



Полиморфизм rs1940475 гена *MMP8* является протективным фактором тяжелого течения рака молочной железы

Н.В. Павлова¹, И.В. Пономаренко², М.И. Чурносков²

¹ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер»; Россия, 308010 Белгород, ул. Куйбышева, д. 1;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308007 Белгород, ул. Победы, д. 85

Для контактов: Михаил Иванович Чурносков, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Резюме

Цель: изучить ассоциации полиморфизма генов *MMP2*, *MMP8*, *MMP9* с тяжелым течением рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Ретроспективное сравнительное исследование проведено на выборке 345 больных РМЖ: 254 пациенток имели I–II стадии заболевания и 91 – III–IV стадии. Проведено генотипирование трех однонуклеотидных полиморфизмов генов *MMP2* (C>T rs243865), *MMP8* (C>T rs1940475), *MMP9* (C>T rs3918242). Выполнен сравнительный анализ генетических характеристик больных с I–II и III–IV стадиями заболевания.

Результаты. Аллельный вариант T rs1940475 (C>T) гена *MMP8* встречается среди больных РМЖ I–II стадий (0,512) в 1,2 раза чаще в сравнении с пациентками с III–IV стадиями заболевания (0,428; $p_{\text{perm}} = 0,05$). Согласно аллельной (отношение шансов (ОШ) = 0,71; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,51–1,00; $p_{\text{perm}} = 0,05$) и аддитивной (ОШ = 0,69; 95 % ДИ = 0,48–0,99; $p_{\text{perm}} = 0,05$) генетическим моделям аллель T rs1940475 (C>T) гена *MMP8* имеет протективное значение для развития III–IV стадий РМЖ. Полиморфный локус rs1940475 (C>T) определяет аминокислотную замену в белке *MMP8* (p.K87E) и связывание ДНК с транскрипционными факторами NF-AT1, MYC и CIZ, ассоциирован с экспрессией генов *MMP27* и *RP11-817J15.3*, находится в энхансерном регуляторном участке в первичных эпителиальных клетках молочной железы. Однонуклеотидный полиморфизм *MMP2* (C>T rs243865), *MMP9* (C>T rs3918242) не ассоциирован с тяжелым течением РМЖ (III–IV стадии).

Заключение. Однонуклеотидный полиморфизм rs1940475 гена *MMP8* является протективным фактором тяжелого течения рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, РМЖ, однонуклеотидный полиморфизм, *MMP8*, rs1940475, ассоциации

Для цитирования: Павлова Н.В., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Полиморфизм rs1940475 гена *MMP8* является протективным фактором тяжелого течения рака молочной железы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(4):401–409. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.334>.

The rs1940475 polymorphism in the *MMP8* gene as a protective factor of severe breast cancer

Nadezhda V. Pavlova¹, Irina V. Ponomarenko², Mikhail I. Churnosov²

¹Belgorod Regional Oncological Dispensary; 1 Kuibyshev Str., Belgorod 308010, Russia;

²Belgorod State National Research University; 85 Pobedy Str., Belgorod 308007, Russia

Corresponding author: Mikhail I. Churnosov, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Abstract

Aim: to investigate an association between polymorphism in the *MMP2*, *MMP8*, *MMP9* genes and severe breast cancer (BC).

Materials and Methods. Retrospective comparative study was conducted by assessing a cohort of 345 BC patients: 254 patients at stage I–II and 91 at stage III–IV. Genotyping of the three single nucleotide polymorphisms in the *MMP2* (C>T rs243865), *MMP8*

(C>T rs1940475), and *MMP9* (C>T rs3918242) genes was performed. A comparative analysis of the genetic characteristics of patients with stage I–II and stage III–IV of the disease was performed.

Results. The allele variant T rs1940475 (C>T) of the *MMP8* gene in BC patients at stage I–II (0.512) was found by 1.2-fold more often compared with patients at stage III–IV of the disease (0.428; $p_{\text{perm}} = 0.05$). According to allelic (odds ratio (OR) = 0.71; 95 % confidence interval (CI) = 0.51–1.00; $p_{\text{perm}} = 0.05$) and additive (OR = 0.69; 95 % CI = 0.48–0.99; $p_{\text{perm}} = 0.05$) genetic models, the allele T rs1940475 (C>T) of the *MMP8* gene has protective effect for developing stage III–IV BC. The polymorphic locus rs1940475 (C>T) determines the amino acid substitution in the *MMP8* protein (p.K87E) and DNA binding to the transcription factors NF-AT1, MYC and CIZ, is associated with the expression of the genes *MMP27* and *RP11-817J15.3* acting as an enhancer regulatory site in primary breast epithelial cells. Single nucleotide polymorphism in the *MMP2* (C>T rs243865), *MMP9* (C>T rs3918242) genes is not associated with severe BC (stages III–IV).

Conclusion. The single nucleotide polymorphism rs1940475 in the *MMP8* gene is a protective factor protecting against severe BC course.

