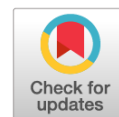


DOI: <https://doi.org/10.17816/onco624049>

Матриксная металлопротеиназа MMP-7 как новый прогностический маркёр рака желудка

А.Э. Киселева¹, М.А. Анцупова¹, А.В. Семенов^{1, 2}, И.И. Быков³¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. По данным статистики, рак желудка занимает лидирующую позицию среди всех онкопатологий желудочно-кишечного тракта. Самое эффективное лечение рака желудка — хирургическое вмешательство. Сейчас наблюдается гетерогенность клинических исходов для пациентов с одной и той же стадией болезни. Основные причины — это различия в подтипах рака желудка не только на гистологическом, но и на молекулярном уровне. Поиск универсальных биомаркёров, которые смогут дать информацию о прогнозе для пациентов, является предметом интереса учёных по всему миру. MMP-7 — наименьшая молекула из семейства матриксных металлопротеиназ, которая вносит существенный вклад в онкогенез путём воздействия на апоптоз и деградацию внеклеточного матрикса. Гиперэкспрессия MMP-7 связана с агрессивным фенотипом опухоли и ухудшает прогноз у пациентов с раком желудка. Именно поэтому MMP-7 может быть перспективным биомаркёром в лечении рака желудка.

Цель — выявить возможную корреляцию между наличием экспрессии MMP-7 у больных раком желудка и их прогнозом.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы 80 пациентов с диагнозом «диффузный рак желудка», которые подверглись отбору на основе разработанных нами критериев включения и исключения. В качестве группы сравнения были взяты 30 секционных образцов желудков. Из 80 пациентов, включённых в исследование, гастрэктомия была выполнена у 55% (44 человека), а резекция желудка — у 45% (36 человек).

Результаты. В нашей работе высоким уровнем экспрессии MMP-7 считался $0,8 \pm 0,07$, а низким — $0,40 \pm 0,067$. В ходе исследования мы оценивали взаимосвязь уровня экспрессии MMP-7 с клиническими характеристиками опухоли. Мы оценивали следующие показатели: стадия заболевания, наличие поражения лимфатических узлов и размер опухоли. Пациенты с повышенной экспрессией MMP-7 в опухолевой ткани по сравнению с неопухолевой тканью имеют тенденцию к лучшему прогнозу, чем пациенты с низкой экспрессией MMP-7 в клетках опухоли.

Заключение. Результаты нашего исследования показали высокую экспрессию MMP-7 в опухолевых тканях при раке желудка, что позволило нам установить корреляцию между экспрессией MMP-7 и неблагоприятным клиническим исходом. Полученные данные могут свидетельствовать о возможном использовании MMP-7 в качестве биомаркёра при раке желудка.

Ключевые слова: MMP-7; рак желудка; эпигенетика; биомаркёр; матриксная металлопротеиназа.

Как цитировать:

Киселева А.Э., Анцупова М.А., Семенов А.В., Быков И.И. Матриксная металлопротеиназа MMP-7 как новый прогностический маркёр рака желудка // Российский онкологический журнал. 2023. Т. 28, № 2. С. 99–107. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco624049>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco624049>

Matrix metalloproteinase MMP-7 as a new prognostic biomarker for gastric cancer

Alevtina E. Kiseleva¹, Marina A. Antsupova¹, Aleksey V. Semenov^{1, 2}, Igor I. Bykov³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia;

³Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: According to statistics, gastric cancer is in a leading position among all gastrointestinal cancers. The most effective treatment for gastric cancer is surgery. There are now heterogeneous clinical outcomes for patients in the same stage of the disease. The main reason for this is the fact that differences in types of gastric cancer occur not only at the histological level, but also at the molecular level. Finding the universal biomarkers that can provide information about patient prognosis is a subject of interest to scientists around the world. MMP-7 is the smallest molecule in the family of matrix metalloproteinases that contributes significantly to oncogenesis by affecting apoptosis and degradation of the extracellular matrix. MMP-7 hyperexpression is associated with aggressive tumor phenotype and worsens prognosis in patients with gastric cancer. Therefore, MMP-7 can be a promising biomarker in the treatment of gastric cancer.

AIM: To identify possible correlations between the expression of MMP-7 in patients with gastric cancer and their prognosis.

MATERIALS AND METHODS: The study included samples of 80 patients diagnosed with diffuse gastric cancer, who were selected based on our inclusion and exclusion criteria. 30 sectional stomach samples were taken as a comparison group. Of the 80 patients included in the study, gastrectomy was performed in 55% cases (44 people) and gastric resection was performed in 45% cases (36 people).

