молекуляр-

но-биологическими факторами ангиогенеза, а их экспрессия детерминирует скорость роста и распространения рака [4,16]. Потенциал метастазирования возникает еще на доклинических стадиях опухоли. Длительная клиническая латентность рака препятствует диагностике в оптимальный период для проведения радикального лечения. Исследователи предлагают, наряду с эндоскопией, сочетанной с биопсией, в скрининге на РЖ и РТК использовать молекулярно-генетические маркеры для идентификации компонентов опухолевого происхождения (циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующая опухолевая ДНК, сывороточные мРНК и экзосомы) [11], их продолжают выявлять и валидизировать. В паттерне клеточного канцерогенеза выделяют последовательные стадии [3]. *Инициация* первичных необратимых хромосомных нарушений под действием канцерогенов: активируются онкогены, аккумулируются генные мутации [42]. Клетка с мутациями приобретает способности: изменять внутренние биохимические процессы, увеличивать продукцию факторов роста, регулировать метаболизм, «игнорировать» защиту от опухоли, пролонгировать «жизнь» клеточных структур [12]. Следующая стадия – *промоция* (лат. *promotio* – *продвижение*). Для возникновения ЗНО (злокачественных новообразований) на основе генной трансформации, зафиксированной в потомстве, требуется simultанное воздействие канцерогенов-инициаторов и факторов промоции, которые ускоряют опухолевый рост. Промоция в отличие от инициации, обратима: прекращение действия промоторов может предотвратить малигнизацию [14] *Прогрессия* – последняя стадия, на которой диагностируется опухоль с типичными свойствами: неукротимый рост, «эгоистический» захват энергетических ресурсов, метастазирование, иммунный «побег» [25, 26]. В этом обзоре мы концентрируемся на факторах канцерной промоции онкогенеза в желудке и толстой кишке, семействе генов Wnt и β -катенине, как ключевом модуляторе пролиферации и выживания опухолевых клеток.

Факторы канцерной промоции

Активация онкогенов в хромосомном аппарате и подавление генов-супрессоров принципиально важные молекулярные изменения. Представители семейства генов Wnt задействованы в регуляции широкого спектра нормальных и патологических процессов [51]. Сигнальным путем Wnt/ β -катенин регулируются около 400 генов, участвующих в росте, дифференцировке, апоптозе, выживании клеток. Важнейшими Wnt-зависимыми генами являются с-Мус, циклин Д, сурвивин, MMP7 (*matrix metalloproteinase 7*), MDR1 (*multidrug resistance mutation 1*) и CD44 [14].

Функция Wnt/ β -катенин сигнального пути – сохранение баланса между стволовыми, делящимися и дифференцирующимися клетками кишечного эпителия [1]. Нарушение данного равновесия под действием определенных модуляторов в постоянно регенерирующей ткани лежит в основе развития ЗНО [34]. И тогда путь Wnt/ β -катенин становится одним из механизмов поддержания пула делящихся клеток опухоли. Сигнальный путь Wnt имеет несколько механизмов активации [5]. Тот, где ключевым компонентом является β -катенин, считается каноническим. Необходимо отметить, что присутствие Wnt стабилизируется в комплексе с Frizzled/LRP и активирует механизмы, приводящие к перемещению β -катенин в ядро [20] (рис. 1А). В этой модификации β -катенин действует как коактиватор факторов TCF (*transcription factor – фактор транскрипции*) / LEF (*lymphoid enhancer factor – фактор лимфоидного энхансера*) [36]. Результатом активации сигнального пути является экспрессия генов-мишеней Wnt [45,50]. Если Wnt не включается в комплекс с Frizzled/LRP, то происходит деградация β -катенина под действием протеосомы (рис. 1Б) [21].

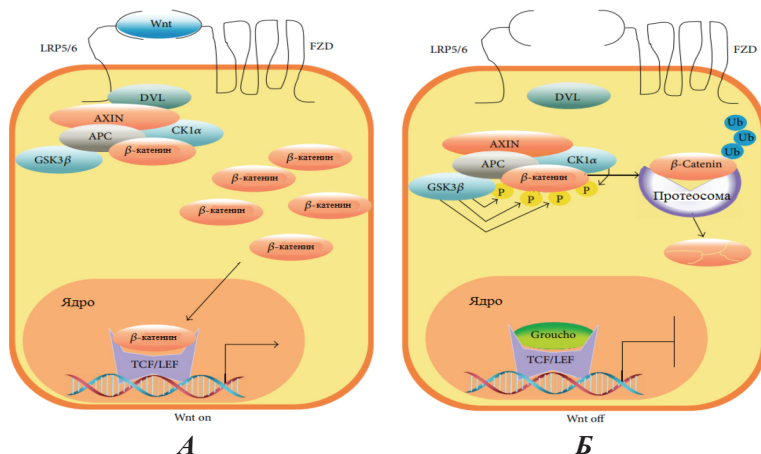


Рис. 1. Wnt / β -катенин сигнальный путь. В отсутствие стимула (Wnt off) β -катенин разрушается протеасомой 26S. В присутствии белковых лигандов Wnt (Wnt on) β -катенин действует как фактор транскрипции (по данным O. Silva-García et al. [45], с изменениями). TCF (*transcription factor*) – фактор транскрипции, LEF (*lymphoid enhancer factor*) – фактор лимфоидного энхансера, APC (*adenomatous polyposis coli*) – ген аденополипоза кишечника, AXIN – белок аксин, СК-1 α - казеинкиназа-1 α , GSK-3 β -протеинкиназа GSK-3 β , LRP(5/6) – белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 5 и 6 типов, DVL – белок Disheveled, Ub – убиквитинирование белка.

Fig. 1. Wnt/ β -catenin signaling pathway. In the absence of a stimulus (Wnt off), β -catenin is destroyed by the 26S proteasome. In the presence of Wnt protein ligands (Wnt on), β -catenin acts as a transcription factor (according to O. Silva-García et al. [45], with changes). TCF – transcription factor, LEF – lymphoid enhancer factor, APC – intestinal adenopolyposis gene, AXIN – axin protein, CK-1 α – casein kinase-1 α , GSK-3 β – protein kinase GSK-3 β , LRP(5/6) – protein, associated with the receptor of low-density lipoproteins of types 5 and 6, DVL – protein Disheveled, Ub – protein ubiquitination.

Таким образом, β -катенин, как ключевой модулятор пролиферации и выживания опухолевых клеток [51], может поддерживать рост опухоли, стимулируя ангиогенез [53], участвуя в регуляции экспрессии VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – эндотелиального фактора роста сосудов [43] и гиперэкспрессии COX-2 (*cyclooxygenase-2*) циклооксигеназы, метастазировании опухолей за счет усиления способности клеток к миграции и инвазии [45,48].