Keywords: breast cancer, BC, single nucleotide polymorphism, *MMP8*, rs1940475, associations

For citation: Pavlova N.V., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. The rs1940475 polymorphism in the *MMP8* gene as a protective factor of severe breast cancer. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(4):401–409. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.334>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Рак молочной железы (РМЖ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности женского населения.
- ▶ Значительная часть наследственных детерминант РМЖ остается неизвестной.
- ▶ Гены матриксных металлопротеиназ являются генами-кандидатами для РМЖ.

Что нового дает статья?

- ▶ Аллель T rs1940475 (C>T) гена *MMP8* имеет протективное значение (отношение шансов < 1) для развития III–IV стадий РМЖ.
- ▶ Однонуклеотидный полиморфизм *MMP2* (C>T rs243865), *MMP9* (C>T rs3918242) не ассоциирован с тяжелым течением РМЖ III–IV стадии.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Генетический маркер rs1940475 гена *MMP8* может быть использован для формирования среди женщин с РМЖ I–II стадий группы риска неблагоприятного течения заболевания (развитие III–IV стадий).

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Breast cancer (BC) holds one of the leading places in the pattern of female morbidity and mortality.
- ▶ A substantial portion of BC hereditary determinants remains unknown.
- ▶ Matrix metalloproteinase genes are candidate genes for developing BC.

What are the new findings?

- ▶ The allele T rs1940475 (C>T) of the *MMP8* gene has a protective effect (odds ratio < 1) on developing stage III–IV BC.
- ▶ Single nucleotide polymorphism in the *MMP2* (C>T rs243865) and *MMP9* (C>T rs3918242) genes is not associated with severe stage III–IV BC.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The genetic marker rs1940475 of the *MMP8* gene can be used to identify a risk group for unfavorable BC course (development of stages III–IV) in women with stage I–II BC.

Введение / Introduction

Одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности женского населения занимает рак молочной железы (РМЖ). Ежегодно в мире регистрируется свыше 2 млн новых случаев заболевания и при этом на долю РМЖ приходится около 12 % от всей вновь выявленной онкопатологии [1]. В Российской Федерации (РФ) РМЖ ежегодно диагностируется более чем у 60 тыс. женщин [2]. Следует заметить, что наибольшее количество женщин, заболевших РМЖ в России (более 1/3), регистрируется в возрастных группах 60–64 года (11283 человек) и 65–69 лет (11712 человек) (данные 2018 г.) [3]. Следует отметить значимую роль РМЖ и в структуре смертности

женского населения – ежегодно в РФ у 14 женщин на 100 тыс. человек РМЖ является причиной смерти [3]. При этом наиболее высокий удельный вес РМЖ в структуре смертности женского населения наблюдается в возрастных группах 35–39 лет (22,71 %), 40–44 года (22,60 %), 45–49 лет (23,01 %), 50–54 года (22,44 %), т. е. практически каждая четвертая-пятая женщина, умершая в возрасте 35–54 года, имеет причиной смерти РМЖ [3].

Согласно современным данным, полученным на основе близнецовых исследований, вклад генетических факторов в возникновение РМЖ весьма значителен и составляет не менее 30 % [4]. Вместе с тем проведенные к настоящему времени полногеномные исследования РМЖ и выявившие порядка 200 по-

лиморфизмов различных генов-кандидатов [5], связанных с развитием заболевания, «объясняют» лишь 18 % наследуемости РМЖ [6]. Таким образом, значительная часть наследственных детерминант РМЖ остается на сегодняшний момент времени неизвестной, и необходимы дальнейшие исследования по поиску генетических факторов, определяющих подверженность заболеванию.

Среди генов-кандидатов для РМЖ, связь которых с заболеванием априорно имеет «серьезное» патофизиологическое обоснование, особое место занимают гены матриксных металлопротеиназ [7–9]. Белки, контролируемые этими генами (матриксные металлопротеиназы; англ. matrix metalloproteinases, MMP), за счет своих выраженных функциональных эффектов, направленных на процессы ремоделирования внеклеточного матрикса [10, 11], имеют важное значение в патофизиологии РМЖ, влияя на процессы роста и метастазирования опухоли [11–13]. Получены убедительные данные о связи продукции ряда MMP в очаге поражения с индукцией роста и инвазии опухоли, более активным ее метастазированием, плохой выживаемостью больных РМЖ [7, 11, 13]. Однако при этом, несмотря на достаточно большое число ассоциативных исследований связи полиморфизма генов *MMP*, проведенных на настоящий момент времени (в базе данных PubMed/MEDLINE представлены материалы более 50 таких исследований), результаты этих работ зачастую не согласуются между собой. Так, например, среди четырех генетико-эпидемиологических исследований связи rs1940475 (C>T) гена *MMP8* с РМЖ лишь в одной работе установлена его ассоциация с заболеванием (метастазирование РМЖ) [14], тогда как в трех исследованиях достоверных данных о вовлеченности данного полиморфизма в формирование РМЖ получено не было [15–17]. Для rs243865 (C>T) гена *MMP2* в 8 исследованиях была выявлена ассоциация с РМЖ, а в 13 работах такой связи не обнаружено [18–20]. Изложенные выше факты определяют важность дальнейших генетико-эпидемиологических исследований РМЖ в различных популяциях и в том числе в России с целью выявления «причинных» генетических факторов РМЖ.