RESULTS: In our work, the expression level of MMP-7 0.8 ± 0.07 was indicated as high, and the expression rate of 0.40 ± 0.067 as low. During the study, we assessed the link between the level of MMP-7 expression and the clinical characteristics of the tumor. We evaluated the following indicators: the disease stage, the presence of lesions of lymph nodes, the size of the tumor. Patients with increased MMP-7 expression in tumor tissue have a better prognosis than patients with low MMP-7 expression.

CONCLUSION: The results of our study showed high MMP-7 expression in tumor tissue, which allowed us to establish a correlation between MMP-7 expression and adverse clinical outcomes. The data obtained may indicate the possible use of MMP-7 as a biomarker for gastric cancer.

Keywords: MMP-7; gastric cancer; epigenetics; biomarker; matrix metalloproteinase.

To cite this article:

Kiseleva AE, Antsupova MA, Semenov AV, Bykov II. Matrix metalloproteinase MMP-7 as a new prognostic biomarker for gastric cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2023;28(2):99–107. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco624049>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время много внимания уделяется лечению рака желудка (РЖ), появляются новые подходы в терапии, которые значительно улучшают показатели выживаемости пациентов и улучшают их качество жизни [1]. Однако 5-летняя выживаемость всё ещё составляет менее 30%, поэтому поиск оптимального лечения — непростая задача для онкологов всего мира. У большинства пациентов РЖ диагностируется на поздних стадиях, для которых возможности лечения весьма ограничены. Единственным эффективным на ранней стадии лечением является хирургическое вмешательство, что зачастую существенно снижает качество жизни пациентов. Кроме того, замечена существенная вариабельность в прогнозе и ответе на терапию даже при условии диагностики заболевания на одной и той же стадии.

Гистологические, молекулярные и генетические характеристики каждого типа рака обеспечивают гетерогенность клинических исходов. 10 лет назад тактика ведения пациентов основывалась на гистологическом подтипе рака, сейчас же появилась возможность персонализированного подхода. С развитием представлений о молекулярно-генетическом профиле опухолей желудка это стало возможно и для лечения РЖ. Именно поэтому поиск универсальных биомаркёров, которые смогут дать информацию о прогнозе для пациентов, является предметом интереса учёных по всему миру [2].

В более чем 90% случаев смерть пациентов с солидными опухолями происходит из-за инвазии опухоли в стенки органа (и соседних органов) и метастазирование опухолевых клеток по всему организму. В процессе метастазирования и инвазии важную роль играет протеолитическая деградация внеклеточного матрикса [3]. Происходит это путём секреции опухолевыми клетками особых ферментов, которые способны разрушать мембрану клеток и способствовать клеточной адгезии [2], — матриксных металлопротеиназ (MMPs). Матриксные металлопротеиназы — это протеиназы, принадлежащие к семейству Zn-зависимых эндопептидаз, экспрессия которых наблюдается в опухолевой ткани. Металлопротеиназы играют важную роль в онкогенезе, инвазии и метастазировании [2, 3]. Семейство MMPs можно разделить на 5 различных групп, которые отличаются друг от друга специфическим субстратом и доминантной структурой [2].

MMP-7 — это эндопептидаза, также известная как матрилизин, которая является наименьшей молекулой среди всей семьи MMPs. Она тесно связана с опухолевой прогрессией, включая неограниченный рост клеток, инвазию, метастазирование и ангиогенез [2, 4]. MMP-7 вызывает деградацию внеклеточного матрикса путём разрушения таких макромолекул, как казеин, желатин (типов I, II, IV и V), фибронектин и протеогликаны [4]. Помимо деградации матрикса, MMP-7,

как один из основных регуляторных ферментов, участвует в апоптозе. Основная функция регуляторных ферментов заключается в высвобождении Fas-лиганда (FasL) из мембраны, индукции апоптоза в соседних клетках и уменьшении способности раковых клеток в целом вступать в апоптоз [5].

Чрезмерная экспрессия MMP-7 была обнаружена в некоторых опухолях человека, включая рак молочной железы, толстой кишки, пищевода и желудка. Кроме того, многочисленные исследования показали, что наличие гиперэкспрессии MMP-7 связано с агрессивным фенотипом опухоли и ухудшает прогноз у пациентов с РЖ [2].

В данном исследовании мы решили проанализировать возможность использования экспрессии MMP-7 в качестве одного из факторов прогноза у больных РЖ.

