

МАТРИКСНАЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗА 7 ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.В. Баринов², Р.И. Князев¹, И.И. Бокин², Е.А. Мустафина¹

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ сведений, имеющихся в современной литературе, посвященных диагностической и прогностической ценности матриксной металлопротеиназы 7 (ММП-7) в сыворотке крови и опухолевой ткани больных раком тела матки.

Материал и методы. В обзор включены данные отечественных и иностранных научных статей, найденных в сети Интернет, которые были опубликованы за последние 15 лет.

Результаты. В обзоре кратко освещены роль представителей семейства матриксных металлопротеиназ в регуляции компонентов межклеточного пространства, а также возможные механизмы их участия в прогрессировании злокачественных опухолей. Приведены результаты экспериментальных и клинических работ по изучению уровней ММП-7 в сыворотке крови и опухолевой ткани у больных раком тела матки.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению уровней ММП-7 в опухолевой ткани, сыворотке крови, перитонеальных смывах у больных злокачественными опухолями тела матки, а также гиперплазией эндометрия.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа 7, матрилизин, рак тела матки.

MATRIX METALLOPROTEINASE-7 IN ENDOMETRIAL CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

V.V. Barinov², R.I. Knyazev¹, I.I. Bokin¹, E.A. Mustafina¹

¹ Federal State Academic Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Matrix metalloproteinase 7 applies (MMP-7), also known as matrilysin, is one of the main representatives of the proteolytic enzymes. Destroying the main components of basal membrane and extracellular matrix, MMP-7 plays an important role in the processes of tumor progression, including invasion and metastasis, neoangiogenesis and survival of malignant cells.

The aim of the study. *To conduct a systematic analysis of the available in the modern literature data on diagnostic and prognostic value of MMP-7 in serum and tumor tissue of patients with endometrial cancer.*

Material and methods. *The review includes the data of domestic and foreign scientific articles found in the Internet that have been published over the past 15 years.*

Results. *The review briefly illuminates the role of members of matrix metalloproteinase` family in the regulation of components of the extracellular matrix, and possible mechanisms for their participation in the progression of malignant tumors. The results of experimental and clinical studies on the levels of MMP-7 in serum and tumor tissue in patients with endometrial cancer are provided.*

Conclusion. *It is necessary to conduct further studies on the levels of MMP-7 in tumor tissue, serum, peritoneal washings in patients with uterine malignant tumors and endometrial hyperplasia.*

Key words: *matrix metalloproteinase 7, matrilysin, endometrial cancer.*

Несмотря на современные возможности морфологических, биохимических, молекулярно-генетических исследований, этиология и патогенез рака тела матки остаются изученными недостаточно. На территории Российской Федерации в 2014 г. зарегистрировано 23 570 новых случаев рака тела матки, при этом неизменным остается среднегодовой темп прироста, который составил 3,09%, а прирост заболеваемости с 2004 г. по 2014 г. — 37,20% [2].

Неудовлетворительные результаты лечения больных, страдающих раком тела матки, наталкивают на поиск новых молекулярно-биологических механизмов развития и прогрессирования злокачественных новообразований женских половых органов, на изучение процессов апоптоза, клеточной дифференцировки, пролиферации, опухолевого ангиогенеза. Одной из основных характеристик злокачественных клеток является их способность инвазировать окружающие ткани и, проникая в сосуды и лимфатические щели, давать начало росту вторичным очагам, метастазам. Прорастание базальной мембраны и выход опухолевых клеток за ее пределы — один из основных механизмов инвазии, среди которых также можно выделить действие протеолитических ферментов, способствующих изоляции опухолевых клеток, ослаблению связей между нормальными клетками и разрушению внеклеточного материала нормальных тканей. Считается, что нарушение межклеточных контактов в опухоли способствует процессам инвазии и метастазирования, являющимися одними из главных механизмов распространения опухоли [11, 12].

Представляется весьма интересным изучение отношений злокачественных клеток с межклеточным окружением. Точный баланс между продукцией и деградацией белков межклеточного пространства определяет клеточный рост, пролиферацию и миграцию [6, 14, 19]. Протеолитической активностью обладают белки из семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), которое состоит как минимум из 25 цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в регуляции компонентов

межклеточного пространства при физиологических и патологических процессах, таких как рост и прогрессирование злокачественной опухоли. Способность разрушать компоненты экстрацеллюлярного матрикса служит основой механизмов инвазии и метастазирования злокачественных клеток [4, 29, 36]. В более ранних работах продемонстрирована необходимость участия ММП в процессе неоангиогенеза в первичной опухолевой и метастатической ткани [38].

