

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092.18:616-006.6

Абакумова Т.В.¹, Генинг С.О.¹, Долгова Д.Р.¹, Антонеева И.И.^{1,2}, Генинг Т.П.¹, Федотова А.Ю.¹

Транскрипционные факторы HIF-1 α и NF- κ B в опухолевой ткани и клетках асцита при распространённом раке яичников

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,

432017, г. Ульяновск, Россия, ул. Льва Толстого, д. 42;

²ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер,

432017, г. Ульяновск, Россия, ул. 12 Сентября, д. 90

Введение. Транскрипционный фактор NF- κ B относят к эндогенным промоторам, вовлечённым в опухоль-индуцированное воспаление связанное с раком, который может быть активирован в ответ на гипоксию как и HIF-1 α . При этом между системами NF- κ B и HIF-1 α могут существовать взаимосвязи компенсаторные пути. **Цель исследования** – изучение уровня экспрессии транскрипционных факторов HIF-1 α и NF- κ B в ткани первичной опухоли и опухолевых клетках асцитической жидкости и их корреляции с чувствительностью к платиносодержащей химиотерапии у больных распространённым раком яичников. **Методика.** У 20 больных с впервые диагностированным асцитным серозным раком яичников стадии T₃N_{x-1}M₀ и T₃N_{x-1}M₁ сразу после верификации диагноза получали асцитическую жидкость и выделяли эпителиальные клетки, а также забирали интраоперационно опухолевую и гистологически неизменную ткань яичника, в которых оценивали уровень HIF-1 α и NF- κ B методом иммуноферментного анализа (eBioscience, США и Cloud-CloneCorp., США). Ядерные экстракты для определения содержания HIF-1 α и NF- κ B готовили в соответствии с инструкцией изготовителя. В зависимости от распространенности опухолевого процесса определяли экспрессию транскрипционных факторов, их корреляцию, а также прогностическую значимость в оценке безрецидивной выживаемости при раке яичников. **Результаты.** Корреляционные исследования показали статистически значимое увеличение (в 12 раз) содержания HIF-1 α в опухолевой ткани рака яичников по сравнению с гистологически неизменной тканью, в асцитической жидкости – в 3,1 раза; уровень NF- κ B в опухолевой ткани значимо возрастал в 6,5 раза, в асцитической жидкости – в 2,2 раза. В гистологически неизменной ткани яичников, у пациенток стадии T₃N_{x-1}M₁ по сравнению с материалом от больных стадии T₃N_{x-1}M₀ экспрессия обоих факторов была снижена. Корреляционные связи между содержанием HIF-1 α и NF- κ B как в опухолевой так и в гистологически неизменной ткани были положительными сильными у пациентов на стадии T₃N_{x-1}M₀ и в клетках асцитической жидкости на стадии T₃N_{x-1}M₁. Установлено, что высокие уровни экспрессии в ткани опухоли HIF-1 α и NF- κ B резко сокращают длительность безрецидивного периода. **Заключение.** Полученные данные позволяют предполагать активацию основных сигнальных путей, обеспечивающих ассоциированные с опухолью воспалительные реакции при раке яичников стадии T₃N_{x-1}M₁.

Ключевые слова: рак яичников; асцит; HIF-1 α ; NF- κ B.

Для цитирования: Абакумова Т.В., Генинг С.О., Долгова Д.Р., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Федотова А.Ю. Транскрипционные факторы HIF-1 α и NF- κ B в опухолевой ткани и клетках асцита при распространённом раке яичников. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(2): 30-36.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.30-36

Для корреспонденции: Генинг Татьяна Петровна, e-mail: Naum-53@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (МК-3196.2018.7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Генинг Т.П., Долгова Д.Р.; сбор и обработка материала – Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Долгова Д.Р., Федотова А.Ю., Генинг С.О.; статистическая обработка – Абакумова Т.В., Генинг Т.П.; написание текста – Генинг Т.П.; редактирование – Генинг С.О.