Цель — исследование и выявление возможности использовать MMP-7 в качестве биомаркёра для формирования прогноза у больных РЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены образцы 80 пациентов с диагнозом «диффузный РЖ», которые проходили лечение в Университетской клинической больнице № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» в период с 2019 по 2022 год.

Для группы сравнения взяты 30 секционных образцов желудков. Основные критерии включения в основную группу (опухолевые образцы):

- пациенты с установленным диагнозом РЖ (стадии I–IIIС);
- оперативное вмешательство (гастрэктомия, резекция желудка) с лимфодиссекцией в объёме D2;
- гистологически подтверждённый диффузный РЖ. Критерии исключения:
- генерализованные формы РЖ (стадия IV);
- первично-множественный рак;
- положительный край резекции после хирургического лечения;
- проведённое химиолучевое лечение РЖ.

Из 80 пациентов, включённых в исследование, гастрэктомия была выполнена у 55% (44 человека), а резекция желудка — у 45% (36 человек) (табл. 1).

В группу сравнения были отобраны фрагменты, взятые из секционных желудков, в которых отсутствовали опухолевые клетки с признаками злокачественности.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включённых в исследование**Table 1.** Clinical characteristics of study participants

Признак	Количество больных (n=80 — 100%)
Пол	
Мужской	50 (62,5%)
Женский	30 (37,5%)
Возраст	
<50	11 (13,75%)
50–60	42 (65%)
>60	27 (31,25%)
Стадия рака желудка	
IB	11 (13,75%)
IIA	15 (18,75%)
IIB	27 (33,75%)
IIIA	12 (15%)
IIIB	8 (10%)
IIIC	7 (8,75%)
Сопутствующие заболевания	
Ишемическая болезнь сердца	16 (20%)
Артериальная гипертензия	11 (13,75%)
Нарушения сердечного ритма	8 (10%)
Постинфарктный кардиосклероз	7 (8,75%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	8 (10%)
Другое	4 (5%)
Метастазы в регионарные лимфоузлы	
нет	30 (37,5%)
N1	17 (21,25%)
N2	28 (35%)
N3	5 (6,25%)
Степень дифференцировки опухоли	
G1	0
G2	35 (43,75%)
G3	31 (38,75%)
перстневидные клетки	14 (17,5%)
Классификация рака по Lauren	
Интестинальный	0
Диффузный	80 (100%)
Локализация опухоли	
Кардия	9 (11,25%)
Тело	44 (55%)
Антральный отдел	20 (25%)
Тело + антральный отдел	7 (8,75%)
Размеры опухоли	
<2 см	12 (15%)
2–4 см	29 (36,25%)
>4 см	39 (48,75%)
Статус ECOG	
0–1	68 (85%)
2	12 (15%)
3–4	0

Примечание. ECOG — шкала Eastern Cooperative Oncology Group.

Note. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group scale.

Причинами смерти пациентов были заболевания, не связанные с онкологией.

Материал был аннотирован с указанием локализации, клинической стадии, гистологического типа по классификации Лорена, наличия/отсутствия перстневидных клеток, метастазов в регионарные лимфатические узлы и отдалённых метастазов, а также стадии по классификации TNM (Tumor, Nodus and Metastasis). Образцы были взяты сразу после операции из трёх локализаций: непосредственно опухолевой ткани, пограничной неопухолевой ткани (отступом от опухоли в 5 см), а также из секционного желудка. Свежие образцы замораживали и хранили при температуре 80 °C, доставляли в лабораторию медицинской генетики человека Сеченовского Университета.

Анализ экспрессии MMP-7

Анализ экспрессии исследуемых генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Нуклеотидные последовательности генов взяты из базы данных GenBank [16]. Проверку геноспецифичности праймеров осуществляли при помощи программ OLIGO Ver. 6.67 (Molecular Biology Insights, США) и Vector NTI (ThermoFisher Scientific, США).

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием платформы Statistica 13.1 (StatSoft, США). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента; трёх и более групп — с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни; трёх и более групп — с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с использованием метода линейной регрессии. Для анализа общей выживаемости применяли метод Каплана–Мейера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Этический комитет

Исследование проводилось после одобрения независимым советом по этике. Все пациенты были включены в исследование после получения письменного добровольного информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспрессия MMP-7 в опухолевой и неопухолевой тканях

На данный момент нет референсных значений, которые показывают, какой уровень экспрессии MMP-7 считать выше или ниже нормы. Мы сравнили полученные результаты с данными других исследований [2, 13, 14] и смогли рассчитать и принять в нашей работе уровень экспрессии $0,8 \pm 0,07$ как высокий, а уровень экспрессии $0,40 \pm 0,067$ — как низкий (рис. 1).

