

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-133-143>

Гены оксидативного метаболизма при новообразованиях яичников

Е.В. Проскурнина¹, М.В. Фёдорова², Е.А. Савинова¹, В.И. Вознесенский³,
С.В. Костюк¹, Е.А. Соснова⁴

¹ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация;

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация;

³ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва, Москва, Российская Федерация;

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Активные формы кислорода играют важную и неоднозначную роль в канцерогенезе, при этом локальный оксидативный метаболизм может сильно отличаться от системного метаболизма и определять процессы, происходящие в ткани опухоли.

Цель исследования — изучить экспрессию ключевых генов оксидативного метаболизма, в частности генов *CYB5R*, *POR*, *NOX4*, *SOD1*, *NF-κB*, *NRF2*, в тканях новообразований яичника параллельно с определением активности цитохром *b5*-редуктазы, цитохром *P450*-редуктазы, активности нейтрофилов крови и антиоксидантных показателей плазмы крови и перитонеальной жидкости.

Материалы и методы. В исследование включили две группы пациенток: основную группу ($n=10$) с аденокарциномой яичников и группу сравнения ($n=6$) с доброкачественными новообразованиями яичников. У этих двух групп женщин проведено изучение экспрессии генов *CYB5R1*, *CYB5R2/R4*, *CYB5R3*, *POR*, *BIRC3*, *NOX4*, *NRF2*, *NF-κB*, *SOD1*, *HMOX1*, *BCL2*, изучение активности цитохром *b5*-редуктазы и цитохром *P450*-редуктазы, а также определение оксидативной активности нейтрофилов крови и антиоксидантного потенциала плазмы и перитонеальной жидкости.

Результаты. Установлено, что экспрессия генов *CYB5R3* и *BCL2* была значимо ниже в тканях аденокарциномы. Активность цитохром *b5*-редуктазы и цитохром *P450*-редуктазы оказалась повышена в группе пациенток с аденокарциномой. Активность нейтрофилов крови в среднем соответствовала референтным значениям. Для плазмы крови значения антиоксидантной ёмкости не имели различий, а антиоксидантная ёмкость перитонеальной жидкости в случае рака яичников была увеличена примерно в два раза.

Заключение. Существенно увеличенная активность цитохром *b5*-редуктазы в тканях аденокарциномы может являться ответом на внутриклеточный оксидативный стресс, при этом экспрессия гена *CYB5R3* может быть снижена по механизму отрицательной обратной связи. Активность цитохром *P450*-редуктазы и её гена в меньшей степени изменяется при аденокарциноме яичников. Оксидативный баланс крови и перитонеальной жидкости взаимосвязан с тканевой экспрессией *NF-κB* и *NRF2*.

Ключевые слова: цитохром *b5*-редуктаза; цитохром *P450*-редуктаза; *NRF2*; *NF-κB*; плазма крови; антиоксидантная ёмкость; активность нейтрофилов; рак яичников.

Как цитировать:

Проскурнина Е.В., Фёдорова М.В., Савинова Е.А., Вознесенский В.И., Костюк С.В., Соснова Е.А. Гены оксидативного метаболизма при новообразованиях яичников // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 133–143. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-133-143

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-133-143>

Oxidative Metabolism Genes in Ovarian Neoplasms

Elena V. Proskurnina, Mariya V. Fedorova, Ekaterina A. Savinova,
Vladimir I. Voznesenskii, Svetlana V. Kostyuk, Elena A. Sosnova

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation;

² Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

³ D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Reactive oxygen species play important and ambiguous role in carcinogenesis, and local oxidative metabolism may differ significantly from systemic metabolism and determine the processes occurring in tumor tissues.

AIM: This study aimed to examine the expressions of key oxidative metabolism genes, particularly *CYB5R*, *POR*, *NOX4*, *SOD1*, *NF-κB*, and *NRF2*, in ovarian neoplasm tissues, and determine cytochrome *b5* reductase and cytochrome P450 reductase activity, blood neutrophil activity, and antioxidant indices in the blood plasma and peritoneal fluid.

MATERIALS AND METHODS: The study included two groups of patients: a study group ($n=10$) with ovarian adenocarcinoma and a comparison group ($n=6$) with benign ovarian neoplasms. The expressions of *CYB5R1*, *CYB5R2/R4*, *CYB5R3*, *POR*, *BIRC3*, *NOX4*, *NRF2*, *NF-κB*, *SOD1*, *HMOX1*, and *BCL2* genes, cytochrome *b5* reductase, and cytochrome P450 reductase activity, oxidative activity of blood neutrophils, and antioxidant potential of plasma and peritoneal fluid were evaluated in these two groups of women.

RESULTS: The expression levels of *CYB5R3* and *BCL2* were significantly lower in adenocarcinoma tissues. The activities of cytochrome *b5* reductase and cytochrome P450 reductase increased in the group with adenocarcinoma. On average, the activity of blood neutrophils corresponded to the reference values. For blood plasma, the antioxidant capacity were not different, whereas the antioxidant capacity in the peritoneal fluid increased approximately twofold in ovarian cancer.

CONCLUSIONS: Significantly increased cytochrome *b5* reductase activity in adenocarcinoma tissues may be a response to intracellular oxidative stress, whereas *CYB5R3* gene expression may be reduced by a negative feedback mechanism. The activities of cytochrome P450 reductase and its gene change to a lesser extent in the presence of ovarian adenocarcinoma. The oxidative balance in the blood and peritoneal fluid correlated with the tissue expressions of *NF-κB* and *NRF2*.

Keywords: cytochrome *b5* reductase; cytochrome P450 reductase; *NRF2*; *NF-κB*; blood plasma; antioxidant capacity; neutrophil activity; ovarian cancer.

To cite this article:

Proskurnina EV, Fedorova MV, Savinova EA, Voznesenskii VI, Kostyuk SV, Sosnova EA. Oxidative metabolism genes in ovarian neoplasms. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):133–143. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-133-143

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников — одна из ведущих причин смерти женщин от онкологических заболеваний [1]. Одним из главных механизмов его патогенеза является оксидативный стресс, который участвует в возникновении, развитии и прогрессировании рака яичников и в химиорезистентности, поскольку вызывает фенотипические модификации опухолевых клеток путём перекрёстного взаимодействия между опухолевыми клетками и окружающей стромой. Оксидативный стресс приводит к адаптивному ответу раковых клеток посредством метаболического перепрограммирования в краткосрочной перспективе, в то время как генетическое перепрограммирование обеспечивает долгосрочную адаптацию, при этом активные формы кислорода (АФК) могут способствовать молекулярно-генетическим изменениям, вызывающим прогрессирование рака, а с другой стороны, длительное повышение уровня АФК оказывает цитотоксическое действие и может индуцировать активацию путей апоптоза [2].