Цель: изучить ассоциации полиморфизма генов *MMP2*, *MMP8*, *MMP9* с тяжелым течением РМЖ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Ретроспективное сравнительное исследование проведено на выборке 345 больных РМЖ. Выборка больных РМЖ формировалась на базе ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер» за период 2010–2016 гг.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: наличие впервые выявленной карциномы молочной железы; русская национальность (самоидентификация); место рождения/проживания в Центральном-Черноземном районе (ЦЧР) России [21, 22]; отсутствие родственных связей между собой.

Критерии исключения: иные морфологические варианты РМЖ (не карцинома); не русская национальность; родившиеся/проживающие вне ЦЧР России, являющиеся родственниками больных РМЖ, включенных в исследование.

Группы обследованных / Study groups

Для верификации диагноза РМЖ проводилось патогистологическое исследование полученных интраоперационно образцов опухоли [23]. Стадирование РМЖ (патоморфологическое) осуществлялось согласно клиническим рекомендациям «Рак молочной железы» [24]. Стадия I была выявлена у 64 пациенток, стадия II – у 190, стадия III – у 72 и стадия IV – у 19 больных. С целью повышения мощности проводимого ассоциативного анализа все больные были объединены в 2 группы: пациентки с I и II стадиями заболевания ($n = 254$) и пациентки с III и IV стадиями ($n = 91$). Средний возраст больных с I и II стадиями РМЖ составил $54,54 \pm 12,68$ лет (min – 25 лет, max – 84 года), III и IV стадиями – $53,76 \pm 12,96$ лет (min – 31 год, max – 81 год) ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,68$).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проведено согласно стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации с информированного (письменного) согласия обследуемых. Протокол исследования предварительно до его проведения был одобрен этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ (протокол № 4 от 11.04.2012).

**Методы молекулярно-генетического анализа /
Molecular genetic analysis**

При проведении генетического тестирования были использованы образцы ДНК больных РМЖ (выделялись фенольно-хлороформным методом из образцов венозной крови) [25]. Выполнено генотипирование трех однонуклеотидных полиморфных локусов генов *MMP2* (C>T rs243865), *MMP8* (C>T rs1940475), *MMP9* (C>T rs3918242), отобранных для данного исследования на основе определенных критериев: «доказанная» их ассоциация с РМЖ в ранее проведенных ассоциативных исследованиях [15–20], наличие регуляторного (эпигенетического) потенциала (оценен *in silico* с помощью биоинформатической базы HaploReg [26] согласно ранее представленной методике) [27]. Для

генотипирования полиморфизмов использовались реагенты ООО «Тест-Ген» (Ульяновск, Россия), методика генетического исследования представлена ранее [28].

Методы статистического анализа / Statistical methods

Сравнительный анализ распределения генотипических классов (наблюдаемое и ожидаемое) пяти рассматриваемых полиморфизмов генов *MMP* в изучаемых группах больных проводили на основе «общепринятого» в генетических исследованиях закона Харди–Вайнберга [29]. При изучении ассоциации генетических маркеров с РМЖ тяжелого течения применялся метод логистической регрессии [30]. Вычисления показателей отношения шансов (ОШ) и их 95 % доверительного интервала (95 % ОШ), уровня статистической значимости на основе пермутационных процедур (p_{perm}) [31] были выполнены в рамках четырех генетико-статистических моделей (аллельная, рецессивная, доминантная, аддитивная) с учетом ковариаты «возраст больной» в программном обеспечении PLINK [32]. Статистически значимым считался уровень $p_{perm} < 0,05$ [33]. Для полиморфизма *MMP*, продемонстрировавшего значимые ассоциации с РМЖ тяжелого течения, проведен детальный *in silico* анализ функциональных эффектов с помощью биоинформатических баз HaploReg [26], GTEx Portal [34].

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Анализ соотношения между наблюдаемым и ожидаемым распределением генотипических классов по трем полиморфизмам генов *MMP* среди больных РМЖ I–II и III–IV стадиями заболевания не выявил достоверных отклонений ($p > 0,05$).