Ассоциация экспрессии MMP-7 в опухолевой ткани с клинико-патологическими характеристиками пациентов

При сравнении показателей пола и возраста установить статистически значимых различий не удалось.

При сравнении уровня экспрессии MMP-7 в опухолевой ткани в зависимости от стадии заболевания (TNM0) были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01$). При I стадии заболевания уровень экспрессии MMP-7 был $0,73 \pm 0,2$. При II–III стадиях — $0,98 \pm 0,07$, что значительно выше, чем при I стадии. Вероятно, полученные данные могут говорить о роли MMP-7 как в инициации канцерогенеза, так и в увеличении объема опухоли (рис. 2).

При сравнении уровня экспрессии MMP-7 в опухолевой ткани в зависимости от размера опухоли были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01$). Показатель экспрессии гена MMP-7 при опухолях менее 2 см составил $0,75 \pm 0,1$, тогда как при опухолях больше 4 см показатель статистически значимо увеличился до $0,9 \pm 0,15$ (рис. 3). Из полученных данных мы можем сделать вывод, что увеличение размера опухоли определяется разрушением структурных компонентов внеклеточного матрикса, а также ускорением неоангиогенеза и блокированием апоптоза.

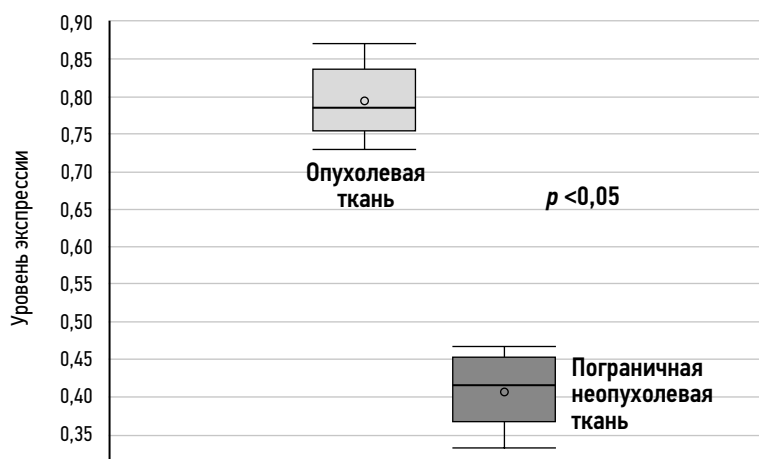


Рис. 1. Уровень экспрессии гена MMP-7 у пациентов с раком желудка в группе исследования в опухолевой и неопухолевой ткани.
Fig. 1. The level of MMP-7 gene expression in gastric cancer patients of the study group in tumor and neoplastic tissue.

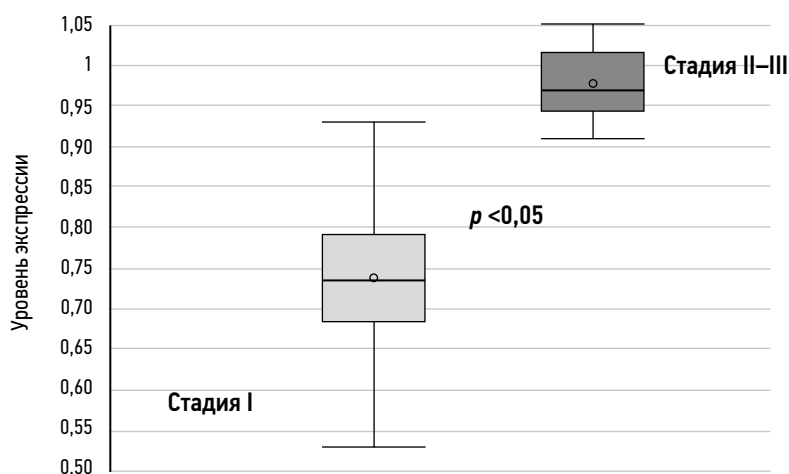


Рис. 2. Уровень экспрессии гена MMP-7 в зависимости от стадии рака желудка.
Fig. 2. The level of MMP-7 gene expression depending on the stage of the gastric cancer.