Оксидативный стресс, воспаление и апоптоз — взаимосвязанные звенья канцерогенеза [3]. Воспаление, особенно хроническое, характеризуется устойчивым повреждением тканей, индуцированной повреждением клеточной пролиферацией и восстановлением [4]. При раке яичников оксидативный стресс регулирует экспрессию генов воспаления и активирует активаторный белок 1 (AP-1), индуцируемый гипоксией фактор 1 α (HIF-1 α), фактор теплового шока 1 (HSF-1), универсальный фактор транскрипции *NF- κ B*, транскрипционный фактор *NRF2* и опухолевый супрессор p53 [2]. *NF- κ B* способствует инициации онкогенеза и играет решающую роль в пролиферации и выживании опухолевых клеток, но может выполнять и защитную функцию при раке яичников, регулируя экспрессию генов антиоксидантов [2]. Повышенная активация *NF- κ B* при инвазивных злокачественных поражениях яичников по сравнению с доброкачественными или пограничными новообразованиями подтверждает связь канцерогенеза с системным воспалением [5].

Повышенные уровни АФК активируют передачу сигналов *NRF2*, индуцируя экспрессию антиоксидантных ферментов, таких, как гемоксигеназа (HMOX), каталаза, супероксиддисмутаза (SOD) и глутатионтрансфераза. *NRF2* играет важную противовоспалительную роль, однако, хотя *NRF2* способствует поддержанию стабильности нормальной среды клеток яичников и генома в условиях оксидативного стресса, но в то же время защищает раковые клетки от оксидативного повреждения и от действия цитотоксических препаратов, тем самым повышая устойчивость к химиотерапии [2].

Одно из основных мест синтеза внутриклеточных АФК — митохондриальные дыхательные цепи, представляющие собой редуктазы, встроенные в мембрану эндоплазматического ретикула и осуществляющие

транспорт электронов от НАДН или НАДФН к цитохромам. НАДН-зависимая цитохром *b5*-редуктаза (*CYB5R*) принимает участие в синтезе холестерина, элонгации жирных кислот, митохондриальном гидроксилировании ксенобиотиков и стероидных гормонов, является частью трансмембранной редокс-системы, которая поддерживает в восстановленном состоянии антиоксиданты аскорбат и коэнзим Q10 и защищает клетку от апоптоза [6].

Роль цитохром *b5*-редуктазы в канцерогенезе изучена недостаточно, но известно, что повышенная её экспрессия коррелирует с плохим прогнозом у пациенток с эстроген-рецептор-негативным раком молочной железы, а снижение экспрессии гена этого фермента значительно уменьшает метастазирование в лёгкие на модели мышей [7]. НАДФН-зависимая цитохром P450-редуктаза (*POR*), помимо восстановления цитохрома P450, может переносить электрон на цитохром *b5*, гемоксигеназу, сквален-монооксигеназу, 7-дегидрохолестеролредуктазу. Важнейшая задача этой цепи — катализ метаболизма лекарств, особенно противоопухолевых препаратов [8]. Имеющиеся в литературе работы в основном посвящены участию этого фермента в метаболизме противоопухолевых препаратов.

Цель исследования — изучить экспрессию ключевых генов оксидативного метаболизма, воспаления и апоптоза *CYB5R*, *POR*, *NOX4*, *SOD1*, *HMOX1*, *NFKB1*, *NRF2*, *BCL2*, *BIRC3* в тканях аденокарциномы яичника параллельно с определением активности цитохром *b5*-редуктазы, цитохром P450-редуктазы и некоторых показателей оксидативного метаболизма (активности нейтрофилов крови и антиоксидантных показателей плазмы крови и перитонеальной жидкости).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 16 пациенток в возрасте от 47 до 57 лет. Основную группу составили 10 пациенток с подтверждённым гистологически раком яичников (умеренно- и низкодифференцированная серозная аденокарцинома). Группа сравнения была представлена 6 пациентками с доброкачественными опухолями яичника (серозно-муцинозная цистаденома). Критерии исключения: возраст старше 75 лет, наличие первично-множественных опухолей других локализаций. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на включение в исследование и использование полученных медицинских данных.

Хирургическое вмешательство и наблюдение пациенток проводили в ГКБ им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ), морфологическую верификацию диагноза также выполняли в патологоанатомическом отделении ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ. Материалом для исследования служили образцы малигнизированной ткани, перитонеальная жидкость, плазма

крови и цельная кровь, полученные в день операции. Образцы крови и перитонеальной жидкости транспортировали в вакутейнере с Li-гепарином при температуре +4°C и анализировали не позднее чем через два часа после взятия материала. Образцы ткани транспортировали в физиологическом растворе (0,9% раствор NaCl), далее делили на две части — одну часть замораживали при температуре –80°C и через месяц изучали экспрессию генов. Во второй части материала определяли активность микросомальных редуктаз не позднее чем через два часа после взятия материала.

Оценка экспрессии генов методом полимеразной цепной реакции

Уровень экспрессии генов оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Из ткани выделяли РНК с использованием наборов YellowSolve («Клоноген», Россия) согласно стандартной методике с последующей фенол-хлороформной экстракцией и осаждением хлороформом и изоамиловым спиртом (49:1). Концентрацию РНК определяли с помощью красителя Quant-iTRiboGreen RNA reagent («MoBiTec», Германия) на планшетном ридере («EnSpireequipment», Финляндия) $\lambda_{ex} = 487$ нм, $\lambda_{fl} = 524$ нм. Реакцию обратной транскрипции осуществляли с помощью реактивов фирмы «Силекс» (Россия) согласно стандартной методике.

ПЦР проводили с использованием соответствующих праймеров (Синтол) и интеркалирующего красителя Sybr Green на приборе StepOnePlus («AppliedBiosystems», США). Использовали следующие праймеры (Синтол, Москва, Россия):

NRF2 (NFE2L2) (F: TCCAGTCAGAAACAGTGGAT, R: GAATGTCTGGCGCCAAA AGCTG);
NOX4 (F: TTGGGGCTAGGATTGTGTCTA, R: GAGTGTTCGGCACATGGGTA);
BIRC3 (F: AAGCTACCTCTCAGCCTACTTT, R: CCACTGTTTTCTGTACCCGGA);
BCL2 (F: GCCTTCTTTGAGTTCGGTGG; R: ATCTCCCGTTGACGCTCT);
NFKB1 (F: CAGATGGCCATACCTTCAAAT, R: CGGAAACGAAATCCTCTCTGTT);
HMOX1 (F: TCCTGGCTCAGCCTCAAATG; R: CGTTAAACACCTCCCTCCCC);
SOD1 (F: AGGGCATCATCAATTTTCGAGC; R: GCCCACCCTGTTTTCTGGA);
POR (F: GGGATGCGAGGCATGTCAG; R: CAGGGCGTTGTCGATCTCT);
CYB5R1 (F: TCAGGCCATACACTCTGTCA; R: CACACCCCTTACGGTAGACCTT);
CYB5R2 (F: CAAGGGGACGCTGTTTTACC; R: AGGTGATCGGCCAGTGTGTTT);
CYB5R3 (F: TCTACCTCTCGGCTCGAATTG; R: CCTGTGTCATCATCGCTGGAGAT);
TBP (эталонный ген) (F: GCCCGAAACGCCGAATAT, R: CCGTGGTTCGTGGCTCTCT).