Впервые место ММП в канцерогенезе определено еще в начале 80-х годов прошлого столетия. L. Liotta и соавт. охарактеризовали протеолиз как один из трех путей развития опухолевой инвазии и выяснили, что коллагеназа IV типа участвует в процессе инвазии и метастазирования меланомы [22]. В дальнейшем стало известно, что большинство ММП секретируются в основном индуцированными опухолевым окружением стромальными клетками, такими как стромальные фибробласты, макрофаги и эндотелиальные клетки [1, 17].

Матрилизин, матриксная металлопротеиназа 7 (ММП-7), в отличие от остальных белков своего семейства, секретируется опухолевыми клетками в железистом компоненте карцином. Таким образом, выраженность экспрессии ММП-7 на опухолевой клетке может отражать агрессивность течения опухолевого процесса. Была показана экспрессия матрилизина в протоковом и железистом эпителии нормальных молочных желез, околоушных слюнных желез, печени, поджелудочной железе, простате, перибронхиальных железах и дыхательных путей легких [17].

Цитокины, различные факторы роста, онкогены и гормоны регулируют активность ММП. А такие протеолитические ферменты, как матриксные металлопротеиназы 2 и 9, эндопротеиназы, плазмин, трипсин, способны активировать матрилизин из его предшественника, проматрилизина [17, 29]. В свою очередь ММП-7 участвует в физиологии клетки, активируя молекулы клеточной адгезии, цитокины, а также факторы роста и их рецепторы. Например, одним из активаторов

трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) является матрилизин, взаимодействие, в конечном счете, способствует опухолевой инвазии, ангиогенезу [19]. К таким биоактивным молекулам можно также отнести фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [24, 26], гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF) [43], Е-кадгерин [30], β 4-интегрин [35].

Немаловажная роль в канцерогенезе отводится системе инсулиноподобных факторов роста (ИФР), представители которых обладают митогенной и антиапоптотической активностью. Компоненты системы ИФР модулируются, прежде всего, белками, связывающими инсулиноподобные факторы роста, протеолиз которых матрилизином ведет к увеличению ИФР, выживанию опухолевой клетки и усилению ее пролиферации [28].

Гиперэкспрессия ММП-7 наблюдается при многих злокачественных новообразованиях. Высокие уровни матрилизина были выявлены при раке органов желудочно-кишечного тракта, таких как пищевод [9], желудок [32], толстая кишка [10, 34, 41], печень [8] и поджелудочная железа [13, 18, 42]. ММП-7 также секретируется при опухолях таких локализаций, как легкое [3, 37], кожа [20], молочная железа [16, 21], простата [23], голова и шея [39]. Среди исследуемых уровней ММП-2, -7 и -9 концентрация ММП-7 в ткани рака яичника была достоверно выше по сравнению с пограничными и доброкачественными опухолями [7]. Матрилизин показал себя как перспективный маркер для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников, а его сывороточные уровни положительно коррелировали с распространенностью рака яичника [5].

О. Graeslin и соавт. исследовали уровни ММП-2, -7 и -9, а также их тканевых ингибиторов 1 и 2 типа (ТИМП-1 и -2) в здоровом и гиперплазированном эндометрии, а также при раке тела матки. Был выполнен количественный и полуколичественный иммуногистохимический анализ 20 образцов ткани нормального эндометрия (10 гистологических

препаратов в пролиферативной фазе и 10 в секреторной), 39 образцов ткани гиперплазированного эндометрия (17 без атипии и 22 с атипией) и 38 образцов ткани аденокарциномы. Не было разницы в уровнях экспрессии указанных маркеров в образцах тканей гиперплазированного эндометрия с атипией или без. Во всех 38 образцах рака тела матки наблюдали экспрессию ММП-7 и -9 и ТИМП-1; в 37 — экспрессию ММП-2. Уровень ММП-2 увеличивался со степенью дифференцировки опухоли. Содержание ТИМП-2 уменьшалось не только со степенью дифференцировки опухоли, но и миометральной инвазией, вовлечением лимфоваскулярного пространства и поражением лимфатических узлов. Уровень матрилизина в этом исследовании был ниже при аденокарциноме тела матки, чем при гиперплазии эндометрия с атипией [15].