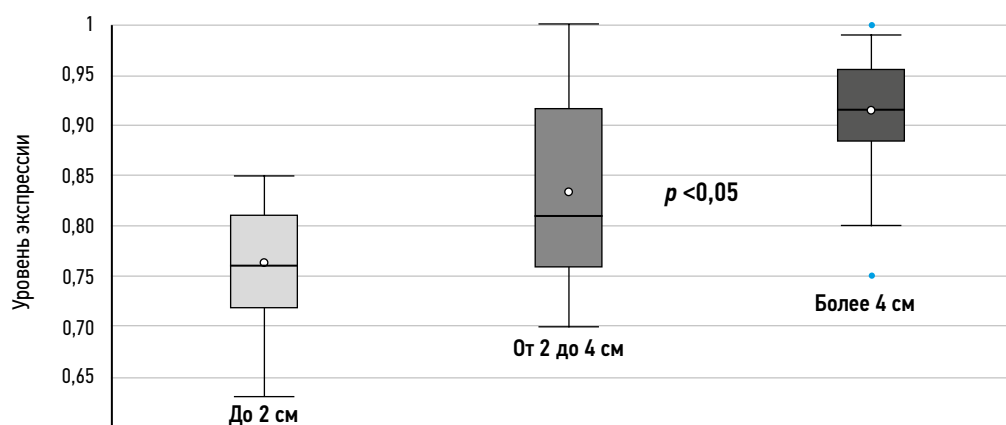


Рис. 3. Уровень экспрессии гена MMP-7 в зависимости от размера опухоли у пациентов с раком желудка.

Fig. 3. The level of MMP-7 gene expression depending on tumor size in patients with gastric cancer.

Следующим этапом мы определили уровни экспрессии исследуемого гена и поражение регионарных лимфатических узлов. В группе, где не было поражения лимфатических узлов, показатель экспрессии гена MMP-7 составил $0,74 \pm 0,09$, а при наличии поражения лимфатических узлов — $0,84 \pm 0,13$ (рис. 4).

Проанализировав результаты, можно говорить о том, что частота экспрессии гена MMP-7 возрастает с увеличением поражённых лимфатических узлов.

Ассоциации уровней экспрессии MMP-7 с выживаемостью пациентов с раком желудка

Для оценки связи между уровнем экспрессии MMP-7 и общей выживаемостью пациентов с РЖ мы использовали метод Каплана–Майера. В ходе исследования не было выявлено различий в показателях выживаемости у пациентов с разным уровнем экспрессии транскриптов. Пациенты с повышенной экспрессией MMP-7 в опухолевой ткани по сравнению с неопухолевой тканью (T>N, где T — экспрессия в опухолевой ткани, N — экспрессия

в неопухолевой ткани) имеют тенденцию к лучшему прогнозу, чем пациенты с низкой экспрессией MMP-7 в опухолевой ткани по сравнению с неопухолевой тканью (T<N).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день не установлено биологических маркёров, которые могут влиять на прогноз пациентов с РЖ.

MMP-7 участвует во многих физиологических и патологических процессах, таких как рост, дифференциация, воспаление и ангиогенез [10–12]. Более того, важна роль MMP-7 в процессах опухолевой инвазии и метастазировании, что значительно ухудшает клиническое течение РЖ [2, 4, 6].

С целью изучения экспрессии MMP-7 в опухолевых образцах пациентов с РЖ мы оценили её вклад в развитие ключевых признаков рака с помощью базы данных LncACTdb [15]. Было выявлено, что MMP-7 участвует в активации инвазии и метастазирования, блокировании

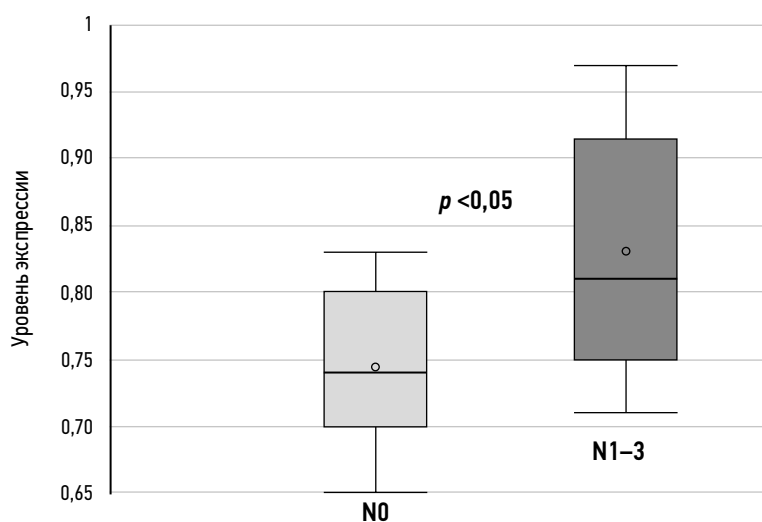


Рис. 4. Экспрессия гена MMP-7 в зависимости от вовлечённости регионарных лимфатических узлов у пациентов с раком желудка.

