DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-132-136

Факторы семейства VEGF, IGF и TGF- β 1 в ткани сальника при раке яичников

Е.М. Франциянц, Т.И. Моисеенко, Д.Ю. Якубова, Н.Д. Черярина, А.П. Меньшенина, Е.В. Вереникина, М.Л. Адамьян

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить содержание уровней фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGF-A, рецептора VEGFR1, VEGF-C, рецептора VEGFR3, трансформирующего фактора роста β (Transforming growth factor β , TGF- β), инсулиноподобного фактора роста (Insulin-like growth factor, IGF) IGF-1, IGF-2 и инсулиноподобного фактора роста — связывающего белка 3 (Insulin-like growth factor-binding protein 3, IGFBP3) в ткани метастатически пораженного и не пораженного большого сальника у больных раком яичников (РЯ) с целью выявления преме́тастатических ниш заболевания.

Материал и методы: в исследование вошли образцы тканей большого сальника 51 пациентки с РЯ $T_{2-3}N_xM_{0-1}$, группу контроля составили 17 больных, сопоставимых по возрасту, с неонкологическими заболеваниями. Уровни VEGF-A, VEGFR1, VEGF-C, VEGFR3, IGF-1, IGF-2, IGFBP3 и TGF- β 1 определяли с помощью стандартных тест-систем иммуноферментного анализа.

Результаты исследования: экспрессия VEGF-A была выше не только в метастатически пораженном большом сальнике, но и в сальнике без морфологических признаков метастазирования, иницируя в нем процесс ангиогенеза. Высокая экспрессия VEGF-C и VEGFR3 иницирует процесс лимфангиогенеза в уже пораженном сальнике. Более выраженная экспрессия VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов в метастазах подтверждает концепцию использования антиангиогенного лечения при диссеминированной карциноме и для лечения пациентов с резидуальными опухолями. Уровни IGF-2 и IGFBP3 не имели достоверного отличия между пораженными и непораженными участками большого сальника в организме больных РЯ, однако значимо превышали этот показатель в группе контроля. Нами получено более высокое содержание TGF- β 1 в ткани большого сальника, еще не пораженного опухолевым процессом, по сравнению с метастатически измененными тканями сальника.

Заключение: взаимодействие между VEGF-A, IGF-1 и TGF- β может служить регулятором метаболического состояния органов для вторичных опухолей, маркируя преме́тастатическую нишу и обеспечивая мезенхимально-эпителиальный переход циркулирующих опухолевых клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, преме́тастатическая ниша, метастатически пораженный большой сальник, большой сальник без метастазов, фактор роста эндотелия сосудов, VEGF-A, VEGF-C, IGF-1, TGF- β .

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Якубова Д.Ю. и др. Факторы семейства VEGF, IGF и TGF- β 1 в ткани сальника при раке яичников. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(3):132–136. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-132-136.

VEGF family members, IGF, and TGF- β 1 in the omentum in ovarian cancer

E.M. Frantsiyants, T.I. Moiseenko, D.Yu. Yakubova, N.D. Cheryarina, A.P. Men'shenina, E.V. Verenikina, M.L. Adamyan

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) A and C, VEGF receptor (VEGFR) 1 and 3, transforming growth factor β (TGF- β), insulin-like growth factor (IGF) 1 and 2, and insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP3) in women with and without omental metastasis of ovarian cancer to identify pre-metastatic niches.

Patients and Methods: omental samples obtained from 51 women with ovarian cancer (stage $T_{2-3}N_xM_{0-1}$) were examined. Controls were 17 age-matched women with non-oncological diseases. The levels of VEGF-A, VEGF-C, VEGFR1, VEGFR3, IGF-1, IGF-2, IGFBP3, and TGF- β 1 were measured by standard ELISA protocols.

Results: VEGF-A expression was higher both in omental metastasis and omentum without morphological signs of metastasis thus initiating angiogenesis. High expression of VEGF-C and VEGFR3 initiates lymphangiogenesis in omental metastasis. Greater expression of VEGF-A, VEGF-C, and their receptors in metastases favors antiangiogenic treatment approach in disseminated carcinoma and residual cancer. The levels of IGF-2 and IGFBP3 were similar in omental metastasis and intact omentum in ovarian cancer but were significantly higher as compared with the control group. TGF- β 1 level was higher in intact omentum as compared with omental metastasis.