Определение активности микросомальных редуктаз

Для регистрации активности цитохром *b5*-редуктазы и цитохром P450-редуктазы применили протокол, основанный на регистрации хемилюминесценции ткани в присутствии люцигенина и НАДН или НАДФН, соответственно. Регистрацию проводили на приборе Lum-1200 («ДИСофт», Россия). Использовали реагенты: раствор Кребса–Рингера (рН 7,4), люцигенин (динитрат 10,10-диметил-9,9-биакридиния, «Sigma-Aldrich», США), НАДН и НАДФН («Sigma-Aldrich», США). Образцы перед анализом трижды промывали раствором Кребса–Рингера, биопсийной иглой 20G («GTA», Италия) производили забор трёх порций массой 15,5±0,5 мг. Пробы помещали в кюветы с раствором Кребса–Рингера и люцигенина (конечная концентрация 60 мкМ), регистрировали хемилюминесценцию при 37°C в течение 5 мин, добавляли 10 мкл 10 мМ НАДН или НАДФН и регистрировали сигнал 20 мин. Рассчитывали среднюю интенсивность стимулированного свечения $I_{\text{НАДН}}$ и $I_{\text{НАДФН}}$ для трёх параллельных измерений.

Определение оксидативной активности нейтрофилов

Определение оксидативной активности нейтрофилов крови проводили по следующей методике. В кювету, содержащую раствор Хенкса, стабилизированный HEPES, и люминол (45 мкМ) (все реагенты «Sigma-Aldrich», США), помещали 25 мкл цельной крови, отобранной в вакутейнеры с гепарином, и регистрировали спонтанную хемилюминесценцию в течение 10 мин, затем вносили праймирующий стимул — форбол-12-миристан-13-ацетат (50 нг/мл). После 30 мин инкубации вносили второй стимул — N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин (10 мкМ) и регистрировали ответ в течение не менее 60 мин. Рассчитывали амплитуду ответа нейтрофилов после двухстадийной стимуляции. Референтный интервал для практически здоровых доноров ($n=110$) определён ранее и составляет 3,5–9,0 усл. ед.

Определение антиоксидантной ёмкости плазмы крови и перитонеальной жидкости

Хемилюминесценцию регистрировали при температуре 37°C в системе, содержащей генератор свободных радикалов 2,2'-азо-бис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (АБАП) и активатор свечения люминол в фосфатном буферном растворе (100 мМ, рН 7,4) (все реагенты «Sigma-Aldrich», США). Регистрировали начальное свечение до достижения плато, добавляли 10 мкл плазмы или перитонеальной жидкости, предварительно разбавленной фосфатным буферным раствором (100 мМ, рН 7,4) в 10 раз, и проводили регистрацию до достижения нового стационарного уровня. При помощи программного обеспечения PowerGraph 3.0 («ДИСофт», Россия) определяли площадь подавления свечения S , отражающую антиоксидантную

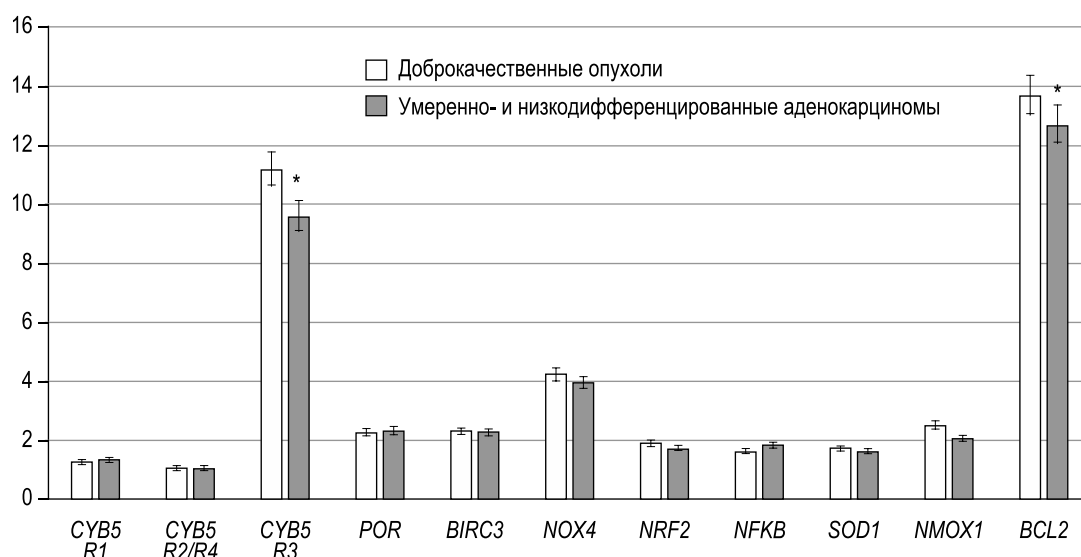


Рис. 1. Экспрессия ключевых генов регуляции оксидативного метаболизма в ткани новообразований яичников в двух группах пациенток (приведено среднее значение уровня РНК исследуемого гена в трёх параллельных экспериментах по отношению к уровню РНК гена внутреннего стандарта *TBP*).

*Достоверные различия между группами ($p < 0,05$, непараметрический *U*-тест).

Fig. 1. Expression of key genes regulating oxidative metabolism in the tissue of ovarian neoplasms in two groups of patients (the average value of the mRNA level of the studied gene in three parallel experiments in relation to the RNA level of the gene of the internal *TBP* standard is given).

*Significant differences between groups ($p < 0.05$, nonparametric *U*-test).

ёмкость водорастворимых антиоксидантов плазмы крови. Референтный интервал определён ранее для плазмы крови ($n=98$) и составляет 195–405 усл. ед. Уменьшение *S* соответствует состоянию оксидативного стресса.

Статистическая обработка

Для статистической обработки данных использовали программный пакет Statistica, версия 10.0 («StatSoft Inc.», США). Проверку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро–Уилка. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении $p \leq 0,05$. Для оценки корреляционных связей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспрессия генов

У пациенток с умеренно- и низкодифференцированными аденокарциномами высокой злокачественности ($n=10$) и у женщин с доброкачественными новообразованиями ($n=6$) в ткани новообразований определяли экспрессию генов: цитохром *b5*-редуктазы (*CYB5R1*, *CYB5R2/R4*, *CYB5R3*), цитохром *P450*-редуктазы (*POR*), прооксидантного фермента НАДФН-оксидазы 4 (*NOX4*), антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы 1 (*SOD1*) и гемоксигеназы 1 (*HMOX1*), транскрипционного фактора провоспалительного пути *NFKB1*, транскрипционного фактора

противовоспалительного пути *NRF2*, антиапоптотического белка-онкогена *BCL2*, ингибитора апоптоза *BIRC3* (рис. 1).