Fig. 4. The level of MMP-7 gene expression based on regional lymph node involvement in patients with gastric cancer.

апоптоза, индукции ангиогенеза, а также в уклонении от онкосупрессии. Экспрессия изучаемого белка придаёт опухоли более агрессивный фенотип, способствуя деградации белков внеклеточного матрикса и разрушению других биомолекул в организме.

С применением молекулярно-генетических методов мы проанализировали экспрессию MMP-7 в образцах опухолевой и неопухолевой ткани пациентов после проведённого хирургического лечения. Были определены статистически значимые различия в экспрессии MMP-7 в опухолевых ($p < 0,001$) и прилегающих неопухолевых ($p < 0,001$) тканях относительно секционных образцов ткани желудка без патологии, что позволяет предположить её потенциальную диагностическую роль при РЖ. Интересно, что различия выявлены не только для опухолевой, но и для неопухолевой ткани желудка у людей с диффузным РЖ. Это может быть связано с вовлечением прилегающей ткани в опухолевый процесс и формированием поля канцеризации.

При исследовании связи экспрессии MMP-7 с клиническими характеристиками пациентов мы обнаружили достоверную ассоциацию уровня экспрессии MMP-7 в опухолевой ткани с распространённостью первичной опухоли. Экспрессия MMP-7 при местно-распространённом раке была достоверно выше по сравнению с ранними опухолями ($p < 0,01$). Кроме того, экспрессия данного гена была достоверно выше, если были поражены регионарные лимфатические узлы ($p < 0,01$). Эти две закономерности указывают на возможное влияние MMP-7 на прогрессию РЖ.

При оценке общей выживаемости с помощью метода Каплана–Майера не было выявлено достоверных различий у пациентов с разным уровнем экспрессии MMP-7. Опираясь на сведения, представленные в открытом источнике данных GEO и базе данных LOGsc, нам удалось установить, что пациенты с гиперэкспрессией MMP-7 в опухоли имеют худшие показатели выживаемости. Отсутствие достоверных различий в показателях выживаемости в нашем исследовании может быть связано с небольшой выборкой, включающей всего 80 пациентов с РЖ. Её увеличение, вероятно, позволит получить статистически значимые результаты.

В целом, результаты нашего исследования соответствуют результатам, полученным в других научных работах.

Несмотря на то, что прогностическое значение MMP-7 при РЖ активно изучается в последнее время, ввиду небольшого количества завершённых исследований пока нельзя точно утверждать, что данный биомаркер можно использовать в клинической практике [3, 4].

Тем не менее исследование экспрессии данного гена даёт возможность определить его связь с клиническим течением РЖ и рассматривать как потенциальный прогностический маркер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали высокую экспрессию MMP-7 в опухолевых тканях при РЖ, что позволило нам установить корреляцию между экспрессией MMP-7 и неблагоприятным клиническим исходом. Мы считаем, что более глубокое изучение связи между экспрессией MMP-7 и течением РЖ приведёт к появлению новых парадигм и возможному улучшению терапии, а также созданию более персонализированного подхода в лечении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.Э. Киселева — обзор литературы, сбор клинических данных, написание текста; М.А. Анцупова — подготовка данных для генетических исследований, обзор литературы; А.В. Семенов — концепция исследования; И.И. Быков — статистическая обработка данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Kiseleva AE — literature review, collection of clinical data, writing a text; Antsupova MA — producing data for genetic research and literature; Semenov AV — research concept; Bykov II — statistical data processing, study design.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. López M.J., Carbajal J., Alfaro A.L., et al. Characteristics of gastric cancer around the World // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2023. Vol. 181. P. 103841. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103841
2. Wattanawongdon W., Bartpho T.S., Tongtawee T. Expression of matrix metalloproteinase-7 predicts poor prognosis in gastric cancer // *BioMed Research International*. 2022. Vol. 2022. doi: 10.1155/2022/2300979