Ассоциации полиморфных локусов генов *MMP* с раком молочной железы / Associations between *MMP* gene polymorphic loci and breast cancer

Полученные нами данные указывают на связь минорного аллельного варианта Т полиморфизма rs1940475 (C>T) гена *MMP8* с РМЖ тяжелого течения (III–IV стадии заболевания) в рамках аллельной (Т vs. С; ОШ = 0,71; 95 % ДИ = 0,51–1,00; $p = 0,050$; $p_{perm} = 0,050$) и аддитивной (ТТ vs. СТ vs. СС; ОШ = 0,69; 95 % ДИ = 0,48–0,99; $p = 0,047$; $p_{perm} = 0,048$) генетических моделей (табл. 1). При этом следует отметить, что если альтернативный аллель rs1940475 *MMP8* (аллель Т) ассоциирован с низким риском развития РМЖ более тяжелого течения (ОШ < 1), то соответственно референсный для него аллель С rs1940475 будет являться генетическим фактором риска утяжеления течения РМЖ (развитие III–IV стадий заболевания) (ОШ = 1,43; 95 % ОШ = 1,00–2,04; $p = 0,050$; $p_{perm} = 0,050$). Таким образом, полученные данные

позволяют сделать вывод о том, что при наличии у больных РМЖ I–II стадий генетического варианта С rs1940475 *MMP8* риск прогрессирования у них заболевания и развития РМЖ III–IV стадий будет более чем в 1,4 раза выше. Статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *MMP2* (C>T rs243865) и *MMP9* (C>T rs3918242) между больными РМЖ III–IV стадий и I–II стадий не выявлено ($p_{perm} > 0,05$) (табл. 1).

Функциональные эффекты полиморфизма rs1940475 гена *MMP8*, связанного с развитием рака молочной железы III–IV стадий / Functional effects of the rs1940475 polymorphism in the *MMP8* gene associated with developing stage III–IV breast cancer

Материалы базы данных по эпигенетике HaploReg указывают на важное функциональное значение полиморфизма rs1940475 гена *MMP8* в организме. Во-первых, нуклеотидная замена C>T находится в экзонном участке гена *MMP8* (миссенс-мутация) и обуславливает замену аминокислоты лизин на глутаминовую аминокислоту в 87 положении в полипептиде *MMP8* (Lys87Glu). Во-вторых, rs1940475 (C>T) гена *MMP8* находится в области «отрытого» хроматина (функционально активный участок генома человека), который выполняет роль энхансера в клетках периферической крови (нейтрофилы, моноциты, мононуклеарные клетки и др.), а также, что является чрезвычайно важным (!), в первичных клетках эпителия молочной железы (англ. mammary epithelial primary cells, HMEC, Epigenome ID: E119, Mnemonic: BRST.HMEC), т. е. этот полиморфизм проявляет выраженный регуляторный потенциал в органе-мишене при РМЖ – молочной железе. В-третьих, rs1940475 (C>T) гена *MMP8* локализован в участке взаимодействия «отрытого» хроматина с тремя транскрипционными факторами – CIZ, Muc, NF-AT1. При этом аллель Т, связанный с низким риском развития III–IV стадий заболевания у больных РМЖ, «улучшает» (повышает аффинность) взаимодействие регуляторного участка ДНК с факторами транскрипции CIZ и Muc и снижает его аффинность к фактору транскрипции NF-AT1. В-четвертых, материалы онлайн базы GTEx Portal указывают на ассоциацию rs1940475 (C>T, ниже приведены показатели β для аллельного варианта С) с транскрипционной активностью гена *MMP27* в подкожной жировой ткани ($\beta = -0,15$; $p = 6,80 \times 10^{-12}$) и гена *RP11-817J15.3* в периферической крови ($\beta = 0,17$; $p = 5,50 \times 10^{-8}$) и печени ($\beta = -0,44$; $p = 0,0000038$). Итак, вышеуказанные данные демонстрируют связь протективного для развития III–IV стадий РМЖ аллельного варианта Т rs1940475 с повышенной экспрессией гена *MMP27* в подкожной жировой и мышечной тканях, гена *RP11-817J15.3* в печени и с пониженной экспрессией генов *MMP27* и *RP11-817J15.3* в периферической крови.

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфных локусов *MMP2* (C>T rs243865), *MMP8* (C>T rs1940475), *MMP9* (C>T rs3918242) у больных раком молочной железы (РМЖ) I–II и III–IV стадиями заболевания.**Table 1.** Distribution of alleles and genotypes for polymorphic loci in the *MMP2* (C>T rs243865), *MMP8* (C>T rs1940475), and *MMP9* (C>T rs3918242) genes in patients with stage I–II and stage III–IV breast cancer (BC).