Значимые различия получены для экспрессии цитохром *b5*-редуктазы (изоформа 3) и антиапоптотического белка *BCL2* ($p=0,05$). Не было значимых различий в экспрессии других изоформ цитохром *b5*-редуктазы (1, 2, 4 и 5), также не найдено значимых различий в экспрессии цитохром *P450*-редуктазы.

Активность микросомальных редуктаз

Результаты определения активности микросомальных редуктаз в тканях новообразований яичника приведены в таблице 1.

Таблица 1. Интенсивность НАДН- и НАДФН-зависимой хемилюминесценции в тканях новообразований яичника (данные приведены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения)

Table 1. The intensity of NADH- and NADPH-dependent chemiluminescence in the tissues of ovarian neoplasms (data are given in the form of mean and standard deviation)

Показатель	Доброкачественные новообразования ($n=6$)	Аденокарцинома яичников ($n=10$)
$I_{\text{НАДН}}^*$, усл. ед.	0,88 (0,55)	7,70 (3,55)
$I_{\text{НАДФН}}^{**}$, усл. ед.	1,02 (0,77)	4,40 (2,56)

* $I_{\text{НАДН}}$ пропорциональна активности цитохром *b5*-редуктазы;

** $I_{\text{НАДФН}}$ пропорциональна активности цитохром *P450*-редуктазы.

* $I_{\text{НАДН}}$ is proportional to the activity of cytochrome *b5* reductase;

** $I_{\text{НАДФН}}$ is proportional to the activity of cytochrome *P450* reductase.

Активность цитохром *b5*-редуктазы и цитохром P450-редуктазы была значимо выше в группе пациенток с аденокарциномой по сравнению с таковыми у женщин с доброкачественными новообразованиями, при этом активность цитохром *b5*-редуктазы увеличилась почти на порядок, а активность цитохром P450-редуктазы увеличилась в четыре раза. Таким образом, цитохром *b5*-редуктаза — более чувствительное метаболическое звено при раке яичников.

Оксидативная активность нейтрофилов крови и антиоксидантная ёмкость плазмы крови и перитонеальной жидкости

Для каждого случая рассчитывали оксидативную активность нейтрофилов и антиоксидантную ёмкость плазмы крови и перитонеальной жидкости (табл. 2).

Активность нейтрофилов крови в среднем соответствовала референтным значениям. Для плазмы крови значения антиоксидантной ёмкости соответствовали референтному интервалу, определённом для практически здоровых доноров, и не различались по группам. Антиоксидантная ёмкость перитонеальной жидкости для группы сравнения соответствовала показателям плазмы крови, а в случае злокачественных опухолей была увеличена примерно в два раза.

Корреляционные соотношения между экспрессией генов и показателями оксидативного метаболизма

На основании результатов экспрессии генов и ранее полученных показателей оксидативного метаболизма

рассчитывали корреляции: 1) между экспрессией генов *CYB5R*, *POR* и активностью соответствующих микросомальных редуктаз; 2) между экспрессией гена *NFKB1* и оксидативной активностью нейтрофилов; 3) между экспрессией гена *NRF2* и антиоксидантной ёмкостью крови и перитонеальной жидкости (табл. 3).

Слабая отрицательная корреляция найдена между экспрессией генов *CYB5R3* и активностью цитохром *b5*-редуктазы. Для *POR* и активности цитохром P-450 редуктазы найдена положительная корреляционная связь средней силы. Положительная корреляция средней силы также получена для уровня экспрессии гена *NFKB1* с активностью нейтрофилов крови, а также для уровня экспрессии гена *NRF2* с антиоксидантной ёмкостью плазмы крови и перитонеальной жидкости, причём корреляционная связь с антиоксидантной ёмкостью перитонеальной жидкости оказалась существенно сильнее.

ОБСУЖДЕНИЕ

К основным результатам исследования относятся: 1) снижение экспрессии гена *CYB5R3* в ткани аденокарциномы высокой степени злокачественности при повышенной на порядок активности цитохром *b5*-редуктазы; 2) отсутствие значимых изменений в экспрессии гена *POR* при повышенной в несколько раз активности цитохром P450-редуктазы; 3) снижение экспрессии гена антиапоптотического белка *BCL2*; 4) прямая корреляционная связь между активностью нейтрофилов и экспрессией гена *NFKB1*; 5) прямая корреляционная связь между антиоксидантной ёмкостью перитонеальной жидкости и плазмы

Таблица 2. Активность нейтрофилов и антиоксидантная ёмкость плазмы крови и перитонеальной жидкости (данные приведены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения), усл. ед.

Table 2. Neutrophil activity and antioxidant capacity of blood plasma and peritoneal fluid (data are given in the form of mean and standard deviation), conl. units

Группа пациенток	Антиоксидантная ёмкость S		Активность нейтрофилов крови
	плазма крови	перитонеальная жидкость	
С доброкачественными новообразованиями (<i>n</i> =6)	370 (88)	333 (110)	5,1 (3,0)
С аденокарциномой (<i>n</i> =10)	328 (132)	618 (250)	4,3 (2,1)

Таблица 3. Коэффициенты корреляции по Спирмену между уровнями экспрессии генов и показателями оксидативного метаболизма

Table 3. Spearman correlation coefficients between gene expression levels and indicators of oxidative metabolism

Параметр	Экспрессия генов				
	<i>CYB5R</i>	<i>POR</i>	<i>NFKB1</i>	<i>NRF2</i>	<i>NRF2</i>
Показатель оксидативного метаболизма	Активность цитохром <i>b5</i> -редуктазы	Активность цитохром P450-редуктазы	Активность нейтрофилов	Антиоксидантная ёмкость плазмы	Антиоксидантная ёмкость перитонеальной жидкости
Коэффициент корреляции <i>r</i> _s *	−0,19	0,45	0,67	0,36	0,63

*В нижней строке полужирным шрифтом отмечена корреляция средней силы: 0,3 ≤ *r*_s < 0,7.

*The correlation of average strength is marked in bold in the bottom line: 0,3 ≤ *r*_s < 0,7.

и экспрессией гена *NRF2*; 6) отсутствие значимых изменений в экспрессии генов ферментов оксидативного баланса *NOX4*, *SOD1* и *HMOX1* и воспаления *NFKB1* и *NRF2*.

В литературе не найдено работ по исследованию экспрессии или активности микросомальных редуктаз при раке яичников. Одна из немногочисленных работ, посвящённых изучению функции цитохром *b5*-редуктазы при эстроген-негативном раке молочной железы, показала значительную корреляцию между высокой экспрессией *CYB5R3* и низкой безрецидивной и общей выживаемостью пациентов [7]. Наши собственные исследования показали неоднозначное изменение активности цитохром *b5*-редуктазы и P450-редуктазы при папиллярном раке щитовидной железы — для наиболее злокачественных случаев мы наблюдали резкое повышение активности этих ферментов [9]. Что касается цитохром P450-редуктазы, в основном ведутся исследования её роли в метаболизме противоопухолевых препаратов, поскольку этот фермент может напрямую восстанавливать вещества [10]. Сочетание воздействия на цитохром P450-редуктазу с применением химиотерапевтических препаратов может быть новой стратегией лечения опухолей.