3. Zhang Y., Qin L., Ma X., et al. Coexpression of matrix metalloproteinase-7 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as a prognostic biomarker in gastric cancer // *Disease Markers*. 2020. Vol. 2020. doi: 10.1155/2020/8831466
4. Zare M., Jafari-Nedooshan J., Aghili K., et al. Association of MMP-7 -181A>G Polymorphism With Colorectal Cancer and Gastric Cancer Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Arq Bras Cir Dig*. 2019. Vol. 32, N 3. P. e1449. doi: 10.1590/0102-672020190001e1449
5. Musiat K., Zwolińska D. Matrix metalloproteinases and soluble Fas/FasL system as novel regulators of apoptosis in children and young adults on chronic dialysis // *Apoptosis*. 2011. Vol. 16, N 7. P. 653–659. doi: 10.1007/s10495-011-0604-2
6. Lu L., Ma G.-Q., Liu X.-D., et al. Correlation between GDF15, MMP-7 and gastric cancer and its prognosis // *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2017. Vol. 21, N 3.
7. Zhang H., Wang Y., Chen T., et al. Aberrant activation of hedgehog signalling promotes cell migration and invasion via matrix metalloproteinase-7 in ovarian cancer cells // *Journal of Cancer*. 2019. Vol. 10, N 4. P. 990. doi: 10.7150/jca.26478
8. Yuan S., Lin L., Gan R.H., et al. Elevated matrix metalloproteinase 7 expression promotes the proliferation, motility and metastasis of tongue squamous cell carcinoma // *BMC cancer*. 2020. Vol. 20, N 33. P. 1–12. doi: 10.1186/s12885-020-6521-4
9. Shoucair S., Chen J., Martinson J.R., et al. Association of matrix metalloproteinase 7 expression with pathologic response after neoadjuvant treatment in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma // *JAMA surgery*. 2022. Vol. 157, N 7. P. e221362–e221362. doi: 10.1001/jamasurg.2022.1362
10. Hadler-Olsen E., Winberg J.O., Uhlin-Hansen L. Matrix metalloproteinases in cancer: their value as diagnostic and prognostic markers and therapeutic targets // *Tumor Biology*. 2013. Vol. 34, N 4. P. 2041–2051. doi: 10.1007/s13277-013-0842-8
11. Long Z.W., Wang J.L., Wang Y.N. Matrix metalloproteinase-7 mRNA and protein expression in gastric carcinoma: a meta-analysis // *Tumor Biology*. 2014. Vol. 35, N 11. P. 11415–11426. doi: 10.1007/s13277-014-2441-8
12. Yu W.-H., Wu E., Li Y., et al. Matrix Metalloprotease-7 Mediates Nucleolar Assembly and Intra-nucleolar Cleaving p53 in Gefitinib-Resistant Cancer Stem Cells // *iScience*. 2020. Vol. 23, N 10. doi: 10.1016/j.isci.2020.101600
13. Liu L., Pang H., He Q., et al. A novel strategy to identify candidate diagnostic and prognostic biomarkers for gastric cancer // *Cancer Cell International*. 2021. Vol. 21. doi: 10.1186/s12935-021-02007-6
14. Zhou Z., Ye G., Peng J., et al. Expression of Wnt3, β -catenin and MMP-7 in gastric cancer and precancerous lesions and their correlations with *Helicobacter pylori* infection. // *Journal of Central South University (Medical Science)*. 2021. Vol. 46, N 6. P. 575–582. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200733
15. Wang P., Guo Q., Qi Y., et al. LncACTdb 3.0: an updated database of experimentally supported ceRNA interactions and personalized networks contributing to precision medicine // *Nucleic Acids Research*. 2022. Vol. 50, N D1. P. D183–D189. doi: 10.1093/nar/gkab1092
16. Benson D.A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., Sayers E.W. GenBank // *Nucleic Acids Research*. 2009. Vol. 37, Suppl. 1. P. D26–D31. doi: 10.1093/nar/gkn723