Поступила 13.08.2019

Принята в печать 20.04.2020

Опубликована 28.05.2020

Abakumova T.V.¹, Gening S.O.¹, Dolgova D.R.¹, Antonееva I.I.^{1,2}, Gening T.P.¹, Fedotova A.Yu.¹

Transcription factors HIF-1 α and NF- κ B of tumor tissue and ascites cells in advanced ovarian cancer

¹Ulyanovsk State University, 2 L'va Tolstogo Str., Ulyanovsk 432017, Russia;²Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, 90, 12 Sentyabrya Str., Ulyanovsk 432017, Russia

Introduction. NF- κ B belongs to endogenous promoters involved in tumor-associated inflammation. Like HIF-1 α , NF- κ B can also be activated in response to hypoxia. In this case, cross-talks and compensatory pathways can link the NF- κ B and HIF-1 α

systems. **The aim** of this study was to evaluate the expression of transcription factors HIF-1 α and NF- κ B in primary tumor tissue and ascites tumor cells and their correlation with sensitivity to platinum-containing chemotherapy (CT) in patients with advanced ovarian cancer (OC). **Methods.** Samples of ascitic fluid were obtained from 20 patients with first diagnosed and verified stage T₃N_{x-1}M₀ and T₃N_{x-1}M₁ ascitic serous OC immediately after diagnosis, and epithelial cells were isolated from the ascitic fluid. Samples of tumor tissue and histologically normal ovarian tissue were also obtained from patients intraoperatively. Contents of HIF-1 α and NF- κ B were measured using enzyme immunoassay (eBioscience, USA and Cloud-Clone Corp., USA) in all samples. Nuclear extracts for measuring HIF-1 α and NF- κ B were prepared according to the manufacturer's instructions. Expression of transcription factors, their correlation, and prognostic significance for relapse-free survival were determined depending on the tumor spread. **Results.** The content of HIF-1 α was 12 times higher in the ovarian tumor tissue ($p < 0.05$) and 3.1 times higher in ascitic fluid ($p < 0.05$) than in histologically normal tissue; the content of NF- κ B was increased 6.5 times in the tumor tissue ($p \leq 0.05$) and 2.2 times in ascitic fluid ($p \leq 0.05$). The expression of both factors was reduced in histologically normal ovarian tissue from patients with the T₃N_{x-1}M₁ stage compared to patients with the T₃N_{x-1}M₀ stage. A strong positive correlation was observed for contents of HIF-1 α and NF- κ B in both tumor and histologically unchanged tissue from patients with the T₃N_{x-1}M₀ stage and in ascites cells from patients with the T₃N_{x-1}M₁ stage. It was established that high levels of HIF-1 α and NF- κ B expression in tumor tissue dramatically reduced duration of the relapse-free period. **Conclusion.** The study results suggest activation of major signaling pathways for tumor-associated inflammatory reactions in T₃N_{x-1}M₀ stage OC.

Keywords: ovarian cancer; ascites; HIF-1 α , NF- κ B.

For citation: Abakumova T.V., Gening S.O., Dolgova D.R., Antoneeva I.I., Gening T.P., Fedotova A.Yu. Transcription factors HIF-1 α and NF- κ B of tumor tissue and ascites cells in advanced ovarian cancer. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(2): 30-36. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.30-36

For correspondence: Tatyana P. Gening, Head of the Department, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University; 42 Leo Tolstoy Str., Ulyanovsk 432017, Russian Federation, e-mail: Naum-53@yandex.ru

Acknowledgments. The work was supported by a grant from the President of the Russian Federation (MK-3196.2018.7).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution: The concept and design of the study — Gening T.P., Dolgova D.R.; collection and processing of material — Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Dolgova D.R., Fedotova A.Yu. Gening S.O.; statistical processing — Abakumova T.V., Gening T.P.; writing a text — Gening T.P.; editing — Gening S.O. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all authors.