Локусы Loci	Аллели, генотипы, генетические модели Alleles, genotypes, genetic models	РМЖ I–II стадии Stage I–II BC n = 254	РМЖ III–IV стадии Stage III–IV BC n = 91
rs243865 <i>MMP2</i>	C/C, n (%)	146 (58,63)	47 (53,41)
	C/T, n (%)	91 (36,55)	36 (40,91)
	T/T, n (%)	12 (4,82)	5 (5,68)
	Минорный аллель Т, % Minor allele T, %	23,09	26,14
	T vs. C (a)	ОШ = 1,18; 95 % ДИ = 0,79–1,75; p = 0,415	
	T/T vs. C/T vs. C/C (б)	ОШ = 1,18; 95 % ДИ = 0,78–1,77; p = 0,431	
	T/T + C/T vs. C/C (в)	ОШ = 1,22; 95 % ДИ = 0,75–2,00; p = 0,423	
	T/T vs. C/T + C/C (г)	ОШ = 1,19; 95 % ДИ = 0,41–3,49; p = 0,749	
rs1940475 <i>MMP8</i>	C/C, n (%)	56 (22,22)	27 (30,00)
	C/T, n (%)	134 (53,18)	49 (54,44)
	T/T, n (%)	62 (24,60)	14 (15,56)
	Минорный аллель Т, % Minor allele T, %	51,19	42,78
	T vs. C (a)	ОШ = 0,71; 95 % ДИ = 0,51–1,00; p = 0,050	
	T/T vs. C/T vs. C/C (б)	ОШ = 0,69; 95 % ДИ = 0,48–0,99; p = 0,047	
	T/T + C/T vs. C/C (в)	ОШ = 0,67; 95 % ДИ = 0,39–1,15; p = 0,144	
	T/T vs. C/T + C/C (г)	ОШ = 0,57; 95 % ДИ = 0,30–1,07; p = 0,080	
rs3918242 <i>MMP9</i>	C/C, n (%)	176 (70,40)	63 (69,23)
	C/T, n (%)	63 (25,20)	24 (26,37)
	T/T, n (%)	11 (4,40)	4 (4,40)
	Минорный аллель Т, % Minor allele T, %	17,00	17,58
	T vs. C (a)	ОШ = 1,04; 95 % ДИ = 0,67–1,63; p = 0,865	
	T/T vs. C/T vs. C/C (б)	ОШ = 1,04; 95 % ДИ = 0,68–1,59; p = 0,873	
	T/T + C/T vs. C/C (в)	ОШ = 1,06; 95 % ДИ = 0,63–1,78; p = 0,838	
	T/T vs. C/T + C/C (г)	ОШ = 0,99; 95 % ДИ = 0,31–3,19; p = 0,984	

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал ОШ; p – уровень статистической значимости; выделены значимые различия. Анализировались 4 генетические модели: аллельная (а), аддитивная (б), доминантная (в), рецессивная (г).

Note: OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval; p – level of statistical significance; significant differences are highlighted. Four genetic models were analyzed: allelic (a), additive (б), dominant (в), recessive (г).

Проведенный нами анализ литературных материалов по вовлеченности полиморфизма rs1940475 (C>T) гена *MMP8* в формирование РМЖ показал, что на настоящий момент времени в базе данных PubMed/MEDLINE представлены результаты лишь 4 работ по этой теме [14–17], что свидетельствует о «слабой» изученности того вопроса и подчеркивает новизну и актуальность выполненного нами исследования. Полученные в настоящей работе данные о протективном значении аллельного варианта Т rs1940475 (C>T) гена *MMP8* для формирования РМЖ III–IV стадий у населения европейской части России полностью согласуются с результатами работы J. Decock с соавт. [14], выполненной также в европейской популяции (изучалось население Бельгии). Авторы показали

протективную роль аллеля Т rs1940475 *MMP8* в развитии метастазов у больных РМЖ (ОШ = 0,60). Вместе с тем в трех других исследованиях, выполненных как в европейских [15, 16], так и в азиатской [17] популяциях, достоверных данных о связи rs1940475 (C>T) гена *MMP8* с РМЖ не получено. Наряду с этим имеются литературные данные о вовлеченности rs1940475 (C>T) гена *MMP8* в патогенетику ряда других онкологических заболеваний (рак желудка, мочевого пузыря и др.) [35].

Интересным представляется факт того, что сильно сцепленный ($r^2 = 0,84$) с rs1940475 *MMP8* полиморфизм rs11225395, согласно имеющимся литературным данным, также ассоциирован с риском развития РМЖ, его стадийностью, метастазированием и выжи-

ваемостью больных [14, 17]. Причем эти данные получены как для европейского [14], так и для азиатского [14, 17] населения. Кроме этого, показано, что аллельный вариант Т (по сравнению с аллелем С) полиморфизма rs11225395 (локализуется в промоторной области гена *MMP8* рядом с сайтом инициации транскрипции) коррелирует практически с двукратным увеличением активности промотора в клетках рака молочной железы (экспериментальная модель клеток MDA-MB-231) [14]. Также продемонстрировано, что участок ДНК, в котором расположен полиморфизм rs11225395, при наличии аллеля Т участвует во взаимодействии с ядерными регуляторными белками в MDA-MB-231 клетках РМЖ, а при его отсутствии (наличие аллеля С) ДНК-белковое взаимодействие не происходит [14]. Вышеуказанные экспериментальные данные свидетельствуют о «ключевой» регуляторной роли участка генома, являющегося местом локализации rs11225395 и исследуемого в настоящей работе rs1940475 гена *MMP8*, и его вовлеченности в процессы метастазирования РМЖ [14, 35].