REFERENCES

1. López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the World. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2023;181:103841. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103841
2. Wattanawongdon W, Bartpho TS, Tongtawee T. Expression of matrix metalloproteinase-7 predicts poor prognosis in gastric cancer. *BioMed Research International*. 2022;2022. doi: 10.1155/2022/2300979
3. Zhang Y, Qin L, Ma X, et al. Coexpression of matrix metalloproteinase-7 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as a prognostic biomarker in gastric cancer. *Disease Markers*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/8831466
4. Zare M, Jafari-Nedooshan J, Aghili K, et al. Association of MMP-7 -181A>G Polymorphism With Colorectal Cancer and Gastric Cancer Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(3):e1449. doi: 10.1590/0102-672020190001e1449
5. Musiat K, Zwolińska D. Matrix metalloproteinases and soluble Fas/FasL system as novel regulators of apoptosis in children and young adults on chronic dialysis. *Apoptosis*. 2011;16(7):653–659. doi: 10.1007/s10495-011-0604-2
6. Lu L, Ma G-Q, Liu X-D, et al. Correlation between GDF15, MMP-7 and gastric cancer and its prognosis. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2017;21(3).
7. Zhang H, Wang Y, Chen T, et al. Aberrant activation of hedgehog signalling promotes cell migration and invasion via matrix metalloproteinase-7 in ovarian cancer cells. *Journal of Cancer*. 2019;10(4):990. doi: 10.7150/jca.26478
8. Yuan S, Lin L, Gan RH, et al. Elevated matrix metalloproteinase 7 expression promotes the proliferation, motility and metastasis of tongue squamous cell carcinoma. *BMC cancer*. 2020;20(33):1–12. doi: 10.1186/s12885-020-6521-4
9. Shoucair S, Chen J, Martinson JR, et al. Association of matrix metalloproteinase 7 expression with pathologic response after neoadjuvant treatment in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA surgery*. 2022;157(7):e221362–e221362. doi: 10.1001/jamasurg.2022.1362
10. Hadler-Olsen E, Winberg JO, Uhlin-Hansen L. Matrix metalloproteinases in cancer: their value as diagnostic and prognostic markers and therapeutic targets. *Tumor Biology*. 2013;34(4):2041–2051. doi: 10.1007/s13277-013-0842-8
11. Long ZW, Wang JL, Wang YN. Matrix metalloproteinase-7 mRNA and protein expression in gastric carcinoma: a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2014;35(11):11415–11426. doi: 10.1007/s13277-014-2441-8
12. Yu W-H, Wu E, Li Y, et al. Matrix Metalloprotease-7 Mediates Nucleolar Assembly and Intra-nucleolar Cleaving p53 in Gefitinib-Resistant Cancer Stem Cells. *iScience*. 2020;23(10). doi: 10.1016/j.isci.2020.101600
13. Liu L, Pang H, He Q, et al. A novel strategy to identify candidate diagnostic and prognostic biomarkers for gastric cancer. *Cancer Cell International*. 2021;21. doi: 10.1186/s12935-021-02007-6
14. Zhou Z, Ye G, Peng J, et al. Expression of Wnt3, β -catenin and MMP-7 in gastric cancer and precancerous lesions and

their correlations with *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Central South University (Medical Science)*. 2021;46(6):575–582. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200733

15. Wang P, Guo Q, Qi Y, et al. LncACTdb 3.0: an updated database of experimentally supported ceRNA interactions and personalized net-

works contributing to precision medicine. *Nucleic Acids Research*. 2022;50(D1):D183–D189. doi: 10.1093/nar/gkab1092

16. Benson DA, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, Ostell J, Sayers EW. GenBank. *Nucleic Acids Research*. 2009;37(Suppl. 1):D26–D31. doi: 10.1093/nar/gkn723

ОБ АВТОРАХ

*** Киселева Алевтина Эдуардовна;**

адрес: Россия, Москва, 119992, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2;

ORCID: 0000-0002-6930-1261;

eLibrary SPIN: 1367-7740;

e-mail: kis-alevtina@yandex.ru

Анцупова Марина Андреевна;

ORCID: 0000-0002-4632-1446;

eLibrary SPIN: 5731-9558,

e-mail: marinaantsupova0203@yandex.ru

Семенов Алексей Владимирович, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-7365-6081;

eLibrary SPIN: 2157-1020;

e-mail: semenkov_a_v@staff.sechenov.ru

Быков Игорь Игоревич, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8391-8885;

eLibrary SPIN: 8507-5530;

e-mail: igor-vr@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Alevtina E. Kiseleva;**

address: 8-2 Trubetskaya street, Moscow 119992, Russia;

ORCID: 0000-0002-6930-1261;

eLibrary SPIN: 1367-7740;

e-mail: kis-alevtina@yandex.ru

Marina A. Antsupova;

ORCID: 0000-0002-4632-1446;

eLibrary SPIN: 5731-9558;

e-mail: marinaantsupova0203@yandex.ru

Aleksey V. Semenov, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-7365-6081;

eLibrary SPIN: 2157-1020;

e-mail: semenkov_a_v@staff.sechenov.ru

Igor I. Bykov, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-8391-8885;

eLibrary SPIN: 8507-5530;

e-mail: igor-vr@mail.ru