Conclusion: the interaction between VEGF-A, IGF-1, and TGF- β may be a regulator of organ metabolic conditions by labelling pre-metastatic niches and providing mesenchymal-epithelial transition of circulating tumor cells.

KEYWORDS: ovarian cancer, pre-metastatic niche, omental metastasis, greater omentum without metastases, vascular endothelial growth factor, VEGF-A, VEGF-C, IGF-1, TGF- β .

FOR CITATION: Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Yakubova D.Yu. et al. VEGF family members, IGF, and TGF- β 1 in the omentum in ovarian cancer. Russian Medical Inquiry. 2020;4(3):132–136. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-132-136.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) — фатальное гинекологическое злокачественное новообразование, характеризующееся диссеминированным перитонеальным метастазированием [1]. РЯ обладает специфическим метастатическим тропизмом к большому сальнику с высоким содержанием жиров. Имеются данные, свидетельствующие о том, что большой сальник играет ключевую роль в создании микроокружения метастатической опухоли в брюшной полости [2].

Распространение серозного РЯ представляет собой уникальный молекулярный механизм. Понимание молекулярных и клеточных детерминант образования метастатических клеток рака, высвобождения и взаимодействия их с микросредой поможет сформировать фундаментальную основу патогенеза РЯ, которая необходима для создания новых методов лечения, направленных на предотвращение перитонеальной диссеминации [3].

Исследования с использованием эксплантатов сальниковой ткани больных РЯ, адаптированных к условиям трехмерной культуры *ex vivo*, подтвердили наличие тесной взаимосвязи между популяциями клеток большого сальника и опухолями. A.K. Mitra et al. (2012) [4] предоставили доказательство того, что секреторные и провоспалительные свойства опухолей яичников изменяют сальниковые фибробласты в фибробласты, ассоциированные с раком, которые секретируют ростовые и хемотаксические молекулы для поддержки прогрессирования опухоли.

Сигнальные пути семейства VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактора роста эндотелия сосудов) играют основную роль в ангиогенезе и лимфангиогенезе опухоли [5, 6]. VEGF-A, -B, -C и -D и PlGF (Placental growth factor, плацентарный фактор роста) передают сигналы через три рецептора тирозинкиназы: VEGFR1, 2 и 3. VEGF-A связывается с VEGFR1 и VEGFR2 и является основным стимулятором роста и распространения опухоли. Передача сигналов VEGF-A/VEGFR2 считается наиболее важным путем ангиогенеза опухоли, индуцируя эндотелиальную проницаемость и стимулируя накопление асцитической жидкости у больных РЯ [7, 8]. VEGF-C и -D действуют в основном через VEGFR3, стимулируя лимфангиогенез и способствуя образованию ангиогенных ростков [9].

Сигнальный путь IGF (Insulin-like growth factor, инсулиноподобный фактор роста) модулирует энергетический обмен и рост клеток в нормальных условиях. В последние годы было показано, что IGF и его активация передачи сигналов вовлечены в пролиферацию раковых клеток, антиапоптоз и метастазирование при различных видах рака, а сигнальный путь IGF-1 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход посредством активации сигнального преобразователя и активатора транскрипции 5 (Signal transducer and activator of transcription 5 — Stat5) [10].

TGF- β (Transforming growth factor β , трансформирующий фактор роста β) может вызывать эпителиально-мезенхимальный переход и миграцию опухолевых клеток, увеличивать их агрессивность и выживаемость, изменять характеристики клеток, реконструировать внеклеточную матрицу и повышать метаболизм клеток, благоприятный для инвазии РЯ и метастазирования [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания VEGF-A, VEGFR1, VEGF-C, VEGFR3, TGF- β , IGF-1, IGF-2 и IGFBP3 в ткани метастатически пораженного и не пораженного большого сальника у больных РЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли образцы тканей большого сальника 51 больной РЯ T₂₋₃N_xM₀₋₁ (группа 2), из них метастазы в сальник имели 37 пациенток, без метастазов — 14 пациенток. Средний возраст больных составил 60 $\pm$ 1,9 года. Диагноз у всех больных был верифицирован на догоспитальном этапе, обследование проведено согласно рекомендуемым стандартам. Группу контроля составили 17 больных аналогичного возраста с неонкологическими заболеваниями.

Операция всем больным была выполнена в стандартном рекомендуемом объеме: пангистерэктомия, оментэктомия, оптимальное/субоптимальное удаление видимых метастатических очагов в пределах брюшной полости. Все удаленные органы и ткани подвергались морфологическому исследованию. Гистологически все удаленные опухоли являлись серозной цистаденокарциномой G₂–G₃. Для иммуноферментного анализа (ИФА) проводился интраоперационный забор образцов пораженных и непораженных фрагментов большого сальника.

Ткани гомогенизировали, получали 10% цитозольную фракцию, приготовленную на 0,1 молярном калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% бычий сывороточный альбумин. После центрифугирования образцы хранили при -80° С для анализов с помощью ИФА. Замороженные образцы медленно оттаивали при 4° С. За полчаса до экспериментов образцы оставались при комнатной температуре. Уровни VEGF-A, VEGFR1, VEGF-C, VEGFR3, IGF-1, IGF-2, IGFBP3 и TGF- β 1 определяли с помощью стандартных тест-систем ИФА (Bender-medsystem, Австрия).

Все процедуры были одобрены комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10,0 с определением средних значений и указанием стандартных отклонений. Значимость различий средних показателей оценивалась с помощью критерия суммы рангов Вилкоксона. Существенными считали различия при $p < 0,05$. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования представлены в таблице 1. Установлено, что в ткани сальника больных РЯ без метастатического процесса уровень VEGF-A был выше показателя в ткани контрольной группы в 2,6 раза, а VEGFR1 не имел достоверных отличий от показателей контрольной группы. В ткани сальника, пораженного метастазами, содержание VEGF-A и VEGFR1 было повышенным в 6,3 раза и 3,1 раза относительно таковых в группе контроля и в 2,5 раза и 2,8 раза — относительно ткани сальника без метастазов.

Содержание VEGF-C в ткани сальника больных РЯ без метастатического процесса было снижено относительно показателей в контрольной группе в 5,5 раза, а VEGFR3, напротив, повышено в 2,2 раза. В ткани сальника, пораженного метастазами, содержание VEGF-C и VEGFR3 было выше в 7,8 раза и 3,6 раза относительно величин в контрольной группе и в 43,3 раза и 1,6 раза ($p < 0,05$) выше, чем в ткани сальника, не пораженного злокачественным процессом.

Таблица 1. Содержание факторов роста в ткани большого сальника у пациенток группы контроля и пациенток с раком яичников, не имеющих и имеющих метастазы в большой сальник**Table 1.** The levels of growth factors in greater omentum in the controls and women with and without omental metastasis of ovarian cancer

Показатели Parameters	Сальник пациенток группы контроля Controls (n=17)	Сальник пациенток с раком яичника без метастазов Ovarian cancer without omental metastasis (n=14)	Сальник пациенток с раком яичника и метастазами Ovarian cancer with omental metastasis (n=37)
VEGF-A, пг/г ткани / VEGF-A, pg/g	202,7±18,3	521,3±55,7 ¹	1286,2±134,1 ^{1,2}
VEGFR1, нг/г ткани / VEGFR1, ng/g	4,8±0,6	5,6±0,5	15,1±1,7 ^{1,2}
VEGF-C, нг/г ткани / VEGF-C, ng/g	6,1±0,8	1,1±0,2 ¹	47,6±4,9 ^{1,2}
VEGFR3, нг/г ткани / VEGFR3, ng/g	0,5±0,06	1,1±0,18 ¹	1,8±0,22 ^{1,2}
IGF-1, нг/г ткани / IGF-1, ng/g	49,5±5,2	99,6±8,4 ¹	244,1±26,9 ^{1,2}
IGF-2, нг/г ткани / IGF-2, ng/g	16,5±1,9	20,9±2,5	46,7±5,0 ^{1,2}
IGFBP3, нг/г ткани / IGFBP3, ng/g	115,7±10,7	109,4±11,3	391,5±42,8 ^{1,2}
TGF-β1, пг/г ткани / TGF-β1, pg/g	665,5±54,3	1945,2±210,6 ¹	1508,1±147,2 ^{1,2}

Примечание. ¹ – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ² – $p < 0,05$ по сравнению с группой имеющих рак яичников без метастазов.Note. ¹ – $p < 0,05$ as compared with the control group, ² – $p < 0,05$ as compared with women with ovarian cancer without omental metastasis.

Уровень IGF-2 и IGFBP3 в ткани сальника, не пораженного метастазами, не имел достоверных отличий от показателей в контрольной группе. Вместе с тем содержание IGF-1 в указанных образцах превосходило значения контрольной группы в 2 раза. В ткани сальника, пораженного метастазами, уровень IGF-1, IGF-2 и IGFBP3 был выше значений контрольной группы в 4,9 раза, 2,8 раза и 3,4 раза соответственно и выше показателей в ткани сальника, не пораженного метастазами, в 2,5 раза, 2,2 раза и 3,6 раза соответственно.

Содержание TGF-β1 было повышено в ткани сальника, не пораженного метастатическим процессом, в 2,9 раза, а в ткани метастатического сальника — в 2,3 раза.

Таким образом, найдены изменения уровня некоторых факторов роста, связанные с метастатическим поражением сальника при РЯ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

70% вновь диагностированных больных РЯ и почти все рецидивирующие случаи имеют скопление многоклеточных опухолевых клеток в брюшной полости, взвешенных в перитонеальной жидкости [12]. Некоторые из отдельных опухолевых клеточных кластеров, взвешенных в асцитической жидкости, поддерживают жизнеспособность и колонизируют висцеральную и париетальную брюшины малого таза и брюшной полости посредством движения перитонеального выпота [13]. Исследование неклеточных фракций асцитической жидкости, выделенных у пациенток с РЯ, выявило наличие митогенных факторов, компонентов внеклеточного матрикса и различных провоспалительных молекул [14].

Чтобы обеспечить адекватное кровоснабжение, гемопоэтические клетки-предшественники инициируют процесс ангиогенеза в преметастатической нише [15]. Локальные эндотелиальные клетки-предшественники способствуют ангиогенезу посредством передачи сигналов VEGF [16]. Этот предшествующий ангиогенез делает преметастатическую нишу способной удовлетворить потребность опухоли в питательных веществах для последующего быстрого метастатического роста.

Наши результаты показывают, что VEGF-A, по-видимому, является перспективным ангиогенным маркером

при метастатическом РЯ. Экспрессия VEGF-A была выше не только в метастатически пораженном большом сальнике, но и в сальнике без морфологических признаков метастазирования, инициируя в нем процесс ангиогенеза. Что касается лимфангиогенных факторов, высокая экспрессия VEGF-C и VEGFR3 инициирует процесс лимфангиогенеза в уже пораженном сальнике. Однако в преметастатической нише, какой можно считать большой сальник, еще не пораженный метастазами, но находящийся в организме больной РЯ, лимфангиогенез, вероятно, подавлен для снижения дренирующей функции. Наши нынешние результаты показали более сильную экспрессию VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов в метастазах, подтверждая концепцию использования антиангиогенного лечения при диссеминированной карциноме и для лечения пациентов с резидуальными опухолями. Для повышения эффективности противоопухолевого лечения было бы полезно блокировать как ангиогенный, так и лимфангиогенный путь при РЯ.

Семейство IGF представляет собой сложный молекулярный сигнальный путь, который играет важную роль в онкогенезе, прогрессировании опухоли и метастазировании [17]. Одним из ключевых факторов в этом семействе является IGF-1, который является эндокринным и аутокринным/паракринным пептидом, экспрессирующимся в большинстве типов клеток. При развитии опухолевого процесса IGF-1 и IGFBP-3 участвуют в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Некоторые эпидемиологические исследования предполагают связь циркулирующих уровней IGF-1 / IGFBP-3 с риском развития РЯ [18].

Наши результаты показывают, что IGF-1 может служить регулятором метаболизма по аутокринно-паракринному пути в ткани еще не пораженного метастазами сальника, т. к. все члены этого семейства участвуют в метастазировании. Сообщалось, что секреция IGFBP-3 стимулируется VEGF, а секреция IGF, IGFBP-3 и VEGF вызывается индуцируемым гипоксией фактором (Hypoxia-inducible factor 1-α, HIF-1α) [19].

TGF-β является плейотропным цитокином, который контролирует пролиферацию, дифференцировку, эмбриональное развитие, ангиогенез, заживление ран и другие функции во многих типах клеток. При распространенных

формах рака TGF- β индуцирует множество метаболических путей, которые приводят к росту, инвазии и метастазированию раковых клеток [20].

Мы показали, что TGF- β экспрессируется не только в ткани метастатически пораженного сальника, что согласуется с вышеприведенными данными, но и в ткани сальника, еще не пораженного злокачественным процессом, но находящегося в организме больных РЯ. Этот факт можно рассматривать двояко. С одной стороны, известно, что TGF- β действует как супрессор опухолей в нормальных эпителиальных клетках и на ранних стадиях опухолевого процесса [20], с другой — TGF- β индуцирует прогрессирование рака через эпителиально-мезенхимальный переход, который является важным этапом инвазии и метастазирования рака [11]. И нам ближе вторая точка зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что взаимодействие между VEGF-A, IGF-1 и TGF- β может служить регулятором метаболического состояния органов для вторичных опухолей, маркируя преметастатическую нишу и обеспечивая мезенхимально-эпителиальный переход циркулирующих опухолевых клеток. Несомненно, понимание тонких механизмов взаимодействия данных факторов в предопухолевых нишах приблизит фармакологов и онкологов к повышению эффективности лечения больных РЯ — заболевания с чрезвычайно высокой тропностью к имплантационному метастазированию.

Литература/References

- Miranda F., Mannion D., Liu S. et al. Salt-Inducible Kinase 2 Couples Ovarian Cancer Cell Metabolism with Survival at the Adipocyte-Rich Metastatic Niche. *Cancer Cell*. 2016;30:273–289. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.06.020.
- Motohara T., Masuda K., Morotti M. et al. An evolving story of the metastatic voyage of ovarian cancer cells: cellular and molecular orchestration of the adipose-rich metastatic microenvironment. *Oncogene*. 2019;38(16):2885–2898. DOI: 10.1038/s41388-018-0637-x.
- Farsinejad S., Cattabiani T., Muranen T., Iwanicki M. Ovarian Cancer Dissemination-A Cell Biologist's Perspective. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):1957. DOI: 10.3390/cancers11121957.
- Mitra A.K., Zillhardt M., Hua Y. et al. MicroRNAs reprogram normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts in ovarian cancer. *Cancer Discov*. 2012;2:1100–1108. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0206.
- Моисеенко Т.И., Кит О.И., Франциянц Е.М. и др. Показатели системы ростовых факторов при различных вариантах роста рака шейки матки и их биологический смысл. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2017;3(195–2):83–89. [Moiseenko T.I., Kit O.I., Frantsiyants E.M. et al. Parameters of the system of growth factors in different growth patterns of cervical cancer and their biological meaning. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Yestestvennyye nauki*. 2017;3:83–89 (in Russ.).]
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И. и др. Факторы роста семейства VEGF и FGF в сыворотке крови в динамике развития рака яичников. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;1. (Электронный ресурс). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25898>. Дата обращения 06.05.2020.
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I. et al. Growth factors of VEGF and FGF 21 family in blood serum in the ovarian cancer dynamics. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;1. (Electronic recourse). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25898> Access date 06.05.2020 (in Russ.).]
- Sopo M., Anttila M., Hämäläinen K. et al. Expression profiles of VEGF-A, VEGF-D and VEGFR1 are higher in distant metastases than in matched primary high grade epithelial ovarian cancer. *BMC cancer*. 2019;19(1):584. DOI: 10.1186/s12885-019-5757-3.
- Lohela M., Bry M., Tammela T., Alitalo K. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. *Curr Opin Cell Biol*. 2009;21(2):154–165. DOI: 10.1016/j.ceb.2008.12.012.
- Sallinen H., Heikura T., Koponen J. et al. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict malignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2014;14(1):696. DOI: 10.1186/1471-2407-14-696.
- Zhao C., Wang Q., Wang B. et al. IGF-1 induces the epithelial-mesenchymal transition via Stat5 in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(67):111922–111930. DOI: 10.18632/oncotarget.22952.
- Al Ameri W., Ahmed I., Al-Dasim F.M. et al. Cell Type-Specific TGF- β Mediated EMT in 3D and 2D Models and Its Reversal by TGF- β Receptor Kinase Inhibitor in Ovarian Cancer Cell Lines. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(14):3568. DOI: 10.3390/ijms20143568.
- Kim S., Han Y., Kim S.I. et al. Tumor evolution and chemoresistance in ovarian cancer. *NPJ Precis. Oncol*. 2018;2:20. DOI: 10.1038/s41698-018-0063-0.
- Berek J.S., Crum C., Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int. J. Gynaecol. Obs*. 2012;119:S118–S129. DOI: 10.1016/S0020-7292(12)60025-3.
- Ahmed N., Stenvers K.L. Getting to know ovarian cancer ascites: Opportunities for targeted therapy-based translational research. *Front. Oncol*. 2013;3:256. DOI: 10.3389/fonc.2013.00256.
- Feng W., Dean D.C., Hornicek F.J. et al. Exosomes promote pre-metastatic niche formation in ovarian cancer. *Mol Cancer*. 2019;18(1):124. DOI: 10.1186/s12943-019-1049-4.
- Liu Y., Cao X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell*. 2016;30:668–681. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.011.
- Wang Q., Bian C. E., Peng H. et al. Association of circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 with the risk of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(3):623–628. DOI: 10.3892/mco.2015.516.
- Peeters P.H., Lukanova A., Allen N. et al. Serum IGF-I, its major binding protein (IGFBP-3) and epithelial ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Endocr Relat Cancer. 2007;14:81–90. DOI: 10.1677/erc.1.01264.
- Ishikura N., Yorozu K., Kurasawa M. et al. Sustained effect of continuous treatment with bevacizumab following bevacizumab in combination with chemotherapy in a human ovarian clear cell carcinoma xenograft model. *Oncol Rep*. 2019;42(3):1057–1065. DOI: 10.3892/or.2019.7211.
- Derynck R., Muthusamy B.P., Saetern K.Y. Signaling pathway cooperation in TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition. *Curr. Opin. Cell Biol*. 2014;31:56–66. DOI: 10.1016/j.ceb.2014.09.001.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Франциянц Елена Михайловна — д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0003-3618-6890.

Моисеенко Татьяна Ивановна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0003-4037-7649.

Якубова Дарья Юрьевна — аспирант отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0001-8204-0855.

Черярина Наталья Дмитриевна — научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0002-3711-8155.

Меньшенина Анна Петровна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0002-7968-5078.

Вереникина Екатерина Владимировна — к.м.н., заведующая отделением онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0002-1084-5176.

Адамян Мери Людвиговна — к.м.н., научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID iD 0000-0003-4188-3746.

Контактная информация: Меньшенина Анна Петровна, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 15.05.2020, поступила после рецензирования 29.05.2020, принята в печать 11.06.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Elena M. Frantsiyants — Dr. of Sci. (Biol.), Deputy Director General for Science, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14th Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3618-6890.

Tat'yana I. Moiseenko — Dr. of Sci. (Med.) Professor, Senior Researcher of the Division of Reproductive System Tumors, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14th Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4037-7649.

Dar'ya Yu. Yakubova — postgraduate student of the Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14th Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8204-0855.

Natal'ya D. Cheryarina — Researcher of the Laboratory of the Study of Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14th Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3711-8155.

Anna P. Men'shenina — Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Division of Reproductive System Tumors, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14th Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7968-5078.

Ekaterina V. Verenikina — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14th Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1084-5176.

Meri L. Adamyan — Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Division of Reproductive System Tumors, National Medical Research Centre for Oncology. 63, 14th Line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4188-3746.

Contact information: Anna P. Men'shenina, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no **conflict of interests**. **Received 15.05.2020, revised 29.05.2020, accepted 11.06.2020.**