Продуктом экспрессии гена *MMP8* является эндопептидаза – матриксная металлопротеиназа 8 (нейтрофильная коллагеназа), биологическое значение которой заключается в гидролитическом расщеплении различных фибриллярных/нефибриллярных коллагенов [14, 35]. Следует подчеркнуть, что коллагены являются одним из «основополагающих» компонентов

экстрацеллюлярного (внеклеточного) матрикса в организме [14, 35]. Согласно имеющимся литературным данным, противоопухолевое действие *MMP8* может реализовываться как вследствие ее влияния на одного из представителей семейства эфринных белков – эфрин-В1, приводящее к его расщеплению (эфрин-В1 играет важную роль в передаче сигналов, регулирующих клеточную адгезию и ангиогенез), так и за счет регуляции активности экспрессии трансформирующего фактора роста (англ. transforming growth factor, TGF-β1) посредством влияния на путь PI3K/Akt/Rac1 [35]. При этом следует отметить некоторую неоднозначность данных о связи уровня *MMP-8* с РМЖ [35].

Заключение / Conclusion

Аллельный вариант Т rs1940475 (C>T) гена *MMP8* является протективным фактором (ОШ = 0,69–0,71) развития III–IV стадий РМЖ. Данный полиморфизм определяет аминокислотную замену в белке *MMP8* (p.K87E) и связывание ДНК с транскрипционными факторами NF-AT1, MYC и CIZ, ассоциирован с экспрессией генов *MMP27* и *RP11-817J15.3*, находится в энхансерном регуляторном участке в первичных эпителиальных клетках молочной железы. Однонуклеотидный полиморфизм *MMP2* (C>T rs243865), *MMP9* (C>T rs3918242) не ассоциирован с тяжелым течением РМЖ (III–IV стадии).