Information about the authors:

Abakumova T.V., <https://orcid.org/0000-0001-7559-5246>

Received 13.08.2019

Accepted 20.04.2020

Published 28.05.2020

Введение

Рак яичников (РЯ) — крайне агрессивное злокачественное новообразование [1]. На настоящий момент для оценки прогноза заболевания в обычной клинической практике используются такие лабораторные критерии, как уровень СА-125 сыворотки крови, наличие мутаций генов системы гомологичной рекомбинации, уровень лечебного патоморфоза в опухоли после неoadъювантной химиотерапии. Длительность безрецидивного периода после химиотерапии первой линии напрямую влияет на эффективность последующего лечения; при этом валидизированных маркеров первичной платинорезистентности не существует [2].

Показано, что системное воспаление не только сопровождает развитие рака яичников, но и играет существенную роль в его патогенезе [3]. При раке яичников 29% летальных исходов являются следствием

осложнений воспаления [4]. Белок HIF-1 α регулирует семейство генов, продукты которых опосредуют клеточную пролиферацию, ангиогенез, выживаемость, инвазию и миграцию клеток, влияет на экспрессию ряда генов, связанных с воспалением [5]. Кроме гипоксии HIF активируется факторами роста и онкогенами, а также NF- κ B [6].

Семейство факторов транскрипции NF- κ B является регулятором более 400 генов, участвующих в процессах воспаления, апоптоза, контроле клеточного цикла [7, 8]. Показано, что при РЯ NF- κ B поддерживает существование популяции раковых стволовых клеток (РСК) [9-11]. Активация NF- κ B в ответ на действие цисплатина может приводить к стимуляции экспрессии антиапоптотических факторов, дефектам в апоптозе и вторичной платинорезистентности [12]. На сегодня установлены регуляторные механизмы,

связывающие воспаление и рак [13]. При опухоли-индуцированном воспалении генетические события, вызывающие неоплазию, активируют программы, связанные с воспалением. Ядерный фактор NF- κ B относят к эндогенным промоторам, вовлечённым в воспаление, связанное с раком [14]. Так же показано, что NF- κ B может быть активирован в ответ на гипоксию, хотя в меньшей степени, чем индуцируемый гипоксией фактор HIF-1 α [14]. При этом между системами NF- κ B и HIF-1 α могут существовать пересечения и компенсаторные пути.

Цель исследования — изучение уровня экспрессии транскрипционных факторов HIF-1 α и NF- κ B в ткани первичной опухоли и опухолевых клетках асцитической жидкости и их корреляции с периодом безрецидивной выживаемости у больных с распространённым раком яичников.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех пациентов. Исследование проведено согласно требованиям комиссии по этике Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол № 3 от 15.03.2015). В исследование были включены больные в возрасте от 40 до 65 лет (медиана 57 лет), проходившие лечение в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере в 2015–2017 гг. Критериями включения были: впервые диагностированный и верифицированный асцитный рак яичников (III–IV стадия по FIGO), общее состояние больной по шкале Eastern Cooperative Oncology Group 0 ± 2 , ожидаемая продолжительность жизни не менее 6 мес, подписанное информированное согласие.

Сразу после установления диагноза больным выполнялась циторедуктивная операция, в ходе которой получали опухолевую и гистологически неизменную ткань яичника, находящуюся на расстоянии не менее 2 см от границы опухоли. В дальнейшем больные этой группы получали адъювантную химиотерапию по схеме AP. До начала лечения получали асцит и выделяли из асцитической жидкости эпителиальные клетки.

В зависимости от времени возникновения рецидива после последнего курса ХТ все пациентки были разделены на две группы: I группа — с рецидивом в течение 6–12 мес ($n=9$, медиана возраста $62 \pm 2,5$ лет) и

II группа — без рецидива ($n=11$, медиана возраста $51,5 \pm 8,4$ года). В ткани опухоли и эпителиальных клетках асцитической жидкости уровень NF- κ B и HIF-1 α оценивали с использованием наборов NF- κ Bp65 Phospho-NF κ Bp65 (Ser536) (eBioscience, США) и ELISA Kit for Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (HIF1 α) (Cloud-Clone Corp., США) методом иммуноферментного анализа. Ядерные экстракты для определения содержания HIF-1 α и NF- κ B готовили в соответствии с инструкцией изготовителя.