В исследовании Т. Shiomi и соавт. определили уровни нескольких металлопротеиназ (ММП-1, -2, -3, -7, -8, -9 и -13) и их тканевых ингибиторов (ТИМП-1 и -2) на образцах тканей опухолей человека разной локализации. В работу включены также гистологические препараты аденокарциномы эндометрия. Установлена достоверная гиперэкспрессия ММП-7, -8 и -9 в ткани аденокарциномы эндометрия. Повышенные уровни ММП во всех образцах опухолевой ткани не коррелировали с метастатическим поражением лимфатических узлов, за исключением рака тела матки [38].

В наиболее ранней работе, посвященной изучению ММП при раке тела матки, Н. Ueno и соавт., исследовав содержание ММП-1, -2, -3, -7, -8, -9 и -13, выявили, что уровень ММП-7 в 6,8 раза выше при метастатическом поражении лимфатических узлов, и также повышается при увеличении стадии заболевания. Авторы предположили, что среди изученных ими семи ММП только уровень матрилизина отражает процессы инвазии и метастазирования при аденокарциноме эндометрия [40]. Аналогичные выводы сделали В. Piura с соавт., указав, что ММП-7 ассоциирована с инвазией, метастатическим распространением и неблагоприятным прогнозом у больных раком тела матки [33].

Интересной представляется работа Z. Yourkovetsky и соавт., которые изучили 64 опухолевых маркера в сыворотке крови 115 больных раком тела матки I–III стадий. Группа контроля состояла из 135 здоровых женщин. В исследовании установили низкие сывороточные уровни таких ММП, как ММП-2, -3, -8, -9, и высокие значения СА-125, СА-19,9, ИЛ-6, ФНО- α , SCC и ММП-7. При этом уровень ММП-7 составил $2,5 \pm 0,13$ и $4,4 \pm 0,33$ нг/мл в группе контроля и при раке эндометрия, соответственно ($p < 0,0001$) [44].

Иммуногистохимическим анализом F. Misugi с соавт. определили уровни ММП-2, -7, -9, ТИМП-1 и ТИМП-2 в 196 образцах ткани аденокарциномы эндометрия. Экспрессию ММП-7 отметили не только в цитоплазме опухолевых клеток, но и в стромальных, окружающих атипичные клетки. Повышенное содержание матрилизина определено при низкодифференцированных опухолях. Гиперэкспрессия ММП-7 снижала безрецидивную выживаемость. Так, по мнению авторов, высокий уровень матрилизина в ткани низкодифференцированной аденокарциномы эндометрия связан с инвазией и метастазированием опухоли, а ММП-7 может стать фактором неблагоприятного прогноза при раке тела матки [25].

Целью исследования А. Obokata и соавт. стало изучение ММП-7, ММП-11 и ТИМП-1 в нормальном, гиперплазированном эндометрии и ткани аденокарциномы тела матки. Установлено, что уровни экспрессии ММП-7 при раке тела матки и гиперплазии эндометрия сопоставимы, и значительно выше, чем в нормальном эндометрии. Повышенное содержание матрилизина связано с инвазией в миометрий и экспрессией рецепторов эстрогена, а экспрессия ММП-7 стромальными клетками ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [31]. Однако Н. Monaghan в своей работе продемонстрировал отсутствие достоверной разницы между экспрессиями ММП-7 опухолевыми либо стромальными клетками при эндометриодной или серозной аденокарциноме эндометрия [27].