В наших исследованиях показано увеличение активности цитохром P450-редуктазы в тканях аденокарциномы высокой степени злокачественности (примерно в 4 раза по сравнению с доброкачественными опухолями), при этом экспрессия гена изменилась незначительно, однако положительная корреляция этих показателей свидетельствует, скорее всего, о регуляции активности этого фермента на генном уровне. Иная ситуация с цитохром *b5*-редуктазой — при значимом снижении экспрессии активность этого фермента в ткани аденокарциномы увеличилась почти на порядок. Можно предположить, что цитохром *b5*-редуктаза активнее вовлечена в канцерогенез, и это объясняется её многозначной ролью и локализацией не только в эндоплазматическом ретикулеуме, но и на внешней мембране митохондрий. Помимо восстановления цитохрома *b5*, цитохром *b5*-редуктаза поддерживает в восстановленном состоянии коэнзим Q10, регулируя таким образом внутриклеточный антиоксидантный баланс. Возможно, повышенная активность цитохром *b5*-редуктазы является ответом на внутриклеточный оксидативный стресс, а сниженная экспрессия гена — результатом отрицательной обратной регуляторной связи.

Антиапоптотический белок *BCL2* наряду с *BAX* и *p53* — основной регулятор лекарственно-индуцированного апоптоза, и *BCL2* часто характеризуется сверхэкспрессией в тканях аденокарциномы [11], повышен и уровень этого белка в моче. Наличие экспрессии *BCL2* при раке яичников — благоприятный прогностический признак, особенно в *BAX*-негативных случаях [12].

В противоположность этому мнению, Y. Mano и соавт. полагают, что экспрессия *BCL2* коррелирует с плохим ответом на химиотерапию, особенно при серозных аденокарциномах и аденокарциномах эндометрия [13].

Положительная экспрессия *BCL2* и *p53* при раке яичников тесно коррелировала с патологической стадией, метастазированием и рецидивами, то есть с плохим прогнозом [14]. Есть свидетельства того, что *BCL2* не имеет прогностической ценности в аспекте ответа на химиотерапию и выживаемость и не зависит от характера и злокачественности опухоли [15]. Таким образом, информация о роли *BCL2* в патогенезе рака яичников и его клиническом значении крайне противоречива.

В нашем исследовании экспрессия гена *BCL2* была снижена в тканях аденокарциномы, что согласуется с результатами исследования [16], где обсуждается целесообразность оценки экспрессии *BCL2* совместно с *BAX*. В целом, современная точка зрения заключается в том, что белки этого семейства могут быть перспективной терапевтической целью, однако должны рассматриваться в совокупности.

Сигнальный путь *NF-κB* тоже играет роль в патогенезе рака яичников. Сигнальный путь *p-STAT3/NF-κB/IL-6* представляет собой каскадную петлю, участвующую в ангиогенезе при раке яичников [17]. Как у многих участников оксидативного метаболизма, роль этого пути двоякая — воспаление способствует инициации онкогенеза, пролиферации и выживанию опухолевых клеток, с другой стороны, этот путь является регулятором экспрессии генов антиоксидантов [2]. В нашем исследовании показана тенденция к увеличению экспрессии гена, что согласуется с литературными данными, однако значимые различия не получены, возможно, из-за относительно небольшого размера групп.

Экспрессия гена *NFKB1* положительным образом коррелировала с активностью нейтрофилов. В недавнем метаанализе убедительно доказано, что повышение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения — плохой прогностический признак при раке яичников [18]. Повышение активности нейтрофилов является отражением воспаления и может, с одной стороны, оказывать благоприятный цитотоксический эффект [19]. С другой стороны, нейтрофилы — это мощные эффекторные клетки воспаления, способствующие опухолевой прогрессии и метастазированию, а внеклеточные нейтрофильные ловушки служат активаторами пути *NF-κB* [20]. Оксидативный стресс, источниками которого являются нейтрофилы, тесно связан с воспалением и активностью пути *NF-κB* [21], что подтверждается и нашими данными. В исследовании мы использовали новый протокол оценки активности нейтрофилов, применяющий двухстадийную стимуляцию праймирующим и основным стимулом. Этот протокол позволяет оценить полный радикал-продуцирующий потенциал нейтрофила, отражающий его максимальную активность. Для изученной когорты активность нейтрофилов в среднем соответствовала референтным значениям, что подтверждает отсутствие выраженного системного воспаления, как и отсутствие значимого повышения экспрессии *NF-κB*.

Ключевая роль *NRF2* в канцерогенезе яичников подтверждена многими исследованиями, при этом для большинства видов рака яичников наблюдается aberrантная активация *NRF2*, которая часто связана с потерей числа копий в *NRF2*-ингибирующем комплексе *KEAP1-CUL3-RBX1* [22]. В целом, высокая экспрессия *NRF2* благоприятный признак при раке яичников [23]. *NRF2* регулирует сигнальный путь HER1 и модулирует чувствительность раковых клеток к некоторым противоопухолевым средствам, что должно быть учтено при разработке стратегии лечения. С другой стороны, *NRF2* защищает клетки от окислительного стресса и стимулирует рост опухоли и её устойчивость к химиотерапевтическим препаратам, инактивируя вызванный ими оксидативный стресс.

В наших исследованиях прослеживалась тенденция к снижению экспрессии гена *NRF2* в группе пациенток с аденокарциномой, хотя значимых различий выявить не удалось. Не выходили за пределы референтного интервала и значения антиоксидантной ёмкости плазмы крови. Положительная корреляция экспрессии гена *NRF2* и антиоксидантной системы крови и перитонеальной жидкости подтверждает их взаимосвязь в единой антиоксидантно-противовоспалительной системе. Антиоксидантная ёмкость плазмы обеспечивается прежде всего мочевой кислотой, и мочевая кислота, согласно последним данным, выполняет не просто функции перехватчика АФК, но и действует на регуляторном уровне, увеличивая экспрессию мРНК, белков *NRF2* и *NRF2*-чувствительных генов, включая каталитическую субъединицу гамма-глутамат-цистеинлигазы, гемоксигеназы-1 и *NQO1* [24]. Мочевая кислота снижает убиквитинирование *NRF2* и увеличивает ядерную транслокацию белка *NRF2*, тем самым активируя путь *KEAP1-NRF2-ARE*, при этом эффекты мочевой кислоты значительно подавлялись брусатолом, ингибитором *NRF2* [25]. Таким образом, физиологические концентрации мочевой кислоты являются регулятором противовоспалительного пути *NRF2*, в то время как существенно повышенные уровни мочевой кислоты, наоборот, значительно ингибируют аутофагию и уровень белка сигнального пути *NRF2/SLC7A11/GPX4*, вызывая повреждение эндотелия и атеросклероз [26].