Статистический анализ данных производили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. В качестве центральной характеристики применяли медиану; при сравнении использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали данные при $p \leq 0,05$. Для оценки безрецидивной выживаемости пациентов использовали критерий Каплан–Майера.

Результаты

В результате проведённых исследований установлено, что в опухолевой ткани по сравнению с гистологически неизменной тканью содержание HIF-1 α возросло в 12 раз, NF- κ B — в 6,5 раза.

В опухолевых клетках асцитической жидкости уровень HIF-1 α был ниже, чем в опухолевой ткани, но превышал уровень фактора в нормальной ткани в 3,1 раза. Содержание NF- κ B в асцитической жидкости также превышало его уровень в гистологически неизменной ткани яичника в 2,2 раза (**табл. 1**).

Из данных **табл. 2** следует, что экспрессия HIF-1 α значимо зависит от наличия метастазов только в гистологически неизменной ткани яичника. Выявлено, что содержание HIF-1 α снижается у больных с метастазами (M_1) по сравнению с больными со стадией M_0 . Экспрессия NF- κ B также снижалась у пациентов стадии $T_3N_{x-1}M_1$ по сравнению со стадией $T_3N_{x-1}M_0$. В опухолевой ткани и эпителиальных клетках асцитической жидкости значимых изменений содержания HIF-1 α и NF- κ B в зависимости от наличия метастазов не выявлено.

Корреляция содержания HIF-1 α и NF- κ B может свидетельствовать о возможности одновременной активации этих транскрипционных факторов при прогрессировании рака яичников. Корреляционные связи между содержанием HIF-1 α и NF- κ B были сильными положительными у пациентов с отсутствием метастазов (M_0) как в гистологически неизменной ($r=1,000, p \leq 0,01$), так и в опухолевой ткани ($+ - + = 1,000, p \leq 0,01$). Связи резко ослаблялись у пациентов с наличием метастазов (M_1). В эпителиальных клетках асци-

тической жидкости уровень HIF-1α коррелировал с содержанием NF-kB ($r=0,6848, p \leq 0,05$).

Прогнозирование исхода заболевания крайне актуально, поскольку рак яичников склонен к раннему метастазированию. Была исследована прогностическая значимость определения транскрипционных факторов NF-kB и HIF-1α в оценке безрецидивной выживаемости больных с использованием критерия Каплан-Майера. В качестве пороговых значений был использован их средний уровень. Нами установлено, что у 70% пациентов с асцитной формой рака яичников отмечены ранние рецидивы. При этом в группе больных с высоким уровнем HIF-1α в опухолевых клетках медиана безрецидивного периода составила 250±81 сут; в группе с низким уровнем HIF-1α медиана безрецидивного периода не была достигнута ($p=0,06415$) (рис. 1, а).

В группе больных с высоким уровнем NF-kB в опухолевых клетках медиана безрецидивного периода составила 250±74 сут; в группе с низким уровнем NF-kB медиана не была достигнута ($p=0,16309$) (рис. 1, б).

При оценке периодов безрецидивной выживаемости у больных раком яичников в зависимости от уровня HIF-1α в клетках асцитической жидкости установлено, что при высоких значениях фактора этот период составил 261±64 сут, а при низких – 425±124 сут ($p=0,20245$) (рис. 2, а). Различия показателей длительности безрецидивного периода в зависимости от уровня NF-kB в опухолевых клетках асцитической жидкости были статистически не значимы ($p=0,99802$) (рис. 2, б).