Таким образом, по причине неоднозначности результатов и малого количества исследований изучение ММП-7 в опухолевой ткани, а также сыворотке крови больных раком тела матки представляется весьма интересным и перспективным. Однако несомненна роль матрилизина в физиологии клетки, а также его протеолитическая активность, являющаяся неотъемлемой частью процессов опухолевой инвазии, метастазирования и неоангиогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2013. — № 5. — С. 16–27.
2. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2014. — С. 12–16.
3. Кисарова Я.А. Активность матриксных металлопротеаз у мышей при развитии и метастазировании аденокарциномы легких Льюис // Бюл. СО РАМН. — 2010. — Т. 4. — С. 154–158.
4. Клишио Е.В. и др. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе // Сибирский онкологический журнал. — 2003. — № 2. — С. 62–71.
5. Князев Р.И. и др. Клиническое и прогностическое значение матриксной металлопротеиназы 7 и фактора роста эндотелия сосудов у больных раком яичника // Современная онкология. — 2015. — № 3. — С. 76–80.
6. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Исследование матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в опухолях и периферической крови онкологических больных. Клинические перспективы // Лабораторная служба. — 2013. — № 1. — С. 25–38.
7. Левкина Н.В. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ у больных раком яичников: дис... канд. мед. наук: 14.01.12 / Н.В. Левкина. — М., 2011. — С. 103–110.
8. Altadill A. et al. Liver expression of matrix metalloproteases and their inhibitors in hepatocellular carcinoma // Digestive and Liver Disease. — 2009. — Т. 41. — № 10. — P. 740–748.
9. Bavi P.P. et al. MMP7 Polymorphisms—A new tool in molecular pathology to understand esophageal cancer // Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. — 2011. — Т. 17. — № 5. — P. 299.

10. Clapper M.L. et al. Detection of colorectal adenomas using a bioactivatable probe specific for matrix metalloproteinase activity // *Neoplasia*. — 2011. — T. 13. — № 8. — P. 685–691.
11. Friedl P. et al. Classifying collective cancer cell invasion // *Nature Cell Biology*. — 2012. — T. 14. — № 8. — P. 777–783.
12. Friedl P., Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity // *Cell*. — 2011. — T. 147. — № 5. — P. 992–1009.
13. Fukuda A. et al. Stat3 and MMP7 contribute to pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and progression // *Cancer cell*. — 2011. — T. 19. — № 4. — P. 441–455.
14. Gialeli C., Theocharis A.D., Karamanos N.K. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting // *FeBS Journal*. — 2011. — T. 278. — № 1. — P. 16–27.
15. Graesslin O. et al. Metalloproteinase-2, -7 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and-2 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: a clinical-pathological correlation study // *Annals of oncology*. — 2006. — T. 17. — № 4. — P. 637–645.
16. Hulboy D.L. et al. The influence of matrix metalloproteinase-7 on early mammary tumorigenesis in the multiple intestinal neoplasia mouse // *Oncology reports*. — 2004. — T. 12. — № 1. — P. 13–17.
17. Ii M. et al. Role of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human cancer invasion, apoptosis, growth, and angiogenesis // *Experimental Biology and Medicine*. — 2006. — T. 231. — № 1. — P. 20–27.
18. Jones L.E. et al. Comprehensive Analysis of Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitor Expression in Pancreatic Cancer Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-7 Predicts Poor Survival // *Clinical cancer research*. — 2004. — T. 10. — № 8. — P. 2832–2845.
19. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment // *Cell*. — 2010. — T. 141. — № 1. — P. 52–67.
20. Kivisaari A.K. et al. Transformation-specific matrix metalloproteinases (MMP)-7 and MMP-13 are expressed by tumour cells in epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinomas // *British Journal of Dermatology*. — 2008. — T. 158. — № 4. — P. 778–785.
21. Köhrmann A. et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer and breast cancer cell lines: New findings and review of the literature // *BMC cancer*. — 2009. — T. 9. — № 1. — P. 188.
22. Liotta L.A. et al. Tumor invasion and metastases—role of the extracellular matrix: Rhoads Memorial Award lecture // *Cancer Res*. — 1986. — T. 46. — № 1. — P. 1–7.
23. Littlepage L.E. et al. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression // *Cancer research*. — 2010. — T. 70. — № 6. — P. 2224–2234.
24. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer // *Current molecular medicine*. — 2010. — T. 10. — № 4. — P. 369–373.
25. Misugi F. et al. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in uterine endometrial carcinoma and a correlation between expression of matrix metalloproteinase-7 and prognosis // *International journal of molecular medicine*. — 2005. — T. 16. — № 4. — P. 541–546.
26. Mohan M.J. et al. The Tumor Necrosis Factor- α Converting Enzyme (TACE): A Unique Metalloproteinase with Highly Defined Substrate Selectivity // *Biochemistry*. — 2002. — T. 41. — № 30. — P. 9462–9469.
27. Monaghan H., MacWhinnie N., Williams A.R.W. The role of matrix metalloproteinases-2, -7 and -9 and β -catenin in high grade endometrial carcinoma // *Histopathology*. — 2007. — T. 50. — № 3. — P. 348–357.
28. Nakamura M. et al. Matrix metalloproteinase-7 degrades all insulin-like growth factor binding proteins and facilitates insulin-like growth factor bioavailability // *Biochemical and biophysical research communications*. — 2005. — T. 333. — № 3. — P. 1011–1016.
29. Nelson A.R. et al. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications // *Journal of Clinical Oncology*. — 2000. — T. 18. — № 5. — P. 1135–1135.
30. Noë V. et al. Release of an invasion promoter E-cadherin fragment by matrilysin and stromelysin-1 // *Journal of cell science*. — 2001. — T. 114. — № 1. — P. 111–118.
31. Obokata A. et al. Significance of matrix metalloproteinase-2 [correction of matrix metalloproteinase-2], -11 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium // *Anticancer research*. — 2007. — T. 27. — № 1A. — P. 95–105.
32. Okayama H. et al. CD44v6, MMP-7 and nuclear Cdx2 are significant biomarkers for prediction of lymph node metastasis in primary gastric cancer // *Oncology reports*. — 2009. — T. 22. — № 4. — P. 745–755.
33. Piura B., Rabinovich A., Huleihel M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in malignancies of the female genital tract // *Harefuah*. — 2003. — T. 142. — № 11. — P. 786–804.