НАДФН-оксидаза — важнейший источник эндогенного супероксидного анион-радикала при раке яичников, при этом для эпителиального рака яичников характерен более высокий уровень экспрессии НАДФН-оксидазы по сравнению с нормальными тканями яичников. Экспрессия *NOX4* повышена при злокачественных новообразованиях яичников по сравнению с доброкачественными [27]. Повышенная экспрессия *NOX4* при раке яичников индуцируется HIF-1 альфа и инсулиноподобным фактором роста IGF-1 [1]. В нашем исследовании в группе аденокарциномы экспрессия гена *NOX4* была незначительно снижена по сравнению с таковой в группе пациенток с доброкачественными новообразованиями, этот факт требует дальнейшего тщательного изучения, поскольку регуляция

генов семейства *NOX* сложна и определяется конкретным типом клеток.

Экспрессия генов антиоксидантных ферментов *SOD1* и *HNOX1* была незначительно снижена в группе пациенток с раком яичников. Снижение экспрессии гена *SOD1* согласуется с литературными данными, демонстрирующими снижение уровня супероксиддисмутазы, каталазы и низкомолекулярных антиоксидантов (витамин С, витамин Е) при раке яичников [28]. Менее известно о нарушениях гемового метаболизма при раке яичников, прежде всего речь идет о раке, ассоциированном с эндометриозом. Эксперименты на клеточных линиях рака яичников свидетельствуют о том, что гем индуцирует экспрессию гем-оксигеназы-1 (HO-1). Низкий уровень экзогенного гема способствовал росту колоний рака яичников, а более высокие дозы гема приводили к замедлению роста колоний раковых клеток в индукции HO-1 [29]. Вместе с тем подавление цитопротекторного пути *NRF2/HO-1/xCT/GPX4* является основой действия индуктора ферроптоза при раке яичников [30]. Всё это подтверждает двойственность эффектов участников оксидативного метаболизма и необходимость тщательного изучения его роли в канцерогенезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В тканях аденокарциномы высокой степени злокачественности значительно повышена активность цитохром *b5*-редуктазы, что можно объяснить ответом на внутриклеточный оксидативный стресс, при этом снижена экспрессия гена *CYB5R3*, но не *CYB5R1* и *CYB5R2/4*. Снижение экспрессии гена *CYB5R3* может быть результатом отрицательной обратной связи. Активность цитохром P450-редуктазы также повышена, но в меньшей мере, и положительно коррелирует с экспрессией гена *POR*. Таким образом, цитохром *b5*-редуктаза в большей степени, чем цитохром P450-редуктаза, вовлечена в канцерогенез при раке яичников. Уровни экспрессии гена *NFKB1* не различались в группах, но коррелировали с активностью нейтрофилов крови, показатели которой в целом соответствовали норме. Уровни экспрессии гена *NRF2* также не различались в группах и коррелировали с показателями антиоксидантной ёмкости плазмы. Корреляция с антиоксидантной ёмкостью перитонеальной жидкости была значительно более сильной, что свидетельствует о более тесных метаболических связях на локальном уровне в брюшной полости, чем на системном уровне.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author 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.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Этическое утверждение. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике Медико-генетического научного

центра им. академика Н.П. Бочкова (протокол № 5 от 03 июля 2017 года).

Ethics approval. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Research Centre for Medical Genetics, Moscow (Protocol No. 5 of July 03, 2017).

Информированное согласие на публикацию. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных.

Consent for publication. All the patients who participated in the study signed the necessary documents on voluntary informed consent to participate in the study and the publication of their medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu W.J., Huang Y.X., Wang W., et al. NOX₄ Signaling Mediates Cancer Development and Therapeutic Resistance through HER₃ in Ovarian Cancer Cells // *Cells*. 2021. Vol. 10, N. 7. P. 1647. doi: 10.3390/cells10071647
2. Ding D.N., Xie L.Z., Shen Y., et al. Insights into the Role of Oxidative Stress in Ovarian Cancer // *Oxid Med Cell Longev*. 2021. Vol. 2021. P. 8388258. doi: 10.1155/2021/8388258
3. Strycharz-Dudziak M., Foltyn S., Dworzanski J., et al. Glutathione Peroxidase (GPx) and Superoxide Dismutase (SOD) in Oropharyngeal Cancer Associated with EBV and HPV Coinfection // *Viruses*. 2020. Vol. 12, N. 9. P. 1008. doi: 10.3390/v12091008
4. Singh N., Baby D., Rajguru J.P., et al. Inflammation and cancer // *Ann Afr Med*. 2019. Vol. 18, N. 3. P. 121–126. doi: 10.4103/aam.aam_56_18
5. Sprooten J., Vankerckhoven A., Vanmeerbeek I., et al. Peripherally-driven myeloid NFκB and IFN/ISG responses predict malignancy risk, survival, and immunotherapy regime in ovarian cancer // *J Immunother Cancer*. 2021. Vol. 9, N. 11. P. e003609. doi: 10.1136/jitc-2021-003609
6. Elahian F., Sepehrizadeh Z., Moghim B., Mirzaei S.A. Human cytochrome b5 reductase: structure, function, and potential applications // *Crit Rev Biotechnol*. 2014. Vol. 34, N. 2. P. 134–143. doi: 10.3109/07388551.2012.732031
7. Lund R.R., Leth-Larsen R., Caterino T.D., et al. NADH-Cytochrome b5 Reductase 3 Promotes Colonization and Metastasis Formation and Is a Prognostic Marker of Disease-Free and Overall Survival in Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer // *Mol Cell Proteomics*. 2015. Vol. 14, N. 11. P. 2988–2999. doi: 10.1074/mcp.M115.050385
8. Wisniewska A., Jagiello K., Mazerska Z. NADPH-cytochrome P450 reductase, not only the partner of cytochrome P450 // *Postepy Biochem*. 2009. Vol. 55, N. 3. P. 272–278.
9. Proskurnina E.V., Fedorova M.V., Sozarukova M.M., et al. Mitochondrial reductase activity in patients with thyroid neoplasms // *Endocrine*. 2021. Vol. 72, N. 3. P. 735–743. doi: 10.1007/s12020-020-02513-z
10. Saunders M.P., Patterson A.V., Chinje E.C., Harris A.L., Stratford I.J. NADPH:cytochrome c (P450) reductase activates tirapazamine (SR4233) to restore hypoxic and oxycytotoxicity in an aerobic resistant derivative of the A549 lung cancer cell line // *Br J Cancer*. 2000. Vol. 82, N. 3. P. 651–656. doi: 10.1054/bjoc.1999.0977
11. Eliopoulos A.G., Kerr D.J., Herod J., et al. The control of apoptosis and drug resistance in ovarian cancer: influence of p53 and Bcl-2 // *Oncogene*. 1995. Vol. 11, N. 7. P. 1217–1228.
12. Marx D., Binder C., Meden H., et al. Differential expression of apoptosis associated genes bax and bcl-2 in ovarian cancer // *Anticancer Res*. 1997. Vol. 17, N. 3C. P. 2233–2240.
13. Mano Y., Kikuchi Y., Yamamoto K., et al. Bcl-2 as a predictor of chemosensitivity and prognosis in primary epithelial ovarian cancer // *Eur J Cancer*. 1999. Vol. 35, N. 8. P. 1214–1219. doi: 10.1016/s0959-8049(99)00124-0
14. Liang M., Zhao J. Protein expressions of AIB1, p53 and Bcl-2 in epithelial ovarian cancer and their correlations with the clinical pathological features and prognosis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018. Vol. 22, N. 16. P. 5134–5139. doi: 10.26355/eurrev_201808_15708
15. Baekelandt M., Kristensen G.B., Nesland J.M., Trope C.G., Holm R. Clinical significance of apoptosis-related factors p53, Mdm2, and Bcl-2 in advanced ovarian cancer // *J Clin Oncol*. 1999. Vol. 17, N. 7. P. 2061. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2061
16. Chaudhry P., Srinivasan R., Patel F.D. Differential expression of Fas family members and Bcl-2 family members in benign versus malignant epithelial ovarian cancer (EOC) in North Indian population // *Mol Cell Biochem*. 2012. Vol. 368, N. 1–2. P. 119–126. doi: 10.1007/s11010-012-1350-7
17. Chen C., You F., Wu F., et al. Antiangiogenesis Efficacy of Ethanol Extract from *Amomum tsaoko* in Ovarian Cancer through Inducing ER Stress to Suppress p-STAT3/NF-κB/IL-6 and VEGF Loop // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020. Vol. 2020. P. 2390125. doi: 10.1155/2020/2390125
18. Chen G., Zhu L., Yang Y., et al. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis // *Technol Cancer Res Treat*. 2018. Vol. 17. P. 1533033818791500. doi: 10.1177/1533033818791500
19. Lichtenstein A., Seelig M., Berek J., Zigelboim J. Human neutrophil-mediated lysis of ovarian cancer cells // *Blood*. 1989. Vol. 74, N. 2. P. 805–809.