Во всех исследованных опухолях и гистологически неизмененных тканях яичника, а также в эпителиальных клетках асцитической жидкости обнаружены из-

Таблица 1

Экспрессия транскрипционных факторов HIF-1α и NF-kB в ткани опухоли и опухолевых клетках асцита больных раком яичников

Исследуемая ткань <i>n</i> =20	Фактор транскрипции	M±m	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Гистологически неизменная ткань	HIF-1α	3,831±1,634	1,151	0,965	4,088
	NF-kB	0,019±0,009	0,011	0,002	0,016
Ткань опухоли	HIF-1α	36,685±10,695 <i>p</i> =0,023	37,094	9,976	39,089
	NF-kB	0,125±0,029 <i>p</i> =0,0041	0,112	0,099	0,156
Эпителиальные клетки асцитической жидкости <i>n</i> =20	HIF-1α	12,022±2,518 <i>p</i> =0,0072	9,027	4,092	15,074
	NF-kB	0,055±0,015 <i>p</i> =0,1085	0,020	0,011	0,094

Примечание. *p* – статистическая значимость различий с соответствующими показателями в гистологически неизменной ткани.

Таблица 2

Экспрессия транскрипционных факторов HIF-1α и NF-kB в ткани опухоли в зависимости от наличия метастазов при раке яичников (M₀-M₁)

Группа	Нормальная ткань		Опухолевая ткань		Эпителиальные клетки асцитической жидкости	
	T ₃ N _{x-1} M ₀ <i>n</i> =12	T ₃ N _{x-1} M ₁ <i>n</i> =8	T ₃ N _{x-1} M ₀ <i>n</i> =12	T ₃ N _{x-1} M ₁ <i>n</i> =8	T ₃ N _{x-1} M ₀ <i>n</i> =12	T ₃ N _{x-1} M ₁ <i>n</i> =8
HIF-1α, пг/мг б	7,217±3,020 (0,573-14,075)	1,151±0,325 (0,151-3,085) <i>p</i> =0,0541	34,568±26,101 (6,724-112,847)	39,089±5,657 (18,888-69,717) <i>p</i> =0,1649	13,695±4,482 (1,492-46,933)	10,350±2,465 (2,907-27,209) <i>p</i> =0,8798
NF-kB, пг/мг б	0,033±0,019 (0,0009-0,0842)	0,006±0,001 (0,002-0,012) <i>p</i> =0,0013	0,109±0,068 (0,004-0,303)	0,143±0,013 (0,082-0,175) <i>p</i> =0,1769	0,048±0,019 (0-0,189)	0,062±0,024 (0,0009-0,204) <i>p</i> =0,5947

Примечание. *p* – статистическая значимость различий с соответствующими показателями при T₃N_{x-1}M₀.

меряемые количества HIF-1α и NF-kB. Содержание HIF-1α и NF-kB в опухолевой ткани и эпителиальных клетках асцитической жидкости было значимо выше, чем в неизмененных тканях яичника.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сильной положительной корреляционной связи между повышением уровней HIF-1α и NF-kB в опухолевой ткани и эпителиальных клетках асцитической

жидкости, а также о наличии тенденции к сокращению периода безрецидивной выживаемости больных распространенным раком яичников при активации основных сигнальных путей, обеспечивающих ассоциированные с опухолью воспалительные реакции. Таким образом, оценка статуса HIF-1α/NF-kB-сигналинга может быть полезна в плане прогнозирования клинических исходов при раке яичников.

