Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 797-804

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 797-804

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ Wnt/β-CATENIN И WISP1, IL-8 КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Абакумова Т.В.[1], Долгова Д.Р.[1], Антонеева И.И.[1, 2], Мягдиева И.Р.[1], Генинг Т.П.[1], Генинг С.О.[3], Бурханова Е.В.[1]

[1] *ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия*
[2] *ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, Россия*
[3] *ООО «Лучи Здоровье», Москва, Россия*

Резюме. Данные эксперимента свидетельствуют о роли Wnt/β-catenin сигналинга при прогрессировании рака яичников и устойчивости к химиотерапии. Построение прогностической модели риска исхода рака яичников на основании совокупности количественных показателей в сыворотке крови компонентов Wnt-сигналинга позволит дифференцировать стадии распространенного рака яичников и оценить риск метастазирования. Целью исследования была оценка прогностической значимости циркулирующих молекул Wnt-сигналинга – β-catenin и WISP1, IL-8 при распространенном раке яичников. В плазме крови 30 первичных пациенток с распространенным раком яичников III-IV стадии по FIGO методом ИФА оценивали уровень IL-8, β-catenin и WISP1 (пг/мл). Все обследованные были разделены на группы: I – платинорезистентная; II – платиночувствительная. В качестве контроля использовали плазму крови соматически здоровых женщин. Статистическая обработка проводилась с использованием Statistica 13. Анализ времени без прогрессирования пациентов проводился методом регрессии Кокса и Каплана–Мейера. Для выделения категорий на основе значений, используемых в прогнозировании, определяли точку разделения (cut-point) (Jamovi 2.4.14). Установлено значимое, по сравнению с контролем, повышение уровня β-catenin на III и IV стадиях заболевания. При этом не установлено значимых различий между изученными показателями в зависимости от чувствительности к стандартной химиотерапии. Мультивариантная модель Кокса показала возможность оценки риска развития IV стадии рака яичников по уровню β-catenin в плазме крови ($p = 0,033$). При этом риск развития IV стадии рака яичников возрастает при одновременно повышенных уровнях β-catenin (более 28,1 пг/мл) и WISP1 (более 445 пг/мл) в плазме крови ($R^2 = 0,451$, $\chi^2 = 28,4$, $p = 0,001$). Установлено резкое увеличение уровня сывороточного IL-8 на IV стадии (cut-point = 87,3 пг/мл, $p = 0,001$), и медиана времени без прогрессирования составляет 9,8 месяца [95% ДИ 8,1-14]. При повышении цир-

Адрес для переписки:
Абакумова Татьяна Владимировна
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»
432017, Россия, г. Ульяновск,
ул. Архитектора Ливчака, 2.
Тел.: 8 (8422) 32-70-71.
E-mail: taty-abakumova@yandex.ru

Address for correspondence:
Tatyana V. Abakumova
Ulyanovsk State University
2 Arch. Livchak St
Ulyanovsk
432017 Russian Federation
Phone: +7 (8422) 32-70-71.
E-mail: taty-abakumova@yandex.ru

Образец цитирования:
Т.В. Абакумова, Д.Р. Долгова, И.И. Антонеева, И.Р. Мягдиева, Т.П. Генинг, С.О. Генинг, Е.В. Бурханова «Циркулирующие опухолевые сигнальные молекулы Wnt/β-catenin и WISP1, IL-8 как прогностические биомаркеры при раке яичников» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 797-804.
doi: 10.46235/1028-7221-17091-CTS

© Абакумова Т.В. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
T.V. Abakumova, D.R. Dolgova, I.I. Antoneeva, I.R. Myagdieva, T.P. Gening, S.O. Gening, E.V. Burkhanova "Circulating tumor signaling molecules Wnt/β-catenin and WISP1, IL-8 as prognostic biomarkers in ovarian cancer", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 797-804.
doi: 10.46235/1028-7221-17091-CTS

© Abakumova T.V. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17091-CTS

кулирующего IL-8 на 1 пг/мл отношение рисков увеличивается в 1,02 раза (p < 0,001). Таким образом, установленные уровни циркулирующих в крови IL-8, β-catenin могут быть рассмотрены как прогностические факторы при оценке прогрессирования рака яичников. При этом для дифференциальной диагностики III и IV стадий рака яичников статистическую значимость совместно демонстрировали β-catenin и WISP-1 плазмы крови.