При некоторых ЗНО распространены мутации генов, запускающие Wnt-сигнальный путь, в их числе активирующие мутации генов APC (*adenomatous polyposis coli*), аксина, β -катенина, белков TCF и Wtx, RNF43, RSPO, BRAF [15]. Установлена органная специфичность мутаций: мутации *гена APC* характерны для ЗНО толстой кишки [10], желудка [29] и поджелудочной железы [49]; *гена β -катенина* – для печени [30], мягких тканей [31], эндометрия [33], поджелудочной железы [40]; *гена аксина-1* – для печени и желчных протоков [32], *гена Wtx* – для почек и толстой кишки [47], *гена TCF7L2* – для толстой кишки [40]. Нарушение трансляции сигнала в каскаде Wnt/ β -катенин-пути могут происходить и через изменение экспрессии белков, связанные с эпигенетическими трансформациями [13]. Секвенирование гена β -катенина CTNNB1 в двух APC-позитивных TCF/ β -катенин активированных клеточных линиях РТК, выявило мутации в GSK3 β -связывающем сайте β -катенина: делеция Ser45 (линия HCT116) и замена Ser33 на Thr (линия SW48) [44]. В канцерогенезе обе мутации значимы для стабильности β -катенина. Мутации нарушают убиквитинирование белка и его деградацию в протеасомах, приводят к накоплению β -катенина в цитоплазме и ядре клетки [52]. И наоборот, экспрессия APC при РТК часто подавляется, приводя к диссоциации комплекса деградации β -катенина [1].

Так при нарушении контроля Wnt-пути за гомеостазом клеток слизистой оболочки (СО) кишечника возникают условия для онкогенеза. Белки Wnt участвуют в инициации пролиферации медленно делящихся стволовых клеток [17], приводя к образованию пула быстро делящихся кле-

ток-предшественников. По мере продвижения этих клеток к верхней части крипт, активность Wnt-пути затухает, деление клеток прекращается и начинается дифференцировка. Регулятором выступает простагландин E₂, APC [39]. В тоже время мутации или конститутивная активность NF-κB, избыточная продукция активных форм кислорода и цитокинов приводят к активации Wnt-механизма [35]. Каждые пять дней клетки слизистой оболочки кишечника обновляются, но не созревают. Верхней части крипт достигают только клетки-предшественники, а не дифференцированные колоноциты, этот механизм лежит в основе формирования полипов [38].

Механизмы канцерогенного потенциала *Helicobacter pylori*

Значение *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в желудочном онкогенезе установлено, а роль при РТК только изучается. Наличие антигенов или ДНК бактерии в образцах ткани толстой кишки не означает колонизацию кишечника *H. pylori*. Это может быть опосредованное влияние через особенности микрофлоры кишечника, усиление выработки цитокинов воспаления, гиперсекрецию гастрина.

В желудочном онкогенезе, в отличие от РТК, не участвуют ни мутации APC, ни метилирование APC [54]. Так, например, исследования образцов РЖ показали, что наличие мутации в экзоне 3 гена β-катенина, в норме кодирующего сайты фосфорилирования серин-треонина для GSK3β, защищают β-катенин от деградации. Однако в большинстве образцов РЖ мутации в гене β-катенина обнаружено не было. Предполагается, что при РЖ в активации Wnt/β-катенин сигнального пути задействованы другие факторы.

Бактерия *H. pylori* чрезвычайно гетерогенна по наличию генов и их вариантов с онкогенным потенциалом. Риск развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, включая РЖ, детерминирован особенностями взаимоотношений между микроорганизмом (специфичность набора факторов вирулентности и патогенности у определенных штаммов бактерии) и макроорганизмом (комплексом эфффекторов, индуцированных *H. pylori* у человека). Патогенному потенциалу бактерии посвящено много работ, но ряд аспектов сохраняет перспективу для научного поиска, поскольку объяснения патогенеза заболевания спорны или не убедительны. В этой связи интересны молекулярные механизмы *H. pylori*-индуцированного онкогенеза.

Макрофаги являются связующим звеном между хроническим воспалением, ассоциированным с *H. pylori* и активацией Wnt/β-катенина [54]. Бактерия рекрутирует макрофаги в СО желудка через хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1) или Sonic Hedgehog (Shh). Кроме того, макро-

фаги продуцируют TNF α и IL-1 β . При раке толстой кишки IL-1 β ингибирует активность GSK3 β , тем самым защищая β -катенин от деградации. При РЖ активность Wnt/ β -катенинового пути модулируется TNF α через передачу сигналов Akt-GSK3 β [54].

CagA (*cytotoxin-associated gene A*) является одним из мощных онкогенных белков *H. pylori*. С помощью T4SS (*type 4 secretion system*) – системы секреции 4 типа, CagA транслоцируется в цитозоль, где дестабилизирует комплекс E-кадгерин/ β -катенин. Белок CagA взаимодействует с E-кадгерином, нарушает образование комплекса E-кадгерин/ β -катенин и высвобождает β -катенин в цитоплазму. Другим эффектом белка CagA является связывание с GSK-3 β , подавление фосфорилирующей активности и протеасомной деградации цитоплазматического β -катенина [7]. В результате CagA-индуцированного накопления β -катенина в цитоплазме и ядре увеличивается экспрессия генов-мишеней (с-мус и циклин D1 [7]. CagA индуцирует фосфорилирование с-Met и образованием функционального комплекса с-Met и CD44 [8]. с-Met запускает передачу сигналов PI3K/Akt и вызывает накопление β -катенина. Между с-Met и β -катенином существует положительная обратная связь, которая активируется в канцерогенезе. Активация с-Met-PI3K- β -катенинового пути способствует инвазии, пролиферации и снижению апоптотической гибели клеток [54], такой механизм описан в патогенезе РТК.

Существует другой механизм активации EGFR-PI3K/Akt/GSK3 β / β -катенин через EGFR. Он связан с эффектами вакуолизирующего цитотоксина А (VacA) или OipA, CagE, CagL, секреторного белка *H. pylori* HP0175 и внешнего воспалительного белка А (OipA) [54]. В этом случае Cag A становится антагонистом: инактивирует EGFR путем активации SH2-домена протеинтирозинфосфатазы (SHP-2).

Полиморфизм канцерного потенциала *H. pylori* включает высвобождение экзосом поврежденных клеток, спровоцированное неблагоприятными условиями (гипоксия, вирусная инфекция, ацидоз). Онкогенные составляющие экзосом могут влиять на экспрессию, транскрипцию и трансляцию генов реципиентных клеток, приобретая злокачественные характеристики, способствуя так называемому иммунному побегу. Экспрессивная пролиферация и мутация клеток РЖ генерирует различные типы антигенов. Клетки врожденного иммунитета способны отслеживать, распознавать, устранять и предотвращать злокачественную трансформацию. Однако клетки РЖ сформировали механизмы избегания иммунного ответа: снижение экспрессии МНС I или МНС II, подавление антигенов, связанных с раком и молекул адгезии. Микроокружение опухоли создает иммуно-

супрессивную среду, ослабляет ответ иммунных эффекторных клеток и рекрутирует иммуносупрессивные клетки, препятствуя распознаванию злокачественных клеток иммунными.

Диверсификация механизмов, активирующих Wnt / β -катенин сигнальный путь

Поскольку гены Wnt задействованы в регуляции и нормальных и патологических процессов, диверсификация, как мера разнообразия в совокупности, не ориентирована на отбор молекулярных изменений только для возникновения ЗНО.

Экспрессия RUNX3 с функцией опухолевого супрессора в эпителии кишечника является естественной, но ген часто удаляется или транскрипционно замалчивается при раке. Белок Runx3 подавляет Wnt/ β -катенин сигнальный путь за счет образования сложного комплекса: β -катенин / TCF4 /Runx3. Однако при РЖ происходит потеря Runx3 и экспрессии генов-мишеней Wnt / β -катенинового пути. Белок CagA *H. pylori* связывается с Runx3, используя специфическое распознавание мотива PY Runx3, а с помощью WW-домена вызывает убиквитинизацию и деградацию Runx3 [22]. Кроме того, CagA *H. pylori* снижает экспрессию мРНК Runx3 за счет ингибирования активности промотора Runx3.

Экспрессия TFF1 (*trefoil factor 1*) в СО желудка также не аномальна, он необходим для дифференцировки желудочных желез; взаимодействуя с муцинами, участвует в организации защитного слизистого слоя желудка, функционирует, как опухолевый супрессор [54]. TFF1 ингибирует фосфорилирование Akt и GSK3 β посредством протеинфосфатазы 2A (PP2A), что влечет снижение ядерной транслокации β -катенина и активности транскрипции TCF [19]. Трансформация эпителиальных клеток приводит к снижению регуляции экспрессии TFF1 в желудке. У пациентов с РЖ в результате мутации гена фиксируют подавление активности TFF1 [54] и гиперметилирование промотора [19], индуцированное *H. pylori*.

H. pylori активирует экспрессию гена TRPC6 через Wnt/ β -катенин и индуцирует Ca²⁺-зависимую миграцию и инвазию опухолевых клеток при РЖ. У *H. pylori*-позитивных пациентов с РЖ уровень TRPC6 в образцах опухолевых клеток выше, чем у *H. pylori*-негативных [28]. Для функционирования эпителия требуется мощное кровоснабжение, обеспечивающее трофику и восстановление эпителиоцитов, факторы роста и иммунную защиту, а лимит микроциркуляции вызывает каскад патологических изменений. Так при онкогенезе через многоступенчатый процесс формируется

сосудистая сеть. Механизм *H. pylori*-ассоциированного Wnt/ β -катенин-зависимого ангиогенеза до конца не расшифрован. Установлено, что бактерия повышает экспрессию проангиогенных факторов в опухолевых клетках при РЖ, а экспрессия COX-2, VEGF и β -катенина статистически значимо выше. Индуцируя продукцию VEGF, *H. pylori* активирует p38 MAPK-COX-2-EP2/EP4 [37] сигнальный путь в опухолевых клетках при РЖ, кроме того, стимулирует экспрессию гена VEGF через MEK/ERK-зависимую активацию Sp1 и Sp3.

Белки Nanog и Oct4 являются генами-мишенями Wnt / β -катенинового пути. Предполагается, что они регулируют самообновление и плюрипотентность CSC. Кроме того, Nanog и Oct4, участвуют в продвижении ЭМТ (*epithelial mesenchymal transition*). В процессе трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные, изменения происходят на молекулярном уровне клетки и в клеточной морфологии с потерей полярности, что вызывает повышенный потенциал миграции [27]. Усиление экспрессии белков Nanog и Oct4 характерно в присутствии CagA *H. pylori* (рис. 4). У пациентов с РЖ установлена связь высокой экспрессии Nanog и Oct4 с пессимистичным прогнозом заболевания [27].

Показано, что снижение микроРНК miR101, miR-124a, miR-203, miR-210 и miR-320 активирует Wnt / β -катенин сигнальный путь в разных клетках или тканях [41]. Подавление активности miR ингибируется при участии CagA или гиперметилировании, ассоциированного с *H. pylori*. В то же время miR-21, miR-155 и miR-222 напротив активируется при *H. pylori* [43,49]. Эти miR стимулируют путь Wnt/ β -катенин и функционируют как онкогены или опухолевые промоторы.

Заключение

Панорама канцерогенеза расширяется за счет данных молекулярно-генетических исследований, направленных на выявление биологических маркёров, учёт и контроль которых позволит оптимизировать расходы на профилактику и лечение. Достоверное представление о молекулярных механизмах канцерогенеза – это предпосылка для управления процессом снижения популяционных и индивидуальных рисков преждевременной смерти от ЗНО желудка и толстой кишки.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Алгоритмы мо-

лекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

Funding. This work was financially supported by state task No FZEG-2020-0060 of the Russian Ministry of Science in the scientific research on the topic «Algorithms for molecular-genetic diagnosis of malignant neoplasms and approaches to their targeted therapy using cellular and genetic technologies».

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

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

Список литературы

1. β -Катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток / Исаева А.В., Зима А.П., Шабалова И.П., Рязанцева Н.В., Васильева О.А., Касоян К.Т., Саприна Т.В., Лагыпова В.Н., Берёзкина И.С., Новицкий В.В. // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 4. С. 475–483.
2. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор в развитии типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии / Глыбочко П.В., Попков В.М., Чеснокова Н.П., Ледванов М.Ю., Барсуков В.Ю., Понукалина Е.В., Плохов В. Н., Моррисон В.В., Морозова О.Л., Невважай Т.Н., Островский Н.В., Афанасьева Г.А., Полутова Н.В., Шелехова Т.В., Жевак Т.Н., Бизенкова М.Н., Вихрев Д.В., Селезнева Т.Д., Зяблов Е.В., Кутырев В. В., Булкина Н.В., Карпенко И.Н., Капустина Н.Ю., Мареев О. В., Кузнецов В.И. Саратов: Издательский Дом «Академия Естествознания», 2012. С. 120-125.
3. Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018.Т.7, №2. С.67-72. <https://doi.org/10.17116/onkolog20187267-72>
4. Иммунология: формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты/ Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Реутова Е.В., Черненко П.А., Бредер В.В. // Злокачественные опухоли. 2016. № 2. С.5-14. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-2-5-14>
5. Канонический сигнальный путь Wnt/ β -катенин: от истории открытия до клинического применения / Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. // Терапевтический архив. 2016. №88(10). С. 74-81. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688674-81>

6. Клинико-морфологическая характеристика гастроинтестинальных стромальных опухолей / Халиков Д.Д., Ахметзянов Ф.Ш., Петров С.В. // Архив патологии. 2017.Т.79, №4. С.48-55. <https://doi.org/10.17116/patol201779448-55>
7. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации / Поздеев О. К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. // Инфекция и иммунитет. 2018.Т.8. №3. С. 273-283. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-273-283>
8. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. II. Реакция эпителия слизистой оболочки желудка в ответ на колонизацию и персистенцию *H. pylori* / Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е., Савинова А.Н. // Инфекция и иммунитет. 2019. Т.9, №2. С. 253-261. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-253-261>
9. Микроокружение опухоли: формирование иммунного профиля / Олейник Е.К., Шибаев М.И., Игнатъев К.С., Олейник В.М., Жулай Г.А. // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, №2. С.207-220. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-TMT-1909>
10. Молекулярно-генетические аспекты канцерогенеза в толстой кишке/ Мосолова М. Ю., Нестеренко З. А., Казачкина Е. О., Агишева К. В. // Молодой ученый. 2016. Т.27, №131. С. 258-261. <https://moluch.ru/archive/131/36376/>
11. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярно-биологические маркеры в практической онкологии // Лабораторная служба. 2014. Т.3, №1. С.14-22.
12. Первушин В.В., Горпинич И.В., Савончик Г.С. Мутагенез: разновидности и эволюционная роль // Международный студенческий научный вестник. 2022. №.1. С.61. <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=20860>
13. Татарский В.В. Сигнальный путь Wnt: перспективы фармакологического регулирования //Успехи молекулярной онкологии. 2016. Т.3, №1. С. 28-31. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2016-3-1-28-31>.
14. Тюкавин А.И., Сучков С.В. Опухолевый рост – современный взгляд на патогенез и фармакотерапию (лекция)// Формулы Фармации. 2021. Т. 3, №2. С. 86-96. <https://doi.org/10.17816/phf65284>
15. Удаление метастазов при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF — результаты много- центрового ретроспективного исследования / Федянин М.Ю., Эльснукаева Х.Х., Демидова И.А., Строяковский Д.Л., Шелыгин Ю.А., Цуканов А.С., Сергеев Ю.С., Пономаренко А.А., Панина М.В., Шубин В.П., Моисеенко Ф.В., Карпенко Е.Ю., Болотина Л.В., Кудрявцева А.В., Филипенко М.Л., Воскобоев М.Е., Оскорбин И.П., Влади-

- мирова Л.Ю., Кит О.И., Строганова А.М., Дранко С.Л., Сендерович А.И., Трякин А.А., Тюляндин С.А. // Злокачественные опухоли. 2021. Т. 11, №3. С.5-14. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3-5-14>
16. Целесообразность изучения опухолевого ангиогенеза, как прогностического фактора развития рака / Майбородин И. В., Красильников С. Э., Козяков А. Е. Бабаянц Е.В., Кулиджанян А.П. // Новости хирургии. 2015. Т.23, №3. С. 339-347. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.3.339>
 17. Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Гузарь Я.Р. Анамнестические предикторы колоректального рака // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 2. С.50-54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-50-54>
 18. Эпидемиология рака в мире/ Макимбетов Э. К., Салихар Р. И., Туманбаев А. М., Токтналиева А.Н., Керимов А.Д. //Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. С. 168. <https://doi.org/10.17513/spno.29718>
 19. Activation of β -catenin signaling by TFF1 loss promotes cell proliferation and gastric tumorigenesis / Soutto M., Peng D., Katsha A., Chen Z., Piazuolo M.B., Washington M.K., Belkhiry A., Correa P., El-Rifai W. // Gut, 2015, vol. 64, no.7, pp.1028-39. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307191>
 20. Autophagy and the Wnt signaling pathway: A focus on Wnt/ β -catenin signaling / Lorzadeh S., Kohan L., Ghavami S., Azarpira N. // Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res., 2021, vol. 1868, no. 3, p. 118926. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118926>
 21. Beta catenin is degraded by both caspase-3 and proteasomal activity during resveratrol-induced apoptosis in HeLa cells in a GSK3 β -independent manner / Ray M., Rai N., Jana K., Ghatak S., Basu A., Mustafi S.B., Raha S. // Indian J. Biochem. Biophys., 2015, vol. 52, no. 1, pp.7-13.
 22. CD44 plays a functional role in Helicobacter pylori-induced epithelial cell proliferation / Bertaux-Skeirik N., Feng R., Schumacher M.A., Li J., Mahe M.M., Engevik A.C., Javier J.E., Peek R.M. Jr., Ottemann K., Orian-Rousseau V., Boivin G.P., Helmuth M.A., Zavros Y. // PLoS Pathog., 2015, vol. 11, no. 2, p.e1004663. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004663>
 23. Differential Expression of Long Noncoding RNA HOTAIR in Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer / Petkevicius V., Thon C., Steponaitiene R., Skieceviciene J., Janciauskas D., Jechorek D., Malfertheiner P., Kupcinskas J., Link A. // Clin. Transl. Gastroenterol., 2022, vol. 13, no. 5, p.e00483. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000483>
 24. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa / Link A., Schirrmeyer W., Langner C., Varbanova M., Bornschein J., Wex T., Malfertheiner P. // Sci. Rep., 2015, vol. 5, p. 8270. <https://doi.org/10.1038/srep08270>

25. Hallmarks of Cancers: Primary Antibody Deficiency versus Other Inborn Errors of Immunity/Abolhassani H., Wang Y., Hammarström L., Pan-Hammarström // Q. Front. Immunol., 2021, vol. 12, p. 720025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720025>
26. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation// Cell, 2011, vol. 144, no. 5, pp. 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
27. *Helicobacter pylori* upregulates Nanog and Oct4 via Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote cancer stem cell-like properties in human gastric cancer / Yong X., Tang B., Xiao Y.-F., Xie R., Qin Y., Luo G., Hu Ch.-J., Dong H., Yang Sh.-M. // Cancer Lett., 2016, vol. 374, no. 2, pp. 292-303. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.032>
28. *Helicobacter pylori* upregulates TRPC6 via Wnt/ β -catenin signaling to promote gastric cancer migration and invasion / Song Y., Liu G., Liu S., Chen R., Wang N., Liu Z., Zhang X., Xiao Z., Liu L. // Onco Targets Ther., 2019, vol. 12, pp. 5269-5279. <https://doi.org/10.2147/OTT.S201025>
29. Human gastric cancer modelling using organoids / Seidlitz T., Merker S.R., Rothe A., Zakrzewski .F, von Neubeck C., Grützmann K., Sommer U., Schweitzer C., Schölch S., Uhlemann H., Gaebler A.M., Werner K., Krause M., Baretton G.B., Welsch T., Koo B.K., Aust D.E., Klink B., Weitz J., Stange D.E. // Gut, 2019, vol. 68, no. 2, pp. 207-217. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314549>
30. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma/ Hoshida Y., Nijman S.M., Kobayashi M., Chan J.A., Brunet J.P., Chiang D.Y., Villanueva A., Newell P., Ikeda K., Hashimoto M., Watanabe G., Gabriel S., Friedman S.L., Kumada H., Llovet J.M., Golub T.R. // Cancer Res., 2009, vol. 69, no. 18, pp. 7385-7392. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>
31. Intranodal palisaded myofibroblastoma: another mesenchymal neoplasm with CTNNB1 (β -catenin gene) mutations: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 18 cases / Laskin W.B., Lasota J.P., Fetsch J.F., Feisia-kolabek A., Wang Z.F., Miettinen M. // Am. J. Surg. Pathol., 2015, vol. 39, no. 2, pp. 197-205. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000299>
32. Krutsenko Y., Singhi A.D., Monga S.P. β -Catenin Activation in Hepatocellular Cancer: Implications in Biology and Therapy // Cancers (Basel), 2021, vol. 13, no. 8, p.1830. <https://doi.org/10.3390/cancers13081830>
33. Ledinek Ž., Sobočan M., Knez J. The Role of CTNNB1 in Endometrial Cancer// Dis. Markers, 2022, vol.2022, p.1442441. <https://doi.org/10.1155/2022/1442441>
34. Lien W.-H., Fuchs E. Wnt some lose some: transcriptional governance of stem cells by Wnt/ β -catenin signaling // Genes and Dev., 2014, vol. 28, pp. 1517–1532. <https://doi.org/10.1101/gad.244772.114>

35. Ma B., Hottiger M.O. Crosstalk between Wnt/ β -Catenin and NF- κ B Signaling Pathway during Inflammation // *Front. Immunol.*, 2016, vol. 7, p. 378. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00378>
36. MafB, WDR77, and β -catenin interact with each other and have similar genome association profiles/ He L., Gao M, Pratt H, Weng Z, Struhl K.//*PLoS One*, 2022, vol. 17, noю 4, p. e0264799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264799>
37. MAP Kinases Pathways in Gastric Cancer / Magnelli L., Schiavone N., Staderini F., Biagioni A., Papucci L.// *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 8, p. 2893. <https://doi.org/10.3390/ijms21082893>
38. Mei X, Gu M, Li M. Plasticity of Paneth cells and their ability to regulate intestinal stem cells // *Stem. Cell Res. Ther.*, 2020, vol. 11, no. 1, p. 349. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01857-7>
39. Microarray analysis of gene expression in the cyclooxygenase knockout mice - a connection to autism spectrum disorder / Rai-Bhogal R., Ahmad E., Li H., Crawford D.A. // *Eur. J. Neurosci.*, 2018, vol. 47, no. 6, pp. 750-766. <https://doi.org/10.1111/ejn.13781>
40. Multiomics analysis of tumor mutational burden across cancer types/ Li L., Bai L., Lin H., Dong L., Zhang R., Cheng X., Liu Z., Ouyang Y., Ding K. // *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 2021, vol. 19, pp. 5637- 5646. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.013>
41. Performance of DNA Methylation on the Molecular Pathogenesis of *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer; targeted therapy approach / Vahidi S., Mirzajani E., Norollahi S.E., Aziminezhad M., Samadani A.A. // *Journal of pharmacopuncture*, 2022, vol. 25, no. 2, pp. 88-100. <https://doi.org/10.3831/KPI.2022.25.2>
42. Pope C.N., Liu J. An Introduction to Interdisciplinary Toxicology: From Molecules to Man.//*Academic Press*, 2020, pp. 97-110. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813602-7.00008-9>
43. Prognostic Significance of Wnt1, Wnt2, E-Cadherin, and β -catenin Expression in Operable Non-small Cell Lung Cancer / Wrona A., Sejda A., Dziadziuszko R., Jassem J. // *J. Histochem. Cytochem.*, 2021, vol. 69, no. 11, pp. 711-722. <https://doi.org/10.1369/00221554211048550>
44. Screening and computational analysis of colorectal associated non-synonymous polymorphism in CTNNB1 gene in Pakistani population / S., Bibi N., Dar J.A., Afsar T., Almajwal A., Parveen Z., Jahan S. // *BMC Med. Genet.*, 2019, vol. 20, no. 1, p. 171. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0911-y>
45. Silva-García O., Valdez-Alarcón J.J., Baizabal-Aguirre V.M. The Wnt/ β -catenin signaling pathway controls the inflammatory response in infections caused by pathogenic bacteria // *Mediators Inflamm.*, 2014, vol. 2014, p. 310183. <https://doi.org/10.1155/2014/310183>

46. Solid pseudopapillary neoplasm (SPN) of the testis: Comprehensive mutational analysis of 6 testicular and 8 pancreatic SPNs / K., Michal M., Sedivcova M., Kazakov D.V., Bacchi C., Antic T., Miesbauerova M., Hes O., Michal M. // *Ann. Diagn. Pathol.*, 2018, vol. 35, pp. 42-47. <https://doi.org/10.1016/j.ann-diagnpath.2018.04.003>
47. The General Expression Analysis of WTX Gene in Normal and Cancer Tissues / Zhang Y.Y., Wang Q.M., Niu H.L., Liu X., Zhang Q.L. // *Pathol. Oncol. Res.*, 2017, vol. 23, no. 2, pp. 439-446. <https://doi.org/10.1007/s12253-016-0168-0>
48. The involvement of noncanonical Wnt signaling in cancers / Chen Y., Chen Zh., Tang Y., Xiao Q. // *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2021, vol. 133, pp.1–8. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110946>
49. The molecular characteristics of high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / Venizelos A., Elvebakken H., Perren A., Nikolaienko O., Deng W., Lothe I.M.B., Couvelard A., Hjortland G.O., Sundlöv A., Svensson J., Garresori H., Kersten C., Hofslie E., Detlefsen S., Krogh M., Sorbye H., Knappskog S. // *Endocr. Relat. Cancer*, 2021, vol. 29, no. 1, pp. 1-14. <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0152>
50. WNT Signaling in Disease/ Ng L.F., Kaur P., Bunnag N., Suresh J., Sung I. Ch. H., Tan Q.H., Gruber J., Tolwinski N.S. // *Cells*, 2019, vol. 8, p. 826. <https://doi.org/10.3390/cells8080826>
51. Wnt/ β -catenin signaling: functional, biological mechanisms, and therapeutic opportunities/ Liu J., Xiao Q., Xiao J., Niu Ch., Li Y., Zhou Zh., Shu G., Yin G. // *Signal Transduction and Target Therapy*, 2022, vol. 7, p. 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
52. Wnt/ β -catenin signaling regulates Yes-associated protein (YAP) gene expression in colorectal carcinoma cells /Konsavage W.M. Jr., Kycler S.L., Rennoll S.A., Jin G., Yochum G.S. // *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 15, pp. 11730-11739. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.327767>
53. Wnt/ β -catenin signalling in ovarian cancer: Insights into its hyperactivation and function in tumorigenesis/ Nguyen V.H.L., Hough R., Bernaudo S., Peng C. // *J. Ovarian Res.*, 2019, vol. 12, no. 1, p. 122. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0596-z>
54. Wnt/ β -catenin, an oncogenic pathway targeted by *H. pylori* in gastric carcinogenesis / Song X., Xin N., Wang W, Zhao C. // *Oncotarget*, 2015, vol. 6, no. 34, pp.35579-88. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5758>

References

1. Isaeva A.V., Zima A.P., Shabalova I.P., Rjazanceva N.V., Vasil'eva O.A., Kasojan K.T., Saprina T.V., Latypova V.N., Berjozkina I.S., Novickij V.V. β -Katenin: struktura, funkcii i rol' v opuholevoj transformacii jepitelial'nyh kletok [β -Cat-

- enin: structure, functions and role in tumor transformation of epithelial cells]. *Vestnik RAMN* [Herald of RAMS], 2015, vol. 70, no.4, pp. 475–483.
2. Glybochko P.V., Popkov V.M., Chesnokova N.P., Ledvanov M.Yu., Barsukov V.Yu., Ponukalina E.V., Plokhov V.N., Morrison V.V., Morozova O.L., Nevvazhai T.N., Ostrovskii N.V., Afanas'eva G.A., Polutova N.V., Shelekhova T.V., Zhevak T.N., Bizenkova M.N., Vikhrev D.V., Selezneva T.D., Zyablov E.V., Kutyrev V.V., Bulkina N.V., Karpenko I.N., Kapustina N.Yu., Mareev O. V., Kuznetsov V.I. *Aktivatsiya lipoperoksidatsii kak vedushchii patogeneticheskii faktor v razvitii tipovykh patologicheskikh protsessov i zabolevanii razlichnoi etiologii* [Activation of lipoperoxidation as a leading pathogenetic factor in the development of typical pathological processes and diseases of various etiologies]. Saratov: Izdatel'skii Dom "Akademiya Estestvoznaniya", 2012, pp. 120-125.
 3. Zibirov RF, Mozerov SA. Kharakteristika kletochnogo mikrookruzheniya opukholi [Characterization of the tumor cell microenvironment]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* [P.A. Herzen Journal of Oncology], 2018, vol. 7, no. 2, pp. 67-72. <https://doi.org/10.17116/onkolog20187267-72>
 4. Sarantseva K.A., Laktionova L.V., Reutova E.V., Chernenko P.A., Breder V.V. Immunologiya: formirovanie immunnogo otveta kak vedushchego faktora protivopukholevoy zashchity [Immunology: immune response as leading protection factor against cancer]. *Zlokachestvennye opukholi* [Malignant tumors], 2016, vol. 2, pp. 5-14. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-2-5-14>
 5. Grebennikova T.A., Belaia Zh.E., Rozhinskaia L.Ia., Melnichenko G.A. Kanonicheskii signal'nyy put' Wnt/ β -katenin: ot istorii otkrytiya do klinicheskogo primeneniya [The canonical Wnt/ β -catenin pathway: From the history of its discovery to clinical application]. *Terapevticheskii Arkhiv* [Therapeutic Archive], 2016, vol. 88, no. 10, pp. 74-81 <https://doi.org/10.17116/terarkh201688674-81>
 6. Khalikov D.D., Akhmetzyanov F.Sh., Petrov S.V. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika gastrointestinal'nykh stromal'nykh opukholey [Clinical and morphological characteristics of gastrointestinal stromal tumors]. *Arkhiv patologii* [Archive of Pathology], 2017, vol. 79, no. 4, pp. 48-55. <https://doi.org/10.17116/patol201779448-55>
 7. Pozdeev O. K., Pozdeeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E. Mekhanizmy vzaimodeystviya *Helicobacter pylori* c epiteliem slizistoy obolochki zheludka. I. Faktory patogennosti, sposobstvuyushchie uspezhnoy kolonizatsii [Mechanisms of *Helicobacter pylori* interaction with the epithelium of the gastric mucosa. I. Pathogenic factors contributing to successful colonization]. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 273-283. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-273-283>

8. Pozdeev O. K., Pozdeeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E. Mekhanizmy vzaimodeystviya *Helicobacter pylori* s epiteliem slizistoy obolochki zheludka. II. Reaktsiya epiteliya slizistoy obolochki zheludka v otvet na kolonizatsiyu i persistirovanie *H. pylori* [Mechanisms of *Helicobacter pylori* interaction with the epithelium of the gastric mucosa. II. The reaction of the epithelium of the gastric mucosa in response to colonization and persistence of *H. pylori*]. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 253-261. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-253-261>
9. Oleinik E.K., Shibaev M.I., Ignatiev K.S., Oleinik V.M., Zhulai G.A. Mikrookruzhenie opukholi: formirovanie immunnogo profilya [Tumor microenvironment: the formation of the immune profile]. *Medical Immunology (Russia)*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 207-220. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-TMT-1909>
10. Mosolova M. Yu., Nesterenko Z. A., Kazachkina E. O., Agisheva K. V. Molekulyarno-geneticheskie aspekty kantserogeneza v tolstoy kishke [Molecular genetic aspects of carcinogenesis in the colon]. *Molodoi uchenyi* [A young scientist.], 2016, vol. 27, no. 131, pp. 258-261. <https://moluch.ru/archive/131/36376/>
11. Nemtsova M.V., Kushlinskii N.E. Molekulyarno-biologicheskie markery v prakticheskoy onkologii [Molecular Biological Markers in Oncological Practice]. *Laboratornaya sluzhba* [Laboratory Service], 2014, vol. 3, no.1, pp.14-22.
12. Pervushin V.V., Gorpnich I.V., Savonchik G.S. Mutagenez: raznovidnosti i evolyutsionnaya rol' [Mutagenesis: varieties and evolutionary role]. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. [International Student Scientific Bulletin], 2022, vol. 1, p. 61. <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=20860>
13. Tatarskij V.V. Signal'nyy put' Wnt: perspektivy farmakologicheskogo regulirovaniya [Wnt signaling pathway: prospects for pharmacological regulation]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* [Advances in molecular oncology], 2016, vol. 3, no. 1, pp. 28-31. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2016-3-1-28-31>.
14. Tyukavin A.I., Suchkov S.V. Opukholevyy rost – sovremennyy vzglyad na patogenez i farmakoterapiyu (lektsiya) [Tumor growth – a modern view of pathogenesis and pharmacotherapy (lecture)]. *Formuly Farmatsii* [Pharmacy Formulas], 2021, vol. 3, no. 2, pp. 86-96. <https://doi.org/10.17816/phf65284>
15. Fedyanin M.Yu., Elsnukaeva H.H., Demidova I.A., Stroyakovskii D. L., Shelygin Yu.A., Tsukanov A.S., Sergeev Yu.S., Ponomarenko A.A., Panina M.V., Shubin V.P., Moiseenko F.V., Karpenko E.Yu., Bolotina L.V., Kudriavtseva A.V., Filipenko M.L., Voskoboev M.E., Oskorbin I.P., Vladimirova L.Yu., Kit O. ., Stroganova A.M., Dranko S. ., Senderovich A. ., Tryakin A.A., Tjulandin S. . Udalenie metastazov pri metastaticheskom rake tolstoy kishki s mutatsiyey v gene BRAF – rezul'taty mnogo- tsentrovogo retrospektivnogo issledovaniya

- [Resection of metastases in patients with BRAF mutated metastatic colon cancer: results of a multicenter retrospective study]. *Zlokachestvennyye opukholi* [Malignant tumors], 2021, vol. 11, no. 3, pp. 5-14. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3-5-14>
16. Maiborodin I. V., Krasil'nikov S. E., Kozyakov A. E., Babayants E.V., Kulidzhanyan A.P. Tselesoobraznost' izucheniya opukholevogo angiogeneza, kak prognosticheskogo faktora razvitiya raka [The Feasibility of Tumor-Related Angiogenesis Study as a Prognostic Factor for Cancer Development]. *Novosti Khirurgii* [Surgery News], 2015, vol. 23, no. 3, pp. 339-347. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.3.339>.
 17. Shtygasheva O.V., Ageeva E.S., Guzar Y.R. Anamnesticheskie prediktory kolorektal'nogo raka [Anamnestic predictors of colorectal cancer]. *Ekspiremental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology], 2019, vol. 2, pp. 50-54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-50-54>
 18. Makimbetov E. K., Salikhar R. I., Tumanbaev A. M., Toktanalieva A.N., Kerimov A.D. Epidemiologiya raka v mire [Cancer Epidemiology in the world]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2020, vol. 2, pp. 168. <https://doi.org/10.17513/spno.29718>
 19. Activation of β -catenin signaling by TFF1 loss promotes cell proliferation and gastric tumorigenesis / Soutto M., Peng D., Katsha A., Chen Z., Piazuelo M.B., Washington M.K., Belkhir A., Correa P., El-Rifai W. *Gut*, 2015, vol. 64, no. 7, pp. 1028-39. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307191>
 20. Autophagy and the Wnt signaling pathway: A focus on Wnt/ β -catenin signaling. Lorzadeh S., Kohan L., Ghavami S., Azarpira N. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, 2021, vol. 1868, no. 3, p. 118926. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118926>.
 21. Beta catenin is degraded by both caspase-3 and proteasomal activity during resveratrol-induced apoptosis in HeLa cells in a GSK3 β -independent manner. Ray M., Rai N., Jana K., Ghatak S., Basu A., Mustafi S.B., Raha S. *Indian J. Biochem. Biophys.*, 2015, vol. 52, no. 1, pp. 7-13.
 22. CD44 plays a functional role in Helicobacter pylori-induced epithelial cell proliferation. Bertaux-Skeirik N., Feng R., Schumacher M.A., Li J., Mahe M.M., Engevik A.C., Javier J.E., Peek R.M. Jr., Ottemann K., Orian-Rousseau V., Boivin G.P., Helmrath M.A., Zavros Y. *PLoS Pathog.*, 2015, vol. 11, no. 2, p. e1004663. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004663>
 23. Differential Expression of Long Noncoding RNA HOTAIR in Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. Petkevicius V., Thon C., Steponaitiene R., Skieceviciene J., Janciauskas D., Jechorek D., Malfertheiner P., Kupcinskas J., Link

- A. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 2022, vol. 13, no. 5, p. e00483. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000483>
24. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa. Link A., Schirrmeister W., Langner C., Varbanova M., Bornschein J., Wex T., Malfertheiner P. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5, p. 8270. <https://doi.org/10.1038/srep08270>
 25. Hallmarks of Cancers: Primary Antibody Deficiency versus Other Inborn Errors of Immunity. Abolhassani H., Wang Y., Hammarström L., Pan-Hammarström. *Q. Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, p. 720025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720025>
 26. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, vol. 144, no. 5, pp. 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
 27. *Helicobacter pylori* upregulates Nanog and Oct4 via Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote cancer stem cell-like properties in human gastric cancer. Yong X., Tang B., Xiao Y.-F., Xie R., Qin Y., Luo G., Hu Ch.-J., Dong H., Yang Sh.-M. *Cancer Lett.*, 2016, vol. 374, no. 2, pp. 292-303. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.032>
 28. *Helicobacter pylori* upregulates TRPC6 via Wnt/ β -catenin signaling to promote gastric cancer migration and invasion. Song Y., Liu G., Liu S., Chen R., Wang N., Liu Z., Zhang X., Xiao Z., Liu L. *Onco Targets Ther.*, 2019, vol. 12, pp. 5269-5279. <https://doi.org/10.2147/OTT.S201025>
 29. Human gastric cancer modelling using organoids. Seidlitz T., Merker S.R., Rothe A., Zakrzewski F., von Neubeck C., Grützmann K., Sommer U., Schweitzer C., Schölch S., Uhlemann H., Gaebler A.M., Werner K., Krause M., Baretton G.B., Welsch T., Koo B.K., Aust D.E., Klink B., Weitz J., Stange D.E. *Gut*, 2019, vol. 68, no. 2, pp. 207-217. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314549>
 30. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. Hoshida Y., Nijman S.M., Kobayashi M., Chan J.A., Brunet J.P., Chiang D.Y., Villanueva A., Newell P., Ikeda K., Hashimoto M., Watanabe G., Gabriel S., Friedman S.L., Kumada H., Llovet J.M., Golub T.R. *Cancer Res.*, 2009, vol. 69, no. 18, pp. 7385-92. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>
 31. Intranodal palisaded myofibroblastoma: another mesenchymal neoplasm with CTNNB1 (β -catenin gene) mutations: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 18 cases. Laskin W.B., Lasota J.P., Fetsch J.F., Felisiak-Golabek A., Wang Z.F., Miettinen M. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2015, vol. 39, no. 2, pp. 197-205. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000299>
 32. Krutsenko Y., Singhi A.D., Monga S.P. β -Catenin Activation in Hepatocellular Cancer: Implications in Biology and Therapy. *Cancers (Basel)*, 2021, vol. 13, no. 8, p. 1830. <https://doi.org/10.3390/cancers13081830>

33. Ledinek Ž., Sobočan M., Knez J. The Role of CTNNB1 in Endometrial Cancer. *Dis. Markers*, 2022, vol. 2022, p. 1442441. <https://doi.org/10.1155/2022/1442441>
34. Lien W.-H., Fuchs E. Wnt some lose some: transcriptional governance of stem cells by Wnt/ β -catenin signaling. *Genes and Dev.*, 2014, vol. 28, pp. 1517–1532. <https://doi.org/10.1101/gad.244772.114>
35. Ma B., Hottiger M.O. Crosstalk between Wnt/ β -Catenin and NF- κ B Signaling Pathway during Inflammation. *Front. Immunol.*, 2016, vol. 7, p. 378. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00378>
36. MafB, WDR77, and β -catenin interact with each other and have similar genome association profiles. He L., Gao M, Pratt H, Weng Z, Struhl K. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 4, p. e0264799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264799>
37. MAP Kinases Pathways in Gastric Cancer. Magnelli L., Schiavone N., Staderini F., Biagioni A., Papucci L. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 8, p. 2893. <https://doi.org/10.3390/ijms21082893>
38. Mei X, Gu M, Li M. Plasticity of Paneth cells and their ability to regulate intestinal stem cells. *Stem. Cell Res. Ther.*, 2020, vol. 11, no. 1, p. 349. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01857-7>
39. Microarray analysis of gene expression in the cyclooxygenase knockout mice - a connection to autism spectrum disorder. Rai-Bhogal R., Ahmad E., Li H., Crawford D.A. *Eur. J. Neurosci.*, 2018, vol. 47, no. 6, pp. 750-766. <https://doi.org/10.1111/ejn.13781>
40. Multiomics analysis of tumor mutational burden across cancer types. Li L., Bai L., Lin H., Dong L., Zhang R., Cheng X., Liu Z., Ouyang Y., Ding K. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 2021, vol. 19, pp. 5637- 5646. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.013>
41. Performance of DNA Methylation on the Molecular Pathogenesis of *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer; targeted therapy approach. Vahidi S., Mirzajani E., Norollahi S.E., Aziminezhad M., Samadani A.A. *Journal of pharmacopuncture*, 2022, vol. 25, no. 2, pp. 88-100. <https://doi.org/10.3831/KPI.2022.25.2>
42. Pope C.N., Liu J. An Introduction to Interdisciplinary Toxicology: From Molecules to Man. *Academic Press*, 2020, pp. 97-110. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813602-7.00008-9>
43. Prognostic Significance of Wnt1, Wnt2, E-Cadherin, and β -catenin Expression in Operable Non-small Cell Lung Cancer. Wrona A., Sejda A., Dziadziuszko R., Jassem J. *J. Histochem. Cytochem.*, 2021, vol. 69, no. 11, pp. 711-722. <https://doi.org/10.1369/00221554211048550>
44. Screening and computational analysis of colorectal associated non-synonymous polymorphism in CTNNB1 gene in Pakistani population. Razak S., Bibi N., Dar

- J.A., Afsar T., Almajwal A., Parveen Z., Jahan S. *BMC Med. Genet.*, 2019, vol. 20, no. 1, p. 171. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0911-y>
45. Silva-García O., Valdez-Alarcón J.J., Baizabal-Aguirre V.M. The Wnt/ β -catenin signaling pathway controls the inflammatory response in infections caused by pathogenic bacteria. *Mediators Inflamm.*, 2014, vol. 2014, p. 310183. <https://doi.org/10.1155/2014/310183>
46. Solid pseudopapillary neoplasm (SPN) of the testis: Comprehensive mutational analysis of 6 testicular and 8 pancreatic SPNs. Michalova K., Michal M., Sedivcova M., Kazakov D.V., Bacchi C., Antic T., Miesbauerova M., Hes O., Michal M. *Ann. Diagn. Pathol.*, 2018, vol. 35, pp. 42-47. <https://doi.org/10.1016/j.andiagnpath.2018.04.003>
47. The General Expression Analysis of WTX Gene in Normal and Cancer Tissues. Zhang Y.Y., Wang Q.M., Niu H.L., Liu X., Zhang Q.L. *Pathol. Oncol. Res.*, 2017, vol. 23, no. 2, pp. 439-446. <https://doi.org/10.1007/s12253-016-0168-0>
48. The involvement of noncanonical Wnt signaling in cancers. Chen Y., Chen Zh., Tang Y., Xiao Q. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2021, vol. 133, pp.1-8. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110946>
49. The molecular characteristics of high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Venizelos A., Elvebakken H., Perren A., Nikolaienko O., Deng W., Lothe I.M.B., Couvelard A., Hjortland G.O., Sundlöv A., Svensson J., Garsresori H., Kersten C., Hofslie E., Detlefsen S., Krogh M., Sorbye H., Knappskog S. *Endocr. Relat. Cancer*, 2021, vol. 29, no. 1, pp. 1-14. <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0152>
50. WNT Signaling in Disease. Ng L.F., Kaur P., Bunnag N., Suresh J., Sung I. Ch. H., Tan Q.H., Gruber J., Tolwinski N.S. *Cells*, 2019, vol. 8, p. 826. <https://doi.org/10.3390/cells8080826>
51. Wnt/ β -catenin signaling: functional, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. Liu J., Xiao Q., Xiao J., Niu Ch., Li Y., Zhou Zh., Shu G., Yin G. *Signal Transduction and Target Therapy*, 2022, vol. 7, p. 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
52. Wnt/ β -catenin signaling regulates Yes-associated protein (YAP) gene expression in colorectal carcinoma cells. Konsavage W.M. Jr., Kyler S.L., Rennoll S.A., Jin G., Yochum G.S. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 15, pp. 11730-11739. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.327767>
53. Wnt/ β -catenin signalling in ovarian cancer: Insights into its hyperactivation and function in tumorigenesis. Nguyen V.H.L., Hough R., Bernaudo S., Peng C. J. *Ovarian Res.*, 2019, vol. 12, no. 1, p. 122. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0596-z>

54. Wnt/ β -catenin, an oncogenic pathway targeted by *H. pylori* in gastric carcinogenesis. Song X., Xin N., Wang W, Zhao C. *Oncotarget*, 2015, vol. 6, no. 34, pp. 35579-88. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5758>

ВКЛАД АВТОРОВ

Агеева Е.С.: разработка концепции – формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач. Проведение исследования – сбор данных/доказательств, анализ и интерпретация полученных данных. Подготовка и редактирование текста – составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне. Утверждение окончательного варианта статьи – принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант. Визуализация – подготовка, создание и презентация опубликованной работы в части визуализации/отображении данных. Ресурсное обеспечение исследования – предоставление ресурсов для проведения анализа.

Штыгашева О.В.: разработка концепции – развитие ключевых целей и задач. Проведение исследования – сбор данных. Подготовка и редактирование текста – критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Утверждение окончательного варианта статьи – принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Шрамко Ю.И.: разработка концепции – развитие ключевых целей и задач. Проведение исследования – сбор данных. Подготовка и редактирование текста – критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Утверждение окончательного варианта статьи – принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант. Ресурсное обеспечение исследования – предоставление данных для написания статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elizaveta S. Ageeva: concept development – idea formation; statement and development of key goals and objectives. Conducting a study – collection of data/evidence, analysis and interpretation of the data obtained. Preparation and editing of the text – drafting of the manuscript, its critical revision with the introduction of valuable comments of intellectual content; participation in scientific design. Approval of the final version of the article – taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article

and its final version. Visualization – preparation, creation and presentation of published work in terms of visualization/data display. Research resource support -provision of resources for analysis

Olga V. Shtygasheva: concept development – development of key goals and objectives. Conducting research – data collection. Preparation and editing of the text – critical revision of the draft of the manuscript with the introduction of valuable comments of intellectual content. Approval of the final version of the article – taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Iuliana I. Shramko: concept development-development of key goals and objectives. Conducting research – data collection. Preparation and editing of the text – critical revision of the draft of the manuscript with the introduction of valuable comments of intellectual content. Approval of the final version of the article – taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version. The resource support of the research is the provision of data for writing an article.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Агеева Елизавета Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской
КФУ им. В.И. Вернадского
просп. Вернадского, 4, г. Симферополь, 295007, Российская Федерация
ageevaeliz@rambler.ru

Штыгашева Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней
ХГУ им. Н.Ф. Катанова
проспект Ленина, 90, г. Абакан, Республика Хакасия, 655017, Российская Федерация
olgashtygasheva@rambler.ru

Шрамко Юлиана Ивановна, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии
КФУ им. В.И. Вернадского
просп. Вернадского, 4, г. Симферополь, 295007, Российская Федерация
julianashramko@rambler.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Elizaveta S. Ageeva, MD, Professor, Head of Department of Medical Biology
V.I. Vernadsky Crimean Federal University
4, Prospekt Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation
ageevaeliz@rambler.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Olga V. Shtygasheva, MD, Professor, Professor of Department of the *Internal Medicine*
N.F. Katanov Khakass State University
90, Lenin Ave., Abakan, Republic of Khakassia, 655017, Russian Federation
olgashtygasheva@rambler.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Iuliana I. Shramko, PhD, Associate Professor, Department of General and Clinical Pathophysiology
V.I. Vernadsky Crimean Federal University
4, Prospekt Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation
julianashramko@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4946-7317>

Поступила 17.12.2022

После рецензирования 29.12.2022

Принята 08.01.2023

Received 17.12.2022

Revised 29.12.2022

Accepted 08.01.2023