20. Klink M., Jastrzebska K., Nowak M., et al. Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation in vitro // *Scand J Immunol.* 2008. Vol. 68, N. 3. P. 328–336. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02139.x

21. Tobon-Velasco J.C., Cuevas E., Torres-Ramos M.A. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF- κ B pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014. Vol. 13, N. 9. P. 1615–1626. doi: 10.2174/1871527313666140806144831

22. Van der Wijst M.G.P., Brown R., Rots M.G. Nrf2, the master redox switch: the Achilles' heel of ovarian cancer? // *Biochim Biophys Acta.* 2014. Vol. 1846, N. 2. P. 494–509. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.09.004

23. Cho H.Y., Kim K., Kim Y.B., Kim H., No J.H. Expression Patterns of Nrf2 and Keap1 in Ovarian Cancer Cells and their Prognostic Role in Disease Recurrence and Patient Survival // *Int J Gynecol Cancer.* 2017. Vol. 27, N. 3. P. 412–419. doi: 10.1097/IGC.0000000000000908

24. Huang T.T., Hao D.L., Wu B.N., Mao L.L., Zhang J. Uric acid demonstrates neuroprotective effect on Parkinson's disease mice through Nrf2-ARE signaling pathway // *Biochem Biophys Res Commun.* 2017. Vol. 493, N. 4. P. 1443–1449. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.004

REFERENCES

1. Liu WJ, Huang YX, Wang W, et al. NOX₄ Signaling Mediates Cancer Development and Therapeutic Resistance through HER₃ in Ovarian Cancer Cells. *Cells.* 2021;10(7):1647. doi: 10.3390/cells10071647
2. Ding DN, Xie LZ, Shen Y, et al. Insights into the Role of Oxidative Stress in Ovarian Cancer. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8388258. doi: 10.1155/2021/8388258
3. Strycharz-Dudziak M, Foltyn S, Dworzanski J, et al. Glutathione Peroxidase (GPx) and Superoxide Dismutase (SOD) in Oropharyngeal Cancer Associated with EBV and HPV Coinfection. *Viruses.* 2020;12(9):1008. doi: 10.3390/v12091008
4. Singh N, Baby D, Rajguru JP, et al. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18(3):121–126. doi: 10.4103/aam.aam_56_18
5. Sprooten J, Vankerckhoven A, Vanmeerbeek I, et al. Peripherally-driven myeloid NF κ B and IFN/ISG responses predict malignancy risk, survival, and immunotherapy regime in ovarian cancer. *J Immunother Cancer.* 2021;9(11):e003609. doi: 10.1136/jitc-2021-003609
6. Elahian F, Sepehrizadeh Z, Moghim B, Mirzaei SA. Human cytochrome b5 reductase: structure, function, and potential applications. *Crit Rev Biotechnol.* 2014;34(2):134–143. doi: 10.3109/07388551.2012.732031
7. Lund RR, Leth-Larsen R, Caterino TD, et al. NADH-Cytochrome b5 Reductase 3 Promotes Colonization and Metastasis Formation and Is a Prognostic Marker of Disease-Free and Overall Survival in Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer. *Mol Cell Proteomics.* 2015;14(11):2988–2999. doi: 10.1074/mcp.M115.050385
8. Wisniewska A, Jagiello K, Mazerska Z. NADPH-cytochrome P450 reductase, not only the partner of cytochrome P450. *Postepy Biochem.* 2009;55(3):272–278.
9. Proskurnina EV, Fedorova MV, Sozarukova MM, et al. Microsomal reductase activity in patients with thyroid neoplasms. *Endocrine.* 2021;72(3):735–743. doi: 10.1007/s12020-020-02513-z
10. Saunders MP, Patterson AV, Chinje EC, Harris AL, Stratford IJ. NADPH:cytochrome c (P450) reductase activates tirapazamine (SR4233) to restore hypoxic and oxycytotoxicity in an aerobic resistant derivative of the A549 lung cancer cell line. *Br J Cancer.* 2000;82(3):651–656. doi: 10.1054/bjoc.1999.0977
11. Eliopoulos AG, Kerr DJ, Herod J, et al. The control of apoptosis and drug resistance in ovarian cancer: influence of p53 and Bcl-2. *Oncogene.* 1995;11(7):1217–1228.
12. Marx D, Binder C, Meden H, et al. Differential expression of apoptosis associated genes bax and bcl-2 in ovarian cancer. *Anticancer Res.* 1997;17(3C):2233–2240.
13. Mano Y, Kikuchi Y, Yamamoto K, et al. Bcl-2 as a predictor of chemosensitivity and prognosis in primary epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 1999;35(8):1214–1219. doi: 10.1016/s0959-8049(99)00124-0
14. Liang M, Zhao J. Protein expressions of AIB1, p53 and Bcl-2 in epithelial ovarian cancer and their correlations with the clinical pathological features and prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(16):5134–5139. doi: 10.26355/eurrev_201808_15708
15. Baekelandt M, Kristensen GB, Nesland JM, Trope CG, Holm R. Clinical significance of apoptosis-related factors p53, Mdm2, and Bcl-2 in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2061. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2061
16. Chaudhry P, Srinivasan R, Patel FD. Differential expression of Fas family members and Bcl-2 family members in benign versus malignant epithelial ovarian cancer (EOC) in North Indian population. *Mol Cell Biochem.* 2012;368(1–2):119–126. doi: 10.1007/s11010-012-1350-7
17. Chen C, You F, Wu F, et al. Antiangiogenesis Efficacy of Ethanol Extract from *Amomum tsaoko* in Ovarian Cancer through Inducing ER Stress to Suppress p-STAT3/NF- κ B/IL-6 and VEGF Loop. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:2390125. doi: 10.1155/2020/2390125
18. Chen G, Zhu L, Yang Y, et al. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2018;17:1533033818791500. doi: 10.1177/1533033818791500
19. Lin Y., Xie Y., Hao Z., et al. Protective Effect of Uric Acid on ox-LDL-Induced HUVECs Injury via Keap1-Nrf2-ARE Pathway // *J Immunol Res.* 2021. Vol. 2021. P. 5151168. doi: 10.1155/2021/5151168
20. Jiang Z., Fletcher N.M., Ali-Fehmi R., et al. Modulation of redox signaling promotes apoptosis in epithelial ovarian cancer cells // *Gynecol Oncol.* 2011. Vol. 122, N. 2. P. 418–423. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.051
21. Ghazy A.A., El-Etreby N.M., Rashad R., Moussa N. Role of Oxidative Stress in Prognosis of Ovarian Cancer // *Egypt J Immunol.* 2020. Vol. 27, N. 2. P. 31–38.
22. Senthil K., Aranganathan S., Nalini N. Evidence of oxidative stress in the circulation of ovarian cancer patients // *Clin Chim Acta.* 2004. Vol. 339, N. 1–2. P. 27–32. doi: 10.1016/j.cccn.2003.08.017
23. Hecht J.L., Janikova M., Choudhury R., et al. Labile Heme and Heme Oxygenase-1 Maintain Tumor-Permissive Niche for Endometriosis-Associated Ovarian Cancer // *Cancers (Basel).* 2022. Vol. 14, N. 9. P. 2242. doi: 10.3390/cancers14092242
24. Jing T., Guo Y., Wei Y. Carboxymethylated pachyman induces ferroptosis in ovarian cancer by suppressing NRF1/HO-1 signaling // *Oncol Lett.* 2022. Vol. 23, N. 5. P. 161. doi: 10.3892/ol.2022.13281