34. *Pryczynicz A. et al.* Immunohistochemical expression of MMP-7 protein and its serum level in colorectal cancer // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. — 2013. — Т. 51. — № 3. — P. 206–212.
35. *Rims C.R., McGuire J.K.* Matrilysin (MMP-7) catalytic activity regulates β -catenin localization and signaling activation in lung epithelial cells // *Experimental lung research*. — 2014. — Т. 40. — № 3. — P. 126–136.
36. *Rydlova M. et al.* Biological activity and clinical implications of the matrix metalloproteinases // *Anticancer research*. — 2008. — Т. 28. — № 2B. — P. 1389–1397.
37. *Safranek J. et al.* Expression of MMP-7, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA in lung tissue of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and benign pulmonary disease // *Anticancer research*. — 2009. — Т. 29. — № 7. — P. 2513–2517.
38. *Shiomi T., Okada Y.* MT1-MMP and MMP-7 in invasion and metastasis of human cancers // *Cancer and metastasis reviews*. — 2003. — Т. 22. — № 2, 3. — P. 145–152.
39. *Stokes A. et al.* Expression profiles and clinical correlations of degradome components in the tumor microenvironment of head and neck squamous cell carcinoma // *Clinical Cancer Research*. — 2010. — Т. 16. — № 7. — P. 2022–2035.
40. *Ueno H. et al.* Enhanced production and activation of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human endometrial carcinomas // *International journal of cancer*. — 1999. — Т. 84. — № 5. — P. 470–477.
41. *Wang F. et al.* Matrilysin (MMP-7) promotes invasion of ovarian cancer cells by activation of progelatinase // *International journal of cancer*. — 2005. — Т. 114. — № 1. — P. 19–31.
42. *Xing X.J., Gu X.H., Ma T.F.* Relationship of serum MMP-7 levels for colorectal cancer: a meta-analysis // *Tumor Biology*. — 2014. — Т. 35. — № 10. — P. 10515–10522.
43. *Yokoyama Y. et al.* Matrilysin (MMP-7) is a novel broadly expressed tumor antigen recognized by antigen-specific T cells // *Clinical Cancer Research*. — 2008. — Т. 14. — № 17. — P. 5503–5511.
44. *Yu W.H. et al.* CD44 anchors the assembly of matrilysin/MMP-7 with heparin-binding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling // *Genes & development*. — 2002. — Т. 16. — № 3. — P. 307–323.
45. *Yurkovetsky Z. et al.* Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin // *Gynecologic oncology*. — 2007. — Т. 107. — № 1. — P. 58–65.

АВТОРЫ

Баринов Владимир Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Barinov V.V., Prof., Ph.D., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

Князев Ростислав Игоревич, кандидат медицинских наук, кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО, Москва 115478, Каширское шоссе, 24, e-mail: sluwba@mail.ru

Knyazev R.I., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, RMAPE, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: sluwba@mail.ru

Бокин Иван Игоревич, кандидат медицинских наук, кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАПО, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Bokin I.I., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, RMAPE, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24.

Мустафина Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Mustafina E.A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.