а

б

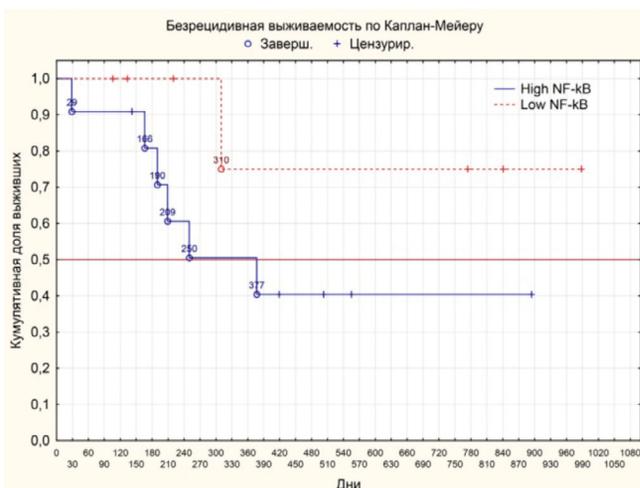
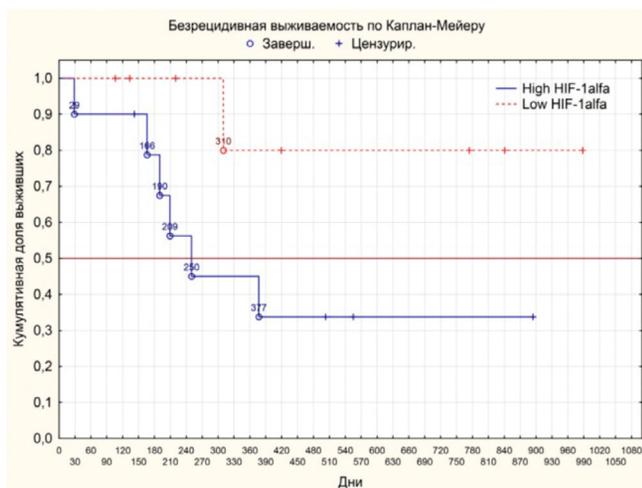


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от уровня HIF-1α (а) и NF-kB (б) в опухолевой ткани яичника.

а

б

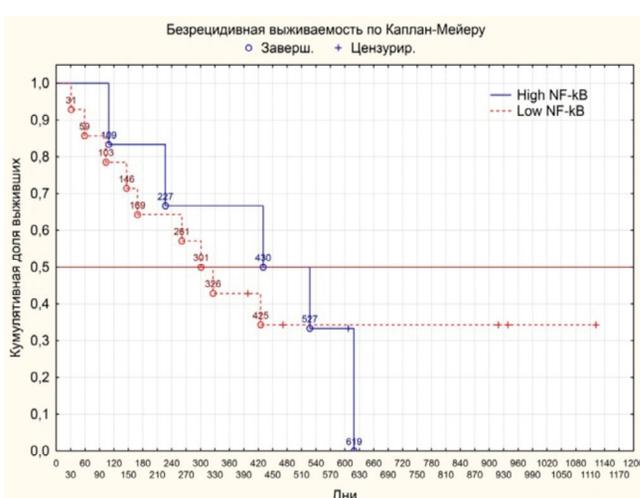
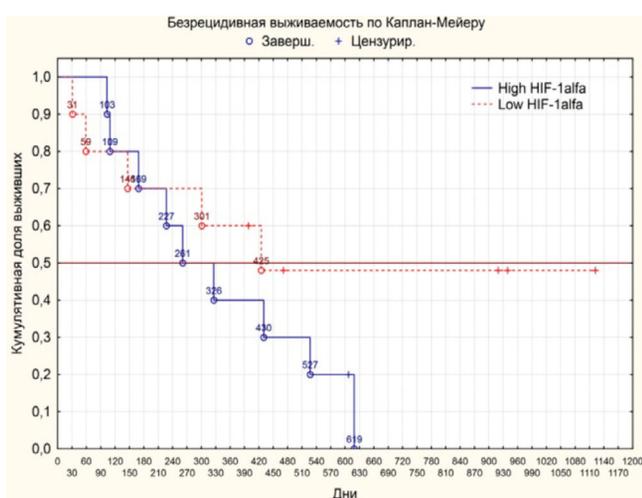