Ключевые слова: рак яичников, сигнальный путь, циркулирующий β-catenin, WISP1, IL-8, время без прогрессирования

CIRCULATING TUMOR SIGNALING MOLECULES Wnt/β-CATENIN AND WISP1, IL-8 AS PROGNOSTIC BIOMARKERS IN OVARIAN CANCER

Abakumova T.V.[a], Dolgova D.R.[a], Antoneeva I.I.[a, b], Myagdieva I.R.[a], Gening T.P.[a], Gening S.O.[c], Burkhanova E.V.[a]

[a] *Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation*
[b] *Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russian Federation*
[b] *Luchi Zdorovye LLC, Moscow, Russian Federation*

Abstract. Experimental data suggest a role for Wnt/β-catenin signaling in ovarian cancer progression and chemotherapy resistance. Development of a prognostic model for ovarian cancer outcomes based on circulating Wnt signaling molecules will allow staging of advanced ovarian cancer and assessment of metastasis risk. The aim of our study was to evaluate prognostic significance of circulating Wnt signaling molecules (β-catenin and WISP1, IL-8) in advanced ovarian cancer. The levels of IL-8, β-catenin and WISP1 (pg/mL) were assessed by ELISA technique in blood plasma of 30 primary patients with advanced ovarian cancer stage III-IV according to FIGO scale. All patients were divided into groups: I, platinum-resistant; II, platinum-sensitive. The control included plasma samples from somatically healthy women. Statistical processing was carried out using Statistica 13. Analysis of progression-free time was carried out using the Cox regression method, and the patient survival was assessed using the Kaplan–Meier method. A cutoff point was defined to assess categories based on the values used for prediction (Jamovi 2.4.14). A significant increase in β-catenin level against control was revealed at stages III and IV of malignant disease. However, no significant differences depending on sensitivity to standard chemotherapy were found for the studied parameters. The Cox model enabled us to estimate the risk of developing stage IV ovarian cancer based on β-catenin level in blood plasma (p = 0.033). Moreover, the risk of progression to stage IV ovarian cancer increases with elevation of both β-catenin (>28.1) and WISP1 levels (>445) in blood plasma ($R^2 = 0.451$, $\chi^2 = 28.4$, p = 0.001). A sharp increase in serum IL-8 levels was found at stage IV (cutoff-point = 87.3, p = 0.001), and the median progression-free time was 9.8 months [95% CI 8.1-14]. Upon increase in circulating IL-8 by 1 pg/ml, the odds ratio increases by 1.02 (p < 0.001). Hence, the established levels of circulating IL-8 and β-catenin in blood plasma may be considered prognostic factors for assessing progression of ovarian cancer. Meanwhile, for discerning stage III-IV ovarian cancer, a joint statistical significance was shown for β-catenin and WISP-1 in blood plasma.

Keywords: ovarian cancer, signaling pathway, circulating β-catenin, WISP1, IL-8, progression-free time

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 24-25-00269.

Введение

Эпителиальный рак яичников (РЯ) представляет собой самое смертоносное среди гинекологических злокачественных новообразований, с 5-летней выживаемостью 20-30% [10], на ранних стадиях которого практически отсутствуют специфические симптомы. В прогрессировании РЯ задействовано множество сигнальных путей, в том числе сложный Wnt-сигналинг. На сегодня показано, что активность Wnt коррелирует со степенью злокачественности, химиорезистентностью, эпителиально-мезенхимальным переходом и плохим прогнозом у пациентов с РЯ [13].

β-catenin (CTNNB1) играет двойную роль в клетке. Он является ключевым эффектором сигнального пути Wnt/β-catenin, будучи коактиватором транскрипции генов-мишеней TCF/LEF, и выступает ключевым компонентом клеточной адгезии на основе кадгерина. Данные литера-