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 16.06.2022. В доработанном виде: 06.07.2022.	Received: 16.06.2022. Revision received: 06.07.2022.
Принята к печати: 18.07.2022. Опубликовано онлайн: 19.07.2022.	Accepted: 18.07.2022. Published online: 19.07.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Павлова Н.В. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Пономаренко И.В. – статистический анализ полученных данных; Чурносоев М.И. – получение данных для анализа, редактирование текста рукописи.	Pavlova N.V. – study design, obtaining data for analysis, review of literature, text writing; Ponomarenko I.V. – statistical data analysis; Churnosov M.I. – obtaining data for analysis, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Протокол исследования № 4 от 11.04.2012 одобрен этическим комитетом медицинского института НИУ БелГУ.	Study protocol № 4 dated of 11.04.2012 was approved by the Ethics Committee of the Medical Institute of Belgorod State National Research University.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию.	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778–89. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>.
2. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник/Росстат. М., 2021. 171 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>. [Дата доступа: 10.06.2022].
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>. [Дата доступа: 10.06.2022].
4. Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R. et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA*. 2016;315(1):68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>.
5. Lilyquist J., Ruddy K.J., Vachon C.M., Couch F.J. Common genetic variation and breast cancer risk – past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(4):380–94. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1144>.
6. Michailidou K., Lindstrom S., Dennis J. et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017;551(7678):92–4. <https://doi.org/10.1038/nature24284>.
7. Przybyłowska K., Klucznak A., Zadrozny M. et al. Polymorphisms of the promoter regions of matrix metalloproteinases genes MMP-1 and MMP-9 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;95(1):65–72. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9042-6>.
8. Yan C., Sun C., Lu D. et al. Estimation of associations between MMP9 gene polymorphisms and breast cancer: Evidence from a meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2022;37(1):13–20. <https://doi.org/10.1177/17246008221076145>.
9. Dofara S.G., Chang S.L., Diorio C. Gene polymorphisms and circulating levels of MMP-2 and MMP-9: a review of their role in breast cancer risk. *Anticancer Res*. 2020;40(7):3619–31. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14351>.
10. Москаленко М.И. Вовлеченность генов матричных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор). *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(1):53–69. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69>.
11. Radisky E.S., Radisky D.C. Matrix metalloproteinases as breast cancer drivers and therapeutic targets. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2015;20(7):1144–63. <https://doi.org/10.2741/4364>.
12. Eiro N., Gonzalez L.O., Fraile M. et al. Breast cancer tumor stroma: cellular components, phenotypic heterogeneity, intercellular communication, prognostic implications and therapeutic opportunities. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5):664. <https://doi.org/10.3390/cancers11050664>.
13. Baker E.A., Stephenson T.J., Reed M.W., Brown N.J. Expression of proteinases and inhibitors in human breast cancer progression and survival. *Mol Pathol*. 2002;55(5):300–4. <https://doi.org/10.1136/mp.55.5.300>.
14. Decock J., Long J.R., Laxton R.C. et al. Association of matrix metalloproteinase-8 gene variation with breast cancer prognosis. *Cancer Res*. 2007;67(21):10214–21. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1683>.
15. Mavaddat N., Dunning A.M., Ponder B.A. et al. Common genetic variation in candidate genes and susceptibility to subtypes of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(1):255–9. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0704>.
16. Pharoah P.D., Tyrer J., Dunning A.M. et al.; SEARCH Investigators. Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk. *PLoS Genet*. 2007;3(3):e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030042>.
17. Wang K., Zhou Y., Li G. et al. MMP8 and MMP9 gene polymorphisms were associated with breast cancer risk in a Chinese Han population. *Sci Rep*. 2018;8(1):13422. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31664-3>.
18. McColgan P., Sharma P. Polymorphisms of matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 and susceptibility to lung, breast and colorectal cancer in over 30,000 subjects. *Int J Cancer*. 2009;125(6):1473–8. <https://doi.org/10.1002/ijc.24441>.
19. Białkowska K., Marciniak W., Muszyńska M. et al. Polymorphisms in MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-13 and MT2A do not contribute to breast lung and colon cancer risk in polish population. *Hered Cancer Clin Pract*. 2020;18:16. <https://doi.org/10.1186/s13053-020-00147-w>.
20. Liu D., Guo H., Li Y. et al. Association between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases (MMPs) and risk of cancer metastasis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(2):e31251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031251>.
21. Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A. et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2014;5(6):1344–7.
22. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V. et al. Genetic factors of hysteromyoma. *Res J Med Sci*. 2015;9(4):182–5.
23. Gradishar W.J., Anderson B.O., Blair S.L. et al. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(4):542–90. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0058>.
24. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. М., 2021. 127 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>. [Дата доступа: 10.06.2022].
25. Bushueva O., Solodilova M., Churnosov M. et al. The flavin-containing monooxygenase 3 gene and essential hypertension: the joint effect of polymorphism E158K and cigarette smoking on disease susceptibility. *Int J Hypertens*. 2015;2014:712169. <https://doi.org/10.1155/2014/712169>.
26. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D877–81. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>.
27. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;(4):66–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
28. Свиарева Д.И. Вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матричных металлопротеиназ в подверженность к первичной открытоугольной глаукоме у мужчин. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):63–77. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6>.
29. Yarosh S.L., Kokhtenko E.V., Churnosov M.I. et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980–6. <https://doi.org/10.1111/and.12367>.
30. Polonikov A., Bykanova M., Ponomarenko I. et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(4):306–11. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>.
31. Che R., Jack J.R., Motsinger-Reif A.A., Brown C.C. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Min*. 2014;7:9. <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>.
32. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559–75. <https://doi.org/10.1086/519795>.
33. Yarosh S.L., Kokhtenko E.V., Starodubova N.I. et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: the importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. *Reprod Sci*. 2013;20(11):1302–7. <https://doi.org/10.1177/1933719113483013>.
34. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318–30. <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>.
35. Juurikka K., Butler G.S., Salo T. et al. The role of MMP8 in cancer: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4506. <https://doi.org/10.3390/ijms20184506>.

References:

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778–89. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>.
2. Health care in Russia. 2021. Statistical digest/Rosstat. [Zdravoohranenie v Rossii. 2021. Statisticheskij sbornik/Rosstat]. Moscow, 2021. 171 p. (In Russ.). Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>. [Accessed: 10.06.2022].
3. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. [Zlokhachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')]. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. Moscow, 2019. 250 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2018.pdf>. [Accessed: 10.06.2022].
4. Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R. et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA*. 2016;315(1):68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>.
5. Lilyquist J., Ruddy K.J., Vachon C.M., Couch F.J. Common genetic variation and breast cancer risk – past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(4):380–94. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1144>.
6. Michailidou K., Lindstrom S., Dennis J. et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017;551(7678):92–4. <https://doi.org/10.1038/nature24284>.
7. Przybyłowska K., Kluczná A., Zdrożny M. et al. Polymorphisms of the promoter regions of matrix metalloproteinases genes MMP-1 and MMP-9 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;95(1):65–72. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9042-6>.
8. Yan C., Sun C., Lu D. et al. Estimation of associations between MMP9 gene polymorphisms and breast cancer: Evidence from a meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2022;37(1):13–20. <https://doi.org/10.1177/17246008221076145>.
9. Dofara S.G., Chang S.L., Diorio C. Gene polymorphisms and circulating levels of MMP-2 and MMP-9: a review of their role in breast cancer risk. *Anticancer Res*. 2020;40(7):3619–31. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14351>.
10. Moskalenko M.I. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). [Vovlechennost' genov matriksnykh metalloproteinaz v formirovanie arterial'noj gipertenzii i ee oslozhnenij (obzor)]. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(1):53–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69>.
11. Radisky E.S., Radisky D.C. Matrix metalloproteinases as breast cancer drivers and therapeutic targets. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2015;20(7):1144–63. <https://doi.org/10.2741/4364>.
12. Eiro N., Gonzalez L.O., Fraile M. et al. Breast cancer tumor stroma: cellular components, phenotypic heterogeneity, intercellular communication, prognostic implications and therapeutic opportunities. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5):664. <https://doi.org/10.3390/cancers11050664>.
13. Baker E.A., Stephenson T.J., Reed M.W., Brown N.J. Expression of proteinases and inhibitors in human breast cancer progression and survival. *Mol Pathol*. 2002;55(5):300–4. <https://doi.org/10.1136/mp.55.5.300>.
14. Decock J., Long J.R., Laxton R.C. et al. Association of matrix metalloproteinase-8 gene variation with breast cancer prognosis. *Cancer Res*. 2007;67(21):10214–21. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1683>.
15. Mavaddat N., Dunning A.M., Ponder B.A. et al. Common genetic variation in candidate genes and susceptibility to subtypes of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(1):255–9. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0704>.
16. Pharoah P.D., Tyrer J., Dunning A.M. et al.; SEARCH Investigators. Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk. *PLoS Genet*. 2007;3(3):e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030042>.
17. Wang K., Zhou Y., Li G. et al. MMP8 and MMP9 gene polymorphisms were associated with breast cancer risk in a Chinese Han population. *Sci Rep*. 2018;8(1):13422. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31664-3>.
18. McColgan P., Sharma P. Polymorphisms of matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 and susceptibility to lung, breast and colorectal cancer in over 30,000 subjects. *Int J Cancer*. 2009;125(6):1473–8. <https://doi.org/10.1002/ijc.24441>.
19. Białkowska K., Marciniak W., Muszyńska M. et al. Polymorphisms in MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-13 and MT2A do not contribute to breast lung and colon cancer risk in Polish population. *Hered Cancer Clin Pract*. 2020;18:16. <https://doi.org/10.1186/s13053-020-00147-w>.
20. Liu D., Guo H., Li Y. et al. Association between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases (MMPs) and risk of cancer metastasis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(2):e31251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031251>.
21. Churnosov M.I., Altuchova O.B., Demakova N.A. et al. Associations of cytokines genetic variants with myomatous knots sizes. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2014;5(6):1344–7.
22. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V. et al. Genetic factors of hysteryoma. *Res J Med Sci*. 2015;9(4):182–5.
23. Gradishar W.J., Anderson B.O., Blair S.L. et al. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(4):542–90. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0058>.
24. Clinical guidelines. Breast cancer. [Klinicheskie rekomendacii. Rak molochnoj zhelezy]. Moscow, 2021. 127 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>. [Accessed: 10.06.2022].
25. Bushueva O., Solodilova M., Churnosov M. et al. The flavin-containing monooxygenase 3 gene and essential hypertension: the joint effect of polymorphism E158K and cigarette smoking on disease susceptibility. *Int J Hypertens*. 2015;2014:712169. <https://doi.org/10.1155/2014/712169>.
26. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D877–81. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>.
27. Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of ESR2 RS4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. [Assotsiatsiya polimorfizma rs4986938 gena ESR2 s razvitiem giperplazii endometriya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;4:66–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
28. Svinareva D.I. The contribution of gene-gene interactions of polymorphic loci of matrix metalloproteinases to susceptibility to primary open-angle glaucoma in men. [Vklad gen-gennykh vzaimodejstvij polimorfnykh lokusov matriksnykh metalloproteinaz v podverzhennost' k pervichnoj otkrytougol'noj glaukome u muzhchin]. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):63–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6>.
29. Yarosh S.L., Kokhtenko E.V., Churnosov M.I. et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980–6. <https://doi.org/10.1111/and.12367>.
30. Polonikov A., Bykanova M., Ponomarenko I. et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxigenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(4):306–11. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>.
31. Che R., Jack J.R., Motsinger-Reif A.A., Brown C.C. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Min*. 2014;7:9. <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>.
32. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559–75. <https://doi.org/10.1086/519795>.
33. Yarosh S.L., Kokhtenko E.V., Starodubova N.I. et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: the importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. *Reprod Sci*. 2013;20(11):1302–7. <https://doi.org/10.1177/1933719113483013>.
34. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318–30. <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>.
35. Juurikka K., Butler G.S., Salo T. et al. The role of MMP8 in cancer: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4506. <https://doi.org/10.3390/ijms20184506>.

Сведения об авторах:

Павлова Надежда Витальевна – зав. поликлиникой ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7754-5231>.

Пonomarenko Ирина Васильевна – д.м.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Чурносов Михаил Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

About the authors:

Nadezhda V. Pavlova – MD, Head of the Polyclinic Department, Belgorod Regional Oncological Dispensary, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7754-5231>.

Irina V. Ponomarenko – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State University, Belgorod, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Mikhail I. Churnosov – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State University, Belgorod, Russia. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.