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от уровня HIF-1α (а) и NF-kB (б) в клетках асцитической жидкости.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. <http://oncology-association.ru>
- Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McCluggage W.G., McNeish I., et al. On behalf of the ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology*. 2019; 30: 672–705. doi: 10.1136/ijgc-2019-000308
- Wang Y.Q., Jin C., Zheng H.M., Zhou K., Shi B.B., Zhang Q., et al. A novel prognostic inflammation score predicts outcomes in patients with ovarian cancer. *Clin Chim Acta*. 2016; 456: 163–9. doi: 10.1016/j.cca.2016.03.013. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898116300985?via%3Dihub>
- Chen W., Zheng R., Baade P.D., Zhang S., Zeng H., Bray F., et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66(2): 115–32. doi: 10.3322/caac.21338. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21338>
- Дмитриева О.С., Шиловский И.П., Хаитов М.Р., Гривенников С.И. Интерлейкин 1 и интерлейкин 6 как главные медиаторы воспаления при развитии рака (обзор). *Биохимия*. 2016; 81; 2: 166–78. doi: 10.1134/S0006297916020024 <https://link.springer.com/article/10.1134%2FS0006297916020024>
- D'Ignazio L., Bandarra D., Rocha S. NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses. *FEBS J*. 2016; 283(3): 413–24. doi: 10.1111/febs.13578. <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/febs.13578>
- Кобляков В.А. HIF α как объект воздействия различных онкобелков при канцерогенезе. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018; 5(4): 64–71. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-4-64-71>
- Zheng B., Geng L., Zeng L., Liu F., Huang Q. AKT2 contributes to increase ovarian cancer cell migration and invasion through the AKT2-PKM2-STAT3/NF- κ B axis. *Cell Signal*. 2018; 45: 122–31. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.01.021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898656818300275?via%3Dihub>
- Thakur B., Ray P. Cisplatin triggers cancer stem cell enrichment in platinum-resistant cells through NF- κ B-TNF α -PIK3CA loop. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017; 36(1): 164. doi: 10.1186/s13046-017-0636-8. <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-017-0636-8>
- Qin J., Liu Y., Lu Y., Liu M., Li M., Li J., Wu L. Hypoxia-inducible factor 1 alpha promotes cancer stem cells-like properties in human ovarian cancer cells by upregulating SIRT1 expression. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 10592. doi: 10.1038/s41598-017-09244-8. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09244-8>
- House C.D., Jordan E., Hernandez L., Ozaki M., James J.M., Kim M., et al. NF κ B Promotes Ovarian Tumorigenesis via Classical Pathways That Support Proliferative Cancer Cells and Alternative Pathways That Support ALDH⁺ Cancer Stem-like Cells. *Cancer Res*. 2017; 77(24): 6927–40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0366. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/77/24/6927.long>
- Miow Q.H., Tan T.Z., Ye J., Lau J.A., Yokomizo T., Thierry J.P., Mori S. Epithelial-mesenchymal status renders differential responses to cisplatin in ovarian cancer. *Oncogene*. 2015; 34(15): 1899–907. doi: 10.1038/onc.2014.136. <https://www.nature.com/articles/onc2014136>
- Fernandes J.V., Cobucci R.N., Jatobá C.A., Fernandes T.A., de Azevedo J.W., de Araújo J.M. The role of the mediators of inflammation in cancer development. *Pathol Oncol Res*. 2015; 21(3): 527–34.
- Yilmaz E., Gul M., Melekoglu R., Koleli I. Immunohistochemical analysis of Nuclear Factor Kappa Beta expression in etiopathogenesis of ovarian tumors. *Acta Cir Bras*. 2018; 33(7): 641–50.