19. Lichtenstein A, Seelig M, Berek J, Zigelboim J. Human neutrophil-mediated lysis of ovarian cancer cells. *Blood*. 1989;74(2): 805–809.
20. Klink M, Jastrzebska K, Nowak M, et al. Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation in vitro. *Scand J Immunol*. 2008;68(3):328–336. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02139.x
21. Tobon-Velasco JC, Cuevas E, Torres-Ramos MA. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF- κ B pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(9):1615–1626. doi: 10.2174/1871527313666140806144831
22. Van der Wijst MGP, Brown R, Rots MG. Nrf2, the master redox switch: the Achilles' heel of ovarian cancer? *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(2):494–509. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.09.004
23. Cho HY, Kim K, Kim YB, Kim H, No JH. Expression Patterns of Nrf2 and Keap1 in Ovarian Cancer Cells and their Prognostic Role in Disease Recurrence and Patient Survival. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(3):412–419. doi: 10.1097/IGC.0000000000000908
24. Huang TT, Hao DL, Wu BN, Mao LL, Zhang J. Uric acid demonstrates neuroprotective effect on Parkinson's disease mice through

- Nrf2-ARE signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(4):1443–1449. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.004
25. Lin Y, Xie Y, Hao Z, et al. Protective Effect of Uric Acid on ox-LDL-Induced HUVECs Injury via Keap1-Nrf2-ARE Pathway. *J Immunol Res*. 2021;2021:5151168. doi: 10.1155/2021/5151168
26. Jiang Z, Fletcher NM, Ali-Fehmi R, et al. Modulation of redox signaling promotes apoptosis in epithelial ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):418–423. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.051
27. Ghazy AA, El-Etreby NM, Rashad R, Moussa N. Role of Oxidative Stress in Prognosis of Ovarian Cancer. *Egypt J Immunol*. 2020;27(2):31–38.
28. Senthil K, Aranganathan S, Nalini N. Evidence of oxidative stress in the circulation of ovarian cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2004;339(1–2):27–32. doi: 10.1016/j.cccn.2003.08.017
29. Hecht JL, Janikova M, Choudhury R, et al. Labile Heme and Heme Oxygenase-1 Maintain Tumor-Permissive Niche for Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2242. doi: 10.3390/cancers14092242
30. Jing T, Guo Y, Wei Y. Carboxymethylated pachyman induces ferroptosis in ovarian cancer by suppressing NRF1/HO-1 signaling. *Oncol Lett*. 2022;23(5):161. doi: 10.3892/ol.2022.13281

ОБ АВТОРАХ

***Проскурнина Елена Васильевна**, д-р мед. наук, доцент, главный научный сотрудник;
адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8243-6339>;
e-mail: proskurnina@gmail.com

Федорова Мария Витальевна, врач акушер-гинеколог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7859-6698>;
e-mail: theklazontag@yandex.ru

Савинова Екатерина Алексеевна, научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5286-516X>;
e-mail: savinova.ekaterina96@yandex.ru

Вознесенский Владимир Игоревич, канд. мед. наук, врач-онколог, акушер-гинеколог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5135-0997>;
e-mail: vlad525@gmail.com

Костюк Светлана Викторовна, д-р мед. наук, доцент, заведующая лабораторией;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>;
e-mail: svet-vk@yandex.ru

Соснова Елена Алексеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

AUTHORS' INFO

***Elena V. Proskurnina**, MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Chief Researcher;
address: 115522, Moscow, Moskvorechye str., 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8243-6339>;
e-mail: proskurnina@gmail.com

Mariya V. Fedorova, MD, obstetrician-gynecologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7859-6698>;
e-mail: theklazontag@yandex.ru

Ekaterina A. Savinova, MD, research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5286-516X>;
e-mail: savinova.ekaterina96@yandex.ru

Vladimir I. Voznesenskii, MD, Cand. Sci. (Med.), oncologist, obstetrician-gynecologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5135-0997>;
e-mail: vlad525@gmail.com

Svetlana V. Kostyuk, MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Head of the Laboratory;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>;
e-mail: svet-vk@yandex.ru

Elena A. Sosnova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author