туры подтверждают существование мембранного, цитоплазматического и ядерного пулов CTNNB1 [11]. Нарушение регуляции передачи сигналов Wnt/β-catenin может вызываться мутациями различных компонентов пути. Считается, что мутации β-catenin являются наиболее распространенными изменениями при раке [3]. Было установлено, что передача сигналов Wnt/β-catenin в опухолях связана со способностью поддерживать пролиферацию клеток и сохранять стволовость. Также была показана роль Wnt/β-catenin-сигналинга в ангиогенезе, устойчивости к химиотерапии, метастазировании и метаболизме опухоли, а также в регуляции микроокружения опухоли [6]. Изменение сывороточного уровня β-catenin показано при колоректальном раке [7], остеонекрозе [5], заболеваниях печени [2]. WISP1 (CCN4), секретируемый белок семейства CCN, является нижестоящим геном-мишенью Wnt/β-catenin-сигналинга. WISP1 экспрессируется в сердце, плаценте, почках, селезенке, легких, яичниках, головном мозге и как матриклеточный белок способен модулировать митоз, остановку роста и миграцию клеток, апоптоз и адгезию. Показано, что абберантная экспрессия WISP связана с различной патологией, в том числе раком. При этом белки WISP могут проявлять как про-, так и противоонкогенные свойства [8]. Повышенная экспрессия WISP выявлена в тканях и клетках РЯ и коррелировала с плохим прогнозом [4].

IL-8 – хемотаксический белок, который секретируется несколькими типами клеток, включая неопластические [12]. Показано, что патологическая сверхэкспрессия его коррелирует у онкологических больных с неблагоприятным прогнозом, чувствительностью к химиотерапии и сохраняется на протяжении всего заболевания. При этом экспрессия рецепторов IL-8 в нейтрофилах, макрофагах и эндотелиальных клетках показывает, что аутокринная и паракринная активность IL-8 стимулирует сигнальные пути, в том числе сигналинг Wnt/β-catenin, способствующие пролиферации, ангиогенезу и миграции эндотелиальных клеток. Установлено, что молекулярные механизмы действия IL-8 способствуют канцерогенезу, развитию опухоли и метастазированию [12].

Целью исследования была оценка прогностической значимости циркулирующих молекул Wnt-сигналинга – β-catenin, WISP1 и IL-8 при распространенном РЯ.

Материалы и методы

В исследование были включено 30 пациенток (медиана возраста 60 лет), проходившие лечение в Областном клиническом онкологическом диспансере г. Ульяновска в 2020-2023 гг. Критериями включения были впервые выявленный РЯ на III-IV стадии по FIGO (асцитная форма), цитологически верифицированная серозная high-grade аденокарцинома, общее состояние по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0±2 балла, подписанное информированное согласие и ожидаемая продолжительность жизни более 2 месяцев. На первом этапе лечения пациенты получали неоадъювантную химиотерапию (ХТ) по схеме ТР (паклитаксел+цисплатин) от 2 до 4 курсов с интервалом в 3 недели. В последующем выполнялась циторедуктивная операция и адъювантная химиотерапия. Забор крови проводили до начала специфического противоопухолевого лечения. Группой сравнения была плазма соматически здоровых женщин, сравнимых по возрасту с экспериментальной группой (медиана – 56 лет). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ИМЭиФК Ульяновского государственного университета (протокол № 6 от 15.06.2020 г.). Методом ИФА в плазме оценивали уровень IL-8 (Набор А-8762, Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-Бест», Россия), бета-катенина (β-catenin) (Набор SEB021Hu Cloud-Clone Corp., КНР) и WISP1 (Набор SEG895Hu Cloud-Clone Corp., КНР).

В динамическом наблюдении на фоне и после завершения химиотерапии по схеме ТР пациенты были разделены на 2 группы: I – прогрессирование на фоне ХТ (платинорезистентная группа) и ранний рецидив; II – рецидив после 6 и более месяцев после окончания ХТ (платиночувствительная группа).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$). Исследование выполнялось проспективно, и оценивалось время без прогрессирования (ВБП) для оценки рисков раннего рецидива при распространенных формах РЯ. Анализ ВБП пациентов проводился методом регрессии Кокса и Каплана–Мейера. Для выделения категорий на основе значений, используемых в прогнозировании, определяли точку разделения (cut-point). Построение прогностической модели риска исхода злокачественного новообразования выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2. Качество прогностической модели, полученной с помощью ROC-анализа, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости (Jamovi 2.4.14).

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено значимые по сравнению с контролем изменения уровня β-catenin, WISP1 и IL-8 в плазме крови больных с распространенным РЯ (табл. 1).

При этом не установлено значимых различий между изучаемыми показателями в плазме крови пациентов с рефрактерной и чувствительной опухолями уровня β-catenin (p = 0,740); уровня WISP1 (p = 0,695) и уровня IL-8 (p = 0,449).

Анализ полученных данных позволил установить статистически значимое увеличение в плазме крови пациенток с IV стадией заболевания по сравнению с показателями пациенток с III стадией РЯ уровня β-catenin (p = 0,032), WISP1 (p = 0,007) и IL-8 (p = 0,001).

Значительный объем данных подтверждает значимость Wnt/β-catenin-сигналинга в стволовости РЯ, прогрессировании в злокачественную опухоль и устойчивости к химиотерапии. CTNNB1 (catenin-β1) с одной стороны, является основным эффектором, работающим на более низких уровнях Wnt-сигналинга. С другой – он является ключевым компонентом адгезионных соединений на основе кадгерина.

Об активации β-catenin, как на уровне гена, так и на уровне белка при неопластических процессах свидетельствуют результаты ряда исследований *in vitro*, при раке шейки матки, раке толстой кишки, РЯ, при В-клеточной лимфоме, при раке легкого. Уровень β-catenin в плазме крови оценивали при остеонекрозе. При этом повышенный уровень биомаркера коррелировал со стадиями острого некроза головки бедренной кости [5]. При определении β-catenin при патологии печени показана корреляция его уровня с параметрами некровоспалительного процесса, с фазой заболевания вирусного гепатита В, что позволяет спрогнозировать развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Сывороточная гиперэкспрессия β-catenin является, по мнению ряда авторов, потенциальным маркером обнаружения у пациентов колоректального рака (КРР). Уровень β-catenin при КРР был повышен, но не коррелировал со стадией заболевания [7].

Нами установлен повышенный уровень β-catenin в сыворотке крови пациенток с распространенным РЯ. При этом показатели на IV клинической стадии заболевания были значимо (p = 0,032) выше показателей на III стадии. Мультивариантная модель Кокса показывает возмож-

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ B-CATENIN, WISP1 И IL-8 В ПЛАЗМЕ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ, Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)

TABLE 1. PLASMA LEVELS OF B-CATENIN, WISP1 AND IL-8 IN PATIENTS WITH ADVANCED OVARIAN CANCER, Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$)

Группы Groups		**Показатели** Parameters		
		β-catenin, пг/мл/ β-catenin, pg/mL	**WISP1, пг/мл/** WISP1, pg/mL	**IL-8, пг/мл/** IL-8, pg/mL
Контроль Control n = 12		12,0 (7,85-13,80)	342,0 (302,0-378,0)	42,6 (35,5-45,5)
Рак яичников Ovarian cancer	**III стадия** stage III n = 14	17,3 (15,9-44,9) p_1 = 0,003	358,0 (320,0-445,0) p_1 = 0,283	26,7 (25,0-28,1) p_1 = 0,059
	IV стадия stage IV n = 16	19,9 (17,8-23,1) p_1 = 0,001 p_2 = 0,032	440,0 (434,0-522,0) p_1 = 0,001 p_2 = 0,007	115,0 (109,0-131,0) p_1 = 0,001 p_2 = 0,001
	Платиночувствительная группа Platinum sensitive group n = 13	17,9 (16,9-20,4) p_1 = 0,042	440,0 (348,0-483,0) p_1 = 0,021	55,9 (27,0-108,0) p_1 = 0,033
	Платинорезистентная группа Platinum-resistant group n = 17	17,7 (15,6-19,2) p_1 = 0,045	435,0 (377,0-494,0) p_1 = 0,013	109,0 (26,5-12,5) p_1 = 0,029

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров; p_2 – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями на предыдущей стадии заболевания.

Note. p_1, level of statistical significance of differences compared with similar parameters in healthy donors; p_2, the level of statistical significance of differences compared to the indicators at the previous stage of the disease.

ность оценки риска (ОР) развития IV стадии заболевания по уровню β-catenin в плазме крови (ОР 0,90 (95% ДИ 0,81-0,99, p = 0,033). Таким образом, уровень β-catenin в плазме крови может быть рассмотрен как прогностический фактор при оценке прогрессирования РЯ.

Цитозольный β-catenin является ключевым посредником между активацией сигналинга Wnt и повышением экспрессии WISP1 – секретируемого белка семейства CCN. WISP1 экспрессируется во многих органах, в том числе и в яичниках, и участвует в возникновении и развитии злокачественных новообразований различной локализации. Установлена повышенная экспрессия WISP1 в опухолевой ткани РЯ, что коррелировало с плохим прогнозом [8]. Повышенный уровень WISP1 в сыворотке крови обнаружен при раке предстательной железы [1].

Нами установлено, что уровень WISP в сыворотке крови пациенток на III клинической стадии РЯ достоверно не отличается от такового в контроле (p = 0,283). Однако при прогрессировании у пациентов на IV стадии РЯ сывороточный уровень WISP резко и значимо возрастает и превышает как контрольный (p = 0,001), так и уровень на III стадии заболевания (p = 0,007).

В унивариантном анализе логистической регрессии для дифференциальной диагностики между III и IV стадией РЯ статистическую значимость совместно демонстрировали β-catenin (ОР 0,718 95% ДИ 0,503-1,024, p = 0,047) и WISP1 плазмы крови (ОР 0,980 95% ДИ 0,968-0,993, p = 0,002). Площадь под кривой (AUC) такой модели составила 0,883, и IV стадия РЯ может быть диагностирована с 91,3% вероятностью (Spec. = 1,00, Sens. = 0,80) (рис. 1). Риск развития РЯ IV стадии возрастает при одновременно по-

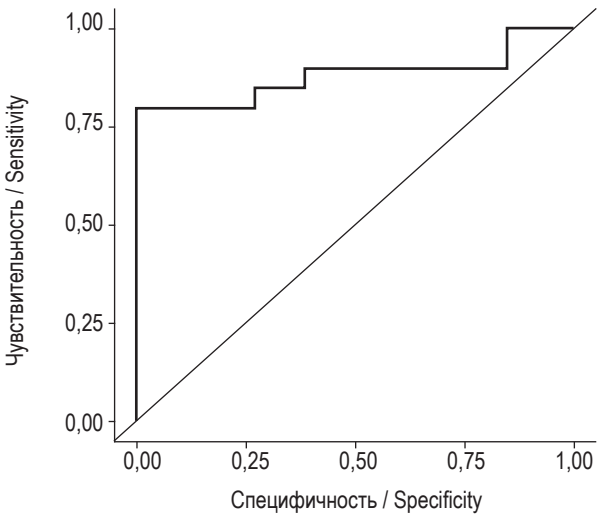

Рисунок 1. ROC-кривая для регрессионной модели дифференциальной диагностики III и IV стадии рака яичников с учетом β-catenin и WISP1 в плазме крови

Figure 1. ROC curve for the regression model of differential diagnosis of stage III and IV ovarian cancer taking into account β-catenin and WISP1 in blood plasma

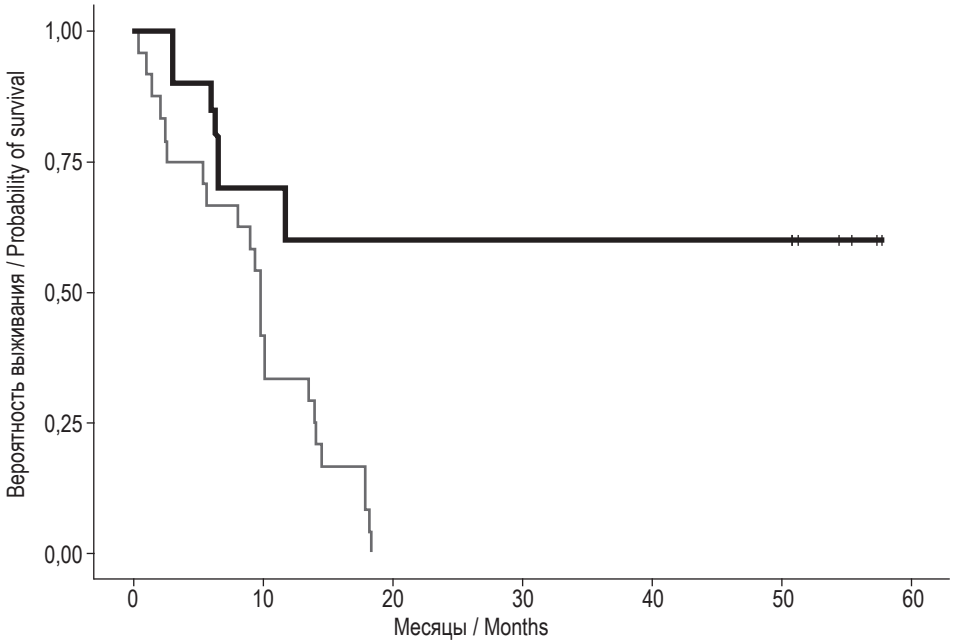

Рисунок 2. Кривая времени без прогрессирования пациентов с раком яичников в зависимости от уровня IL-8 (cut-point = 87,3 пг/мл) в плазме крови (Log-rank = 0,001)

Figure 2. Progression-free time curve of patients with ovarian cancer depending on the level of IL-8 (cut-point = 87.3 pg/mL) in blood plasma (Log-rank = 0.001)

вышенных уровнях β-catenin (более 28,1 пг/мл) и WISP1 (более 445 пг/мл) в плазме крови ($R^2 = 0,451$, $\chi^2 = 28,4$, $p = 0,001$).

Ранее было показано, что IL-8 как воспалительный хемокин способствует онкогенезу при злокачественных новообразованиях ряда локализаций. В лабораторных условиях IL-8 способствовал миграции раковых клеток, запускал программу эпителиально-мезенхимального перехода и активировал сигнальный путь Wnt/β-catenin. Также установлено, что в тканях прогрессирующего серозного РЯ уровень экспрессии IL-8 связан со стадией РЯ, его злокачественностью и метастазами в лимфатических узлах [9]. При оценке нами показателей хемокина IL-8 в сыворотке крови было установлено значимое снижение его уровня по сравнению с контролем у пациентов с III стадией РЯ ($p = 0,059$) и резкое увеличение на IV стадии РЯ как по сравнению с контролем ($p = 0,001$), так и по сравнению с уровнем IL-8 у пациентов на III стадии заболевания ($p = 0,001$).

Нами установлено, что при повышении в сыворотке крови уровня IL-8 более 87,3 пг/мл, медиана ВБП составляет 9,8 месяца (95% ДИ 8,1-14); если сывороточный уровень ниже 87,3 пг/мл, медиана ВБП составляет 13,2 месяца (95% ДИ 11,8-55) (рис. 2).

При этом при повышении уровня циркулирующего IL-8 на 1 пг/мл, отношение рисков увеличивается в 1,02 раза (1,0-1,04, $p < 0,001$).

Выводы

Установленная точка разделения уровня IL-8 для пациентов с медианой ВБП 9,8 месяца и 13,2 месяца составила 87,3 пг/мл IL-8. Уровень β-catenin в плазме крови может быть рассмотрен как прогностический фактор при оценке риска метастазирования. При этом для дифференциальной диагностики III и IV стадий РЯ статистическую значимость совместно демонстрировали β-catenin и WISP-1 плазмы крови.

Список литературы / References

1. Chang A.C., Lin L.W., Chen Y.C., Chen P.C., Liu S.C., Tai H.C., Wu H.-C., Sung S.-Y., Lin T.-H., Tang C.-H. The ADAM9/WISP-1 axis cooperates with osteoblasts to stimulate primary prostate tumor growth and metastasis // *Int. J. Biol. Sci., 2023, Vol. 19, no. 3, pp. 760-771.*

2. Duan L., Yang Q., Yang J., Hu Q., Wang B., Li P., Chen W. Identification of serum β-catenin as a biomarker in patients with HBV-related liver diseases. *J. Transl. Med., 2018, Vol. 16, no. 1, 265.* doi: 10.1186/s12967-018-1645-x.

3. Gonzalez M.E., Brophy B., Eido A., Leonetti A.E., Djomehri S.I., Augimeri G., Carruthers N.J., Cavalcante R.G., Giordano F., Andò S., Nesvizhskii A.I., Fearon E.R., Kleer C.G. CCN6 suppresses metaplastic breast carcinoma by antagonizing Wnt/β-catenin signaling to Inhibit EZH2-Driven EMT. *Cancer Res., 2024, Vol. 84, no. 19, pp. 3235-3249.*

4. Graumann J., Finkernagel F., Reinartz S., Stief T., Brödje D., Renz H., Jansen J.M., Wagner U., Worzfeld T., von Strandmann E.P., Müller R. Multi-platform affinity proteomics identify proteins linked to metastasis and immune suppression in ovarian cancer plasma. *Front. Oncol., 2019, Vol. 9, 1150.* doi: 10.3389/fonc.2019.01150.

5. Huang J., Zhou Y., Xiao W., Deng P., Wei Q., Lu W. Serum β-catenin changes vary among different stages of osteonecrosis of the femoral head: an exploratory biomarker study. *BMC Musculoskelet. Disord., 2022, Vol. 23, no. 1, 434.* doi: 10.1186/s12891-022-05399-2.

6. Kalbasi A., Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat. Rev. Immunol., 2020, Vol. 20, pp. 25-39.*

7. Li S., Huang M., Liu Q., Wang D., Wu R., Zhang X., Chen W., Duan L. Serum Expression of β-catenin is a potential detection marker in patients with colorectal cancer. *Dis. Markers, 2019, Vol. 2019, 5070524.* doi: 10.1155/2019/5070524

8. Li Y., Wang F., Liu T., Lv N., Yuan X., Li P. WISP1 induces ovarian cancer via the IGF1/αvβ3/Wnt axis. *J. Ovarian Res., 2022, Vol. 15, no. 1, 94.* doi: 10.1186/s13048-022-01016-x.

9. Liu Y., Li W., Luo J., Wu Y., Xu Y., Chen T., Zhang W., Fu F. Cysteine-rich intestinal protein 1 served as an epithelial ovarian cancer marker via promoting Wnt/β-catenin-mediated EMT and tumour metastasis. *Dis. Markers, 2021, Vol. 2021, 3566749.* doi: 10.1155/2021/3566749.

10. Matulonis U.A., Shapira-Frommer R., Santin A.D., Lisyanskaya A.S., Pignata S., Vergote I., Raspagliesi F., Sonke G.S., Birrer M., Provencher D.M., Sehouli J., Colombo N., González-Martín A., Oaknin A., Ottevanger P.B., Rudaitis V., Katchar K., Wu H., Keefe S., Ruman J., Ledermann J.A. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann. Oncol., 2019, Vol. 30, no. 7, pp. 1080-1087.*

11. Nelson W.J. The Glue that binds us: the hunt for the molecular basis for multicellularity. *Cell, 2020, Vol. 181, no. 3, pp. 495-497.*

12. Reddy S.U., Sadia F.Z., Vancura A., Vancurova I. IFNγ-Induced Bcl3, PD-L1 and IL-8 signaling in ovarian cancer: mechanisms and clinical significance. *Cancers (Basel), 2024, Vol. 16, no. 15, 2676.* doi: 10.3390/cancers16152676.

13. Teeuwssen M., Fodde R. Wnt signaling in ovarian cancer stemness, EMT, and therapy resistance. *J. Clin. Med., 2019. Vol. 8, no. 10, 1658.* doi: 10.3390/jcm8101658.

Авторы:

Абакумова Т.В. *— д.б.н., доцент, профессор кафедры физиологии и патофизиологии, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского технологического института имени С.П. Капицы ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия*

Долгова Д.Р. *— к.б.н., доцент, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, старший научный сотрудник, директор Научно-исследовательского медико-биологического центра Научно-исследовательского технологического института имени С.П. Капицы ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия*

Антонеева И.И. *— д.м.н., профессор, профессор кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; заведующая отделением онкогинекологии ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, Россия*

Authors:

Abakumova T.V., *PhD, MD (Biology), Associate Professor, Professor, S.P. Kapitsa Research Technological Institute, Department of Physiology and Pathophysiology, Senior Researcher, S. Kapitsa Research Technological Institute, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation*

Dolgova D.R., *PhD (Biology), Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Senior Researcher, Director, Research Medical and Biological Center, S. Kapitsa Research Technological Institute, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation*

Antoneeva I.I., *PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, UlSU, Head of the Department of Oncogynecology of the Regional Clinical Oncological Center, Ulyanovsk State University; Head, Department of Oncogynecology, Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russian Federation*

Мягдиева И.Р. *— младший научный сотрудник кафедры физиологии и патофизиологии, старший научный сотрудник Научно-исследовательского технологического института имени С.П. Капицы ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия*

Myagdieva I.R., *Junior Researcher, Department of Physiology and Pathophysiology, Junior Researcher, S. Kapitsa Research Technological Institute, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation*

Генинг Т.П. *— д.б.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия*

Gening T.P., *PhD, MD (Biology), Professor, Head, Department of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation*

Генинг С.О. *— к.м.н., врач-онколог ООО «Лучи Здоровье», Москва, Россия*

Gening S.O., *PhD (Medicine), Oncologist, Luchi Zdorovye LLC, Moscow, Russian Federation*

Бурханова Е.В. *— студент медицинского факультета по специальности «лечебное дело» ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия*

Burkhanova E.V., *Student, Faculty of Medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation*

Поступила 13.02.2025
Отправлена на доработку 05.03.2025
Принята к печати 01.05.2025

Received 13.02.2025
Revision received 05.03.2025
Accepted 01.05.2025