527–34. doi: 10.1007/s12253-015-9913-z. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12253-015-9913-z>

- Yilmaz E., Gul M., Melekoglu R., Koleli I. Immunohistochemical analysis of Nuclear Factor Kappa Beta expression in etiopathogenesis of ovarian tumors. *Acta Cir Bras*. 2018; 33(7): 641–50. doi: 10.1590/s0102-865020180070000009. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-8650201800700641&lng=en&nrm=iso&tlng=en

References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ed. *The status of cancer care for the population of Russia in 2017. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu]*. Moscow: Moscow Cancer Research Institute (MCRI) named after P.A. Herzen-Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. (in Russian)
- Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McCluggage W.G., McNeish I., et al. On behalf of the ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology*. 2019; 30: 672–705. doi: 10.1136/ijgc-2019-000308
- Wang Y.Q., Jin C., Zheng H.M., Zhou K., Shi B.B., Zhang Q., et al. A novel prognostic inflammation score predicts outcomes in patients with ovarian cancer. *Clin Chim Acta*. 2016; 456: 163–9.
- Chen W., Zheng R., Baade P.D., Zhang S., Zeng H., Bray F., et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66(2): 115–32.
- Dmitrieva O.S., Shilovskij I.P., Haitov M.R., Grivennikov S.I. Interleukins 1 and 6 as main mediators of inflammation and cancer. *Biokhimiya*. 2016; 81(2): 166–78. (in Russian)
- D'Ignazio L., Bandarra D., Rocha S. NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses. *FEBS J*. 2016; 283(3): 413–24.
- Koblyakov V.A. HIF α as a target for different oncoproteins during carcinogenesis. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2018; 5(4): 64–71. (in Russian)
- Zheng B., Geng L., Zeng L., Liu F., Huang Q. AKT2 contributes to increase ovarian cancer cell migration and invasion through the AKT2-PKM2-STAT3/NF- κ B axis. *Cell Signal*. 2018; 45: 122–31.
- Thakur B., Ray P. Cisplatin triggers cancer stem cell enrichment in platinum-resistant cells through NF- κ B-TNF α -PIK3CA loop. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017; 36(1): 164.
- Qin J., Liu Y., Lu Y., Liu M., Li M., Li J., Wu L. Hypoxia-inducible factor 1 alpha promotes cancer stem cells-like properties in human ovarian cancer cells by upregulating SIRT1 expression. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 10592.
- House C.D., Jordan E., Hernandez L., Ozaki M., James J.M., Kim M., et al. NF κ B Promotes Ovarian Tumorigenesis via Classical Pathways That Support Proliferative Cancer Cells and Alternative Pathways That Support ALDH⁺ Cancer Stem-like Cells. *Cancer Res*. 2017; 77(24): 6927–40.
- Miow Q.H., Tan T.Z., Ye J., Lau J.A., Yokomizo T., Thierry J.P., Mori S. Epithelial-mesenchymal status renders differential responses to cisplatin in ovarian cancer. *Oncogene*. 2015; 34(15): 1899–907.
- Fernandes J.V., Cobucci R.N., Jatobá C.A., Fernandes T.A., de Azevedo J.W., de Araújo J.M. The role of the mediators of inflammation in cancer development. *Pathol Oncol Res*. 2015; 21(3): 527–34.
- Yilmaz E., Gul M., Melekoglu R., Koleli I. Immunohistochemical analysis of Nuclear Factor Kappa Beta expression in etiopathogenesis of ovarian tumors. *Acta Cir Bras*. 2018; 33(7): 641–50.

Сведения об авторах:

Абакумова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук, доцент, каф. физиологии и патофизиологии, e-mail: taty-abakumova@yandex.ru;

Генинг Снежанна Олеговна, аспирант каф. онкологии и лучевой диагностики, ассистент каф. физиологии и патофизиологии, e-mail: sgening@bk.ru;

Долгова Динара Ришатовна, канд. биол. наук, доцент, каф. физиологии и патофизиологии, e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru;

Антонеева Инна Ивановна, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. онкологии и лучевой диагностики, e-mail: aii72@mail.ru;

Генинг Татьяна Петровна, доктор биол. наук, проф., зав. каф. физиологии и патофизиологии, e-mail: Naum-53@yandex.ru;

Федотова Антонина Юрьевна, инженер-исследователь Научно-исследовательского медико-биологического центра, e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru